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

図一覧 2
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　MSI-High 癌に対する開発の経緯 4
1.5.3　悪性黒色腫に対する開発の経緯 5

Confidential

図一覧

頁

図 1.5-1　MSI-High 癌に対する開発経緯図 4

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）（MK-3475）は、プログラム細胞死-1（PD-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。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。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。

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想定されており、本経路は新たながん治療の標的となりうると考えられる。

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

MK-3475については、国内外で様々な悪性腫瘍を対象に臨床開発が進められている。米国においては、2014年9月に悪性黒色腫に対する迅速承認の取得後、これまでに非小細胞肺癌、頭頸部癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌、及び胃癌に対する治療薬として承認を取得している。これらに加え、Breakthrough Therapy の指定のもと、2016年9月に前治療が無効で他に適切な治療選択肢がない高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）結腸・直腸癌及び結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌に対する承認申請を行い、2017年5月に迅速承認を取得した。

また、2018年1月時点で、FDA から悪性黒色腫、非小細胞肺癌（1st line 及び2nd line）、MSI-High 結腸・直腸癌、古典的ホジキンリンパ腫、結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌、尿路上皮癌、縦隔原発 B 細胞リンパ腫、腎細胞癌、メルケル細胞癌に対して Breakthrough Therapy の指定を受けている。

EU では、2018年1月時点で、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び尿路上皮癌の治療薬として承認を取得している。

国内では20[redacted]年[redacted]月から臨床開発を開始し、2016年9月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、2016年12月に「PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2017年11月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、2017年12月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」の効能・効果にて製造販売承認を取得した。

Confidential

1.5.2　MSI-High 癌に対する開発の経緯

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

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164：164試験）は、治療歴があり切除不能な局所進行又は転移性の MSI-High 又はミスマッチ修復（MMR）欠損の結腸・直腸癌患者を対象に、MK-3475 200 mg 3週間間隔投与（Q3W）の有効性及び安全性を評価した試験［主要評価項目：奏効率（ORR）、N=61（コホート A）］である。固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版 version 1.1（RECIST 1.1）に基づく独立判定委員会（IRC）の評価による ORR は27.9%［95%信頼区間（CI）：17.1～40.8］であり、病勢コントロール率（DCR）は50.8%（95%CI：37.7～63.9）であった。RECIST 1.1に基づく IRC 評価による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、2.3ヵ月（95%CI：2.1～8.1）であった。また、6ヵ月、12ヵ月時点での PFS 率は、それぞれ42.6%及び34.3%であった。データカットオフ日時点では、全生存期間（OS）は中央値に到達していなかった。6ヵ月、12ヵ月時点での OS 率は、それぞれ86.8%及び71.7%であった。また、MK-3475は良好な安全性プロファイルを示した。なお、164試験ではコホート A の組入れ終了後に新たにコホート B を追加し、いずれのコホートも継続中である。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158：158試験）は、治療歴がある進行性固形がん患者を対象に、MK-3475 200 mg Q3W の有効性及び安全性を評価した試験［主要評価項目：ORR、N=94（結腸・直腸癌以外の MSI-High 癌患者）］である。RECIST 1.1に基づく IRC 評価による ORR は37.2%（95%CI：27.5～47.8）であり、DCR は58.5%（95%CI：47.9～68.6）であった。RECIST 1.1に基づく IRC 評価による PFS の中央値は、5.4ヵ月（95%CI：3.7～10.0）であった。また、6ヵ月、12ヵ月時点での PFS 率は、それぞれ48.1%及び34.4%であった。OS の中央値は13.4ヵ月（95%CI：10.0～未到達）であり、6ヵ月、12ヵ月時点での OS 率は、それぞれ74.9%及び55.7%であった。また、MK-3475の良好な安全性が確認された。

164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）いずれにおいても、日本人集団の有効性について全集団との一貫性が示された。また、安全性について全集団と大きな差異は認められなかった。

なお、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-177：177試験）は、未治療の MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌患者を対象に、MK-3475を投与した際の有効性及び安全性を標準化学療法と比較する試験であり、日本も参加している。

図 1.5-1 MSI-High 癌に対する開発経緯図

試験項目			内容／対象	[redacted]
臨床試験	国内及び海外	164試験	MSI-High/MMR 欠損の結腸・直腸癌（既治療）	
		158試験	結腸・直腸癌以外の MSI-High 固形がん（既治療）	
		177試験	MSI-High/MMR 欠損の結腸・直腸癌（未治療）	

Confidential

1.5.3　悪性黒色腫に対する開発の経緯

進行性固形がん患者（30例）を対象とした海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001：001試験）のパートA、A1及びA2、及び進行性悪性黒色腫患者（655例）を対象とした拡大コホート（パートB1、B2、B3及びパートD）で、検討した用法・用量［2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W及び10 mg/kg 2週間間隔投与（Q2W）］での安全性、有効性及び薬物動態を検討した。001試験では、イピリムマブ未治療又は既治療の進行性悪性黒色腫患者に対して高い奏効率（23.2%～43.9%）が認められ、MK-3475は許容可能な安全性プロファイルを示した。

イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者（540例）を対象に、MK-3475と化学療法を比較する第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002：002試験）では、主要評価項目をPFS及びOSとして実施した。なお検討したMK-3475の用法・用量は、2 mg/kg Q3W又は10 mg/kg Q3Wとした。MK-3475のPFSは、化学療法と比較して統計的に有意な延長を示した｛2 mg/kg Q3W群［ハザード比（HR）：0.57、95%CI：0.45～0.73、P<0.0001］、10 mg/kg Q3W群（HR：0.50、95%CI：0.39～0.64、P<0.0001）｝。OSについては、解析時に事前に規定したイベント数に達していなかった。また、MK-3475の安全性プロファイルは化学療法と比べて良好であった。

イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者（834例）を対象に、MK-3475とイピリムマブを比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006：006試験）を実施した。検討したMK-3475の用法・用量は、10 mg/kg Q3W又は10 mg/kg Q2Wとした。006試験では、中間解析において主要評価項目であるOS及びPFSにおいて、MK-3475のいずれの群もイピリムマブと比較して統計的に有意な延長が認められた［2回目の中間解析でのOS：10 mg/kg Q2W群（HR：0.63、95%CI：0.47～0.83、P=0.00052）、10 mg/kg Q3W群（HR：0.69、95%CI：0.52～0.90、P=0.00358）、1回目の中間解析でのPFS：10 mg/kg Q2W群（HR：0.58、95%CI：0.46～0.72、P<0.00001）、10 mg/kg Q3W群（HR：0.58、95%CI：0.47～0.72、P<0.00001）］。2回目の中間解析の結果を受け、独立データモニタリング委員会より有効性による早期中止が勧告された。また、MK-3475の安全性プロファイルはイピリムマブと比べて良好であった。

悪性黒色腫については、米国において2013年4月にFDAからBreakthrough therapyの指定を受け、2014年9月に001試験の試験成績に基づき、「イピリムマブ治療後及びBRAFV600変異を有する場合はBRAF阻害剤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。また、さらに、米国では2015年12月に一次治療としての適応拡大が承認され、効能・効果は「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」へと変更された。EUにおいても2015年7月、001試験、002試験及び006試験の試験成績に基づき、「進行性悪性黒色腫」を効能・効果として承認を取得した。MK-3475は悪性黒色腫に対して、2018年1月現在、米国、EU及び韓国を含む82の国と地域で承認されている。

国内では、20[redacted]年[redacted]月から日本人の進行性固形がん患者（10例）を対象に、MK-3475の2 mg/kg及び10 mg/kg［1サイクルのみ4週間間隔投与（Q4W）、以降はQ2W］を投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を主要な目的とした第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011：011試験）のパートAを実施した。011試験では、MK-3475は日本人患者において概して忍容で、安全性プロファイルは良好であった。また、MK-3475の薬物動態は日本人患者と非日本人患者で概して類似していた。これら

Confidential

の結果を踏まえて、2014年7月から日本人の進行性悪性黒色腫患者（42例）を対象とした後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041：041試験）を実施し、日本人患者に MK-3475の2 mg/kg Q3W を投与した際の有効性及び安全性を確認した。

日本人悪性黒色腫患者に対する承認申請のための臨床データパッケージとして、進行性悪性黒色腫患者を対象とした、3つの海外臨床試験（001試験、002試験及び006試験）及び1つの国内臨床試験（041試験）、並びに進行性固形がん患者を対象とした国内臨床試験（011試験）を評価資料とした。薬物動態は、上記の5つの臨床試験を評価資料とした。本臨床データパッケージを基に、日本国内では、2016年9月に「根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

また、日本国内で悪性黒色腫を対象とした MK-3475の臨床試験としては、切除可能な悪性黒色腫に対する術後補助療法の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-054：054試験、全体1,019例、日本人15例）、及び進行性悪性黒色腫の初回治療として MK-3475と IDO1阻害剤（INCB024360）の併用療法の国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-252：252試験、全体706例、日本人44例）がいずれも MK-3475 200 mg Q3W の用法・用量にて進行中である。

このたび、これまでに集積された MK-3475に対する、有効性、安全性及び薬物動態のデータから、悪性黒色腫に対する既承認用法・用量である2 mg/kg Q3W 投与を200 mg Q3W 投与に切り替えることが妥当であると考えられ、米国においては、悪性黒色腫に対する用法・用量を2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ切替えるための承認申請を行い、2017年5月17日に承認を取得した。また、他国においても、用法・用量の切替えを進めているところである。なお、日本国内における MK-3475の承認用法・用量は、悪性黒色腫では2 mg/kg Q3W であり、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び尿路上皮癌では200 mg Q3W である。

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） 37
1.6.2.2　外国の添付文書（原文）
1.6.2.2.1　米国添付文書（原文）
1.6.2.2.2　EU の添付文書（原文）

Confidential

表一覧

頁

表 1.6-1　海外での主な承認状況 3

Confidential

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況等

2018年9月現在、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（MK-3475）は高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）癌の治療薬として米国を含む14の国と地域で承認されている。MK-3475のMSI-High 癌に対する海外での主な承認状況を[表 1.6-1]に示す。

なお、悪性黒色腫の治療薬として、本邦、米国、EU 及び韓国を含む89の国と地域で承認されており、非小細胞肺癌の治療薬として86の国と地域、頭頸部扁平上皮癌の治療薬として59の国と地域、ホジキンリンパ腫の治療薬として71の国と地域、尿路上皮癌の治療薬として78の国と地域、PD-L1発現にかかわらず非小細胞肺癌に対する化学療法との併用での初回治療薬として59の国と地域、胃癌の治療薬として20の国と地域、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療薬として4の国と地域、子宮頸癌の治療薬として5の国と地域で承認されている（2018年9月30日現在）。

表 1.6-1　海外での主な承認状況

国名	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国	2017年5月23日	KEYTRUDA は、成人及び小児の切除不能又は転移性の MSI-High 又はミスマッチ修復欠損の癌の治療を適応とする。 ・ 前治療後に進行し、代替治療が十分期待できない固形がん ・ フッ化ピリミジン系製剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に進行した結腸・直腸癌	200 mg 3週間間隔投与

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、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌のペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用による1次治療とする［臨床試験（14.2）参照］。

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単剤投与による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の単剤投与とする。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 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。

1.4　古典的ホジキンリンパ腫

KEYTRUDA は、成人及び小児の難治性又は3レジメン以上の治療後に再発した古典的ホジキンリンパ腫の治療を適応とする［臨床試験（14.4）参照］。

Confidential

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。

1.5　原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

KEYTRUDA は、成人及び小児の難治性又は2レジメン以上の治療後に再発した原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBCL）の治療を適応とする［臨床試験（14.5）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。

使用制限：緊急の細胞減少療法を要する原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫に対して、KEYTRUDA を投与することは推奨されない。

1.6　尿路上皮癌

KEYTRUDA は、FDA が承認した診断薬により腫瘍細胞に PD-L1発現陽性［Combined Positive Score（CPS）≥10］が確認されたシスプラチン不耐容若しくは PD-L1発現状況にかかわらずプラチナ製剤併用化学療法不耐容の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌の治療を適応とする［臨床試験（14.6）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。

KEYTRUDA は、プラチナ製剤併用化学療法中若しくは治療後に進行した、又はプラチナ製剤併用化学療法による術前／術後療法から12ヵ月以内に進行した局所進行性又は転移性の尿路上皮癌の治療を適応とする［臨床試験（14.6）参照］。

1.7　MSI-High の癌

KEYTRUDA は、成人及び小児の切除不能又は転移性の MSI High 又はミスマッチ修復欠損の癌の治療を適応とする。

- 前治療後に進行し、代替治療が十分に期待できない固形がん、又は
- フッ化ピリミジン系製剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に進行した結腸・直腸癌［臨床試験（14.7）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。

使用制限：小児の MSI-High の中枢神経系癌患者における KEYTRUDA の安全性及び有効性は確立されていない。

1.8　胃癌

KEYTRUDA は、フッ化ピリミジン系製剤及びプラチナ製剤併用化学療法、並びに該当する場合は HER-2/neu 標的療法を含む治療を2レジメン以上の治療中又は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（CPS≥1）が確認された、局所進行再発

Confidential

又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌の治療を適応とする［臨床試験（14.8）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。

1.9　子宮頸癌

KEYTRUDA は、化学療法による治療中又は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（CPS ≥1）が確認された、再発又は転移性の子宮頸癌の治療を適応とする［臨床試験（14.9）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　非小細胞肺癌、尿路上皮癌、胃癌又は子宮頸癌の治療に対する患者選択

KEYTRUDA の単剤投与では、PD-L1発現の有無に基づき以下の患者を選択する。

- 転移性の非小細胞肺癌患者［臨床試験（14.2）参照］
- 転移性の尿路上皮癌［臨床試験（14.6）参照］
- 転移性の胃癌患者［臨床試験（14.8）参照］。胃癌患者において、保存検体から PD-L1発現が検出されなかった場合は、PD-L1検査のための生検検体の取得を検討すること。
- 再発又は転移性の子宮頸癌［臨床試験（14.9）参照］

非小細胞肺癌、尿路上皮癌、胃癌又は子宮頸癌での PD-L1発現の検出を目的として FDA が承認した診断薬の情報は、http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics を参照。

2.2　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、200 mg 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 200 mg 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］。

KEYTRUDA と化学療法を同日に併用投与する場合は、化学療法を投与する前に KEYTRUDA を投与すること［臨床試験（14.2）参照］。必要に応じて、ペメトレキセド及びカルボプラチン又はシスプラチンの添付文書も参照する。

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限り最長24ヵ月の投与まで、KEYTRUDA 200 mg 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］。

Confidential

2.5　古典的ホジキンリンパ腫に対する推奨用量

成人では、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 200 mg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.4）参照］。

小児では、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 2 mg/kg（最大で200 mg）を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する。

2.6　原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する推奨用量

成人では、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 200 mg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.5）参照］。

小児では、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 2 mg/kg（最大で200 mg）を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する。

2.7　尿路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限り最長24ヵ月の投与まで、KEYTRUDA 200 mg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.6）参照］。

2.8　MSI-High 癌に対する推奨用量

成人では、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 200 mg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.7）参照］。

小児では、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 2 mg/kg（最大で200 mg）を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する。

2.9　胃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 200 mg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.8）参照］。

2.10　子宮頸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 200 mg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する［臨床試験（14.9）参照］。

2.11　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 4の血液毒性（古典的ホジキンリンパ腫又は原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の場合）

Confidential

- Grade 2の腎炎［警告及び使用上の注意（5.5）参照］
- Grade 3（重度）の皮膚反応、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）の疑い［警告及び使用上の注意（5.6）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 Grade 2又は3の投与に関連した副作用については、事象の重症度及び種類に基づく［警告及び使用上の注意（5.7）参照］

副作用が Grade 1以下に回復した場合、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。

- 生命を脅かす副作用（ホルモン補充療法で管理された内分泌障害又は古典的ホジキンリンパ腫又は原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者に発現した血液毒性を除く）
- 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］
- Grade 4の重度の皮膚反応、確定したスティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症［警告及び使用上の注意（5.6）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の心筋炎、脳炎又はギラン・バレー症候群［警告及び使用上の注意（5.7）参照］
- Grade 3又は4の Infusion reaction［警告及び使用上の注意（5.8）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 1以下に回復しない持続性の Grade 2又は3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）
- 重度又は Grade 3の投与に関連した副作用が再発した場合［警告及び使用上の注意（5.7）参照］

2.12　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そって 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。

Confidential

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の濃度となるようにする。
- 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

注射用凍結乾燥粉末製剤50 mg／バイアル

注射用溶液（澄明から乳白色、無色から微黄色）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

Confidential

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（2.11）及び副作用（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（2.11）及び副作用（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。

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（2.11）及び副作用（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

Confidential

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（2.11）及び副作用（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（2.11）及び副作用（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

Confidential

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（2.11）及び副作用（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（2.11）及び副作用（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。KEYNOTE-189試験において、KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用投与を受けた405例中1.7%に腎炎が発現した。このうち、Grade 3は1%、Grade 4は0.5%であった。腎炎発現までの期間の中央値は3.2ヵ月（範囲：16日～11.1ヵ月）であり、罹患期間の範囲は1.6ヵ月～16.8+ヵ月であった。腎炎がみられた7例中6例（86%）は、全身性副腎皮質ホルモン剤が投与され、6例すべてに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3日（範囲：1～17日）］し、その後用量を漸減した。腎炎による投与中止は5例（1.2%）であった。腎炎が発現した患者7例中2例（29%）は回復した。

5.6　免疫関連の皮膚の副作用

KEYTRUDA は、免疫関連の発疹［スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症（死亡に至ることもある）を含む］、剥脱性皮膚炎、水疱性類天疱瘡を引き起こす可能性がある。重度の皮膚の副作用が疑われる場合は、患者を注意深くモニタリングし、他の原因を排除するよう努めること。副作用の程度に基づき、KEYTRUDA を休薬又は中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症の徴候又は症

Confidential

状が発現した場合は、本剤の投与を休薬し、専門のケアを実施するために専門医による診断及び治療を患者に勧めること。スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症の診断が確定した場合は、本剤の投与を中止する［用法・用量（2.11）参照］。

5.7　その他の免疫関連の副作用

KEYTRUDA の投与を受けた患者では、いずれの器官系又は組織においても重度又は死亡に至る免疫関連の副作用が発現する可能性がある。この免疫関連の副作用は、通常は PD-1又は PD-L1 阻害剤の投与中に発現するが、投与の中止後に発現する可能性もある。

免疫関連の副作用が疑われる場合、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以下に回復した場合、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する。これまでの臨床試験における免疫関連の副作用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、免疫関連の副作用が 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の免疫関連の副作用の再発又は生命を脅かす免疫関連の副作用が発現した場合には、本剤を中止すること［用法・用量（2.11）及び副作用（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副作用が発現した［関節炎（1.5%）、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、サルコイドーシス及び脳炎］。また、古典的ホジキンリンパ腫を含む他の臨床試験及び市販後の使用において、脊髄炎及び心筋炎が報告されている。

市販後の使用において、KEYTRUDA の投与を受けた患者で固形臓器移植後拒絶反応が報告されている。KEYTRUDA の投与は、固形臓器移植レシピエントにおいて、移植後拒絶反応のリスクを増加させる可能性がある。これらの患者については、KEYTRUDA のリスク／ベネフィットバランス（移植後拒絶反応の可能性）を十分に考慮してから投与を行うこと。

5.8　Infusion reaction

KEYTRUDA は、重度及び生命を脅かす Infusion reaction（過敏症及びアナフィラキシーを含む）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（2.11）参照］。

5.9　同種造血幹細胞移植に伴う合併症

<u>KEYTRUDA 投与後の同種造血幹細胞移植</u>

KEYTRUDA の投与後に同種造血幹細胞移植（HSCT）を受けた患者で、死亡に至る事象を含む免疫関連の合併症が発現した。すべての臨床試験について、KEYTRUDA の投与後に同種造血幹細胞移植を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者23例中6例（26%）に移植片対宿主病（GVHD）が

Confidential

発現し（うち1例の患者が死亡した）、2例（9%）に強度減弱前処置後の重度の肝中心静脈閉塞症（VOD）が発現した（うち1例の患者が死亡した）。移植前に PD-1抗体の投与を受けたリンパ腫患者でも、同種造血幹細胞移植後に死亡に至った超急性移植片対宿主病の発現が報告されている。これらの合併症は、PD-1抗体の投与と同種造血幹細胞移植の間に介入治療した場合でも発現する可能性がある。超急性移植片対宿主病、重度（Grade 3-4）の急性移植片対宿主病、ステロイドを必要とする発熱性症候群、肝中心静脈閉塞症、及びその他の免疫関連の有害事などの移植関連の合併症について、患者を注意深く観察し、迅速な治療介入を行うこと。

KEYTRUDA 投与前の同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植歴のある患者で、KEYTRUDA 投与後に死亡に至る事象を含む急性の移植片対宿主病が報告された。移植後に移植片対宿主病を発現した患者において、KEYTRUDA の投与後に移植片対宿主病のリスクが増加する可能性がある。同種造血幹細胞移植歴のある患者については、KEYTRUDA のベネフィットとリスク（移植片対宿主病の可能性）を考慮すること。

5.10　多発性骨髄腫患者に対してサリドマイドアナログ及びデキサメタゾンに KEYTRUDA を追加投与した際の死亡の増加

多発性骨髄腫（PD-1又は PD-L1阻害剤の適応ではない）の患者を対象とした2つの無作為化試験において、サリドマイドアナログ及びデキサメタゾンに KEYTRUDA を追加投与した際に、死亡の増加が認められた。管理された臨床試験以外で、多発性骨髄腫の患者にサリドマイドアナログ及びデキサメタゾンと PD-1又は PD-L1阻害剤を併用投与することは推奨されない。

5.11　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ヵ月間は有効な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］。

6　副作用

以下の副作用については、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］
- 免疫関連の皮膚の副作用［警告及び使用上の注意（5.6）参照］
- その他の免疫関連の副作用［警告及び使用上の注意（5.7）参照］

Confidential

- Infusion reaction［警告及び使用上の注意（5.8）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 の単剤投与を受けた患者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（KEYNOTE-002、006及び010試験）、悪性黒色腫患者655例及び非小細胞肺癌患者550例を組み入れた単群試験（KEYNOTE-001試験）が含まれる。さらに、KEYTRUDA の単剤投与を受けた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（KEYNOTE-012試験）及び古典的ホジキンリンパ腫患者241例を組み入れた2つの非無作為化、非盲検試験（KEYNOTE-013及び087試験）、KEYTRUDA と化学療法との併用投与を受けた非扁平上皮非小細胞肺癌患者405例を組み入れた無作為化、実薬対照の臨床試験（KEYNOTE-189試験）並びに市販後の使用経験が含まれる。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、非小細胞肺癌患者1087例及び尿路上皮癌患者542例に KEYTRUDA を投与した5つの無作為化、実薬対照の臨床試験（KEYNOTE-002、006、010、045及び189試験）及び頭頸部扁平上皮癌患者192例、古典的ホジキンリンパ腫患者210例、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者53例、尿路上皮癌患者370例、胃癌患者259例及び子宮頸癌患者98例に KEYTRUDA を投与した6つの非無作為化、非盲検試験（KEYNOTE-012、087、170、052、059及び158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>

<u>イピリムマブ未治療の悪性黒色腫</u>

KEYNOTE-006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。KEYNOTE-006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。

KEYNOTE-006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が認められた有害事象及び臨床検査値異常を示す。

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
（KEYNOTE-006 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 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
§ 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。

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、

Confidential

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
（KEYNOTE-006 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 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

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。

<u>イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫</u>

KEYNOTE-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。KEYNOTE-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、又は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%、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

Confidential

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。

KEYNOTE-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（KEYNOTE-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 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‖ 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。

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。

Confidential

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（KEYNOTE-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 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

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、貧血（All Grades : 44%、Grade 3-4 : 10%）及びリンパ球減少症（All Grades : 40%、Grade 3-4 : 9%）であった。

非小細胞肺癌

未治療で転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌（ペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用）

KEYNOTE-189試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化（2 : 1）、実薬対照の臨床試験であり、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、未治療で転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象に、KEYTRUDA とペメトレキセド及び治験担当医師が選択したプラチナ製剤化学療法（カルボプラチン又はシスプラチン）を投与した際の安全性を評価した。計607例が、KEYTRUDA 200 mg とペメトレキセド及びプラチナ製剤を3週間間隔で4コース併用投与後に KEYTRUDA とペメトレキセドとの併用投与（405例）又はプラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤を3週間間隔で4コース併用投与後にプラセボとペメトレキセドとの併用投与（202例）を受けた。治験薬初回投与前2年以内に全身療法を必要とした自己免疫疾患を有する患者、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30Gy 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［臨床試験（14.2）参照］。

KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与の投与期間の中央値は、7.2ヵ月（範囲：1日～20.1ヵ月）であった。6ヵ月以上 KEYTRUDA の投与を受けた患者の割合は60%であった。カルボプラチンの投与を受けた患者の割合は72%であった。試験集団の背景因子は、年齢の中央値が64歳（範囲：34～84歳）、65歳以上が49%、男性の割合が59%、白人が94%、アジア人が3%、ベースライン時に脳転移の既往を有していた患者が18%であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の20%が有害事象により投与を中止した。高頻度に認められ

Confidential

た投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（3%）及び急性腎障害（2%）であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の53%が有害事象により投与を休薬し、高頻度（2%以上）に認められた休薬に至った有害事象又は臨床検査値異常は、好中球減少症（13%）、無力症／疲労（7%）、貧血（7%）、血小板減少症（5%）、下痢（4%）、肺炎（4%）、血中クレアチニン増加（3%）、呼吸困難（2%）、発熱性好中球減少症（2%）、上気道感染（2%）、ALT 増加（2%）及び発熱（2%）であった。

[表 5]に、KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合が20%以上であった有害事象を示す。

表 5　有害事象

非扁平上皮非小細胞肺癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-189 試験）

	KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用（405例）		プラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用（202例）	
有害事象	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
胃腸障害				
悪心	56	3.5	52	3.5
便秘	35	1.0	32	0.5
下痢	31	5	21	3.0
嘔吐	24	3.7	23	3.0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労†	56	12	58	6
発熱	20	0.2	15	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	28	1.5	30	0.5
皮膚および皮下組織障害				
発疹‡	25	2.0	17	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	21	0	28	0
呼吸困難	21	3.7	26	5

* Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。
† 無力症及び疲労を含む。
‡ 性器発疹、発疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び膿疱性皮疹を含む。

[表 6]に、KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合が20%以上であったベースラインから悪化した臨床検査値異常を示す。

Confidential

表 6　　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
非扁平上皮非小細胞肺癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-189 試験）

	KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用		プラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用	
臨床検査*	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	63	9	60	7
ALT 増加	47	3.8	42	2.6
AST 増加	47	2.8	40	1.0
低アルブミン血症	39	2.8	39	1.1
クレアチニン増加	37	4.2	25	1.0
低ナトリウム血症	32	7	23	6
低リン酸血症	30	10	28	14
アルカリホスファターゼ増加	26	1.8	29	2.1
低カルシウム血症	24	2.8	17	0.5
高カリウム血症	24	2.8	19	3.1
低カリウム血症	21	5	20	5
血液				
貧血	85	17	81	18
リンパ球減少症	64	22	64	25
好中球減少症	48	20	41	19
血小板減少症	30	12	29	8

* 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 とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用群：381～401例、プラセボとペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用群：184例～197例。
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

既治療の非小細胞肺癌

KEYNOTE-010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/m^2 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30Gy 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。

KEYNOTE-010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

Confidential

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%）、食欲減退（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 7]に示す。

表 7　有害事象*

非小細胞肺癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-010 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/m² 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	1.5	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。

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 8]に KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合が20%以上であったベースラインから悪化した臨床検査値異常を示す。

Confidential

表 8　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（KEYNOTE-010 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/m² 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>

KEYNOTE-012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。KEYNOTE-012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（10 mg/kg を2週間間隔又は200 mg 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］。

<u>古典的ホジキンリンパ腫</u>

KEYNOTE-087試験において、古典的ホジキンリンパ腫患者210例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は8.4ヵ月（範囲：1日～15.2ヵ月）であった［臨床試験（14.4）参照］。患者の5%が有害事

Confidential

象により投与を中止し、患者の26%が有害事象により KEYTRUDA を休薬した。患者の15%に副腎皮質ホルモン剤による全身療法を必要とした有害事象が発現した。患者の16%が重篤な有害事象を発現した。高頻度に認められた（1%以上）重篤な有害事象は、肺炎、肺臓炎、発熱、呼吸困難、移植片対宿主病及び帯状疱疹であった。2例の患者が疾患進行以外の理由（1例が同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病及び1例が敗血症性ショック）で死亡した。

[表 9]に発現割合が10%以上であった有害事象を示す。

表 9　有害事象

古典的ホジキンリンパ腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-087 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（210例）	
有害事象	All Grades* (%)	Grade 3 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労†	26	1.0
発熱	24	1.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽‡	24	0.5
呼吸困難§	11	1.0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛¶	21	1.0
関節痛	10	0.5
胃腸障害		
下痢#	20	1.4
嘔吐	15	0
悪心	13	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹Þ	20	0.5
そう痒症	11	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	14	0.5
感染症および寄生虫症		
上気道感染	13	0
神経系障害		
頭痛	11	0.5
末梢性ニューロパチーβ	10	0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†疲労及び無力症を含む。
‡咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
§呼吸困難、労作性呼吸困難及び喘鳴を含む。
¶背部痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感及び頚部痛を含む。
#下痢、胃腸炎、大腸炎及び腸炎を含む。
Þ発疹、斑状丘疹状皮疹、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎及び乾癬様皮膚炎を含む。
β末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、錯感覚、異常感覚及び多発ニューロパチーを含む。

KEYNOTE-087試験において、患者の10%未満で認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、Infusion reactions（9%）、甲状腺機能亢進症（3%）、肺臓炎（3%）、ぶどう膜炎及び筋炎（それぞれ1%）、並びに脊髄炎及び心筋炎（それぞれ0.5%）であった。

Confidential

表 10　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者で発現割合 15%以上
（KEYNOTE-087 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与	
臨床検査*	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学		
高トランスアミナーゼ血症‡	34	2
アルカリホスファターゼ増加	17	0
クレアチニン増加	15	0.5
血液		
貧血	30	6
血小板減少症	27	4
好中球減少症	24	7

*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：208～209例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡AST 又は ALT 増加を含む。

KEYNOTE-087試験において、患者の15%未満で高ビリルビン血症（All Grade : 10%、Grade 3-4 : 2.4%）が発現した。

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

KEYNOTE-170試験では、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者53例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は3.5ヵ月（範囲：1日～22.8ヵ月）であった［臨床試験（14.5）参照］。患者の8%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止し、患者の15%が KEYTRUDA の投与を休薬した。患者の25%に副腎皮質ホルモン剤による全身療法を必要とした有害事象が発現した。患者の26%が重篤な有害事象を発現し、報告された重篤な有害事象は不整脈（4%）、心タンポナーデ（2%）、心筋梗塞（2%）、心嚢液貯留（2%）及び心膜炎（2%）であった。6例（11%）の患者が、投与開始後30日以内に死亡した。

[表 11]に発現割合が10%以上であった有害事象を示す。また、[表 12]に発現割合が15%以上であった臨床検査値異常を示す。

Confidential

表 11　有害事象

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-170 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（53例）	
有害事象	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛†	30	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染‡	28	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	28	0
疲労§	23	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽¶	26	2
呼吸困難	21	11
胃腸障害		
下痢#	13	2
腹痛Þ	13	0
悪心	11	0
心臓障害		
不整脈β	11	4
神経系障害		
頭痛	11	0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†関節痛、背部痛、筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、骨痛、頚部痛及び非心臓性胸痛を含む。
‡上咽頭炎、咽頭炎、鼻漏、鼻炎、副鼻腔炎及び上気道感染を含む。
§疲労及び無力症を含む。
¶アレルギー性咳嗽、咳嗽及び湿性咳嗽を含む。
#下痢及び胃腸炎を含む。
Þ腹痛及び上腹部痛を含む。
β心房細動、洞性頻脈、上室性頻脈及び頻脈を含む。

KEYNOTE-170試験において、患者の10%未満で認められたその他の臨床的に重要な有害事象は、甲状腺機能低下症（8%）、甲状腺機能亢進症及び心膜炎（それぞれ4%）、甲状腺炎、心嚢液貯留、肺臓炎、関節炎及び急性腎障害（それぞれ2%）であった。

Confidential

表 12　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫患者で発現割合 15%以上
（KEYNOTE-158 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与	
臨床検査*	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学		
高血糖	38	4
低リン酸血症	29	10
高トランスアミナーゼ血症‡	27	4
低血糖	19	0
アルカリホスファターゼ増加	17	0
クレアチニン増加	17	0
低カルシウム血症	15	4
低カリウム血症	15	4
血液		
貧血	47	0
白血球減少症	35	9
リンパ球減少症	32	18
好中球減少症	30	11

*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：44～48例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡AST 又は ALT 増加を含む。

尿路上皮癌

シスプラチン不耐容の尿路上皮癌

KEYNOTE-052試験は、シスプラチン併用化学療法に不耐容であった局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者370例を組み入れ、KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価する単群デザインの臨床試験であった。自己免疫疾患を有する患者、又は全身性の副腎皮質ホルモン剤若しくは他の免疫抑制薬による治療を必要とした患者は除外した。患者は（画像又は臨床的に確認された）疾患進行又は許容できない副作用が発現するまで、KEYTRUDA を200 mg 3週間間隔で投与された。KEYTRUDA の投与期間の中央値は2.8ヵ月（範囲：1日～15.8ヵ月）であった。

高頻度に認められた（患者の20%以上）有害事象は、疲労、筋骨格痛、食欲減退、便秘、発疹及び下痢であった。患者の11%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。18例（5%）が疾患進行以外の理由で死亡した。KEYTRUDA の投与を受けた5例（1.4%）が死亡に至った敗血症を発現し、3例（0.8%）が死亡に至った肺炎を発現した。患者の22%が有害事象により KEYTRUDA を休薬した。高頻度に認められた（1%以上）有害事象は、肝酵素増加、下痢、尿路感染、急性腎障害、疲労、関節痛及び肺炎であった。患者の42%が重篤な有害事象を発現した。高頻度に認められた（2%以上）重篤な有害事象は、尿路感染、血尿、急性腎障害、肺炎及び尿路性敗血症であった。

患者の8%にグルココルチコイドによる全身療法を必要とした免疫関連の有害事象、患者の8%

Confidential

にホルモン補充療法を必要とした免疫関連の有害事象が発現した。患者の5%が40 mg 以上のステロイド投与（プレドニゾン経口換算）を1回以上必要とした。

[表 13]に発現割合が10%以上であった有害事象を示す。

Confidential

表 13　有害事象

尿路上皮癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-052 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（370例）	
有害事象	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
全有害事象	96	49
血液およびリンパ系障害		
貧血	17	7
胃腸障害		
便秘	21	1.1
下痢†	20	2.4
悪心	18	1.1
腹痛‡	18	2.7
肝機能検査数値の増加§	13	3.5
嘔吐	12	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労¶	38	6
発熱	11	0.5
体重減少	10	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	19	9
代謝および栄養障害		
食欲減退	22	1.6
低ナトリウム血症	10	4.1
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛#	24	4.9
関節痛	10	1.1
腎および尿路障害		
血中クレアチニン増加	11	1.1
血尿	13	3.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	14	0
呼吸困難	11	0.5
皮膚および皮下組織障害		
発疹 Þ	21	0.5
そう痒症	19	0.3
末梢性浮腫	14	1.1

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†下痢、大腸炎、腸炎、胃腸炎及び排便回数増加を含む。
‡腹痛、骨盤痛、側腹部痛、下腹部痛、腫瘍疼痛、膀胱痛、肝臓痛、恥骨上痛、腹部不快感及び上腹部痛を含む。
§自己免疫性肝炎、肝炎、中毒性肝炎、肝損傷、トランスアミナーゼ上昇、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、ALT 増加、AST 増加、肝酵素増加及び肝機能検査値の増加を含む。
¶疲労及び無力症を含む。
#背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、頚部痛、四肢痛及び脊椎痛を含む。
Þ皮膚炎、水疱性皮膚炎、湿疹、紅斑、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚反応、ざ瘡様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び全身性皮疹を含む。

<u>既治療の尿路上皮癌</u>

KEYNOTE-045試験では、プラチナ製剤併用化学療法後に進行又は再発した局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者を対象に KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した。KEYNOTE-045試験は、多施設、非盲検、無作為化（1 : 1）、実薬対照の臨床試験であり、患者は KEYTRUDA を200 mg 3週間間隔投与（266例）又は治験担当医師が選択した化学療法［255例（パクリタキセルが84例、

Confidential

ドセタキセルが84例及び vinflunine が87例)］の投与を受けた［臨床試験（14.6）参照］。自己免疫疾患を有する患者又は全身性の副腎皮質ホルモン剤若しくは他の免疫抑制薬による治療を必要とした患者は除外した。投与期間の中央値は、KEYTRUDA の投与を受けた患者で3.5ヵ月（範囲：1日～20ヵ月）及び化学療法の投与を受けた患者で1.5ヵ月（範囲：1日～14ヵ月）であった。

患者の8%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投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（1.9%）であった。患者の20%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）有害事象は、尿路感染（1.5%）、下痢（1.5%）及び大腸炎（1.1%）であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者で高頻度に認められた（20%以上）有害事象は、疲労、筋骨格痛、そう痒症、食欲減退、悪心及び発疹であった。KEYTRUDA の投与を受けた患者の39%が重篤な有害事象を発現した。KEYTRUDA の投与を受けた患者で高頻度に認められた（2%以上）重篤な有害事象は、尿路感染、肺炎、貧血、及び肺臓炎であった。

[表 14]に発現割合が10%以上であった有害事象を示す。また、[表 15]に発現割合が20%以上であった臨床検査値異常を示す。

Confidential

表 14　有害事象

尿路上皮癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-045 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（266例）		化学療法* （255例）	
有害事象	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
胃腸障害				
悪心	21	1.1	29	1.6
便秘	19	1.1	32	3.1
下痢‡	18	2.3	19	1.6
嘔吐	15	0.4	13	0.4
腹痛	13	1.1	13	2.7
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労§	38	4.5	56	11
発熱	14	0.8	13	1.2
感染症および寄生虫症				
尿路感染	15	4.9	14	4.3
代謝および栄養障害				
食欲減退	21	3.8	21	1.2
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛¶	32	3.0	27	2.0
腎および尿路障害				
血尿#	12	2.3	8	1.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽 Þ	15	0.4	9	0
呼吸困難 ß	14	1.9	12	1.2
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	23	0	6	0.4
発疹 à	20	0.4	13	0.4

*化学療法：パクリタキセル、ドセタキセル又は vinflunine
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡下痢、胃腸炎、大腸炎及び腸炎を含む。
§無力症、疲労、倦怠感及び嗜眠を含む。
¶背部痛、筋肉痛、骨痛、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感及び頚部痛を含む。
#尿中血陽性、血尿、着色尿を含む。
Þ 咳嗽、湿性咳嗽を含む。
ß 呼吸困難、労作性呼吸困難及び喘鳴を含む。
à 斑状丘疹状皮疹、性器発疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑、薬疹、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、接触皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、脂漏性角化症及び苔癬様角化症を含む。

Confidential

表 15　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
尿路上皮癌患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-045 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 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	52	8	60	7
ヘモグロビン減少	52	13	68	18
リンパ球減少	45	15	53	25
アルブミン減少	43	1.7	50	3.8
ナトリウム減少	37	9	47	13
アルカリホスファターゼ増加	37	7	33	4.9
クレアチニン増加	35	4.4	28	2.9
血中リン減少	29	8	34	14
AST 増加	28	4.1	20	2.5
カリウム増加	28	0.8	27	6
カルシウム減少	26	1.6	34	2.1

*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 併用群：240例～248例、化学療法群：238例～244例。血中リン減少については、KEYTRUDA 群：232例、化学療法群：222例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

胃癌

KEYNOTE-059試験において、胃癌患者259例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は2.1ヵ月（範囲：1日～21.4ヵ月）であった。自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制剤治療を必要とする患者又は身体所見により腹水の臨床的所見が認められた患者は不適格とされた。

胃癌患者に発現した有害事象は、悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の有害事象と同様であった。

子宮頸癌

KEYNOTE-158試験のコホート E では、子宮頸癌患者98例の KEYTRUDA の投与期間の中央値は2.9ヵ月（範囲：1日～22.1ヵ月）であった。自己免疫疾患を有する患者又は免疫抑制剤治療を必要とする患者は不適格とされた。

患者の8%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。患者の39%が重篤な有害事象を発現した。高頻度に認められた重篤な有害事象は、貧血（7%）、瘻孔（4.1%）、出血（4.1%）及び感染［(4.1%）尿路感染は除く］であった。

[表 16]に発現割合が10%以上であった有害事象を示す。

Confidential

表 16　有害事象
子宮頸癌患者で発現割合 10%以上（KEYNOTE-158 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与（98例）	
有害事象	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労†	43	5
疼痛‡	22	2.0
発熱	19	1.0
末梢性浮腫§	15	2.0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛¶	27	5
胃腸障害		
下痢#	23	2.0
腹痛Þ	22	3.1
悪心	19	0
嘔吐	19	1.0
便秘	14	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	21	0
血管障害		
出血ß	19	5
感染症および寄生虫症		
尿路感染à	18	6
感染（尿路感染以外）è	16	4.1
皮膚および皮下組織障害		
発疹ð	17	2.0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	11	0
神経系障害		
頭痛	11	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	10	1.0

*Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
†無力症、疲労、嗜眠及び倦怠感を含む。
‡乳房痛、癌疼痛、異常感覚、排尿困難、耳痛、歯肉痛、鼡径部痛、リンパ節痛、口腔咽頭痛、疼痛、皮膚疼痛、骨盤痛、神経根痛、ストーマ部疼痛及び歯痛を含む。
§末梢性浮腫及び末梢腫脹を含む。
¶関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、筋炎、頚部痛、非心臓性胸痛及び四肢痛を含む。
#大腸炎、下痢及び胃腸炎を含む。
Þ腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛及び上腹部痛を含む。
ß鼻出血、血尿、喀血、不正子宮出血、直腸出血、子宮出血及び腟出血を含む。
à細菌性腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、細菌性尿路感染、シュードモナス性尿路感染及び尿路性敗血症を含む。
è蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、医療機器関連感染、蓄膿、丹毒、ヘルペスウイルス感染、感染性新生物、感染、インフルエンザ、下気道うっ血、肺感染、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、骨髄炎、シュードモナス感染、気道感染、歯膿瘍、上気道感染、子宮膿瘍及び外陰部腟カンジダ症を含む。
ð皮膚炎、薬疹、湿疹、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹を含む。

[表 17]に発現割合が20%以上であった臨床検査値異常を示す。

Confidential

表 17　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた子宮頸癌患者で発現割合 20%以上
（KEYNOTE-158 試験）

	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与	
臨床検査*	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学		
低アルブミン血症	44	5
アルカリホスファターゼ増加	42	2.6
低ナトリウム血症	38	13
高血糖	38	1.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34	3.9
クレアチニン増加	32	5
低カルシウム血症	27	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21	3.9
低カリウム血症	20	6
血液		
貧血	54	24
リンパ球数減少	47	9

*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：76～79例。
†Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

10%以上に認められたその他の臨床検査値異常は、低リン酸血症（All Grades：19%、Grade 3-4：6%）、国際標準比増加（All Grades：19%、Grade 3-4：0%）、高カルシウム血症（All Grades：14%、Grade 3-4：2.6%）、血小板数減少（All Grades：14%、Grade 3-4：1.3%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（All Grades：14%、Grade 3-4：0%）、低血糖（All Grades：13%、Grade 3-4：1.3%）、白血球数減少（All Grades：13%、Grade 3-4：2.6%）及び高カリウム血症（All Grades：13%、Grade 3-4：1.3%）であった。

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。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。

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27例（2.1%）で本剤

Confidential

の投与による抗薬物抗体陽性が認められ、そのうち6例（0.5%）が本剤に対する中和抗体を有していた。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。

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。

Confidential

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（5.11）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ヵ月間は有効な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

小児患者における KEYTRUDA の使用経験は限られている。臨床試験では、40例（2～11歳が16例及び12～18歳が24例）の進行性悪性黒色腫、リンパ腫、若しくは PD-L1発現陽性の進行性、再発性又は難治の固形がん小児患者が KEYTRUDA（2 mg/kg の3週間間隔）の投与を受けた。KEYTRUDA の投与回数の中央値は3回（範囲：1～17回）で、34例（85%）は KEYTRUDA の投与回数が2回以上であった。同じ用法・用量（2 mg/kg の3週間間隔）を小児患者に投与した場合の本剤の濃度は、成人患者に投与した場合と同程度であった。

これらの小児患者における安全性プロファイルは、本剤の投与を受けた成人患者でみられたものと同様であった。65歳未満の成人患者と比較して、小児患者においてより高頻度（15%以上の差）で発現した有害事象は、疲労（45%）、嘔吐（38%）、腹痛（28%）、高トランスアミナーゼ血症（28%）及び低ナトリウム血症（18%）であった。

小児の古典的ホジキンリンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫又は MSI-High 癌患者における有効性は、それぞれ成人の対象集団から得られた結果から外挿された［臨床試験（14.4、14.5又は14.7）参照］。

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、古典的ホジキンリンパ腫患者及び尿路上皮癌患者3991例のうち、65歳以上の患者の割合は46%であり、75歳以上の患者の割合は16%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。なお、剤形としては注射用溶液製剤100 mg/4 mL バイアルの他に、注射用凍結乾燥粉末製剤50 mg／バイアルもあるが、概要については各項目の内容が重複するため、今後汎用される注射用溶液製剤についてのみ記載した。

販売名／販売会社名

KEYTRUDA/Merck Sharp & Dohme Limited

2　剤形・含量

注射用溶液製剤100 mg/4 mL 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 の単剤投与は、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成人患者の1次治療を適応とする。

KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法の併用投与は、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者の1次治療を適応とする。

KEYTRUDA の単剤投与は、腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（TPS≥1%）が確認された局所進行又は転移性の非小細胞肺癌を有し、化学療法による治療歴が1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 の投与前に分子標的薬の投与を受けた患者とする。

KEYTRUDA の単剤投与は、自家造血幹細胞移植（ASCT）無効かつブレンツキシマブ ベドチン（BV）無効、又は自家造血幹細胞移植非適応かつブレンツキシマブ ベドチン無効な再発又は難治性古典的ホジキンリンパ腫を有する成人患者への治療を適応とする。

KEYTRUDA の単剤投与は、プラチナ製剤併用化学療法後の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌を有する成人患者への治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

KEYTRUDA の単剤投与は、腫瘍細胞に PD-L1発現陽性［Combined Positive Score（CPS）≥10］が確認されたシスプラチン不耐容の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌を有する成人患者への治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

KEYTRUDA の単剤投与は、腫瘍細胞に PD-L1高発現（TPS≥50%）が確認され、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た再発又は転移性の頭頸部扁平上皮

Confidential

癌を有する成人患者への治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

4.2　用法・用量

非小細胞肺癌、尿路上皮癌又は頭頸部扁平上皮癌患者に対する PD-L1発現解析

頭頸部扁平上皮癌患者では、腫瘍細胞の PD-L1発現検査が推奨される。腫瘍細胞に PD-L1高発現が確認された非扁平上皮非小細胞肺癌患者では、KEYTRUDA 単剤投与に対する KEYTRUDA 併用投与の有害事象のリスクを考慮し、個々の症例の状況に応じて併用投与のベネフィット／リスクバランスを評価すること［効能・効果（4.1）、警告及び使用上の注意（4.4）、副作用（4.8）及び薬力学的特性（5.1）参照］。

治療を受ける未治療の尿路上皮癌又は頭頸部扁平上皮癌患者は、検査により PD-L1発現陽性が確認された患者から選択する［薬力学的特性（5.1）参照］。

用法用量

推奨用量は、200 mg を30分間かけて3週間間隔で点滴静注する。

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 18　推奨される KEYTRUDA の投与の変更

免疫関連の副作用	重症度	投与の変更
肺臓炎	Grade 2の肺臓炎	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	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	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	Grade 4の大腸炎又は Grade 3の大腸炎の再発	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	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	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以上の高血糖（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	Grade 1以下に回復するまで休薬† Grade 2以下に回復した 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）	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	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
皮膚反応	Grade 3の皮膚反応、又はスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	Grade 4の皮膚反応、又はスティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症が確定した場合	中止
その他の免疫関連の副作用	重症度又は副作用の種類に基づく（Grade 2又は Grade 3） Grade 3又は4の心筋炎 Grade 3又は4の脳炎 Grade 3又は4のギラン・バレー症候群 Grade 4の免疫関連の副作用、又は Grade 3の免疫関連の副作用の再発	Grade 1以下に回復するまで休薬† 中止 中止
Infusion reaction	Grade 3又は4の Infusion reaction	中止

Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
† KEYTRUDA の最終投与から12週間以内に副作用が Grade 1以下に回復しない場合、又は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）に漸減できない場合、KEYTRUDA の投与を中止すること。

免疫関連の心筋炎の既往がある患者に、KEYTRUDA の投与を再開した場合の安全性は不明である。

[表 18]に規定がない限り、Grade 4の副作用又は Grade 3の副作用の再発の場合には、KEYTRUDA の投与を中止すること。

古典的ホジキンリンパ腫患者に Grade 4の血液毒性が発現した場合のみ、副作用が Grade 1以下

Confidential

に回復するまで、KEYTRUDA の投与を休薬すること。

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）に対する単剤投与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。

古典的ホジキンリンパ腫における高齢患者（65歳以上）でのデータは限られているため、この患者集団に関する結論は出ていない［薬力学的特性（5.1）参照］。

75歳以上の患者での有効性及び安全性データは限られている［警告及び使用上の注意（4.4）及び薬力学的特性（5.1）参照］。

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［警告及び使用上の注意（4.4）及び薬物動態学的特性（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［警告及び使用上の注意（4.4）及び薬物動態学的特性（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］。

Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコア2以上

ECOG PS スコアが2以上の患者は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部扁平上皮癌の臨床試験から除外された［警告及び使用上の注意（4.4）及び薬力学的特性（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。急速静脈内投与を行ってはならない。

KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法を併用投与する場合は、KEYTRUDA

Confidential

を最初に投与すること。ペメトレキセド及び選択したプラチナ製剤化学療法の添付文書も参照する。

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。

免疫関連の副作用

KEYTRUDA の投与を受けた患者で認められた免疫関連の副作用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、免疫関連の副作用は KEYTRUDA の最終投与後にも認められた。同時に複数の臓器に影響を及ぼす免疫関連の副作用が発現することもある。

免疫関連の副作用が疑われる場合、適切な検査等で病因を確認し、他の原因を除外すること。副作用の程度に基づき、本剤を休薬し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。Grade 1以下に回復した場合、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副作用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。

副作用が 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の免疫関連の副作用が再発した場合及び Grade 4の免疫関連の副作用（ホルモン補充療法で管理された内分泌障害を除く）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

Confidential

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］。

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］。

Confidential

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。甲状腺機能低下症は、放射線療法歴のある頭頸部扁平上皮癌患者でより高頻度に報告されている。患者の甲状腺機能の変化（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以下に回復するまで本剤を休薬すること。Grade 2以下に回復した 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。

免疫関連の皮膚の副作用

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、重度の免疫関連の皮膚反応が発現した［副作用（4.8）参照］。重度の皮膚反応の疑いがある場合は、患者を注意深くモニタリングし、他の原因を除外するよう努めること。その程度に基づき、本剤を休薬又は中止し副腎皮質ホルモン剤を投与すること［用法・用量（4.2）を参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、死亡例を含むスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症が発現した［副作用（4.8）参照］。スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症の徴候又は症状が発現した場合は、本剤の投与を休薬し、専門のケアを実施するために専門医による診断及び治療を患者に勧めること。スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症の診断が確定した場合は、本剤の投与を中止すること［用法・用量（4.2）を参照］。

他の免疫刺激抗がん剤を用いた前治療により、重度又は生命を脅かす皮膚の副作用を発現した患者に本剤の投与を検討する際には注意が必要である。

その他の免疫関連の副作用

臨床試験又は市販後の使用において、重度及び死亡例も含む以下のその他の臨床的に重要な免疫関連の副作用が発現した（ぶどう膜炎、関節炎、筋炎、心筋炎、膵炎、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、溶血性貧血、サルコイドーシス及び脳炎）［用法用量（4.2）及び副作用（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。

副作用が 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の免疫関連の副作用が再発した場合及び Grade 4の免疫関連の副作用が発現した場合、本剤を休薬すること［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

市販後の使用において、PD-1阻害剤の投与を受けた患者で固形臓器移植後拒絶反応が報告されている。本剤の投与は、固形臓器移植レシピエントに対する移植後拒絶反応のリスクを増加させ

Confidential

る可能性がある。これらの患者については、KEYTRUDA のリスク／ベネフィットバランス（移植後拒絶反応の可能性）を十分に考慮してから投与を行うこと。

同種造血幹細胞移植（HSCT）に伴う合併症

KEYTRUDA 投与後の同種造血幹細胞移植

KEYTRUDA の投与後に同種造血幹細胞移植を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者で、移植片対宿主病（GVHD）及び肝中心静脈閉塞症（VOD）が発現した。さらなるデータが得られるまで、造血幹細胞移植のリスク／ベネフィットバランス（移植関連の合併症）を慎重に考慮して、状況に応じて KEYTRUDA の投与を行うこと［副作用（4.8）参照］。

KEYTRUDA 投与前の同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植歴のある患者で、KEYTRUDA の投与後に死亡に至る事象を含む急性の移植片対宿主病が報告された。移植後に移植片対宿主病を発現した患者において、KEYTRUDA の投与後に移植片対宿主病のリスクが増加する可能性がある。同種造血幹細胞移植歴のある患者については、KEYTRUDA のベネフィットとリスク（移植片対宿主病の可能性）を考慮すること。

Infusion reaction

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、過敏症及びアナフィラキシーを含めた重度の 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。

疾患特異的な注意事項

プラチナ製剤併用化学療法による既治療の尿路上皮癌患者に対する KEYTRUDA の使用

予後不良及び／又は進行が早い疾患を有する患者に KEYTRUDA の投与を開始する前に、KEYTRUDA による治療効果が遅れて発現する可能性を考慮しなければならない。尿路上皮癌では、投与開始後2ヵ月以内の死亡例数は、化学療法群と比較して KEYTRUDA 群で高かった［薬力学的特性（5.1）参照］。早期死亡と関連する因子は、前治療のプラチナ製剤併用化学療法における疾患の進行速度及び肝転移であった。

腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（CPS≧10）が確認された、シスプラチン併用化学療法不耐容の尿路上皮癌患者に対する KEYTRUDA の使用

KEYNOTE-052試験の患者集団の患者背景及び予後特性には、比較試験でベネフィットが評価中であるカルボプラチンの併用療法に適応となる患者及び無作為化データが利用可能ではない単独化学療法に適応となる患者が含まれていた。さらに、化学療法に不耐容と判断される虚弱な患者（ECOG PS が3の患者など）における安全性及び有効性のデータは得られていない。そのため、

Confidential

これらの患者に KEYTRUDA の投与を行う場合は、個々の症例の状況に応じてリスク／ベネフィットバランスを慎重に考慮した上で、注意深く使用すること。

未治療の非小細胞肺癌患者に対する KEYTRUDA と化学療法との併用投与の使用

全般的に、KEYTRUDA を併用投与した場合、併用投与の各薬剤の成分の寄与を反映して KEYTRUDA 単剤投与又は単独化学療法よりも有害事象の発現頻度が高かった［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用投与と KEYTRUDA の単剤投与について、安全性を直接的に比較することはできない。

75歳以上の患者での KEYTRUDA の有効性及び安全性データは限られている。75歳以上の患者に KEYTRUDA の併用投与を行う場合は、個々の症例の状況に応じて潜在的なリスク／ベネフィットを慎重に考慮した上で、注意深く使用すること［薬力学的特性（5.1）参照］。

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、ECOG PS ≥2（尿路上皮癌を除く）、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、副腎皮質ホルモン剤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副作用［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。

再発又は難治性古典的ホジキンリンパ腫の患者について、救援化学療法による奏効が得られなかった以外の理由による自家造血幹細胞移植不適格の患者が本剤を使用した臨床データは限られている［薬力学的特性（5.1）参照］。

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 KEYTRUDA が処方されるごとにアラートカードが提供される。

Confidential

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副作用の処置には、全身性副腎皮質ホルモン剤又はその他の免疫抑制薬の使用は可能である［警告及び使用上の注意（4.4）参照］。

4.6　生殖、妊婦及び授乳婦

妊婦への投与

妊婦への KEYTRUDA の使用に関するデータは得られていない。KEYTRUDA の動物生殖試験は実施されていないが、妊娠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ヵ月間は有効な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副作用が最も一般的である。重度の副作用を含むほとんどが適切な薬物療

Confidential

法の開始後又は本剤の中止後に回復した（以下の「特定の副作用の記述」参照）。

4439例の進行性悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌又は頭頸部扁平上皮癌の患者を対象とした臨床試験で、KEYTRUDA の単剤投与として4つの用量（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副作用は、疲労（21%）、発疹（17%）、そう痒症（16%）及び下痢（11%）であった。KEYTRUDA の単剤投与で報告された副作用のほとんどは Grade 1又は2であった。重篤な副作用のほとんどは、免疫関連の副作用及び重度の Infusion reaction であった［警告及び使用上の注意（4.4）参照］。

488例の非扁平上皮非小細胞肺癌の患者を対象とした2つの臨床試験で、KEYTRUDA（200 mg、2 mg/kg 又は10 mg/kg を3週間間隔）とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用投与の安全性を評価した。高頻度に認められた副作用は、悪心（47%）、貧血（37%）、疲労（38%）、好中球減少症（22%）、食欲減退（21%）、下痢（20%）及び嘔吐（19%）であった。Grade 3以上の副作用の発現頻度は、KEYTRUDA の併用投与で47%及び単独化学療法で37%であった。

副作用の一覧表

臨床試験及び市販後の使用において、KEYTRUDA の単剤投与又は化学療法との併用投与を受けた患者で報告された副作用を[表 19]に示す。

KEYTRUDA の単独投与又は単独化学療法で発現する副作用は、（これらの薬剤を併用投与した臨床試験で報告されなかった副作用であっても）併用投与中に発現する可能性がある。副作用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）、非常にまれ（1/10000未満）及び不明（現在までに得られている情報からは推測できない）に分類した。各発現頻度の分類において、重篤度の高い順に副作用を示した。

Confidential

表 19　臨床試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者で報告された副作用

	単剤投与	化学療法との併用投与
感染症および寄生虫症		
よくみられる		肺炎
あまりみられない	肺炎	
血液およびリンパ系障害		
非常によくみられる		貧血、好中球減少症、血小板減少症
よくみられる	貧血	発熱性好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症
あまりみられない	好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、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]	Infusion reaction[a]
まれ	サルコイドーシス	
不明	固形臓器移植後拒絶反応	
内分泌障害		
よくみられる	甲状腺機能低下症[b]、甲状腺機能亢進症	甲状腺機能低下症[b]、甲状腺機能亢進症
あまりみられない	下垂体炎[c]、甲状腺炎[d]、副腎機能不全	下垂体炎[c]、甲状腺炎[d]、副腎機能不全
代謝および栄養障害		
非常によくみられる		食欲減退
よくみられる	食欲減退	低カリウム血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症
あまりみられない	1型糖尿病[e]、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症	1型糖尿病[e]
精神障害		
あまりみられない	不眠症	不眠症
神経系障害		
非常によくみられる		味覚異常
よくみられる	頭痛、浮動性めまい、味覚障害	浮動性めまい、頭痛、嗜眠、末梢性ニューロパチー
あまりみられない	てんかん、嗜眠、末梢性ニューロパチー	
まれ	ギラン・バレー症候群[f]、筋無力症候群[g]、髄膜炎（無菌性）、脳炎	
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[h]、眼乾燥	
心臓障害		
あまりみられない	心筋炎、心膜炎、心嚢液貯留	心嚢液貯留
血管障害		
あまりみられない	高血圧	高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
よくみられる	肺臓炎[i]、呼吸困難、咳嗽	肺臓炎[i]、呼吸困難、咳嗽
胃腸障害		
非常によくみられる	下痢	下痢、悪心、嘔吐、便秘
よくみられる	大腸炎[j]、悪心、嘔吐、腹痛[k]、便秘、口内乾燥	大腸炎[j]、腹痛[k]、口内乾燥
あまりみられない	膵炎[l]	膵炎[l]
まれ	小腸穿孔	
肝胆道系障害		
よくみられる		肝炎[m]
あまりみられない	肝炎[m]	
皮膚および皮下組織障害		
非常によくみられる	発疹[n]、そう痒症[o]	発疹[n]、そう痒症[o]

Confidential

よくみられる	重度の皮膚反応[p]、尋常性白斑[q]、皮膚乾燥、紅斑	重度の皮膚反応[p]、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑
あまりみられない	苔癬様角化症[r]、乾癬、脱毛症、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、毛髪変色、丘疹	皮膚炎、湿疹、毛髪変色、苔癬様角化症[r]、尋常性白斑[q]
まれ	中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、結節性紅斑	
筋骨格系および結合組織障害		
よくみられる	関節痛、筋炎[s]、筋骨格痛[t]、関節炎[u]、四肢痛	関節痛、筋炎[s]、関節炎[u]、筋骨格痛[t]、四肢痛
あまりみられない	腱鞘炎[v]	
腎および尿路障害		
よくみられる		腎炎[w]、急性腎障害
あまりみられない	腎炎[w]	
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	疲労、無力症、浮腫[x]
よくみられる	無力症、浮腫[x]、発熱、インフルエンザ様疾患、悪寒	発熱
あまりみられない		悪寒、インフルエンザ様疾患
臨床検査		
非常によくみられる		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
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	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中アルカリホスファターゼ増加
あまりみられない	血中ビリルビン増加、アミラーゼ増加、高カルシウム血症	アミラーゼ増加、高カルシウム血症

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、アナフィラキシー様反応、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. 甲状腺炎（自己免疫性甲状腺炎及び甲状腺障害）
e. 1型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス）
f. ギラン・バレー症候群（軸索型ニューロパチー及び脱髄性多発ニューロパチー）
g. 筋無力症候群（重症筋無力症）
h. ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎）
i. 肺臓炎（間質性肺疾患）
j. 大腸炎（顕微鏡的大腸炎及び腸炎）
k. 腹痛（腹部不快感、上腹部痛及び下腹部痛）
l. 膵炎（自己免疫性膵炎及び急性膵炎）
m. 肝炎（自己免疫性肝炎及び薬剤性肝障害）
n. 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）
o. そう痒症（蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、全身性そう痒症及び陰部そう痒症）
p. 重度の皮膚反応（水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、多形紅斑、剥脱性発疹、皮膚壊死、中毒性皮疹並びにGrade 3以上の急性熱性好中球性皮膚症、挫傷、褥瘡性潰瘍、乾癬様皮膚炎、薬疹、黄疸、類天疱瘡、そう痒症、全身性そう痒症、発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹及び皮膚病変）
q. 尋常性白斑（皮膚色素脱失、皮膚色素減少、まぶたの色素減少）
r. 苔癬様角化症（扁平苔癬と硬化性苔癬）
s. 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）
t. 筋骨格痛（筋骨格不快感、背部痛、筋骨格硬直、筋骨格系胸痛及び斜頸）
u. 関節炎（関節腫脹、多発性関節炎及び関節滲出液）
v. 腱鞘炎（腱炎、滑膜炎及び腱痛）
w. 腎炎（自己免疫性腎炎、尿細管間質性腎炎及び腎不全、急性腎不全、又は腎炎を伴う急性腎障害並びにネフローゼ症候群）
x. 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）

Confidential

特定の副作用の記述

以下の免疫関連の副作用に関するデータは、臨床試験で KEYTRUDA の4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、200 mg 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］。これらの副作用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。

免疫関連の副作用［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162例（3.6%）に肺臓炎が発現した。このうち、Grade 2は66例（1.5%）、Grade 3は44例（1.0%）、Grade 4は9例（0.2%）、Grade 5は6例（0.1%）であった。肺臓炎発現までの期間の中央値は3.4ヵ月（範囲：2日～21.3ヵ月）であり、罹患期間の中央値は2.0ヵ月（範囲：1日～17.2+ヵ月）であった。胸部照射歴のある患者（7.5%）では、胸部照射歴のない患者（3.4%）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66例（1.5%）であった。92例は回復した。そのうち2例は回復したが後遺症を認めた。

免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の74例（1.7%）に大腸炎が発現した。このうち、Grade 2は18例（0.4%）、Grade 3は44例（1.0%）、Grade 4は3例（<0.1%）であった。大腸炎発現までの期間の中央値は3.6ヵ月（範囲：7日～16.2ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.2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19例（0.4%）であった。64例が回復した。

免疫関連の肝炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者の29例（0.7%）に肝炎が発現した。このうち、Grade 2は5例（0.1%）、Grade 3は19例（0.4%）、Grade 4は3例（<0.1%）であった。肝炎発現までの期間の中央値は2.0ヵ月（範囲：8日～21.4ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.7ヵ月（範囲：8日～20.9+ヵ月）であった。肝炎による投与中止は9例（0.2%）であった。23例が回復した。

免疫関連の腎炎

KEYTRUDA の単剤投与を受けた患者の15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10例（0.2%）、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4.9ヵ月（範囲：12日～12.8ヵ月）であり、罹患期間の中央値は1.8ヵ月（範囲：10日～10.5+ヵ月）であった。腎炎による投与中止は7例（0.2%）であった。9例が回復した。KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法との併用投与を受けた非扁平上皮非小細胞肺癌患者（488例）では、腎炎の発現率は1.4%（All Grade）であり、Grade 3及び Grade 4の発現率はそれぞれ0.8%及び0.4%であった。

Confidential

免疫関連の内分泌障害

KEYTRUDA の投与を受けた患者の21例（0.5%）に下垂体炎が発現した。このうち、Grade 2は6例（0.1%）、Grade 3は12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～17.7ヵ月）であり、罹患期間の中央値は3.3ヵ月（範囲：4日～12.7+ヵ月）であった。下垂体炎による投与中止は6例（0.1%）であった。10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145例（3.3%）に甲状腺機能亢進症が発現した。このうち、Grade 2は36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2.0ヵ月（範囲：10日～15.5+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。110例（76%）が回復した。そのうち1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437例（9.8%）に甲状腺機能低下症が発現した。このうちGrade 2は313例（7.1%）、Grade 3は7例（0.2%）であった。甲状腺機能低下症発現までの期間の中央値は3.5ヵ月（範囲：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～29.9+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。93例（21%）が回復した。そのうち6例は回復したが後遺症を認めた。古典的ホジキンリンパ腫患者（241例）では、甲状腺機能低下症の発現率は14.1%（All Grade）であり、Grade 3の発現率は0.4%であった。頭頸部扁平上皮癌患者（609例）では、甲状腺機能低下症の発現率は15.1%（All Grade）であり、Grade 3の発現率は0.5%であった。

免疫関連の皮膚反応

KEYTRUDA の投与を受けた患者の76例（1.7%）に免疫関連の重度の皮膚反応が発現した。このうち、Grade 2は5例（0.1%）、Grade 3は60例（1.4%）、Grade 5は1例（<0.1%）であった。重度の皮膚反応発現までの期間の中央値は2.5ヵ月（範囲：1日～21.5ヵ月）であり、罹患期間の中央値は3.0ヵ月（範囲：3日～17.8+ヵ月）であった。重度の皮膚反応による中止例は8例（0.2%）であった。46例が回復した。

発現頻度がまれであるが、死亡を含むスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症が報告されている［用法・用量（4.2）及び警告及び使用上の注意（4.4）参照］。

古典的ホジキンリンパ腫における同種造血幹細胞移植に伴う合併症

KEYTRUDA の投与後に同種造血幹細胞移植を受けた患者23例中6例（26%）に移植片対宿主病が発現し、うち1例の患者が死亡した。2例（9%）に強度減弱前処置後の重度の肝中心静脈閉塞症が発現し、うち1例の患者が死亡した。23例の同種造血幹細胞移植後のフォローアップ期間の中央値は5.1ヵ月（範囲：0日～26.2ヵ月）であった。

免疫原性

臨床試験で2 mg/kg を3週間間隔、200 mg を3週間間隔、10 mg/kg を3週間間隔又は10 mg/kg を2

Confidential

週間間隔で単剤投与された患者で、評価可能であった2034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36例（1.8%）であり、そのうち9例（0.4%）の患者は、KEYTRUDA に対する中和抗体を有していた。抗 KEYTRUDA 抗体又は中和抗体の生成に伴う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。

副作用の報告

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、医薬品の承認後の副作用の報告は重要である。副作用が疑われる場合、医療従事者は、副作用の報告システム（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、副作用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)	08/2018
Dosage and Administration (2)	08/2018
Warnings and Precautions (5)	08/2018

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

KEYTRUDA is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated:

Melanoma
- for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma. (1.1)

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
- in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, as first-line treatment of patients with metastatic nonsquamous NSCLC, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations. (1.2)
- as a single agent for the first-line treatment of 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. (1.2)
- as a single agent 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. (1.2)

Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC)
- for the treatment of patients with recurrent or metastatic HNSCC with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy.[1] (1.3)

Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)
- for the treatment of adult and pediatric patients with refractory cHL, or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy.[1] (1.4)

Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL)
- for the treatment of adult and pediatric patients with refractory PMBCL, or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy.[1] (1.5)
- Limitation of Use: KEYTRUDA is not recommended for treatment of patients with PMBCL who require urgent cytoreductive therapy.

Urothelial Carcinoma
- for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥10] as determined by an FDA-approved test, or in patients who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status.[1] (1.6)
- for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy. (1.6)

Microsatellite Instability-High Cancer
- for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient
  - solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options,[1] or
  - colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.[1] (1.7)
- Limitation of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with MSI-H central nervous system cancers have not been established. (1.7)

Gastric Cancer
- for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥1] as determined by an FDA-approved test, with disease progression on or after two or more prior lines of therapy including fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy and if appropriate, HER2/neu-targeted therapy.[1] (1.8)

Cervical Cancer
- for the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy whose tumors express PD-L1 (CPS ≥1) as determined by an FDA-approved test.[1] (1.9)

[1] 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.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Melanoma: 200 mg every 3 weeks. (2.2)
- NSCLC: 200 mg every 3 weeks. (2.3)
- HNSCC: 200 mg every 3 weeks. (2.4)
- cHL or PMBCL: 200 mg every 3 weeks for adults; 2 mg/kg (up to 200 mg) every 3 weeks for pediatrics. (2.5, 2.6)
- Urothelial Carcinoma: 200 mg every 3 weeks. (2.7)
- MSI-H Cancer: 200 mg every 3 weeks for adults and 2 mg/kg (up to 200 mg) every 3 weeks for children. (2.8)
- Gastric Cancer: 200 mg every 3 weeks. (2.9)
- Cervical Cancer: 200 mg every 3 weeks. (2.10)

Administer KEYTRUDA as an intravenous infusion over 30 minutes.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- For injection: 50 mg lyophilized powder in single-dose vial for reconstitution (3)
- Injection: 100 mg/4 mL (25 mg/mL) solution in a single-dose 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)
- Immune-mediated skin adverse reactions including, Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN): Withhold for severe and permanently discontinue for life-threatening skin reactions. (5.6)
- Other immune-mediated adverse reactions: In organ transplant recipients, consider the benefit of treatment with KEYTRUDA versus the risk of poss ble organ rejection. (5.7)
- Infusion-related reactions: Stop infusion and permanently discontinue KEYTRUDA for severe or life-threatening infusion reactions. (5.8)
- Complications of allogeneic HSCT (5.9):
  - Allogeneic HSCT after treatment with KEYTRUDA: Monitor for hepatic veno-occlusive disease, grade 3-4 acute GVHD including hyperacute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, and other immune-mediated adverse reactions. Transplant-related mortality has occurred.

- Allogeneic HSCT prior to treatment with KEYTRUDA: In patients with a history of allogeneic HSCT, consider the benefit of treatment with KEYTRUDA versus the risk of GVHD.
- Treatment of patients with multiple myeloma with a PD-1 or PD-L1 blocking ant body in combination with a thalidomide analogue plus dexamethasone is not recommended outside of controlled clinical trials. (5.10)
- Embryofetal toxicity: KEYTRUDA can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. (5.11)

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

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

- KEYTRUDA as a single agent: fatigue, musculoskeletal pain, decreased appetite, pruritus, diarrhea, nausea, rash, pyrexia, cough, dyspnea, constipation, pain, and abdominal pain. (6.1)
- KEYTRUDA in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy: fatigue/asthenia, nausea, constipation, diarrhea, decreased appetite, rash, vomiting, cough, dyspnea, and pyrexia. (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: 08/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Melanoma
- 1.2 Non-Small Cell Lung Cancer
- 1.3 Head and Neck Cancer
- 1.4 Classical Hodgkin Lymphoma
- 1.5 Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma
- 1.6 Urothelial Carcinoma
- 1.7 Microsatellite Instability-High Cancer
- 1.8 Gastric Cancer
- 1.9 Cervical Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection for Treatment of NSCLC, Urothelial Carcinoma, Gastric Cancer, or Cervical Cancer
- 2.2 Recommended Dosage for Melanoma
- 2.3 Recommended Dosage for NSCLC
- 2.4 Recommended Dosage for HNSCC
- 2.5 Recommended Dosage for cHL
- 2.6 Recommended Dosage for PMBCL
- 2.7 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma
- 2.8 Recommended Dosage for MSI-H Cancer
- 2.9 Recommended Dosage for Gastric Cancer
- 2.10 Recommended Dosage for Cervical Cancer
- 2.11 Dose Modifications
- 2.12 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 Immune-Mediated Skin Adverse Reactions
- 5.7 Other Immune-Mediated Adverse Reactions
- 5.8 Infusion-Related Reactions
- 5.9 Complications of Allogeneic HSCT
- 5.10 Increased Mortality in Patients with Multiple Myeloma when KEYTRUDA is Added to a Thalidomide Analogue and Dexamethasone
- 5.11 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
- 14.4 Classical Hodgkin Lymphoma
- 14.5 Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma
- 14.6 Urothelial Carcinoma
- 14.7 Microsatellite Instability-High Cancer
- 14.8 Gastric Cancer
- 14.9 Cervical 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, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic nonsquamous NSCLC, with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations *[see Clinical Studies (14.2)]*.

KEYTRUDA, as a single agent, 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, as a single agent, 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.

1.4 Classical Hodgkin Lymphoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL), or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy *[see Clinical Studies (14.4)]*.

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.

1.5 Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy *[see Clinical Studies (14.5)]*.

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 confirmatory trials.

Limitation of Use: KEYTRUDA is not recommended for treatment of patients with PMBCL who require urgent cytoreductive therapy.

1.6 Urothelial Carcinoma

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥10] as determined by an FDA-approved test, or in patients who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 status *[see Clinical Studies (14.6)].*

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy *[see Clinical Studies (14.6)].*

1.7 Microsatellite Instability-High Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient

- solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options, or
- colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan *[see Clinical Studies (14.7)]*.

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.

Limitation of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with MSI-H central nervous system cancers have not been established.

1.8 Gastric Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma whose tumors express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥1] as determined by an FDA-approved test, with disease progression on or after two or more prior lines of therapy including fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy and if appropriate, HER2/neu-targeted therapy *[see Clinical Studies (14.8)]*.

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.

1.9 Cervical Cancer

KEYTRUDA is indicated for the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy whose tumors express PD-L1 (CPS ≥1) as determined by an FDA-approved test *[see Clinical Studies (14.9)]*.

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 for Treatment of NSCLC, Urothelial Carcinoma, Gastric Cancer, or Cervical Cancer

Select patients for treatment with KEYTRUDA as a single agent based on the presence of positive PD-L1 expression in:

- metastatic NSCLC *[see Clinical Studies (14.2)]*.
- metastatic urothelial carcinoma *[see Clinical Studies (14.6)].*
- metastatic gastric cancer *[see Clinical Studies (14.8)]*. If PD-L1 expression is not detected in an archival gastric cancer specimen, evaluate the feasibility of obtaining a tumor biopsy for PD-L1 testing.
- recurrent or metastatic cervical cancer *[see Clinical Studies (14.9)].*

Information on FDA-approved tests for the detection of PD-L1 expression in NSCLC, urothelial carcinoma, gastric cancer, or cervical cancer is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage for Melanoma

The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg 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)]*.

When administering KEYTRUDA in combination with chemotherapy, KEYTRUDA should be administered prior to chemotherapy when given on the same day *[see Clinical Studies (14.2)]*. See also the Prescribing Information for pemetrexed and carboplatin or cisplatin, as appropriate.

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 Recommended Dosage for cHL

The recommended dose of KEYTRUDA in adults is 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression *[see Clinical Studies (14.4)]*.

The recommended dose of KEYTRUDA in pediatric patients is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg), administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression.

2.6 Recommended Dosage for PMBCL

The recommended dose of KEYTRUDA in adults 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 (14.5)]*.

The recommended dose of KEYTRUDA in pediatric patients is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg), administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression.

2.7 Recommended Dosage for Urothelial Carcinoma

The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression *[see Clinical Studies (14.6)]*.

2.8 Recommended Dosage for MSI-H Cancer

The recommended dose of KEYTRUDA in adults 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 (14.7)].*

The recommended dose of KEYTRUDA in children is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg), administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity, or up to 24 months in patients without disease progression.

2.9 Recommended Dosage for Gastric Cancer

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 (14.8)].*

2.10 Recommended Dosage for Cervical Cancer

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 (14.9)].*

2.11 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 4 hematological toxicity in cHL or PMBCL patients
- Grade 2 nephritis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Grade 3 severe skin reactions or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- 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 Grade 2 or 3 treatment-related adverse reaction, based on the severity and type of reaction *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

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, or hematological toxicity in patients with cHL or PMBCL)
- 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)]*
- Grade 4 severe skin reactions or confirmed SJS or TEN *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- 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 myocarditis, encephalitis, or Guillain-Barré syndrome *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Grade 3 or 4 infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- 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 (5.7)]*

2.12 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-dose vial for reconstitution
- Injection: 100 mg/4 mL (25 mg/mL) clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a single-dose 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 (2.11) 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 (2.11) 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 (2.11) 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 (2.11) 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 (2.11) 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 (2.11) 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 (2.11) 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. Nephritis occurred in 1.7% of 405 patients receiving KEYTRUDA in combination with pemetrexed and platinum in the KEYNOTE-189 study, including Grade 3 (1%) and Grade 4 (0.5%) nephritis. The median time to onset was 3.2 months (range: 16 days to 11.1 months) and the duration ranged from 1.6 to 16.8+ months. Six (86%) of the 7 patients received systemic corticosteroids, with all 6 receiving high-dose corticosteroids for a median duration of 3 days (range: 1 to 17 days) followed by a corticosteroid taper. Nephritis led to discontinuation of KEYTRUDA in 5 (1.2%) patients. Nephritis resolved in 2 (29%) of the 7 patients.

5.6 Immune-Mediated Skin Adverse Reactions

Immune-mediated rashes, including SJS, TEN (some cases with fatal outcome), exfoliative dermatitis, and bullous pemphigoid, can occur. Monitor patients for suspected severe skin reactions and exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, withhold or permanently discontinue KEYTRUDA and administer corticosteroids. For signs or symptoms of SJS or TEN, withhold KEYTRUDA and refer the patient for specialized care for assessment and treatment. If SJS or TEN is confirmed, permanently discontinue KEYTRUDA. *[See Dosage and Administration (2.11).]*

5.7 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue in patients receiving KEYTRUDA. While immune-mediated adverse reactions usually occur during treatment with PD-1/PD-L1 blocking antibodies, they may occur after discontinuation of treatment.

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 (2.11) 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%), uveitis, myositis, Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, vasculitis, pancreatitis, hemolytic anemia, sarcoidosis, and encephalitis. In addition, myelitis and myocarditis were reported in other clinical trials, including cHL, and post-marketing use.

Solid organ transplant rejection has been reported in the post-marketing setting in patients treated with KEYTRUDA. Treatment with KEYTRUDA may increase the risk of rejection in solid organ transplant recipients. Consider the benefit of treatment with KEYTRUDA versus the risk of possible organ rejection in these patients.

5.8 Infusion-Related Reactions

KEYTRUDA can cause severe or life-threatening infusion-related reactions, including hypersensitivity and anaphylaxis, 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 (2.11)].*

5.9 Complications of Allogeneic HSCT

Allogeneic HSCT after treatment with KEYTRUDA

Immune-mediated complications, including fatal events, occurred in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after being treated with KEYTRUDA. Of 23 patients with cHL who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with KEYTRUDA on any trial, 6 patients (26%) developed graft-versus-host-disease (GVHD), one of which was fatal, and 2 patients (9%) developed severe hepatic veno-occlusive disease (VOD) after reduced-intensity conditioning, one of which was fatal. Cases of fatal hyperacute GVHD after allogeneic HSCT have also been reported in patients with lymphoma who received a PD-1 receptor blocking antibody before transplantation. These complications may occur despite intervening therapy between PD-1 blockade and allogeneic HSCT. Follow patients closely for early evidence of transplant-related complications such as hyperacute GVHD, severe (Grade 3 to 4) acute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, hepatic VOD, and other immune-mediated adverse reactions, and intervene promptly.

Allogeneic HSCT prior to treatment with KEYTRUDA

In patients with a history of allogeneic HSCT, acute GVHD, including fatal GVHD, has been reported after treatment with KEYTRUDA. Patients who experienced GVHD after their transplant procedure may be at increased risk for GVHD after treatment with KEYTRUDA. Consider the benefit of treatment with KEYTRUDA versus the risk of possible GVHD in patients with a history of allogeneic HSCT.

5.10 Increased Mortality in Patients with Multiple Myeloma when KEYTRUDA is Added to a Thalidomide Analogue and Dexamethasone

In two randomized clinical trials in patients with multiple myeloma, the addition of KEYTRUDA to a thalidomide analogue plus dexamethasone, a use for which no PD-1 or PD-L1 blocking antibody is indicated, resulted in increased mortality. Treatment of patients with multiple myeloma with a PD-1 or PD-L1 blocking antibody in combination with a thalidomide analogue plus dexamethasone is not recommended outside of controlled clinical trials.

5.11 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)]*.
- Immune-mediated skin adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Other immune-mediated adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.8)].*

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 as a single agent in 2799 patients in three randomized, open-label, active-controlled clinical trials (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, and KEYNOTE-010), which enrolled 912 patients with melanoma and 682 patients with NSCLC, and one single-arm trial (KEYNOTE-001), which enrolled 655 patients with melanoma and 550 patients with NSCLC. In addition, these data reflect exposure to KEYTRUDA as a single agent in a non-randomized, open-label, multi-cohort trial (KEYNOTE-012), which enrolled 192 patients with HNSCC and in two non-randomized, open-label trials (KEYNOTE-013 and KEYNOTE-087), which enrolled 241 patients with cHL; in combination with chemotherapy in a randomized, active-controlled trial (KEYNOTE-189), which enrolled 405 patients with nonsquamous NSCLC; and in post-marketing use. Across all trials, 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 in this section were obtained in five randomized, active-controlled clinical trials (KEYNOTE-002, KEYNOTE-006, KEYNOTE-010, KEYNOTE-045, and KEYNOTE-189) in which KEYTRUDA was administered to 912 patients with melanoma, 1087 patients with NSCLC, and 542 patients with urothelial carcinoma, and six non-randomized, open-label trials (KEYNOTE-012, KEYNOTE-087, KEYNOTE-170, KEYNOTE-052, KEYNOTE-059, and KEYNOTE-158) in which KEYTRUDA was administered to 192 patients with HNSCC, 210 patients with cHL, 53 patients with PMBCL, 370 patients with urothelial carcinoma, 259 patients with gastric cancer, and 98 patients with cervical cancer. 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

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 Study KEYNOTE-006. KEYNOTE-006 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 systemic therapy which included a BRAF inhibitor (15%), chemotherapy (13%), and immunotherapy (6%).

In KEYNOTE-006, 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 that occurred in patients receiving KEYTRUDA.

Table 1: Selected* Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-006

	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 in KEYNOTE-006

	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

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 Study KEYNOTE-002. KEYNOTE-002 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 KEYNOTE-002, 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 in KEYNOTE-002

	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 in KEYNOTE-002

	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
Hypoa buminemia	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

First-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC with pemetrexed and platinum chemotherapy

The safety of KEYTRUDA in combination with pemetrexed and investigator's choice of platinum (either carboplatin or cisplatin) was investigated in Study KEYNOTE-189, a multicenter, double-blind, randomized (2:1), active-controlled trial in patients with previously untreated, metastatic nonsquamous NSCLC with no EGFR or ALK genomic tumor aberrations. A total of 607 patients received KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed and platinum every 3 weeks for 4 cycles followed by KEYTRUDA and pemetrexed (n=405) or placebo, pemetrexed, and platinum every 3 weeks for 4 cycles followed by placebo and pemetrexed (n=202). Patients with 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 thoracic radiation within the prior 26 weeks were ineligible *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The median duration of exposure to KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks was 7.2 months (range: 1 day to 20.1 months). Sixty percent of patients in the KEYTRUDA arm were exposed to KEYTRUDA for ≥6 months. Seventy-two percent of patients received carboplatin. The study population characteristics were: median age of 64 years (range: 34 to 84), 49% age 65 years or older, 59% male, 94% White and 3% Asian, and 18% with history of brain metastases at baseline.

KEYTRUDA was discontinued for adverse reactions in 20% of patients. The most common adverse reactions resulting in permanent discontinuation of KEYTRUDA were pneumonitis (3%) and acute kidney injury (2%). Adverse reactions leading to the interruption of KEYTRUDA occurred in 53% of patients; the most common adverse reactions or laboratory abnormalities leading to interruption of KEYTRUDA (≥2%) were neutropenia (13%), asthenia/fatigue (7%), anemia (7%), thrombocytopenia (5%), diarrhea (4%), pneumonia (4%), increased blood creatinine (3%), dyspnea (2%), febrile neutropenia (2%), upper respiratory tract infection (2%), increased ALT (2%), and pyrexia (2%).

Table 5 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 20% of patients treated with KEYTRUDA.

Table 5: Adverse Reactions Occurring in ≥20% of Patients in KEYNOTE-189

	KEYTRUDA Pemetrexed Platinum Chemotherapy n=405		**Placebo Pemetrexed Platinum Chemotherapy n=202**	
Adverse Reaction	**All Grades* (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	56	3.5	52	3.5
Constipation	35	1.0	32	0.5
Diarrhea	31	5	21	3.0
Vomiting	24	3.7	23	3.0
General Disorders				
Fatigue†	56	12	58	6
Pyrexia	20	0.2	15	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	28	1.5	30	0.5
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Rash‡	25	2.0	17	2.5
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	21	0	28	0
Dyspnea	21	3.7	26	5

* Graded per NCI CTCAE v4.03
† Includes asthenia and fatigue
‡ Includes genital rash, rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, and rash pustular.

Table 6 summarizes the laboratory abnormalities that worsened from baseline in at least 20% of patients treated with KEYTRUDA.

Table 6: Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥20% of Patients in KEYNOTE-189

	KEYTRUDA Pemetrexed Platinum Chemotherapy		Placebo Pemetrexed Platinum Chemotherapy	
Laboratory Test*	**All Grades† %**	**Grades 3-4 %**	**All Grades %**	**Grades 3-4 %**
Chemistry				
Hyperglycemia	63	9	60	7
Increased ALT	47	3.8	42	2.6
Increased AST	47	2.8	40	1.0
Hypoa buminemia	39	2.8	39	1.1
Increased creatinine	37	4.2	25	1.0
Hyponatremia	32	7	23	6
Hypophosphatemia	30	10	28	14
Increased alkaline phosphatase	26	1.8	29	2.1
Hypocalcemia	24	2.8	17	0.5
Hyperkalemia	24	2.8	19	3.1
Hypokalemia	21	5	20	5
Hematology				
Anemia	85	17	81	18
Lymphopenia	64	22	64	25
Neutropenia	48	20	41	19
Thrombocytopenia	30	12	29	8

* Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: KEYTRUDA/pemetrexed/platinum chemotherapy (range: 381 to 401 patients) and placebo/pemetrexed/platinum chemotherapy (range: 184 to 197 patients).

† Graded per NCI CTCAE v4.03

Previously Treated NSCLC

The safety of KEYTRUDA was investigated in Study KEYNOTE-010, 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 KEYNOTE-010, 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 7 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients treated with KEYTRUDA.

Table 7: Selected* Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-010

	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 8 summarizes the laboratory abnormalities that worsened from baseline in at least 20% of patients treated with KEYTRUDA.

Table 8: Selected* Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥20% of NSCLC Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-010

	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 Study KEYNOTE-012, 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 KEYNOTE-012. 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)]*.

cHL
Among the 210 patients with cHL enrolled in Study KEYNOTE-087 *[see Clinical Studies (14.4)]*, the median duration of exposure to KEYTRUDA was 8.4 months (range: 1 day to 15.2 months). KEYTRUDA was discontinued due to adverse reactions in 5% of patients, and treatment was interrupted due to adverse reactions in 26%. Fifteen percent (15%) of patients had an adverse reaction requiring systemic corticosteroid therapy. Serious adverse reactions occurred in 16% of patients. The most frequent serious adverse reactions (≥1%) included pneumonia, pneumonitis, pyrexia, dyspnea, graft versus host disease and herpes zoster. Two patients died from causes other than disease progression; one from GVHD after subsequent allogeneic HSCT and one from septic shock.

Table 9 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients treated with KEYTRUDA.

Table 9: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with cHL in KEYNOTE-087

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks N=210	
Adverse Reaction	All Grades* (%)	Grade 3 (%)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue†	26	1.0
Pyrexia	24	1.0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough‡	24	0.5
Dyspnea§	11	1.0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain¶	21	1.0
Arthralgia	10	0.5
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea#	20	1.4
Vomiting	15	0
Nausea	13	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash Þ	20	0.5
Pruritus	11	0
Endocrine Disorders		
Hypothyroidism	14	0.5
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection	13	0
Nervous System Disorders		
Headache	11	0.5
Peripheral neuropathy β	10	0

* Graded per NCI CTCAE v4.0
† Includes fatigue, asthenia
‡ Includes cough, productive cough
§ Includes dyspnea, dyspnea exertional, wheezing
¶ Includes back pain, myalgia, bone pain, musculoskeletal pain, pain in extremity, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, neck pain
\# Includes diarrhea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis
Þ Includes rash, rash maculo-papular, drug eruption, eczema, eczema asteatotic, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis contact, rash erythematous, rash macular, rash papular, rash pruritic, seborrhoeic dermatitis, dermatitis psoriasiform
β Includes neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, hypoesthesia, paresthesia, dysesthesia, polyneuropathy

Other clinically important adverse reactions that occurred in less than 10% of patients on KEYNOTE-087 included infusion reactions (9%), hyperthyroidism (3%), pneumonitis (3%), uveitis and myositis (1% each), and myelitis and myocarditis (0.5% each).

Table 10: Selected Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥15% of cHL Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-087

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	
Laboratory Test*	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistry		
Hypertransaminasemia‡	34	2
A kaline phosphatase increased	17	0
Creatinine increased	15	0.5
Hematology		
Anemia	30	6
Thrombocytopenia	27	4
Neutropenia	24	7

* 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: 208 to 209 patients)

† Graded per NCI CTCAE v4.0

‡ Includes elevation of AST or ALT

Hyperbilirubinemia occurred in less than 15% of patients on KEYNOTE-087 (10% all Grades, 2.4% Grade 3-4).

PMBCL

Among the 53 patients with PMBCL treated in KEYNOTE-170 *[see Clinical Studies (14.5)],* the median duration of exposure to KEYTRUDA was 3.5 months (range: 1 day to 22.8 months). KEYTRUDA was discontinued due to adverse reactions in 8% of patients, and treatment was interrupted due to adverse reactions in 15%. Twenty-five percent of patients had an adverse reaction requiring systemic corticosteroid therapy. Serious adverse reactions occurred in 26% of patients, and included arrhythmia (4%), cardiac tamponade (2%), myocardial infarction (2%), pericardial effusion (2%), and pericarditis (2%). Six (11%) patients died within 30 days of start of treatment.

Table 11 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients treated with KEYTRUDA. Table 12 summarizes the incidence of laboratory abnormalities that occurred in at least 15% of patients receiving KEYTRUDA.

Table 11: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with PMBCL in KEYNOTE-170

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks N=53	
Adverse Reaction	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain†	30	0
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection‡	28	0
General Disorders and Administration Site Conditions		
Pyrexia	28	0
Fatigue§	23	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough¶	26	2
Dyspnea	21	11
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea#	13	2
Abdominal pain Þ	13	0
Nausea	11	0
Cardiac Disorders		
Arrhythmia β	11	4
Nervous System Disorders		
Headache	11	0

* Graded per NCI CTCAE v4.0
† Includes arthralgia, back pain, myalgia, musculoskeletal pain, pain in extremity, musculoskeletal chest pain, bone pain, neck pain, non-cardiac chest pain
‡ Includes nasopharyngitis, pharyngitis, rhinorrhea, rhinitis, sinusitis, upper respiratory tract infection
§ Includes fatigue, asthenia
¶ Includes allergic cough, cough, productive cough
\# Includes diarrhea, gastroenteritis
Þ Includes abdominal pain, abdominal pain upper
β Includes atrial fibrillation, sinus tachycardia, supraventricular tachycardia, tachycardia

Other clinically important adverse reactions that occurred in less than 10% of patients in KEYNOTE-170 included hypothyroidism (8%), hyperthyroidism and pericarditis (4% each), and thyroiditis, pericardial effusion, pneumonitis, arthritis and acute kidney injury (2% each).

Table 12: Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥15% of PMBCL Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-170

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	
Laboratory Test*	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistry		
Hyperglycemia	38	4
Hypophosphatemia	29	10
Hypertransaminasemia‡	27	4
Hypoglycemia	19	0
A kaline phosphatase increased	17	0
Creatinine increased	17	0
Hypocalcemia	15	4
Hypokalemia	15	4
Hematology		
Anemia	47	0
Leukopenia	35	9
Lymphopenia	32	18
Neutropenia	30	11

* 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: 44 to 48 patients)
† Graded per NCI CTCAE v4.0
‡ Includes elevation of AST or ALT

Urothelial Carcinoma

Cisplatin Ineligible Patients with Urothelial Carcinoma

The safety of KEYTRUDA was investigated in Study KEYNOTE-052, a single-arm trial that enrolled 370 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who were not eligible for cisplatin-containing chemotherapy. Patients with autoimmune disease or medical conditions that required systemic corticosteroids or other immunosuppressive medications were ineligible. Patients received KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks until unacceptable toxicity or either radiographic or clinical disease progression. The median duration of exposure to KEYTRUDA was 2.8 months (range: 1 day to 15.8 months).

The most common adverse reactions (reported in at least 20% of patients) were fatigue, musculoskeletal pain, decreased appetite, constipation, rash and diarrhea. KEYTRUDA was discontinued due to adverse reactions in 11% of patients. Eighteen patients (5%) died from causes other than disease progression. Five patients (1.4%) who were treated with KEYTRUDA experienced sepsis which led to death, and three patients (0.8%) experienced pneumonia which led to death. Adverse reactions leading to interruption of KEYTRUDA occurred in 22% of patients; the most common (≥1%) were liver enzyme increase, diarrhea, urinary tract infection, acute kidney injury, fatigue, joint pain, and pneumonia. Serious adverse reactions occurred in 42% of patients. The most frequent serious adverse reactions (≥2%) were urinary tract infection, hematuria, acute kidney injury, pneumonia, and urosepsis.

Immune-related adverse reactions that required systemic glucocorticoids occurred in 8% of patients, use of hormonal supplementation due to an immune-related adverse reaction occurred in 8% of patients, and 5% of patients required at least one steroid dose ≥40 mg oral prednisone equivalent.

Table 13 summarizes the incidence of adverse reactions occurring in at least 10% of patients receiving KEYTRUDA.

Table 13: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-052

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks N=370	
Adverse Reaction	**All Grades*** (%)	**Grades 3 – 4** (%)
All Adverse Reactions	96	49
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	17	7
Gastrointestinal Disorders		
Constipation	21	1.1
Diarrhea†	20	2.4
Nausea	18	1.1
Abdominal pain‡	18	2.7
Elevated LFTs§	13	3.5
Vomiting	12	0
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue¶	38	6
Pyrexia	11	0.5
Weight decreased	10	0
Infections and Infestations		
Urinary tract infection	19	9
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	22	1.6
Hyponatremia	10	4.1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain#	24	4.9
Arthralgia	10	1.1
Renal and Urinary Disorders		
Blood creatinine increased	11	1.1
Hematuria	13	3.0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Cough	14	0
Dyspnea	11	0.5
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
RashÞ	21	0.5
Pruritus	19	0.3
Edema peripheral	14	1.1

* Graded per NCI CTCAE v4.0
† Includes diarrhea, colitis, enterocolitis, gastroenteritis, frequent bowel movements
‡ Includes abdominal pain, pelvic pain, flank pain, abdominal pain lower, tumor pain, bladder pain, hepatic pain, suprapubic pain, abdominal discomfort, abdominal pain upper
§ Includes autoimmune hepatitis, hepatitis, hepatitis toxic, liver injury, transaminases increased, hyperbilirubinemia, blood bilirubin increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzymes increased, liver function tests increased
¶ Includes fatigue, asthenia
\# Includes back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, pain in extremity, spinal pain
Þ Includes dermatitis, dermatitis bullous, eczema, erythema, rash, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, rash pustular, skin reaction, dermatitis acneiform, seborrheic dermatitis, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash generalized

Previously Treated Urothelial Carcinoma

The safety of KEYTRUDA for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with disease progression following platinum-containing chemotherapy was investigated in

Study KEYNOTE-045. KEYNOTE-045 was a multicenter, open-label, randomized (1:1), active-controlled trial in which 266 patients received KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks or investigator's choice of chemotherapy (n=255), consisting of paclitaxel (n=84), docetaxel (n=84) or vinflunine (n=87) *[see Clinical Studies (14.6)]*. Patients with autoimmune disease or a medical condition that required systemic corticosteroids or other immunosuppressive medications were ineligible. The median duration of exposure was 3.5 months (range: 1 day to 20 months) in patients who received KEYTRUDA and 1.5 months (range: 1 day to 14 months) in patients who received chemotherapy.

KEYTRUDA was discontinued due to adverse reactions in 8% of patients. The most common adverse reaction resulting in permanent discontinuation of KEYTRUDA was pneumonitis (1.9%). Adverse reactions leading to interruption of KEYTRUDA occurred in 20% of patients; the most common (≥1%) were urinary tract infection (1.5%), diarrhea (1.5%), and colitis (1.1%). The most common adverse reactions (occurring in at least 20% of patients who received KEYTRUDA) were fatigue, musculoskeletal pain, pruritus, decreased appetite, nausea and rash. Serious adverse reactions occurred in 39% of KEYTRUDA-treated patients. The most frequent serious adverse reactions (≥2%) in KEYTRUDA-treated patients were urinary tract infection, pneumonia, anemia, and pneumonitis.

Table 14 summarizes the incidence of adverse reactions occurring in at least 10% of patients receiving KEYTRUDA. Table 15 summarizes the incidence of laboratory abnormalities that occurred in at least 20% of patients receiving KEYTRUDA.

Table 14: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-045

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks n=266		Chemotherapy* n=255	
Adverse Reaction	**All Grades† (%)**	**Grade 3-4 (%)**	**All Grades† (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	21	1.1	29	1.6
Constipation	19	1.1	32	3.1
Diarrhea‡	18	2.3	19	1.6
Vomiting	15	0.4	13	0.4
Abdominal pain	13	1.1	13	2.7
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue§	38	4.5	56	11
Pyrexia	14	0.8	13	1.2
Infections and Infestations				
Urinary tract infection	15	4.9	14	4.3
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	21	3.8	21	1.2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain¶	32	3.0	27	2.0
Renal and Urinary Disorders				
Hematuria#	12	2.3	8	1.6
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough Þ	15	0.4	9	0
Dyspnea ß	14	1.9	12	1.2
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	23	0	6	0.4
Rash à	20	0.4	13	0.4

* Chemotherapy: paclitaxel, docetaxel, or vinflunine
† Graded per NCI CTCAE v4.0
‡ Includes diarrhea, gastroenteritis, colitis, enterocolitis
§ Includes asthenia, fatigue, malaise lethargy
¶ Includes back pain, myalgia, bone pain, musculoskeletal pain, pain in extremity, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, neck pain
\# Includes blood urine present, hematuria, chromaturia
Þ Includes cough, productive cough
ß Includes dyspnea, dyspnea exertional, wheezing
à Includes rash maculo-papular, rash genital rash, rash erythematous, rash papular, rash pruritic, rash pustular, erythema, drug eruption, eczema, eczema asteatotic, dermatitis contact, dermatitis acneiform, dermatitis, seborrhoeic keratosis, lichenoid keratosis

Table 15: Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥20% of Urothelial Carcinoma Patients Receiving KEYTRUDA in KEYNOTE-045

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks		Chemotherapy	
Laboratory Test*	**All Grades† %**	**Grades 3-4 %**	**All Grades† %**	**Grades 3-4 %**
Chemistry				
Glucose increased	52	8	60	7
Hemoglobin decreased	52	13	68	18
Lymphocytes decreased	45	15	53	25
Albumin decreased	43	1.7	50	3.8
Sodium decreased	37	9	47	13
Alkaline phosphatase increased	37	7	33	4.9
Creatinine increased	35	4.4	28	2.9
Phosphate decreased	29	8	34	14
Aspartate aminotransferase increased	28	4.1	20	2.5
Potassium increased	28	0.8	27	6
Calcium decreased	26	1.6	34	2.1

* 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: 240 to 248 patients) and chemotherapy (range: 238 to 244 patients); phosphate decreased: KEYTRUDA n=232 and chemotherapy n=222.

† Graded per NCI CTCAE v4.0

Gastric Cancer

Among the 259 patients with gastric cancer enrolled in Study KEYNOTE-059, the median duration of exposure to KEYTRUDA was 2.1 months (range: 1 day to 21.4 months). Patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression or with clinical evidence of ascites by physical exam were ineligible.

Adverse reactions occurring in patients with gastric cancer were similar to those occurring in patients with melanoma or NSCLC.

Cervical Cancer

Among the 98 patients with cervical cancer enrolled in Cohort E of Study KEYNOTE-158, the median duration of exposure to KEYTRUDA was 2.9 months (range: 1 day to 22.1 months). Patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible.

KEYTRUDA was discontinued due to adverse reactions in 8% of patients. Serious adverse reactions occurred in 39% of patients receiving KEYTRUDA. The most frequent serious adverse reactions reported included anemia (7%), fistula (4.1%), hemorrhage (4.1%), and infections [except UTIs] (4.1%).

Table 16 summarizes the adverse reactions occurring in at least 10% of patients receiving KEYTRUDA.

Table 16: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients with Cervical Cancer in KEYNOTE-158

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks N=98	
Adverse Reaction	**All Grades*** (%)	**Grades 3 – 4** (%)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue†	43	5
Pain‡	22	2.0
Pyrexia	19	1.0
Edema peripheral§	15	2.0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain¶	27	5
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea#	23	2.0
Abdominal pain Þ	22	3.1
Nausea	19	0
Vomiting	19	1.0
Constipation	14	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	21	0
Vascular Disorders		
Hemorrhage ß	19	5
Infections and Infestations		
UTIà	18	6
Infection (except UTI)è	16	4.1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rashð	17	2.0
Endocrine Disorders		
Hypothyroidism	11	0
Nervous System Disorders		
Headache	11	2.0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Dyspnea	10	1.0

* Graded per NCI CTCAE v4.0

† Includes asthenia, fatigue, lethargy, malaise

‡ Includes breast pain, cancer pain, dysesthesia, dysuria, ear pain, gingival pain, groin pain, lymph node pain, oropharyngeal pain, pain, pain of skin, pelvic pain, radicular pain, stoma site pain, toothache

§ Includes edema peripheral, peripheral swelling

¶ Includes arthralgia, back pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, myositis, neck pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity

\# Includes colitis, diarrhea, gastroenteritis

Þ Includes abdominal discomfort, abdominal distension, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper

ß Includes epistaxis, hematuria, hemoptysis, metrorrhagia, rectal hemorrhage, uterine hemorrhage, vaginal hemorrhage

à Includes bacterial pyelonephritis, pyelonephritis acute, urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, urinary tract infection pseudomonal, urosepsis

è Includes cellulitis, clostridium difficile infection, device-related infection, empyema, erysipelas, herpes virus infection, infected neoplasm, infection, influenza, lower respiratory tract congestion, lung infection, oral candidiasis, oral fungal infection, osteomyelitis, pseudomonas infection, respiratory tract infection, tooth abscess, upper respiratory tract infection, uterine abscess, vulvovaginal candidiasis

ð Includes dermatitis, drug eruption, eczema, erythema, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash generalized, rash maculo-papular

Table 17 summarizes the laboratory abnormalities that occurred in at least 20% of patients receiving KEYTRUDA.

Table 17: Laboratory Abnormalities Worsened from Baseline Occurring in ≥20% of Patients with Cervical Cancer in KEYNOTE-158

	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks	
Laboratory Test*	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
Chemistry		
Hypoalbuminemia	44	5
A kaline phosphatase increased	42	2.6
Hyponatremia	38	13
Hyperglycemia	38	1.3
Aspartate aminotransferase increased	34	3.9
Creatinine increased	32	5
Hypocalcemia	27	0
Alanine aminotransferase increased	21	3.9
Hypokalemia	20	6
Hematology		
Anemia	54	24
Lymphocyte count decreased	47	9

* 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: 76 to 79 patients)

† Graded per NCI CTCAE v4.0

Other laboratory abnormalities occurring in ≥10% of patients receiving KEYTRUDA were hypophosphatemia (19% all Grades; 6% Grades 3-4), INR increased (19% all Grades; 0% Grades 3-4), hypercalcemia (14% all Grades; 2.6% Grades 3-4), platelet count decreased (14% all Grades; 1.3% Grades 3-4), activated partial thromboplastin time prolonged (14% all Grades; 0% Grades 3-4), hypoglycemia (13% all Grades; 1.3% Grades 3-4), white blood cell decreased (13% all Grades; 2.6% Grades 3-4), and hyperkalemia (13% all Grades; 1.3% Grades 3-4).

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. 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 pembrolizumab in the studies described below with the incidences of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

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 2 or 3 weeks, 27 (2.1%) of 1289 evaluable patients tested positive for treatment-emergent anti-pembrolizumab antibodies of whom six (0.5%) patients had neutralizing antibodies against pembrolizumab. There was no evidence of an altered pharmacokinetic profile or increased infusion reactions with anti-pembrolizumab binding antibody development.

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 (5.11) 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

There is limited experience with KEYTRUDA in pediatric patients. In a study, 40 pediatric patients (16 children ages 2 years to less than 12 years and 24 adolescents ages 12 years to 18 years) with advanced melanoma, lymphoma, or PD-L1 positive advanced, relapsed, or refractory solid tumors were administered KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks. Patients received KEYTRUDA for a median of 3 doses (range: 1-17 doses), with 34 patients (85%) receiving KEYTRUDA for 2 doses or more. The concentrations of pembrolizumab in pediatric patients were comparable to those observed in adult patients at the same dose regimen of 2 mg/kg every 3 weeks.

The safety profile in these pediatric patients was similar to that seen in adults treated with pembrolizumab; toxicities that occurred at a higher rate (≥15% difference) in pediatric patients when compared to adults under 65 years of age were fatigue (45%), vomiting (38%), abdominal pain (28%), hypertransaminasemia (28%) and hyponatremia (18%).

Efficacy for pediatric patients with cHL, PMBCL or MSI-H cancers is extrapolated from the results in the respective adult populations *[see Clinical Studies (14.4, 14.5, 14.7)].*

8.5 Geriatric Use

Of 3991 patients with melanoma, NSCLC, HNSCC, cHL or urothelial carcinoma who were treated with KEYTRUDA in clinical studies, 46% were 65 years and over and 16% 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. Pembrolizumab is produced in recombinant Chinese hamster ovary (CHO) cells.

KEYTRUDA for injection is a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized powder in single-dose 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 melanoma or NSCLC.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of pembrolizumab was characterized using a population PK analysis with concentration data collected from 2993 patients with various cancers who received pembrolizumab doses of 1 to 10 mg/kg every 2 weeks, 2 to 10 mg/kg every 3 weeks, or 200 mg every 3 weeks. Pembrolizumab clearance (CV%) is approximately 23% lower [geometric mean, 195 mL/day (40%)] at steady state than that after the first dose [252 mL/day (37%)]; this decrease in clearance with time is not considered clinically important. The geometric mean value (CV%) for volume of distribution at steady state is 6.0 L (20%) and for terminal half-life ($t_{1/2}$) is 22 days (32%).

Steady-state concentrations of pembrolizumab were reached by 16 weeks of repeated dosing with an every 3-week regimen and the systemic accumulation was 2.1-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 (89% 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. Pembrolizumab concentrations with weight-based dosing at 2 mg/kg every 3 weeks in pediatric patients (2 to 17 years) are comparable to those of adults at the same dose.

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

The safety and efficacy of KEYTRUDA were evaluated in Study KEYNOTE-006 (NCT01866319), 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 10 mg/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; 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, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ]). 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 18 and Figure 1).

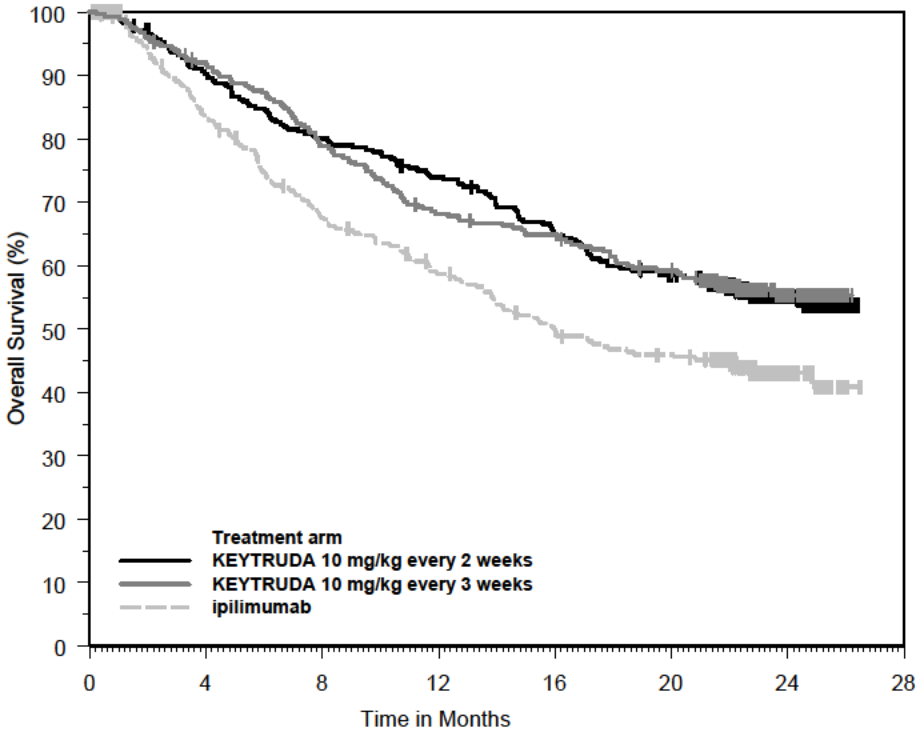
Table 18: Efficacy Results in KEYNOTE-006

	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 KEYNOTE-006*



Number at Risk								
KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks:	279	249	221	202	176	156	44	0
KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

**based on the final analysis with an additional follow-up of 9 months (total of 383 deaths as pre-specified in the protocol)*

Ipilimumab-Refractory Melanoma

The safety and efficacy of KEYTRUDA were evaluated in Study KEYNOTE-002 (NCT01704287), 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, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ, and overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures were confirmed overall response rate (ORR)

as assessed by BICR per RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ, 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 19). There was no statistically significant difference between KEYTRUDA 2 mg/kg and chemotherapy or between KEYTRUDA 10 mg/kg and chemotherapy in the OS analysis in which 55% of the patients who had been randomized to receive chemotherapy had crossed over to receive KEYTRUDA.

Table 19: Efficacy Results in KEYNOTE-002

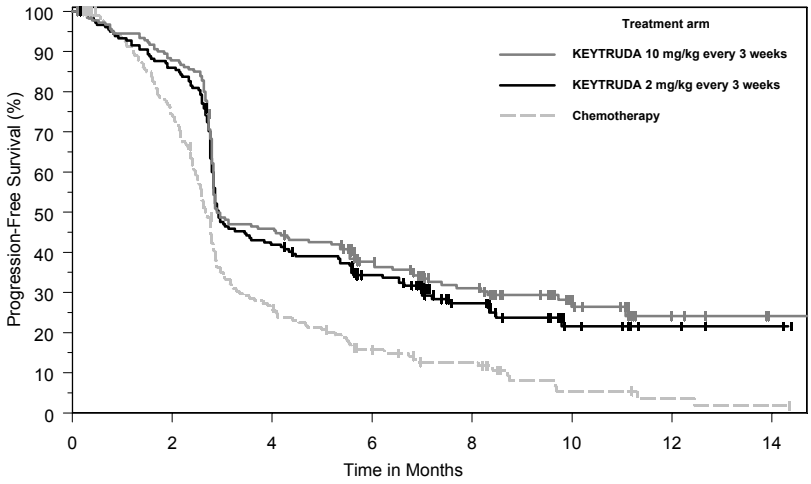
	KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=180	**KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=181**	**Chemotherapy n=179**
Progression-Free Survival			
Number of Events, n (%)	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Progression, n (%)	105 (58%)	107 (59%)	134 (75%)
Death, n (%)	24 (13%)	19 (10%)	21 (12%)
Median in months (95% CI)	2.9 (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)	---
Overall Survival[†]			
Deaths (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
p-Value (stratified log-rank)	0.117	0.011[‡]	---
Median in months (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
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

† With additional follow-up of 18 months after the PFS analysis

‡ Not statistically significant compared to multiplicity adjusted significance level of 0.01

Figure 2: Kaplan-Meier Curve for Progression-Free Survival in KEYNOTE-002



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 metastatic nonsquamous NSCLC with pemetrexed and platinum chemotherapy

The efficacy of KEYTRUDA in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy was investigated in Study KEYNOTE-189 (NCT02578680), a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled trial conducted in patients with metastatic nonsquamous NSCLC, regardless of PD-L1 tumor expression status, who had not previously received systemic therapy for metastatic disease and in whom there were no EGFR or ALK genomic tumor aberrations. Patients with 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 thoracic radiation within the prior 26 weeks were ineligible. Randomization was stratified by smoking status (never vs. former/current), choice of platinum (cisplatin vs. carboplatin), and tumor PD-L1 status (TPS <1% [negative] vs. TPS ≥1%). Patients were randomized (2:1) to one of the following treatment arms:

- KEYTRUDA 200 mg, pemetrexed 500 mg/m^2, and investigator's choice of cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5 mg/mL/min intravenously on Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles followed by KEYTRUDA 200 mg and pemetrexed 500 mg/m^2 intravenously every 3 weeks. KEYTRUDA was administered prior to chemotherapy on Day 1.
- Placebo, pemetrexed 500 mg/m^2, and investigator's choice of cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5 mg/mL/min intravenously on Day 1 of each 21-day cycle for 4 cycles followed by placebo and pemetrexed 500 mg/m^2 intravenously every 3 weeks.

Treatment with KEYTRUDA continued until RECIST v1.1 (modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ)-defined progression of disease as determined by the investigator, unacceptable toxicity, or a maximum of 24 months. Administration of KEYTRUDA was permitted beyond RECIST-defined disease progression if the patient was clinically stable and considered to be deriving clinical benefit by the investigator.

Patients randomized to placebo and chemotherapy were offered KEYTRUDA as a single agent at the time of disease progression.

Assessment of tumor status was performed at Week 6, Week 12, and then every 9 weeks thereafter. The main efficacy outcome measures were OS and PFS as assessed by BICR according to RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ. Additional efficacy outcome measures were ORR and duration of response, as assessed by the BICR according to RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ.

A total of 616 patients were randomized: 410 patients to the KEYTRUDA and chemotherapy arm and 206 to the placebo and chemotherapy arm. The study population characteristics were: median age of 64 years (range: 34 to 84); 49% age 65 or older; 59% male; 94% White and 3% Asian; 56% ECOG performance status of 1; and 18% with history of brain metastases. Thirty-one percent had tumor PD-L1 expression TPS <1% [negative]. Seventy-two percent received carboplatin and 12% were never smokers. A total of 85 patients in the placebo and chemotherapy arm received an anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibody at the time of disease progression.

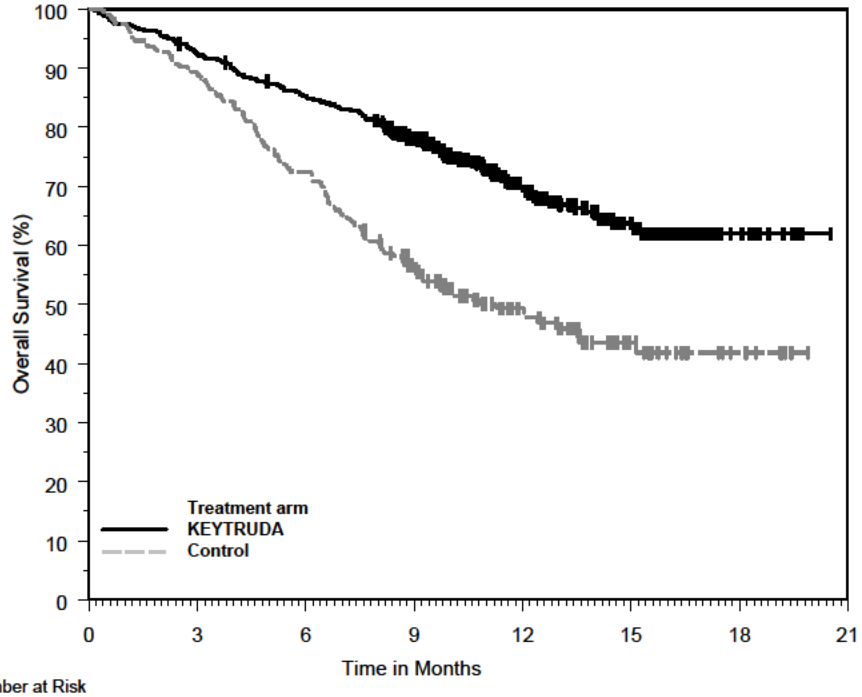
The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS and PFS for patients randomized to KEYTRUDA in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy compared with placebo, pemetrexed, and platinum chemotherapy. Table 20 and Figure 3 summarize the key efficacy measures for KEYNOTE-189.

Table 20: Efficacy Results in KEYNOTE-189

Endpoint	**KEYTRUDA Pemetrexed Platinum Chemotherapy n=410**	**Placebo Pemetrexed Platinum Chemotherapy n=206**
OS		
Number (%) of patients with event	127 (31%)	108 (52%)
Median in months (95% CI)	NR (NR, NR)	11.3 (8.7, 15.1)
Hazard ratio* (95% CI)	0.49 (0.38, 0.64)	
p-Value†	<0.00001	
PFS		
Number of patients with event (%)	244 (60%)	166 (81%)
Median in months (95% CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Hazard ratio* (95% CI)	0.52 (0.43, 0.64)	
p-Value†	<0.00001	
ORR		
Overall response rate‡ (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Complete response	0.5%	0.5%
Partial response	47%	18%
p-Value§	<0.0001	
Duration of Response		
Median in months (range)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)

* Based on the stratified Cox proportional hazard model
† Based on stratified log-rank test.
‡ Response: Best objective response as confirmed complete response or partial response
§ Based on Miettinen and Nurminen method stratified by PD-L1 status, platinum chemotherapy and smoking status
NR = not reached

Figure 3: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in KEYNOTE-189



Number at Risk								
KEYTRUDA:	410	377	347	278	163	71	18	0
Control:	206	183	149	104	59	25	8	0

First-line treatment of metastatic NSCLC as a single agent

Study KEYNOTE-024 (NCT02142738) 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. nonsquamous), 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 3 weeks on Day 1 for 4 to 6 cycles followed by optional pemetrexed 500 mg/m^2 every 3 weeks for patients with nonsquamous 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 nonsquamous 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 nonsquamous histologies).

Treatment with KEYTRUDA continued until RECIST v1.1 (modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ)-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 v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ. Additional efficacy outcome measures were OS and ORR as assessed by the BICR according to RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ.

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 nonsquamous 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.

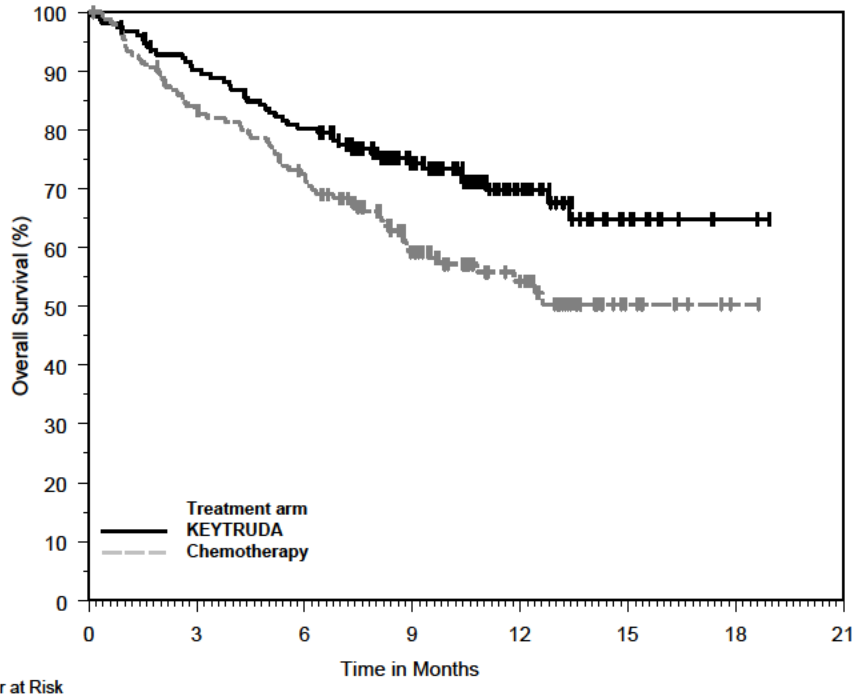
The trial demonstrated a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to KEYTRUDA as compared with chemotherapy. Additionally, a pre-specified interim OS analysis at 108 events (64% of the events needed for final analysis) also demonstrated statistically significant improvement of OS for patients randomized to KEYTRUDA as compared with chemotherapy. Table 21 summarizes key efficacy measures for KEYNOTE-024.

Table 21: Efficacy Results in KEYNOTE-024

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 rate	4%	1%
Partial response rate	41%	27%
p-Value (Miettinen-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 4: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in KEYNOTE-024



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

Previously treated NSCLC

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in Study KEYNOTE-010 (NCT01905657), a randomized, multicenter, open-label, active-controlled trial conducted 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 had 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 v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ 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 nonsquamous, 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 22 and 23 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 5.

Table 22: Efficacy Results of the Subgroup of Patients with TPS ≥50% in KEYNOTE-010

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 (Miettinen-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 23: Efficacy Results of All Randomized Patients (TPS ≥1%) in KEYNOTE-010

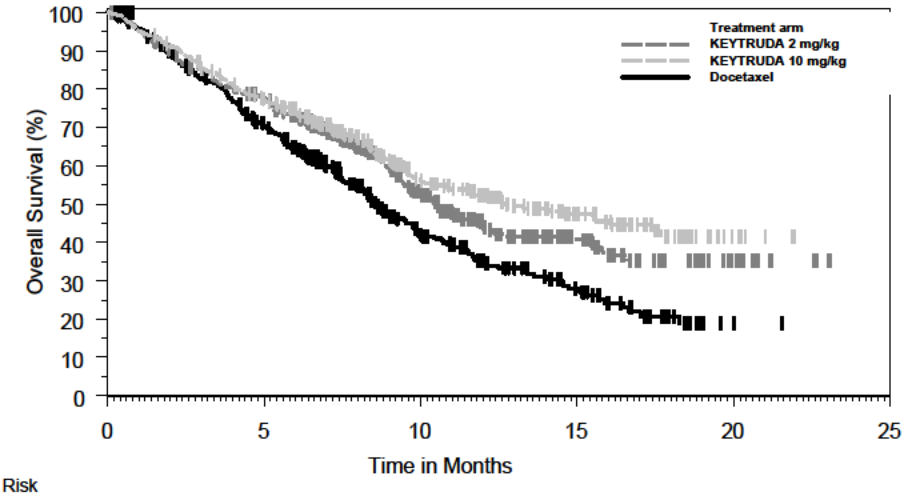
Endpoint	**KEYTRUDA 2 mg/kg every 3 weeks n=344**	**KEYTRUDA 10 mg/kg every 3 weeks n=346**	**Docetaxel 75 mg/m^2 every 3 weeks n=343**
OS			
Deaths (%)	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Median in months (95% CI)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
Hazard ratio* (95% CI)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (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 (Miettinen-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 5: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in all Randomized Patients in KEYNOTE-010 (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 Study KEYNOTE-012 (NCT01848834), a multicenter, non-randomized, 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 v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ, 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.

14.4 Classical Hodgkin Lymphoma

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in 210 patients with relapsed or refractory cHL, enrolled in a multicenter, non-randomized, open-label study (KEYNOTE-087; NCT02453594). Patients with active, non-infectious pneumonitis, an allogeneic HSCT within the past 5 years (or greater than 5 years but with symptoms of GVHD), active autoimmune disease, a medical condition that required immunosuppression, or an active infection requiring systemic therapy were ineligible for the trial. Patients received KEYTRUDA at a dose of 200 mg every 3 weeks until unacceptable toxicity or documented disease progression, or for up to 24 months in patients who did not progress. Disease assessment was performed every 12 weeks. The major efficacy outcome measures (ORR, CRR, and duration of response) were assessed by blinded independent central review according to the 2007 revised International Working Group (IWG) criteria.

Among the 210 patients, the baseline characteristics were: median age of 35 years (range: 18 to 76), 9% age 65 or older; 54% male; 88% White; 49% had an ECOG performance status (PS) of 0 and 51% had an ECOG PS of 1. The median number of prior lines of therapy administered for the treatment of cHL was 4 (range: 1 to 12). Fifty-eight percent were refractory to the last prior therapy, including 35% with primary refractory disease and 14% whose disease was chemo-refractory to all prior regimens. Sixty-one percent of patients had undergone prior auto-HSCT, 83% had received prior brentuximab vedotin and 36% of patients had prior radiation therapy.

Efficacy results for KEYNOTE-087 are summarized in Table 24.

Table 24: Efficacy Results in KEYNOTE-087

	KEYNOTE-087*
Endpoint	N=210
Overall Response Rate	
ORR (95% CI)	69% (62, 75)
Complete response	22%
Partial response	47%
Response Duration	
Median in months (range)	11.1 (0.0+, 11.1)†

* Median follow-up time of 9.4 months
† Based on patients (n=145) with a response by independent review

14.5 Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in 53 patients with relapsed or refractory PMBCL enrolled in a multicenter, open-label, single-arm trial (Study KEYNOTE-170; NCT02576990). Patients were not eligible if they had active non-infectious pneumonitis, allogeneic HSCT within the past 5 years (or greater than 5 years but with symptoms of GVHD), active autoimmune disease, a medical condition that required immunosuppression, or an active infection requiring systemic therapy. The patients were treated with KEYTRUDA 200 mg intravenously every 3 weeks until unacceptable toxicity or documented disease progression, or for up to 24 months for patients who did not progress. Disease assessments were performed every 12 weeks and assessed by blinded independent central review according to the 2007 revised IWG criteria.

Among the 53 patients accrued, the baseline characteristics were: median age 33 years (range: 20 to 61 years), 43% male; 92% White; 43% had an ECOG performance status (PS) of 0 and 57% had an ECOG PS of 1. The median number of prior lines of therapy administered for the treatment of PMBCL was 3 (range 2 to 8). Thirty-six percent had primary refractory disease, 49% had relapsed disease refractory to the last prior therapy, and 15% had untreated relapse. Twenty-six percent of patients had undergone prior autologous HSCT, and 32% of patients had prior radiation therapy. All patients had received rituximab as part of a prior line of therapy.

Efficacy was based on overall response rate (ORR) and duration of response. The efficacy results for KEYNOTE-170 are summarized in Table 25. For the 24 responders, the median time to first objective response (complete or partial response) was 2.8 months (range 2.1 to 8.5 months).

Table 25: Efficacy Results in KEYNOTE-170

Endpoint	KEYNOTE-170*
	N=53
Overall Response Rate	
ORR (95% CI)	45% (32, 60)
Complete response	11%
Partial response	34%
Response Duration	
Median in months (range)	NR (1.1+, 19.2+)†

* Median follow-up time of 9.7 months
† Based on patients (n=24) with a response by independent review
NR = not reached

14.6 Urothelial Carcinoma

Cisplatin Ineligible Patients with Urothelial Carcinoma

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in Study KEYNOTE-052 (NCT02335424), a multicenter, open-label, single-arm trial in 370 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who were not eligible for cisplatin-containing chemotherapy. The trial excluded patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression.

Patients received KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Patients with initial radiographic disease progression could receive additional doses of treatment during confirmation of progression unless disease progression was symptomatic, was rapidly progressive, required urgent intervention, or occurred with a decline in performance status. Patients without disease progression could be treated for up to 24 months. Tumor response assessments were performed at 9 weeks after the first dose, then every 6 weeks for the first year, and then every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measures were ORR according to RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ as assessed by independent radiology review, and duration of response.

In this trial, the median age was 74 years, 77% were male, and 89% were White. Eighty-seven percent had M1 disease, and 13% had M0 disease. Eighty-one percent had a primary tumor in the lower tract, and 19% of patients had a primary tumor in the upper tract. Eighty-five percent of patients had visceral metastases, including 21% with liver metastases. Reasons for cisplatin ineligibility included: 50% with baseline creatinine clearance of <60 mL/min, 32% with ECOG performance status of 2, 9% with ECOG 2 and baseline creatinine clearance of <60 mL/min, and 9% with other reasons (Class III heart failure, Grade 2 or greater peripheral neuropathy, and Grade 2 or greater hearing loss). Ninety percent of patients were treatment naïve, and 10% received prior adjuvant or neoadjuvant platinum-based chemotherapy.

Among the 370 patients, 30% (n = 110) had tumors that expressed PD-L1 with a combined positive score (CPS) of greater than or equal to 10. PD-L1 status was determined using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit. The baseline characteristics of these 110 patients were: median age 73 years, 68% male, and 87% White. Eighty-two percent had M1 disease, and 18% had M0 disease. Eighty-one percent had a primary tumor in the lower tract, and 18% of patients had a primary tumor in the upper tract. Seventy-six percent of patients had visceral metastases, including 11% with liver metastases. Reasons for cisplatin ineligibility included: 45% with baseline creatinine clearance of <60 mL/min, 37% with ECOG performance status of 2, 10% with ECOG 2 and baseline creatinine clearance of <60 mL/min, and 8% with other reasons (Class III heart failure, Grade 2 or greater peripheral neuropathy, and Grade 2 or greater hearing loss). Ninety percent of patients were treatment naïve, and 10% received prior adjuvant or neoadjuvant platinum-based chemotherapy.

The median follow-up time for 370 patients treated with KEYTRUDA was 7.8 months (range 0.1 to 20 months). Efficacy results are summarized in Table 26.

Table 26: Efficacy Results in KEYNOTE-052

Endpoint	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks		
	All Subjects n=370	**PD-L1 CPS <10 n=260***	**PD-L1 CPS ≥10 n=110**
Objective Response Rate			
ORR (95% CI)	29% (24, 34)	21% (16, 26)	47% (38, 57)
Complete response rate	7%	3%	15%
Partial response rate	22%	18%	32%
Duration of Response			
Median in months (range)	NR (1.4+, 17.8+)	NR (1.4+, 16.3+)	NR (1.4+, 17.8+)

* Includes 9 subjects with unknown PD-L1 status
\+ Denotes ongoing
NR = not reached

Previously Untreated Urothelial Carcinoma
KEYNOTE-361 (NCT02853305) is an ongoing, multicenter, randomized study in previously untreated patients with metastatic urothelial carcinoma who are eligible for platinum-containing chemotherapy. The study compares KEYTRUDA with or without platinum-based chemotherapy (i.e., cisplatin or carboplatin with gemcitabine) to platinum-based chemotherapy alone. The trial also enrolled a third arm of monotherapy with KEYTRUDA to compare to platinum-based chemotherapy alone. The independent Data Monitoring Committee (iDMC) for the study conducted a review of early data and found that in patients classified as having low PD-L1 expression (CPS <10), those treated with KEYTRUDA monotherapy had decreased survival compared to those who received platinum-based chemotherapy. The iDMC recommended to stop further accrual of patients with low PD-L1 expression in the monotherapy arm, however, no other changes were recommended, including any change of therapy for patients who had already been randomized to and were receiving treatment in the monotherapy arm.

Previously Treated Urothelial Carcinoma
The efficacy of KEYTRUDA was evaluated in Study KEYNOTE-045 (NCT02256436), a multicenter, randomized (1:1), active-controlled trial in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. The trial excluded patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression.

Patients were randomized to receive either KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks (n=270) or investigator's choice of any of the following chemotherapy regimens all given intravenously every 3 weeks (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84), or vinflunine 320 mg/m^2 (n=87). Treatment continued until unacceptable toxicity or disease progression. Patients with initial radiographic disease progression could receive additional doses of treatment during confirmation of progression unless disease progression was symptomatic, was rapidly progressive, required urgent intervention, or occurred with a decline in performance status. Patients without disease progression could be treated for up to 24 months. Assessment of tumor status was performed at 9 weeks after randomization, then every 6 weeks through the first year, followed by every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcomes were OS and PFS as assessed by BICR per RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ. Additional efficacy outcome measures were ORR as assessed by BICR per RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ, and duration of response.

Among the 542 randomized patients, the study population characteristics were: median age 66 years (range: 26 to 88), 58% age 65 or older; 74% male; 72% White and 23% Asian; 42% ECOG status of 0 and 56% ECOG performance status of 1; and 96% M1 disease and 4% M0 disease. Eighty-seven percent of patients had visceral metastases, including 34% with liver metastases. Eighty-six percent had

a primary tumor in the lower tract and 14% had a primary tumor in the upper tract. Fifteen percent of patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Twenty-one percent had received 2 or more prior systemic regimens in the metastatic setting. Seventy-six percent of patients received prior cisplatin, 23% had prior carboplatin, and 1% were treated with other platinum-based regimens.

Table 27 and Figure 6 summarize the key efficacy measures for KEYNOTE-045. The study demonstrated statistically significant improvements in OS and ORR for patients randomized to KEYTRUDA as compared to chemotherapy. There was no statistically significant difference between KEYTRUDA and chemotherapy with respect to PFS. The median follow-up time for this trial was 9.0 months (range: 0.2 to 20.8 months).

Table 27: Efficacy Results in KEYNOTE-045

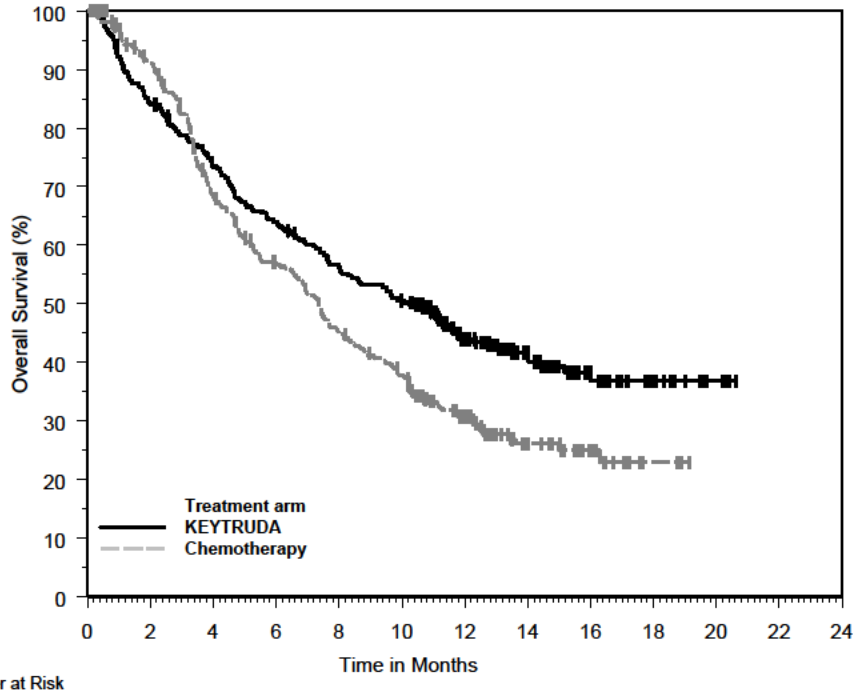
	KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks n=270	**Chemotherapy n=272**
OS		
Deaths (%)	155 (57%)	179 (66%)
Median in months (95% CI)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
Hazard ratio* (95% CI)	0.73 (0.59, 0.91)	
p-Value (stratified log-rank)	0.004	
PFS by BICR		
Events (%)	218 (81%)	219 (81%)
Median in months (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Hazard ratio* (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p-Value (stratified log-rank)	0.833	
Objective Response Rate		
ORR (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
Complete response rate	7%	3%
Partial response rate	14%	8%
p-Value (Miettinen-Nurminen)	0.002	
Median duration of response in months (range)	NR (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)

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

\+ Denotes ongoing

NR = not reached

Figure 6: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in KEYNOTE-045



Number at Risk													
KEYTRUDA:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemo herapy:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

14.7 Microsatellite Instability-High Cancer

The efficacy of KEYTRUDA was evaluated in patients with MSI-H or mismatch repair deficient (dMMR), solid tumors enrolled in one of five uncontrolled, open-label, multi-cohort, multi-center, single-arm trials. Patients with active autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible across the five trials. Patients received either KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks or KEYTRUDA 10 mg/kg every 2 weeks. Treatment continued until unacceptable toxicity or disease progression that was either symptomatic, rapidly progressive, required urgent intervention, or occurred with a decline in performance status. A maximum of 24 months of treatment with KEYTRUDA was administered. For the purpose of assessment of anti-tumor activity across these 5 trials, the major efficacy outcome measures were ORR as assessed by blinded independent central radiologists' (BICR) review according to RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ, and duration of response.

Table 28: MSI-H Trials

Study	Design and Patient Population	Number of patients	MSI-H/dMMR testing	Dose	Prior therapy
KEYNOTE-016 NCT01876511	• prospective, investigator-initiated • 6 sites • patients with CRC and other tumors	28 CRC 30 non-CRC	local PCR or IHC	10 mg/kg every 2 weeks	• CRC: ≥ 2 prior regimens • Non-CRC: ≥1 prior regimen
KEYNOTE-164 NCT02460198	• prospective international multi-center • CRC	61	local PCR or IHC	200 mg every 3 weeks	Prior fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan +/- anti-VEGF/EGFR mAb
KEYNOTE-012 NCT01848834	• retrospectively identified patients with PD-L1-positive gastric, bladder, or triple-negative breast cancer	6	central PCR	10 mg/kg every 2 weeks	≥1 prior regimen
KEYNOTE-028 NCT02054806	• retrospectively identified patients with PD-L1-positive esophageal, biliary, breast, endometrial, or CRC	5	central PCR	10 mg/kg every 2 weeks	≥1 prior regimen
KEYNOTE-158 NCT02628067	• prospective international multi-center enrollment of patients with MSI-H/dMMR non-CRC • retrospectively identified patients who were enrolled in specific rare tumor non-CRC cohorts	19	local PCR or IHC (central PCR for patients in rare tumor non-CRC cohorts)	200 mg every 3 weeks	≥1 prior regimen
Total		**149**			

CRC = colorectal cancer
PCR = polymerase chain reaction
IHC = immunohistochemistry

A total of 149 patients with MSI-H or dMMR cancers were identified across the five clinical trials. Among these 149 patients, the baseline characteristics were: median age 55 years (36% age 65 or older); 56% male; 77% White, 19% Asian, 2% Black; and ECOG PS 0 (36%) or 1 (64%). Ninety-eight percent of patients had metastatic disease and 2% had locally advanced, unresectable disease. The median number of prior therapies for metastatic or unresectable disease was two. Eighty-four percent of patients with metastatic CRC and 53% of patients with other solid tumors received two or more prior lines of therapy.

The identification of MSI-H or dMMR tumor status for the majority of patients (135/149) was prospectively determined using local laboratory-developed, polymerase chain reaction (PCR) tests for MSI-H status or immunohistochemistry (IHC) tests for dMMR. Fourteen of the 149 patients were retrospectively identified as MSI-H by testing tumor samples from a total of 415 patients using a central laboratory developed PCR test. Forty-seven patients had dMMR cancer identified by IHC, 60 had MSI-H identified by PCR, and 42 were identified using both tests.

Efficacy results are summarized in Table 29.

Table 29: Efficacy Results for Patients with MSI-H/dMMR Cancer

Endpoint	n=149
Objective response rate	
ORR (95% CI)	39.6% (31.7, 47.9)
Complete response rate	7.4%
Partial response rate	32.2%
Response duration	
Median in months (range)	NR (1.6+, 22.7+)
% with duration ≥6 months	78%

NR = not reached

Table 30: Response by Tumor Type

	N	Objective response rate n (%)	95% CI	DOR range (months)
CRC	90	32 (36%)	(26%, 46%)	(1.6+, 22.7+)
Non-CRC	59	27 (46%)	(33%, 59%)	(1.9+, 22.1+)
Endometrial cancer	14	5 (36%)	(13%, 65%)	(4.2+, 17.3+)
Biliary cancer	11	3 (27%)	(6%, 61%)	(11.6+, 19.6+)
Gastric or GE junction cancer	9	5 (56%)	(21%, 86%)	(5.8+, 22.1+)
Pancreatic cancer	6	5 (83%)	(36%, 100%)	(2.6+, 9.2+)
Small intestinal cancer	8	3 (38%)	(9%, 76%)	(1.9+, 9.1+)
Breast cancer	2	PR, PR		(7.6, 15.9)
Prostate cancer	2	PR, SD		9.8+
Bladder cancer	1	NE		
Esophageal cancer	1	PR		18.2+
Sarcoma	1	PD		
Thyroid cancer	1	NE		
Retroperitoneal adenocarcinoma	1	PR		7.5+
Small cell lung cancer	1	CR		8.9+
Renal cell cancer	1	PD		

CR = complete response
PR = partial response
SD = stable disease
PD = progressive disease
NE = not evaluable

14.8 Gastric Cancer

The efficacy of KEYTRUDA was investigated in Study KEYNOTE-059 (NCT02335411), a multicenter, non-randomized, open-label multi-cohort trial that enrolled 259 patients with gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who progressed on at least 2 prior systemic treatments for advanced disease. Previous treatment must have included a fluoropyrimidine and platinum doublet. HER2/neu positive patients must have previously received treatment with approved HER2/neu-targeted therapy. Patients with active autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression or with clinical evidence of ascites by physical exam were ineligible.

Patients received KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression that was symptomatic, 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. Assessment of tumor status was performed every 6 to 9 weeks. The major efficacy outcome measures were ORR according to RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ, as assessed by blinded independent central review, and duration of response.

Among the 259 patients, 55% (n = 143) had tumors that expressed PD-L1 with a combined positive score (CPS) of greater than or equal to 1 and microsatellite stable (MSS) tumor status or undetermined MSI or MMR status. PD-L1 status was determined using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit. The baseline

characteristics of these 143 patients were: median age 64 years (47% age 65 or older); 77% male; 82% White, 11% Asian; and ECOG PS of 0 (43%) and 1 (57%). Eighty-five percent had M1 disease and 7% had M0 disease. Fifty-one percent had two and 49% had three or more prior lines of therapy in the recurrent or metastatic setting.

For the 143 patients, the ORR was 13.3% (95% CI: 8.2, 20.0); 1.4% had a complete response and 11.9% had a partial response. Among the 19 responding patients, the duration of response ranged from 2.8+ to 19.4+ months, with 11 patients (58%) having responses of 6 months or longer and 5 patients (26%) having responses of 12 months or longer.

Among the 259 patients enrolled in KEYNOTE-059, 7 (3%) had tumors that were determined to be MSI-H. An objective response was observed in 4 patients, including 1 complete response. The duration of response ranged from 5.3+ to 14.1+ months.

14.9 Cervical Cancer

KEYTRUDA was investigated in 98 patients with recurrent or metastatic cervical cancer enrolled in a single cohort (Cohort E) in Study KEYNOTE-158 (NCT02628067), a multicenter, non-randomized, open-label, multi-cohort trial. The trial excluded patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression.

Patients were treated with KEYTRUDA intravenously at a dose of 200 mg every 3 weeks until unacceptable toxicity or documented disease progression. Patients with initial radiographic disease progression could receive additional doses of treatment during confirmation of progression unless disease progression was symptomatic, was rapidly progressive, required urgent intervention, or occurred with a decline in performance status. Patients without disease progression could be treated for up to 24 months. Assessment of tumor status was performed every 9 weeks for the first 12 months, and every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measures were ORR according to RECIST v1.1, modified to follow a maximum of 10 target lesions and a maximum of 5 target lesions per organ, as assessed by blinded independent central review, and duration of response.

Among the 98 patients in Cohort E, 77 (79%) had tumors that expressed PD-L1 with a CPS ≥ 1 and received at least one line of chemotherapy in the metastatic setting. PD-L1 status was determined using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Kit. The baseline characteristics of these 77 patients were: median age was 45 years (range: 27 to 75 years); 81% were White, 14% Asian, 3% Black; ECOG PS was 0 (32%) or 1 (68%); 92% had squamous cell carcinoma, 6% adenocarcinoma, and 1% adenosquamous histology; 95% had M1 disease and 5% had recurrent disease; 35% had one and 65% had two or more prior lines of therapy in the recurrent or metastatic setting.

No responses were observed in patients whose tumors did not have PD-L1 expression (CPS <1).

Efficacy results are summarized in Table 31.

Table 31: Efficacy Results in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (CPS ≥1) in KEYNOTE-158

Endpoint	n=77*
Objective response rate	
ORR (95% CI)	14.3% (7.4, 24.1)
Complete response rate	2.6%
Partial response rate	11.7%
Response duration	
Median in months (range)	NR (4.1, 18.6+)†
% with duration ≥6 months	91%

* Median follow-up time of 11.7 months (range 0.6 to 22.7 months)
† Based on patients (n=11) with a response by independent review
\+ Denotes ongoing
NR = not reached

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

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

KEYTRUDA injection (clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution): carton containing one 100 mg/4 mL (25 mg/mL), single-dose 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 be severe or fatal, may occur after discontinuation of treatment, and may require corticosteroid treatment and interruption or discontinuation of KEYTRUDA. These reactions may include:
  - 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)]*.
  - Severe skin reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any signs or symptoms of severe skin reactions, SJS or TEN *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

- Other immune-mediated adverse reactions: Advise patients that immune-mediated adverse reactions can occur and may involve any organ system, and to contact their healthcare provider immediately for any new signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- Advise patients of the risk of solid organ transplant rejection and to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of organ transplant rejection *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Advise patients of the risk of post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation complications *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.
- 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 females that KEYTRUDA can cause fetal harm. Instruct females of reproductive potential to use highly effective contraception during and for 4 months after the last dose of KEYTRUDA *[see Warnings and Precautions (5.11) 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:
MSD International GmbH,
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 © 2014-2018 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk3475-iv-1808r018

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 as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 50% tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations.

KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 1% TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving KEYTRUDA.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant-ineligible and have failed BV.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy (see section 5.1).

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 10 (see section 5.1).

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 50% TPS and progressing on or after platinum-containing chemotherapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

PD-L1 testing for patients with NSCLC, urothelial carcinoma, or HNSCC
Testing for PD-L1 tumour expression using a validated test is recommended for patients with NSCLC. In patients with non-squamous NSCLC whose tumours have high PD-L1 expression, the risk of adverse reactions with combination therapy relative to pembrolizumab monotherapy should be considered and the benefit/risk ratio of the combined therapy evaluated on an individual basis (see sections 4.1, 4.4, 4.8 and 5.1).

Patients with previously untreated urothelial carcinoma or HNSCC should be selected for treatment based on the tumour expression of PD-L1 confirmed by a validated test (see section 5.1).

Posology
The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg administered as an intravenous infusion 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: Recommended treatment modifications for KEYTRUDA

Immune-related adverse reactions	Severity	Treatment modification
Pneumonitis	Grade 2	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade 3 or 4, or recurrent Grade 2	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or 3	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade 4 or recurrent Grade 3	Permanently discontinue
Nephritis	Grade 2 with creatinine > 1.5 to ≤ 3 times upper limit of normal (ULN)	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade ≥ 3 with creatinine > 3 times ULN	Permanently discontinue

Endocrinopathies	Symptomatic hypophysitis Type 1 diabetes associated with Grade ≥ 3 hyperglycaemia (glucose > 250 mg/dL or > 13.9 mmol/L) or associated with ketoacidosis Hyperthyroidism Grade ≥ 3	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1* 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 until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	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
Skin reactions	Grade 3 or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade 4 or confirmed SJS or TEN	Permanently discontinue
Other immune-related adverse reactions	Based on severity and type of reaction (Grade 2 or Grade 3)	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade 3 or 4 myocarditis Grade 3 or 4 encephalitis Grade 3 or 4 Guillain-Barré syndrome	Permanently discontinue
	Grade 4 or recurrent Grade 3	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).

* If treatment-related toxicity does not resolve to Grade 0-1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA, or if corticosteroid dosing cannot be reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day within 12 weeks, KEYTRUDA should be permanently discontinued.

The safety of re-initiating pembrolizumab therapy in patients previously experiencing immune-related myocarditis is not known.

KEYTRUDA should be permanently discontinued for Grade 4 or recurrent Grade 3 adverse reactions, unless otherwise specified in Table 1.

For Grade 4 haematological toxicity, only in patients with cHL, KEYTRUDA should be withheld until adverse reactions recover to Grade 0-1.

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 for monotherapy were reported between elderly patients (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years). No dose adjustment is necessary in this population.

Data from patients ≥ 65 years are too limited to draw conclusions on cHL population (see section 5.1).

Efficacy and safety data from patients ≥ 75 years are limited (see sections 4.4 and 5.1).

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 sections 4.4 and 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 sections 4.4 and 5.2).

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

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score ≥ 2
Patients with ECOG performance status score ≥ 2 were excluded from the clinical trials of melanoma, NSCLC, cHL, and HNSCC (see sections 4.4 and 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 must be administered by intravenous infusion over 30 minutes. KEYTRUDA must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

When administering KEYTRUDA as part of a combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, KEYTRUDA should be administered first. See also the prescribing information for pemetrexed and the selected platinum chemotherapy.

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. Immune-related adverse reactions affecting more than one body system can occur simultaneously.

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. Hypothyroidism is more frequently reported in patients with HNSCC with prior radiation therapy. 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.

Immune-related skin adverse reactions
Immune-related severe skin reactions have been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for suspected severe skin reactions and other causes should be excluded. Based on the severity of the adverse reaction, pembrolizumab should be withheld or permanently discontinued, and corticosteroids should be administered (see section 4.2).

Cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), some with fatal outcome, have been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). For signs or symptoms of SJS or TEN, pembrolizumab should be withheld and the patient should be referred to a specialised unit for assessment and treatment. If SJS or TEN is confirmed, pembrolizumab should be permanently discontinued (see section 4.2).

Caution should be used when considering the use of pembrolizumab in a patient who has previously experienced a severe or life-threatening skin adverse reaction on prior treatment with other immune-stimulatory anticancer agents.

Other immune-related adverse reactions
The following additional clinically significant, immune-related adverse reactions, including severe and fatal cases, have been reported in clinical trials or in post-marketing experience: uveitis, arthritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, Guillain-Barré syndrome, myasthenic syndrome, haemolytic anaemia, sarcoidosis and encephalitis (see sections 4.2 and 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 (see sections 4.2 and 4.8).

Solid organ transplant rejection has been reported in the post-marketing setting in patients treated with PD-1 inhibitors. Treatment with pembrolizumab may increase the risk of rejection in solid organ transplant recipients. The benefit of treatment with pembrolizumab versus the risk of possible organ rejection should be considered in these patients.

Complications of allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT)
Allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab
Cases of graft-versus-host-disease (GVHD) and hepatic veno-occlusive disease (VOD) have been observed in patients with classical Hodgkin lymphoma undergoing allogeneic HSCT after previous exposure to pembrolizumab. Until further data become available, careful consideration to the potential benefits of HSCT and the possible increased risk of transplant-related complications should be made case by case (see section 4.8).

Allogeneic HSCT prior to treatment with pembrolizumab
In patients with a history of allogeneic HSCT, acute GVHD, including fatal GVHD, has been reported after treatment with pembrolizumab. Patients who experienced GVHD after their transplant procedure may be at an increased risk for GVHD after treatment with pembrolizumab. Consider the benefit of treatment with pembrolizumab versus the risk of possible GVHD in patients with a history of allogeneic HSCT.

Infusion-related reactions
Severe infusion-related reactions, including hypersensitivity and anaphylaxis, 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.

Disease-specific precautions

Use of pembrolizumab in urothelial carcinoma patients who have received prior platinum-containing chemotherapy
Physicians should consider the delayed onset of pembrolizumab effect before initiating treatment in patients with poorer prognostic features and/or aggressive disease. In urothelial cancer, a higher number of deaths within 2 months was observed in pembrolizumab compared to chemotherapy (see

section 5.1). Factors associated with early deaths were fast progressive disease on prior platinum therapy and liver metastases.

Use of pembrolizumab in urothelial cancer for patients who are considered ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with CPS ≥ 10
The baseline and prognostic disease characteristics of the study population of KEYNOTE-052 included a proportion of patients eligible for a carboplatin-based combination, for whom the benefit is being assessed in a comparative study, and patients eligible for mono-chemotherapy, for whom no randomized data are available. In addition, no safety and efficacy data are available in frailer patients (e.g., ECOG performance status 3) considered not eligible for chemotherapy. In the absence of these data, pembrolizumab should be used with caution in this population after careful consideration of the potential risk-benefit on an individual basis.

Use of pembrolizumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of patients with NSCLC
In general, the frequency of adverse reactions for pembrolizumab combination therapy is observed to be higher than for pembrolizumab monotherapy or chemotherapy alone, reflecting the contributions of each of these components (see sections 4.2 and 4.8). A direct comparison of the safety of pembrolizumab when used in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy to pembrolizumab monotherapy is not available.

Efficacy and safety data from patients ≥ 75 years are limited. For patients ≥ 75 years, pembrolizumab combination therapy should be used with caution after careful consideration of the potential benefit/risk on an individual basis (see section 5.1).

Patients excluded from clinical trials
Patients with the following conditions were excluded from clinical trials: active CNS metastases; ECOG PS ≥ 2 (except for urothelial carcinoma); 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.

For subjects with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma, clinical data for the use of pembrolizumab in patients ineligible to ASCT due to reasons other than failure to salvage chemotherapy are limited (see section 5.1).

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

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

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.

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 as monotherapy has been evaluated in 4,439 patients with advanced melanoma, NSCLC, cHL, urothelial carcinoma, or HNSCC across four doses (2 mg/kg every 3 weeks, 200 mg every 3 weeks, or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks) in clinical studies. In this patient population, the most frequent adverse reactions with pembrolizumab were fatigue (21%), rash (17%),

pruritus (16%), and diarrhoea (11%). The majority of adverse reactions reported for monotherapy 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).

The safety of pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy has been evaluated in 488 patients with non-squamous NSCLC receiving 200 mg, 2 mg/kg or 10 mg/kg pembrolizumab every 3 weeks, in two clinical studies. In this patient population, the most frequent adverse reactions were nausea (47%), anaemia (37%), fatigue (38%), neutropenia (22%), decreased appetite (21%), diarrhoea (20%) and vomiting (19%). Incidences of Grade 3-5 adverse reactions were 47% for pembrolizumab combination therapy and 37% for chemotherapy alone.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions observed in clinical studies of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy, or reported from post-marketing use of pembrolizumab are listed in Table 2. Adverse reactions known to occur with pembrolizumab or chemotherapies given alone may occur during treatment with these medicinal products in combination, even if these reactions were not reported in clinical trials with combination therapy. 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); and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients treated with pembrolizumab

	Monotherapy	**Combination with chemotherapy**
Infections and infestations		
Common		pneumonia
Uncommon	pneumonia	
Blood and lymphatic system disorders		
Very common		anaemia, neutropenia, thrombocytopenia
Common	anaemia	febrile neutropenia, leukopenia, lymphopenia
Uncommon	neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia, eosinophilia	
Rare	immune thrombocytopenic purpura, haemolytic anaemia	
Immune system disorders		
Common	infusion related reaction[a]	infusion related reaction[a]
Rare	sarcoidosis	
Not known	solid organ transplant rejection	
Endocrine disorders		
Common	hypothyroidism[b], hyperthyroidism	hypothyroidism, hyperthyroidism
Uncommon	hypophysitis[c], thyroiditis[d], adrenal insufficiency	hypophysitis[c], thyroiditis, adrenal insufficiency
Metabolism and nutrition disorders		
Very common		decreased appetite
Common	decreased appetite	hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia
Uncommon	type 1 diabetes mellitus[e], hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia	type 1 diabetes mellitus
Psychiatric disorders		
Uncommon	insomnia	insomnia

Nervous system disorders		
Very common		dysgeusia
Common	headache, dizziness, dysgeusia	dizziness, headache, lethargy, neuropathy peripheral
Uncommon	epilepsy, lethargy, neuropathy peripheral	
Rare	Guillain-Barré syndrome[f], myasthenic syndrome[g], meningitis (aseptic), encephalitis	
Eye disorders		
Common		dry eye
Uncommon	uveitis[h], dry eye	
Cardiac disorders		
Uncommon	myocarditis, pericarditis, pericardial effusion	pericardial effusion
Vascular disorders		
Uncommon	hypertension	hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Common	pneumonitis[i], dyspnoea, cough	pneumonitis, dyspnoea, cough
Gastrointestinal disorders		
Very common	diarrhoea	diarrhoea, nausea, vomiting, constipation
Common	colitis[j], nausea, vomiting, abdominal pain[k], constipation, dry mouth	colitis[j], abdominal pain[k], dry mouth
Uncommon	pancreatitis[l]	pancreatitis[l]
Rare	small intestinal perforation	
Hepatobiliary disorders		
Common		hepatitis[m]
Uncommon	hepatitis[m]	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	rash[n], pruritus[o]	rash[n], pruritus[o]
Common	severe skin reactions[p], vitiligo[q], dry skin, erythema	severe skin reactions[p], alopecia, dermatitis acneiform, dry skin, erythema
Uncommon	lichenoid keratosis[r], psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiform, eczema, hair colour changes, papule	dermatitis, eczema, hair colour changes, lichenoid keratosis[r], vitiligo[q]
Rare	toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema nodosum	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Common	arthralgia, myositis[s], musculoskeletal pain[t], arthritis[u], pain in extremity	arthralgia, myositis[s], arthritis[u], musculoskeletal pain[t], pain in extremity
Uncommon	tenosynovitis[v]	
Renal and urinary disorders		
Common		nephritis[w], acute kidney injury
Uncommon	nephritis[w]	

General disorders and administration site conditions		
Very common	fatigue	fatigue, asthenia, oedema[x]
Common	asthenia, oedema[x], pyrexia, influenza like illness, chills	pyrexia
Uncommon		chills, influenza-like illness
Investigations		
Very common		alanine aminotransferase increased
Common	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood creatinine increased	aspartate aminotransferase increased, blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased
Uncommon	blood bilirubin increased, amylase increased, hypercalcaemia	amylase 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, anaphylactoid reaction, hypersensitivity and cytokine release syndrome)
b. hypothyroidism (myxoedema)
c. hypophysitis (hypopituitarism)
d. thyroiditis (autoimmune thyroiditis and thyroid disorder)
e. type 1 diabetes mellitus (diabetic ketoacidosis)
f. Guillain-Barré syndrome (axonal neuropathy and demyelinating polyneuropathy)
g. myasthenic syndrome (myasthenia gravis)
h. uveitis (iritis and iridocyclitis)
i. pneumonitis (interstitial lung disease)
j. colitis (colitis microscopic and enterocolitis)
k. abdominal pain (abdominal discomfort, abdominal pain upper and abdominal pain lower)
l. pancreatitis (autoimmune pancreatitis and pancreatitis acute)
m. hepatitis (autoimmune hepatitis and drug induced liver injury)
n. rash (rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular and genital rash)
o. pruritus (urticaria, urticaria papular, pruritus generalised and pruritus genital)
p. severe skin reactions (dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, erythema multiforme, exfoliative rash, skin necrosis, toxic skin eruption and Grade ≥ 3 of the following: acute febrile neutropenic dermatosis, contusion, decubitus ulcer, dermatitis psoriasiform, drug eruption, jaundice, pemphigoid, pruritus, pruritus generalised, rash, rash generalised, rash maculo-papular, rash pustular and skin lesion)
q. vitiligo (skin depigmentation, skin hypopigmentation and hypopigmentation of the eyelid)
r. lichenoid keratosis (lichen planus and lichen sclerosus)
s. myositis (myalgia, myopathy, polymyalgia rheumatica and rhabdomyolysis)
t. musculoskeletal pain (musculoskeletal discomfort, back pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain and torticollis)
u. arthritis (joint swelling, polyarthritis and joint effusion)
v. tenosynovitis (tendonitis, synovitis and tendon pain)
w. nephritis (nephritis autoimmune, tubulointerstitial nephritis and renal failure, renal failure acute, or acute kidney injury with evidence of nephritis, nephrotic syndrome)
x. oedema (oedema peripheral, generalised oedema, fluid overload, fluid retention, eyelid oedema and lip oedema, face oedema, localised 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 four doses (2 mg/kg every 3 weeks, 10 mg/kg every 2 or 3 weeks, or 200 mg every 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 162 (3.6%) patients, including Grade 2, 3, 4 or 5 cases in 66 (1.5%), 44 (1.0%), 9 (0.2%) and 6 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of pneumonitis was 3.4 months (range 2 days to 21.3 months). The median duration was 2.0 months (range 1 day to 17.2+ months). Pneumonitis occurred more frequently in patients with a history of prior thoracic radiation (7.5%) than in patients who did not receive prior thoracic radiation (3.4%). Pneumonitis led to discontinuation of pembrolizumab in 66 (1.5%) patients. Pneumonitis resolved in 92 patients, 2 with sequelae.

Immune-related colitis
Colitis occurred in 74 (1.7%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 18 (0.4%), 44 (1.0%) and 3 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of colitis was 3.6 months (range 7 days to 16.2 months). The median duration was 1.2 months (range 1 day to 8.7+ months). Colitis led to discontinuation of pembrolizumab in 19 (0.4%) patients. Colitis resolved in 64 patients.

Immune-related hepatitis
Hepatitis occurred in 29 (0.7%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 5 (0.1%), 19 (0.4%) and 3 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hepatitis was 2.0 months (range 8 days to 21.4 months). The median duration was 1.7 months (range 8 days to 20.9+ months). Hepatitis led to discontinuation of pembrolizumab in 9 (0.2%) patients. Hepatitis resolved in 23 patients.

Immune-related nephritis
Nephritis occurred in 15 (0.3%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 3 (0.1%), 10 (0.2%) and 1 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab as monotherapy. The median time to onset of nephritis was 4.9 months (range 12 days to 12.8 months). The median duration was 1.8 months (range 10 days to 10.5+ months). Nephritis led to discontinuation of pembrolizumab in 7 (0.2%) patients. Nephritis resolved in 9 patients. In patients with non-squamous NSCLC treated with pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy (n=488), the incidence of nephritis was 1.4% (all Grades) with 0.8% Grade 3 and 0.4% Grade 4.

Immune-related endocrinopathies
Hypophysitis occurred in 21 (0.5%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 6 (0.1%), 12 (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 17.7 months). The median duration was 3.3 months (range 4 days to 12.7+ months). Hypophysitis led to discontinuation of pembrolizumab in 6 (0.1%) patients. Hypophysitis resolved in 10 patients, 2 with sequelae.

Hyperthyroidism occurred in 145 (3.3%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 36 (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 2.0 months (range 10 days to 15.5+ months). Hyperthyroidism led to discontinuation of pembrolizumab in 2 (< 0.1%) patients. Hyperthyroidism resolved in 110 (76%) patients, 1 with sequelae.

Hypothyroidism occurred in 437 (9.8%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 313 (7.1%) and 7 (0.2%) patients, respectively, 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 29.9+ months). One patient (< 0.1%) discontinued pembrolizumab due to hypothyroidism. Hypothyroidism resolved in 93 (21%) patients, 6 with sequelae. In patients with cHL (n=241) the incidence of hypothyroidism was 14.1% (all Grades) with 0.4% Grade 3. In patients with HNSCC (n=609), the incidence of hypothyroidism was 15.1% (all Grades) with 0.5% Grade 3.

Immune-related skin adverse reactions
Immune-related severe skin reactions occurred in 76 (1.7%) patients, including Grade 2, 3 or 5 cases in 5 (0.1%), 60 (1.4%) and 1 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of severe skin reactions was 2.5 months (range 1 day to 21.5 months). The median duration was 3.0 months (range 3 days to 17.8+ months). Severe skin reactions led to discontinuation of pembrolizumab in 8 (0.2%) patients. Severe skin reactions resolved in 46 patients.

Rare cases of SJS and TEN, some of them with fatal outcome, have been observed (see sections 4.2 and 4.4).

Complications of allogeneic HSCT in classical Hodgkin lymphoma
Of 23 patients with cHL who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab, 6 patients (26%) developed GVHD, one of which was fatal, and 2 patients (9%) developed severe hepatic VOD after reduced-intensity conditioning, one of which was fatal. The 23 patients had a median follow-up from subsequent allogeneic HSCT of 5.1 months (range: 0-26.2 months).

Immunogenicity
In clinical studies in patients treated with pembrolizumab 2 mg/kg every three weeks, 200 mg every three weeks, or 10 mg/kg every two or three weeks as monotherapy, 36 (1.8%) of 2,034 evaluable patients tested positive for treatment-emergent antibodies to pembrolizumab, of which 9 (0.4%) patients had neutralising antibodies against pembrolizumab. There was no evidence of an altered pharmacokinetic or safety profile with anti-pembrolizumab binding or neutralising 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
Dosing for patients with melanoma and NSCLC

Pembrolizumab doses of 2 mg/kg every 3 weeks, 10 mg/kg every 3 weeks, and 10 mg/kg every 2 weeks were evaluated in melanoma or previously treated NSCLC clinical trials. Based on the dose/exposure relationships for efficacy and safety for pembrolizumab, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between the doses of 200 mg or 2 mg/kg every 3 weeks in patients with melanoma or NSCLC. The recommended dose of pembrolizumab is 200 mg every 3 weeks.

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 at the final analysis performed after a minimum of 21 months of follow-up. Kaplan-Meier curves for OS and PFS based on the final analysis are shown in Figures 1 and 2.

Table 3: Efficacy results 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	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	---
p-Value†	< 0.001	< 0.001	---
Median in months (95% CI)	Not reached (24, NA)	Not reached (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Number (%) of patients with event	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	---
p-Value†	< 0.001	< 0.001	---
Median in months (95% CI)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
Best overall response			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Complete response %	13%	12%	5%
Partial response %	23%	25%	8%
Response duration‡			
Median in months (range)	Not reached (2.0, 22.8+)	Not reached (1.8, 22.8+)	Not reached (1.1+, 23.8+)
% ongoing at 18 months	68%§	71%§	70%§

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

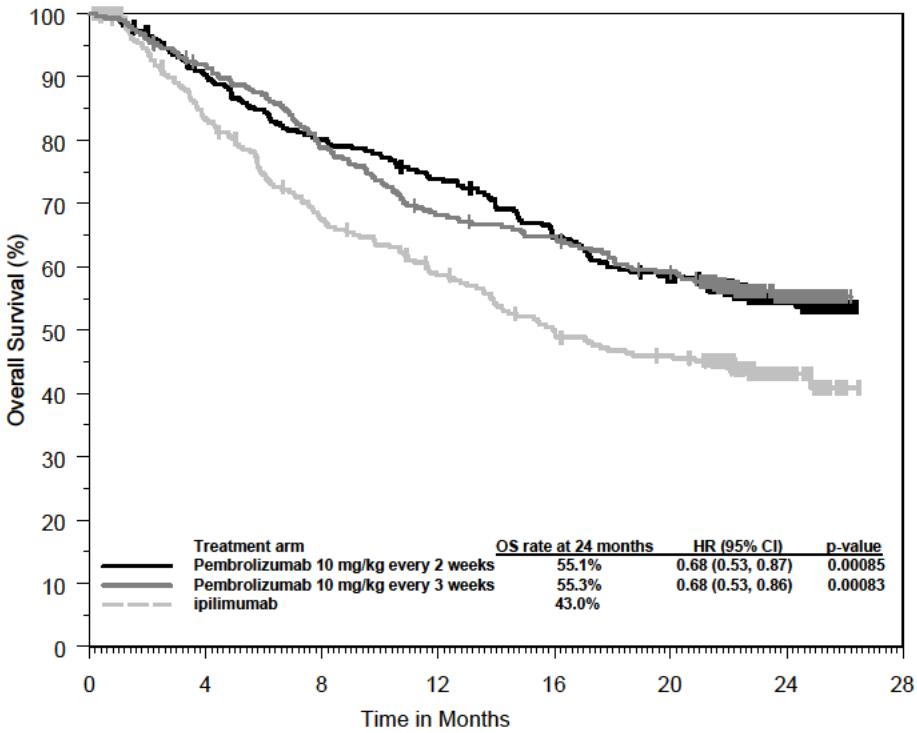
† Based on stratified Log rank test

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

§ Based on Kaplan-Meier estimation

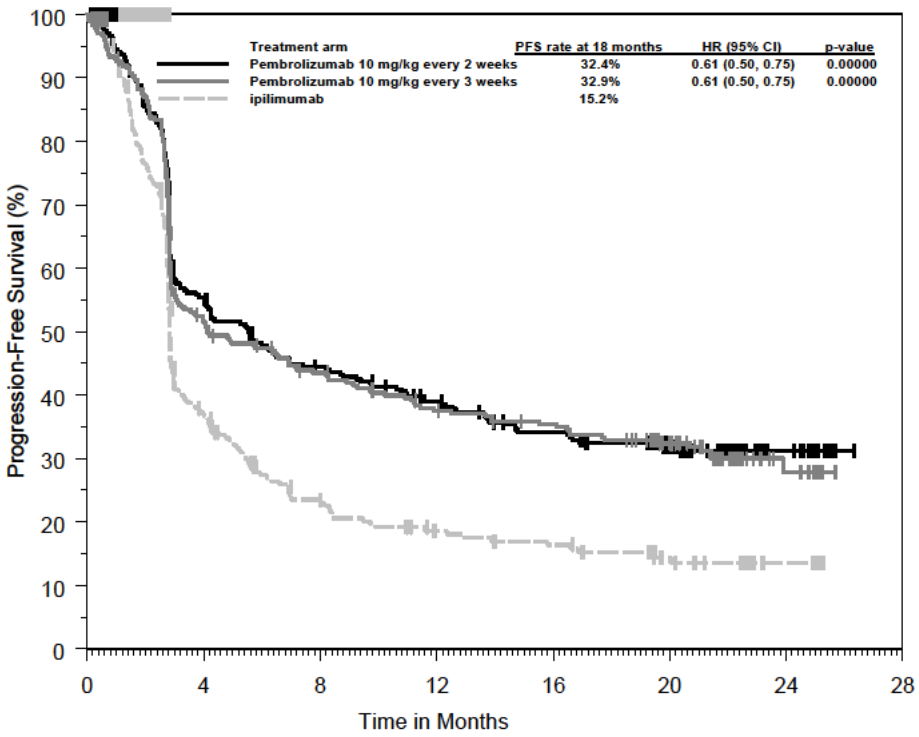
NA = not available

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	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	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	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	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, 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 at the final analysis 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. There was no statistically significant difference between pembrolizumab and chemotherapy in the final OS analysis that was not adjusted for the potentially confounding effects of crossover. Of the patients randomised to the chemotherapy arm, 55% crossed over and subsequently received treatment with pembrolizumab.

Table 4: Efficacy results 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	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	---
p-Value†	< 0.001	< 0.001	---
Median in months (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
OS			
Number (%) of patients with event	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
p-Value†	0.1173	0.0106‡	---
Median in months (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
Best overall response			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Complete response %	3%	7%	0%
Partial response %	19%	20%	5%
Response duration§			
Median in months (range)	22.8 (1.4+, 25.3+)	Not reached (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
% ongoing at 12 months	73%¶	79%¶	0%¶

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

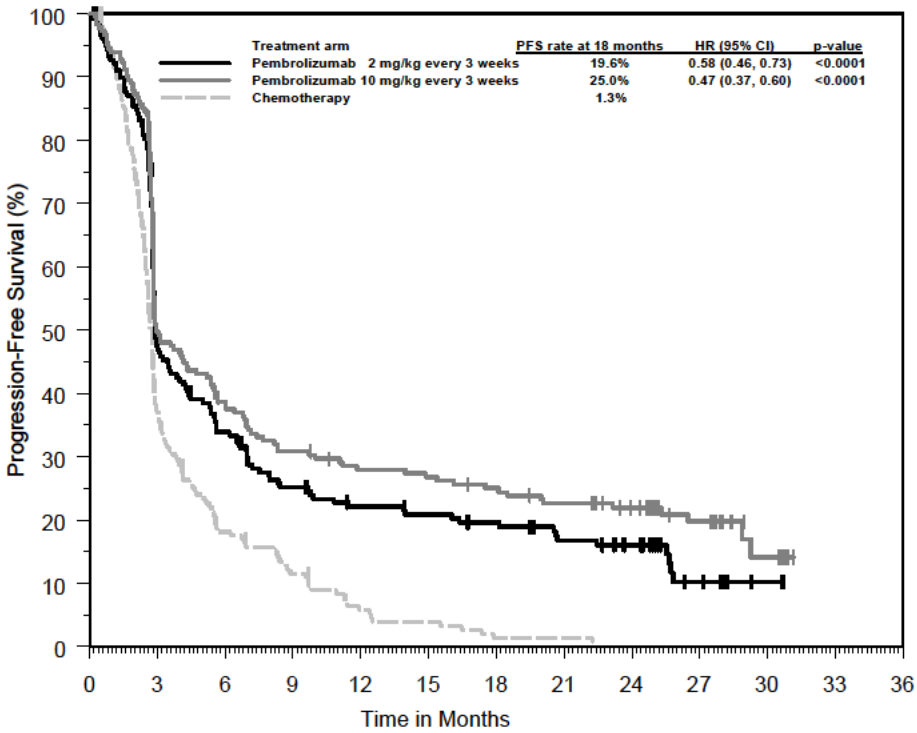
† Based on stratified Log rank test

‡ Not statistically significant after adjustment for multiplicity

§ Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response from the final analysis

¶ Based on Kaplan-Meier estimation

Figure 3: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-002 (intent to treat population)



Number at Risk							
Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	181	69	48	42	30	5	0
Chemotherapy:	179	31	9	2	1	0	0

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 a dose of 2 mg/kg based on a minimum follow-up time of 30 months for all patients.

Table 5: Efficacy results 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)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Complete response	7%	12%
Partial response	19%	24%
Disease Control Rate %‡	48%	49%
Response Duration§		
Median in months (range)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27.4 (1.6+, 31.8+)
% ongoing at 24 months¶	75%	71%
PFS		
Median in months (95% CI)	4.9 (2.8, 8.3)	4.7 (2.8, 13.8)
PFS rate at 12 months	34%	38%
OS		
Median in months (95% CI)	18.9 (11, not available)	28.0 (14, not available)
OS rate at 24 months	44%	56%

* 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=23 for patients previously treated with ipilimumab; n=18 for patients naïve to treatment with ipilimumab
¶ Based on Kaplan-Meier estimation

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

<u>BRAF mutation status in melanoma</u>
A subgroup analysis was performed as part of the final analysis of KEYNOTE-002 in patients who were BRAF wild type (n=414; 77%) or BRAF mutant with prior BRAF treatment (n=126; 23%) as summarised in Table 6.

Table 6: Efficacy results by BRAF mutation status in KEYNOTE-002

	BRAF wild type		BRAF mutant with prior BRAF treatment	
Endpoint	**Pembrolizumab 2mg/kg every 3 weeks (n=136)**	**Chemotherapy (n=137)**	**Pembrolizumab 2mg/kg every 3 weeks (n=44)**	**Chemotherapy (n=42)**
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.50 (0.39, 0.66)	---	0.79 (0.50, 1.25)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.78 (0.58, 1.04)	---	1.07 (0.64, 1.78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

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

A subgroup analysis was performed as part of the final 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%) as summarised in Table 7.

Table 7: Efficacy results by BRAF mutation status in KEYNOTE-006

	BRAF wild type		BRAF mutant without prior BRAF treatment		BRAF mutant with prior BRAF treatment	
Endpoint	**Pembrolizumab 10mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)**	**Ipilimumab (n=170)**	**Pembrolizumab 10mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)**	**Ipilimumab (n=55)**	**Pembrolizumab 10mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)**	**Ipilimumab (n=52)**
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	---	0.52 (0.35, 0.78)	---	0.76 (0.51, 1.14)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.68 (0.52, 0.88)	---	0.70 (0.40, 1.22)	---	0.66 (0.41, 1.04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

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

PD-L1 status in melanoma

A subgroup analysis was performed as part of the final analysis of KEYNOTE-002 in patients who were PD-L1 positive (PD-L1 expression in ≥ 1% of tumour and tumour-associated immune cells) vs. PD-L1 negative. PD-L1 expression was tested retrospectively by immunohistochemistry assay with the 22C3 anti-PD-L1 antibody. Among patients who were evaluable for PD-L1 expression (79%), 69% (n=294) were PD-L1 positive and 31% (n=134) were PD-L1 negative. Table 8 summarises efficacy results by PD-L1 expression.

Table 8: Efficacy results by PD-L1 expression in KEYNOTE-002

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	Chemotherapy	Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	Chemotherapy
	PD-L1 positive		PD-L1 negative	
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.55 (0.40, 0.76)	---	0.81 (0.50, 1.31)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.90 (0.63, 1.28)	---	1.18 (0.70, 1.99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

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

A subgroup analysis was performed as part of the final analysis of KEYNOTE-006 in patients who were PD-L1 positive (n=671; 80%) vs. PD-L1 negative (n=150; 18%). Among patients who were evaluable for PD-L1 expression (98%), 82% were PD-L1 positive and 18% were PD-L1 negative. Table 9 summarizes efficacy results by PD-L1 expression.

Table 9: Efficacy results by PD-L1 expression in KEYNOTE-006

Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)	Ipilimumab
	PD L1 positive		PD L1 negative	
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.53 (0.44, 0.65)	---	0.87 (0.58, 1.30)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.63 (0.50, 0.80)	---	0.76 (0.48, 1.19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

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

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-024: Controlled trial of NSCLC patients naïve to treatment

The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-024, a multicentre, controlled study for the treatment of previously untreated metastatic NSCLC. Patients had PD-L1 expression with a ≥ 50% tumour proportion score (TPS) based on the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Patients were randomised (1:1) to receive pembrolizumab at a dose of 200 mg every 3 weeks (n=154) or investigator's choice platinum-containing chemotherapy (n=151; including pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabine+cisplatin, gemcitabine+carboplatin, or paclitaxel+carboplatin. Non-squamous patients could receive pemetrexed maintenance). Patients were treated with pembrolizumab until unacceptable toxicity or disease progression. Treatment could continue beyond disease progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients without disease progression could be treated for up to 24 months. The study excluded patients with EGFR or ALK genomic tumour 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 thoracic radiation within the prior 26 weeks. Assessment of tumour status was performed every 9 weeks. Patients on chemotherapy who experienced independently-verified progression of disease were able to crossover and receive pembrolizumab.

Among the 305 patients in KEYNOTE-024, baseline characteristics were: median age 65 years (54% age 65 or older); 61% male; 82% White, 15% Asian; and ECOG performance status 0 and 1 in 35% and 65%, respectively. Disease characteristics were squamous (18%) and non-squamous (82%); M1 (99%); and brain metastases (9%).

The primary efficacy outcome measure was PFS as assessed by BICR using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were OS and ORR (as assessed by BICR using RECIST 1.1). Table 10 summarizes key efficacy measures for the entire intent to treat (ITT) population. PFS and ORR results are reported from an interim analysis at a median follow-up of 11 months. OS results are reported from the final analysis at a median follow-up of 25 months.

Table 10: Efficacy results in KEYNOTE-024

Endpoint	**Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=154**	**Chemotherapy n=151**
PFS		
Number (%) of patients with event	73 (47%)	116 (77%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-Value†	< 0.001	
Median in months (95% CI)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Number (%) of patients with event	73 (47%)	96 (64 %)
Hazard ratio* (95% CI)	0.63 (0.47, 0.86)	
p-Value†	0.002	
Median in months (95% CI)	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Objective response rate		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Complete response %	4%	1%
Partial response %	41%	27%
Response Duration‡		
Median in months (range)	Not reached (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% with duration ≥ 6 months	88%§	59%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab compared to chemotherapy) 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

§ Based on Kaplan-Meier estimates; includes 43 patients with responses of 6 months or longer

¶ Based on Kaplan-Meier estimates; includes 16 patients with responses of 6 months or longer

NA = not available

Figure 4: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-024 (intent to treat population)

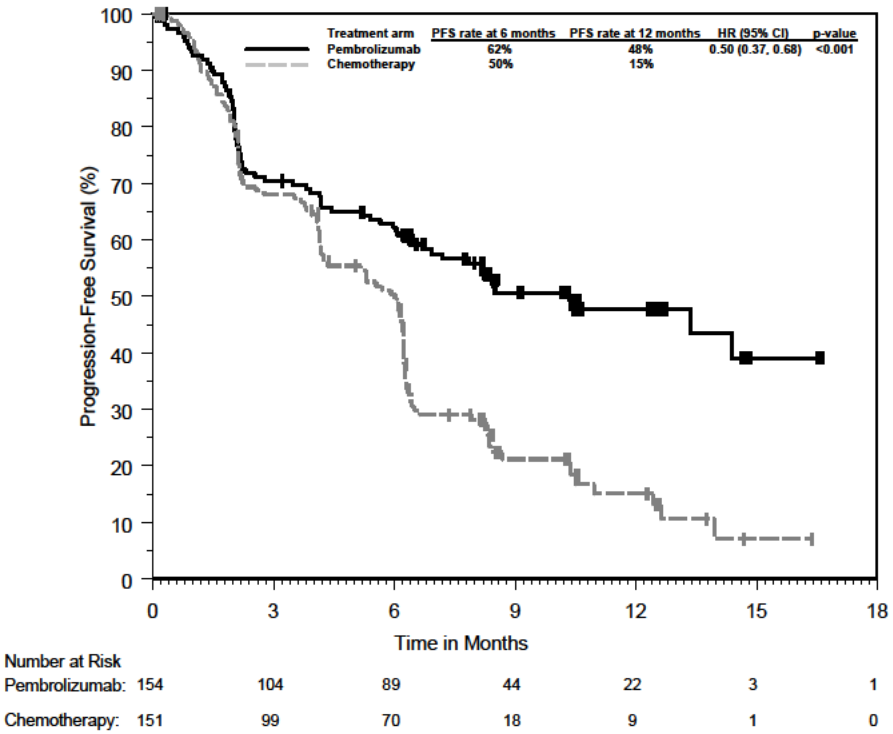
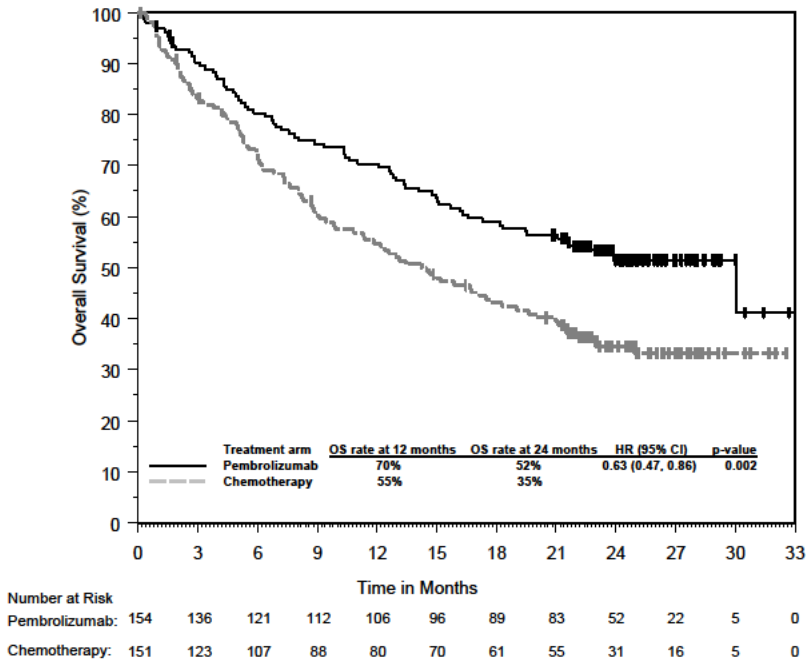


Figure 5: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-024 (intent to treat population)



In a subgroup analysis, a reduced survival benefit of pembrolizumab compared to chemotherapy was observed in the small number of patients who were never-smokers; however, due to the small number of patients, no definitive conclusions can be drawn from these data.

KEYNOTE-189: Controlled trial of combination therapy in non-squamous NSCLC patients naïve to treatment

The efficacy of pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy was investigated in a multicentre, randomized, active-controlled, double-blind trial, KEYNOTE-189. Key eligibility criteria were metastatic non-squamous NSCLC, no prior systemic treatment for metastatic NSCLC, and no EGFR or ALK genomic tumour aberrations. Patients with 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 thoracic radiation within the prior 26 weeks were ineligible. Patients were randomized (2:1) to receive one of the following regimens:

- Pembrolizumab 200 mg with pemetrexed 500 mg/m^2 and investigator's choice of cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5 mg/mL/min intravenously every 3 weeks for 4 cycles followed by pembrolizumab 200 mg and pemetrexed 500 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (n=410)
- Placebo with pemetrexed 500 mg/m^2 and investigator's choice of cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5 mg/mL/min intravenously every 3 weeks for 4 cycles followed by placebo and pemetrexed 500 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (n=206)

Treatment with pembrolizumab continued until RECIST 1.1-defined progression of disease as determined by the investigator, unacceptable toxicity, or a maximum of 24 months. Administration of pembrolizumab was permitted beyond RECIST-defined disease progression by BICR or beyond discontinuation of pemetrexed if the patient was clinically stable and deriving clinical benefit as determined by the investigator. For patients who completed 24 months of therapy or had a complete response, treatment with pembrolizumab could be reinitiated for disease progression and administered for up to 1 additional year. Assessment of tumour status was performed at Week 6 and Week 12, followed by every 9 weeks thereafter. Patients receiving placebo plus chemotherapy who experienced independently-verified progression of disease were offered pembrolizumab as monotherapy.

Among the 616 patients in KEYNOTE-189, baseline characteristics were: median age of 64 years (49% age 65 or older); 59% male; 94% White and 3% Asian; 43% and 56% ECOG performance status of 0 or 1 respectively; 31% PD-L1 negative (TPS < 1%); and 18% with treated or untreated brain metastases at baseline. A total of 67 patients in the placebo plus chemotherapy arm crossed over to receive monotherapy pembrolizumab at the time of disease progression and 18 additional patients received a checkpoint inhibitor as subsequent therapy.

The primary efficacy outcome measures were OS and PFS (as assessed by BICR using RECIST 1.1). Secondary efficacy outcome measures were ORR and response duration, as assessed by BICR using RECIST 1.1. The median follow-up time was 10.5 months (range: 0.2 to 20.4 months). Table 11 summarises key efficacy measures. The Kaplan-Meier curves for OS and PFS are shown in Figures 6 and 7.

Table 11: Efficacy results in KEYNOTE-189

Endpoint	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy n=410	Placebo + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy n=206
OS		
Number (%) of patients with event	127 (31%)	108 (52%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.49 (0.38, 0.64)	
p-Value†	< 0.00001	
Median in months (95% CI)	Not reached (NA, NA)	11.3 (8.7, 15.1)
PFS		
Number (%) of patients with event	244 (60%)	166 (81%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.52 (0.43, 0.64)	
p-Value†	< 0.00001	
Median in months (95% CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Objective Response Rate		
ORR‡ % (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Complete response %	0.5%	0.5%
Partial response %	47%	18%
p-Value§	< 0.0001	
Response duration		
Median in months (range)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)
% with duration ≥ 6 months¶	81%	63%
% with duration ≥ 9 months¶	60%	44%

* 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
§ Based on Miettinen and Nurminen method stratified by PD-L1 status, platinum chemotherapy and smoking status
¶ Based on Kaplan-Meier estimation
NA = not available

Figure 6: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-189 (intent to treat population)

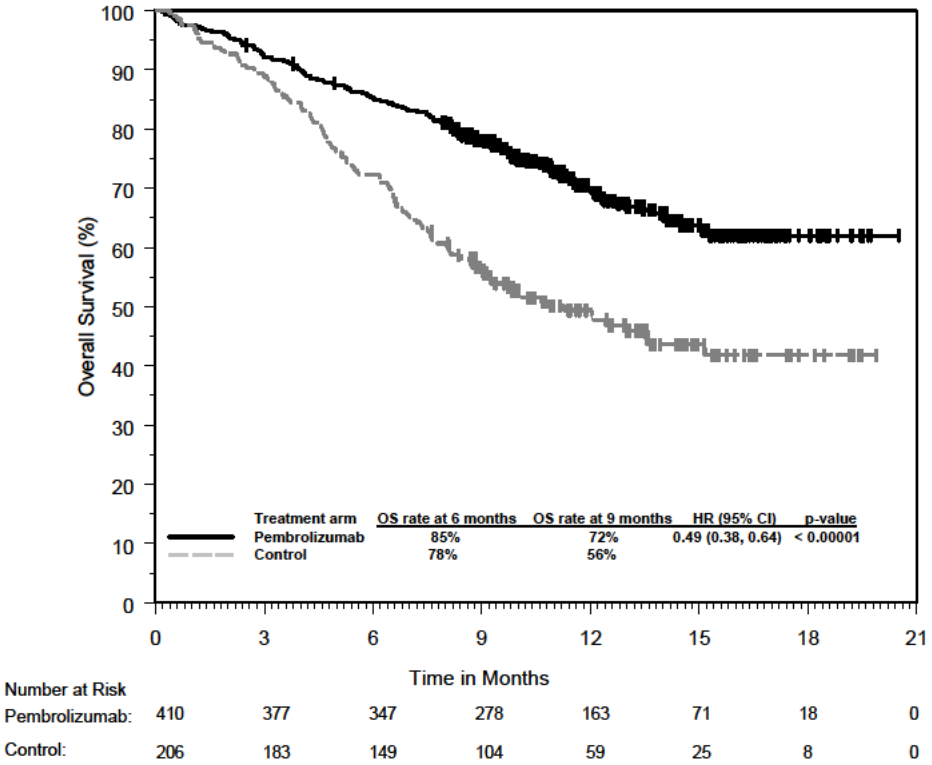
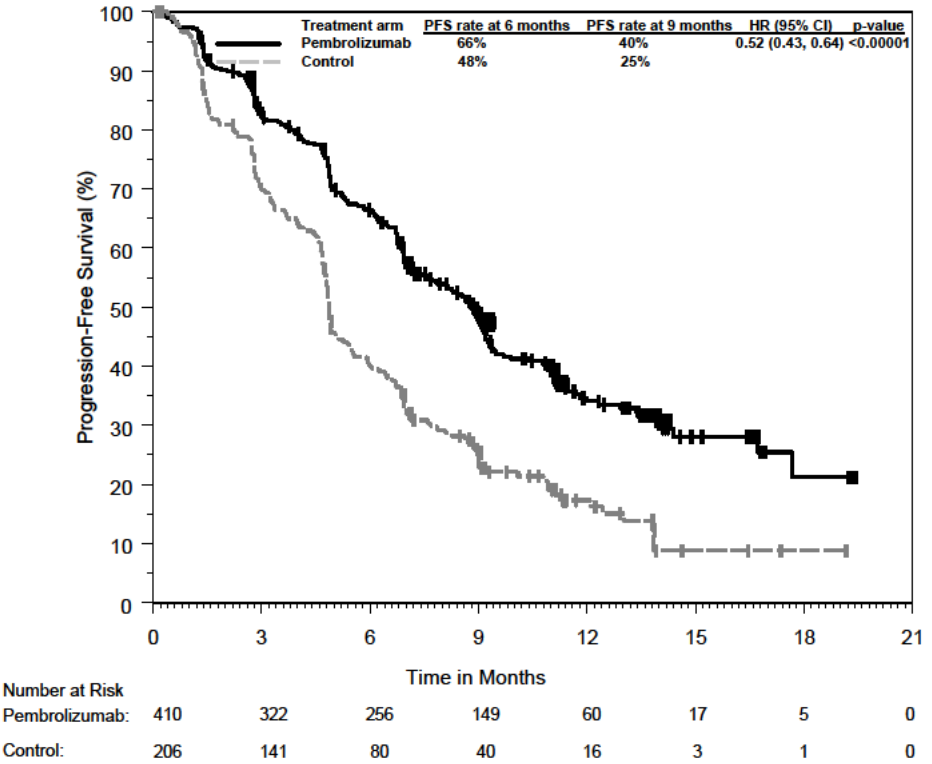


Figure 7: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-189 (intent to treat population)



An analysis was performed in KEYNOTE-189 in patients who had PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab combination: n=127 (31%) vs. chemotherapy: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab combination: n=128 (31%) vs. chemotherapy: n=58 (28%)] or ≥ 50% [pembrolizumab combination: n=132 (32%) vs. chemotherapy: n=70 (34%)] (see Table 12).

Table 12: Efficacy results by PD-L1 Expression in KEYNOTE-189

Endpoint	Pembrolizumab combination therapy	Chemotherapy	Pembrolizumab combination therapy	Chemotherapy	Pembrolizumab combination therapy	Chemotherapy
	TPS < 1%		**TPS 1 to 49%**		**TPS ≥ 50%**	
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.59 (0.38, 0.92)		0.55 (0.34, 0.90)		0.42 (0.26, 0.68)	
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.75 (0.53, 1.05)		0.55 (0.37, 0.81)		0.36 (0.25, 0.52)	
ORR %	32%	14%	48%	21%	61%	23%

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

A total of 57 NSCLC patients aged ≥ 75 years were enrolled in study KEYNOTE-189 (35 in the pembrolizumab combination and 22 in the control). A HR=2.09 [95% CI 0.84,5.23] in OS and HR=1.73 [95% CI 0.77,3.90] in PFS for pembrolizumab combination vs chemotherapy was reported within this study subgroup. Data about efficacy and safety of pembrolizumab in combination with platinum chemotherapy are limited in this patient population.

KEYNOTE-010: Controlled trial of 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 PD-L1 expression with a ≥ 1% TPS 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.

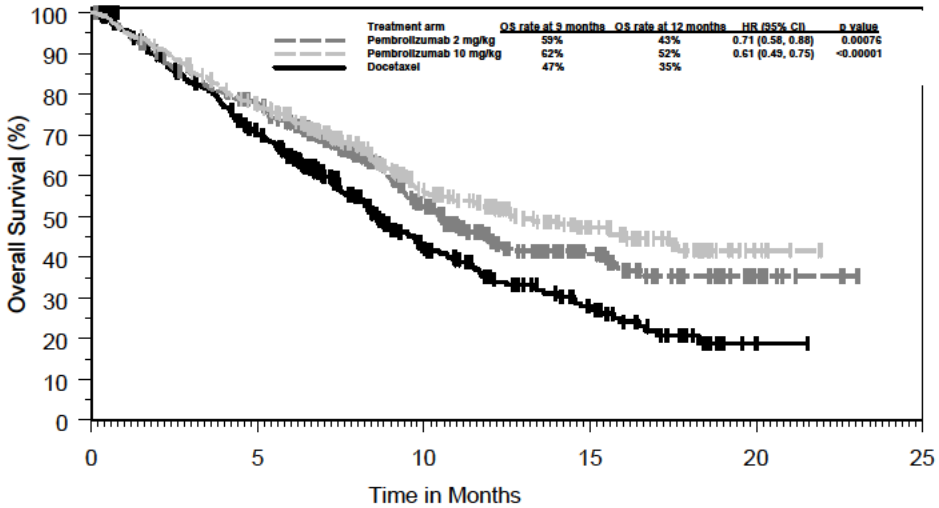
The primary efficacy outcome measures were OS and PFS as assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were ORR and response duration. Table 13 summarises key efficacy measures for the entire population (TPS ≥ 1%) and for the patients with TPS ≥ 50% and the Kaplan-Meier curve for OS (TPS ≥ 1%) is shown in Figure 8.

Table 13: 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 8: 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.

Classical Hodgkin lymphoma

KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013: Open-label studies in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL)

The efficacy of pembrolizumab was investigated in KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013, two multicentre, open-label studies for the treatment of 241 patients with cHL. These studies enrolled patients who failed ASCT and BV, who were ineligible for ASCT because they were unable to achieve a complete or partial remission to salvage chemotherapy and failed BV, or who failed ASCT and did not receive BV. Five study subjects were ineligible to ASCT due to reasons other than failure to salvage chemotherapy. Both studies included patients regardless of PD-L1 expression. Patients with active, non-infectious pneumonitis, an allogeneic transplant within the past 5 years (or > 5 years but with GVHD), active autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible for either trial. Patients received pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (n=210; KEYNOTE-087) or 10 mg/kg every 2 weeks (n=31; KEYNOTE-013) until unacceptable toxicity or documented disease progression.

Among KEYNOTE-087 patients, the baseline characteristics were median age 35 years (9% age 65 or older); 54% male; 88% White; and 49% and 51% had an ECOG performance status 0 and 1,

respectively. The median number of prior lines of therapy administered for the treatment of cHL was 4 (range 1 to 12). Eighty-one percent were refractory to at least one prior therapy, including 35% who were refractory to first line therapy. Sixty-one percent of patients had received Auto-SCT, 38% were transplant ineligible; 17% had no prior brentuximab vedotin use; and 36% of patients had prior radiation therapy. Disease subtypes were 80% nodular sclerosis, 11% mixed cellularity, 4% lymphocyte-rich and 2% lymphocyte-depleted.

Among KEYNOTE-013 patients, the baseline characteristics were median age 32 years (7% age 65 or older), 58% male, 94% White; and 45% and 55% had an ECOG performance status 0 and 1, respectively. The median number of prior lines of therapy administered for the treatment of cHL was 5 (range 2 to 15). Eighty-seven percent were refractory to at least one prior therapy, including 39% who were refractory to first line therapy. Seventy-four percent of patients had received Auto-SCT, 26% were transplant ineligible, and 42% of patients had prior radiation therapy. Disease subtypes were 97% nodular sclerosis and 3% mixed cellularity.

The major efficacy outcome measures (ORR and CRR) were assessed by blinded independent central review according to the 2007 revised International Working Group (IWG) criteria. Secondary efficacy outcome measures were duration of response, PFS and OS. Response was assessed in KN087 and KN013 every 12 and 8 weeks, respectively, with the first planned post-baseline assessment at week 12. Efficacy results are summarized in Table 14.

Table 14: Efficacy results in KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087[a]	KEYNOTE-013[b]
Endpoint	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks n=31
Objective response rate[c]		
ORR % (95% CI)	69% (62.3, 75.2)	58% (39.1, 75.5)
Complete Remission	22%	19%
Partial Remission	47%	39%
Response duration[c]		
Median in months (range)	11.1 (0.0+, 11.1)[d]	Not reached (0.0+, 26.1+)[e]
% with duration ≥ 6-months	76%[f]	80%[g]
% with duration ≥ 12-months	---	70%[h]
Time to response		
Median in months (range)	2.8 (2.1, 8.8)[d]	2.8 (2.4, 8.6)[e]
PFS[c]		
Number (%) of patients with event	70 (33%)	18 (58%)
Median in months (95% CI)	11.3 (10.8, Not reached)	11.4 (4.9, 27.8)
6-month PFS rate	72%	66%
9-month PFS rate	62%	---
12-month PFS rate	---	48%
OS		
Number (%) of patients with event	4 (2%)	4 (13%)
6-month OS rate	99.5%	100%
12-month OS rate	97.6%	87.1%

[a] Median follow-up time of 10.1 months
[b] Median follow-up time of 28.7 months
[c] Assessed by blinded independent central review according to the 2007 revised International Working Group (IWG) criteria by PET CT scans
[d] Based on patients (n=145) with a response by independent review
[e] Based on patients (n=18) with a response by independent review
[f] Based on Kaplan-Meier estimation; includes 31 patients with responses of 6 months or longer
[g] Based on Kaplan-Meier estimation; includes 9 patients with responses of 6 months or longer
[h] Based on Kaplan-Meier estimation; includes 7 patients with responses of 12 months or longer

Safety and efficacy in elderly patients
Overall, 20 cHL patients ≥ 65 years were treated with pembrolizumab in studies KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013. Data from these patients are too limited to draw any conclusion on safety or efficacy in this population.

Urothelial Carcinoma
KEYNOTE-045: Controlled trial in urothelial carcinoma patients who have received prior platinum-containing chemotherapy
The safety and efficacy of pembrolizumab were evaluated in KEYNOTE-045, a multicentre, randomised (1:1), controlled study for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in patients with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients must have received first line platinum-containing regimen for locally advanced/metastatic disease or as neoadjuvant/adjuvant treatment, with recurrence/progression ≤ 12 months following completion of therapy. Patients were randomised (1:1) to receive either KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks (n=270) or investigator's choice of any of the following chemotherapy regimens all given intravenously every 3 weeks (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84), or vinflunine 320 mg/m^2 (n=87). Patients were treated with pembrolizumab until unacceptable toxicity or disease progression. Treatment could continue beyond progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients without disease

progression could be treated for up to 24 months. The study excluded patients with autoimmune disease, a medical condition that required immunosuppression and patients with more than 2 prior lines of systemic chemotherapy for metastatic urothelial cancer. Patients with an ECOG performance status of 2 had to have a hemoglobin ≥ 10 g/dL, could not have liver metastases, and must have received the last dose of their last prior chemotherapy regimen ≥ 3 months prior to enrollment. Assessment of tumour status was performed at 9 weeks after the first dose, then every 6 weeks through the first year, followed by every 12 weeks thereafter.

Among the 542 randomised patients in KEYNOTE-045, baseline characteristics were: median age 66 years (range: 26 to 88), 58% age 65 or older; 74% male; 72% White and 23% Asian; 56% ECOG performance status of 1 and 1% ECOG performance status of 2; and 96% M1 disease and 4% M0 disease. Eighty-seven percent of patients had visceral metastases, including 34% with liver metastases. Eighty-six percent had a primary tumour in the lower tract and 14% had a primary tumour in the upper tract. Fifteen percent of patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Twenty-one percent had received 2 prior systemic regimens in the metastatic setting. Seventy-six percent of patients received prior cisplatin, 23% had prior carboplatin, and 1% was treated with other platinum-based regimens.

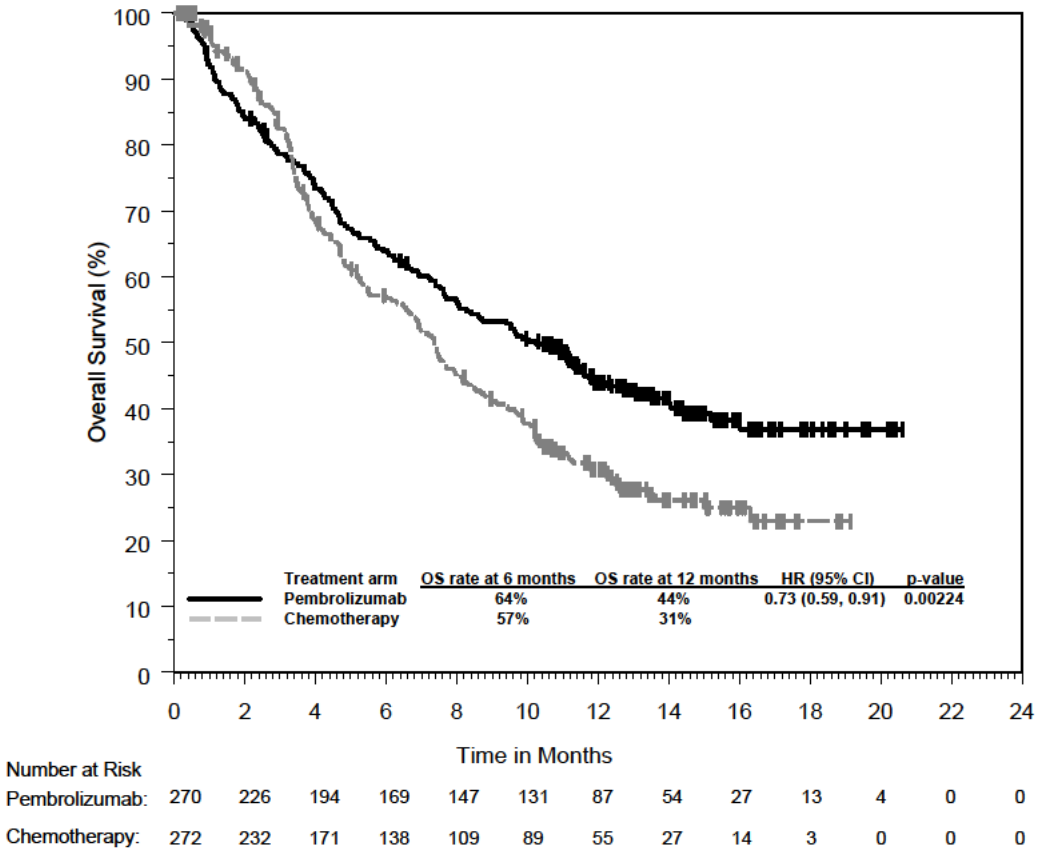
The primary efficacy outcomes were OS and PFS as assessed by BICR using RECIST v1.1. Secondary outcome measures were ORR (as assessed by BICR using RECIST v1.1) and duration of response. Table 15 summarises the key efficacy measures for the ITT population. The Kaplan-Meier curve for OS is shown in Figure 9. The study demonstrated statistically significant improvements in OS and ORR for patients randomised to pembrolizumab as compared to chemotherapy. There was no statistically significant difference between pembrolizumab and chemotherapy with respect to PFS.

Table 15: Response to pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in patients with urothelial carcinoma previously treated with chemotherapy in KEYNOTE-045

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=270	Chemotherapy n=272
OS		
Number (%) of patients with event	155 (57%)	179 (66%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.73 (0.59, 0.91)	
p-Value†	0.002	
Median in months (95% CI)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
PFS‡		
Number (%) of patients with event	218 (81%)	219 (81%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p-Value†	0.416	
Median in months (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Objective Response Rate‡		
ORR % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
p-Value§	0.001	
Complete Response	7%	3%
Partial Response	14%	8%
Stable Disease	17%	34%
Response duration‡,¶		
Median in months (range)	Not reached (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)
Number (%#) of patients with duration ≥6 months	41 (78%)	7 (40%)
Number (%#) of patients with duration ≥12 months	14 (68%)	3 (35%)

* Hazard ratio (pembrolizumab compared to chemotherapy) based on the stratified Cox proportional hazard model
† Based on stratified Log rank test
‡ Assessed by BICR using RECIST 1.1
§ Based on method by Miettinen and Nurminen
¶ Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response
\# Based on Kaplan-Meier estimation

Figure 9: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-045 (intent to treat population)



An analysis was performed in KEYNOTE-045 in patients who had PD-L1 Combined Positive Score (CPS) < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. chemotherapy: n= 176 (65%)] or ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. chemotherapy: n= 90 (33%)] in both pembrolizumab- and chemotherapy-treated arms (see Table 16).

Table 16: OS by PD-L1 Expression

PD-L1 Expression	Pembrolizumab	Chemotherapy	
	OS by PD-L1 Expression Number of Events (number of patients)		Hazard Ratio* (95% CI)
CPS < 10	106 (186)	116 (176)	0.80 (0.61, 1.05)
CPS ≥ 10	44 (74)	60 (90)	0.57 (0.37, 0.88)

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

Patient-reported outcomes (PROs) were assessed using EORTC QLQ-C30. A prolonged time to deterioration in EORTC QLQ-C30 global health status/QoL was observed for patients treated with pembrolizumab compared to investigator's choice chemotherapy (HR 0.70; 95% CI 0.55-0.90). Over 15 weeks of follow-up, patients treated with pembrolizumab had stable global health status/QoL, while those treated with investigator's choice chemotherapy had a decline in global health status/QoL. These results should be interpreted in the context of the open-label study design and therefore taken cautiously.

KEYNOTE-052: Open label trial in urothelial carcinoma patients ineligible for cisplatin-containing chemotherapy

The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-052, a multicentre, open-label study for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in patients who were not eligible for cisplatin-containing chemotherapy. Patients received pembrolizumab at a dose of 200 mg every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Treatment could continue beyond progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients without disease progression could be treated for up to 24 months. The study excluded patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression. Assessment of tumour status was performed at 9 weeks after the first dose, then every 6 weeks through the first year, followed by every 12 weeks thereafter.

Among 370 patients with urothelial carcinoma who were not eligible for cisplatin-containing chemotherapy baseline characteristics were: median age 74 years (82% age 65 or older); 77% male; and 89% White and 7% Asian. Eighty-seven percent had M1 disease and 13% had M0 disease. Eighty-five percent of patients had visceral metastases, including 21% with liver metastases. Reasons for cisplatin ineligibility included: baseline creatinine clearance of < 60 mL/min (50%), ECOG performance status of 2 (32%), ECOG performance status of 2 and baseline creatinine clearance of < 60 mL/min (9%), and other (Class III heart failure, Grade 2 or greater peripheral neuropathy, and Grade 2 or greater hearing loss; 9%). Ninety percent of patients were treatment naïve, and 10% received prior adjuvant or neoadjuvant platinum-based chemotherapy. Eighty-one percent had a primary tumour in the lower tract, and 19% of patients had a primary tumour in the upper tract.

The primary efficacy outcome measure was ORR as assessed by BICR using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were duration of response, PFS, and OS. Table 17 summarises the key efficacy measures for the study population based on a median follow-up time of 11.5 months for all patients.

Table 17: Response to pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in patients with urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy in KEYNOTE-052

Endpoint	n=370
Objective Response Rate*	
ORR %, (95% CI)	29% (24, 34)
Disease Control Rate†	47%
Complete Response	8%
Partial Response	21%
Stable Disease	18%
Response Duration	
Median in months (range)	Not reached (1.4+, 27.9+)
% with duration ≥ 6-months	82%‡
Time to Response	
Median in months (range)	2.1 (1.3, 9.0)
PFS*	
Median in months (95% CI)	2.3 (2.1, 3.4)
6-month PFS rate	34%
12-month PFS rate	22%
OS	
Median in months (95% CI)	11.0 (10.0, 13.6)
6-month OS rate	67%
12-month OS rate	48%

* Assessed by BICR using RECIST 1.1
† Based on best response of stable disease or better
‡ Based on Kaplan-Meier estimates; includes 77 patients with response of 6 months or longer

An analysis was performed in KEYNOTE-052 in patients who had PD-L1 CPS < 10 (n=251; 68%) or ≥ 10 (n=110; 30%) (see Table 18).

Table 18: ORR and OS by PD-L1 Expression

Endpoint	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Objective Response Rate*		
ORR %, (95% CI)	21% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Median in months (95% CI)	10 (8, 12)	19 (12, Not reached)
12-month OS rate	42%	61%

* BICR using RECIST 1.1

KEYNOTE-361 is an ongoing Phase III, randomized, controlled, open-label clinical trial of pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment in subjects with advanced or metastatic urothelial carcinoma. Preliminary data from an early review showed a reduced survival with pembrolizumab monotherapy in patients whose tumours express PD-L1 with a CPS < 10 compared with standard chemotherapy.

Based on a recommendation by an external Data Monitoring Committee, the accrual in the pembrolizumab monotherapy arm was stopped for patients whose tumours express PD-L1 with a CPS < 10. The pembrolizumab monotherapy arm remains open only to patients whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10. Subjects whose tumours express PD-L1 CPS < 10 already enrolled into the pembrolizumab monotherapy arm can continue treatment. Randomization to the chemotherapy and the chemotherapy-pembrolizumab arms remains open.

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
KEYNOTE-040: Controlled trial in HNSCC patients previously treated with platinum-containing chemotherapy
The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-040, a multicentre, open-label, randomised, controlled study for the treatment of recurrent or metastatic HNSCC in patients 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, and were not amenable to local therapy with curative intent. Patients were stratified by PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), HPV status and ECOG performance status and then randomised (1:1) to receive either pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (n=247) or one of three standard treatments (n=248): methotrexate 40 mg/m^2 once weekly (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 once every 3 weeks (n=99), or cetuximab 400 mg/m^2 loading dose and then 250 mg/m^2 once weekly (n=71). Treatment could continue beyond progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. The study excluded patients with active autoimmune disease that required systemic therapy within 2 years of treatment, a medical condition that required immunosuppression, or who were previously treated with 3 or more systemic regimens for recurrent and/or metastatic HNSCC. Assessment of tumour status was performed at 9 weeks, then every 6 weeks through week 52, followed by every 9 weeks through 24 months.

Among the 495 patients in KEYNOTE-040, 129 (26%) had tumours that expressed PD-L1 with a TPS ≥ 50% based on the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. The baseline characteristics of these 129 patients included: median age 62 years (40% age 65 or older); 81% male; 78% White, 11% Asian, and 2% Black; 23% and 77% with an ECOG performance status 0 or 1, respectively; and 19% with HPV positive tumours. Sixty-seven percent (67%) of patients had M1 disease and the majority had Stage IV disease (Stage IV 32%, Stage IVa 14%, Stage IVb 4%, and Stage IVc 44%). Sixteen percent (16%) had disease progression following platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, and 84% had received 1-2 prior systemic regimens for metastatic disease.

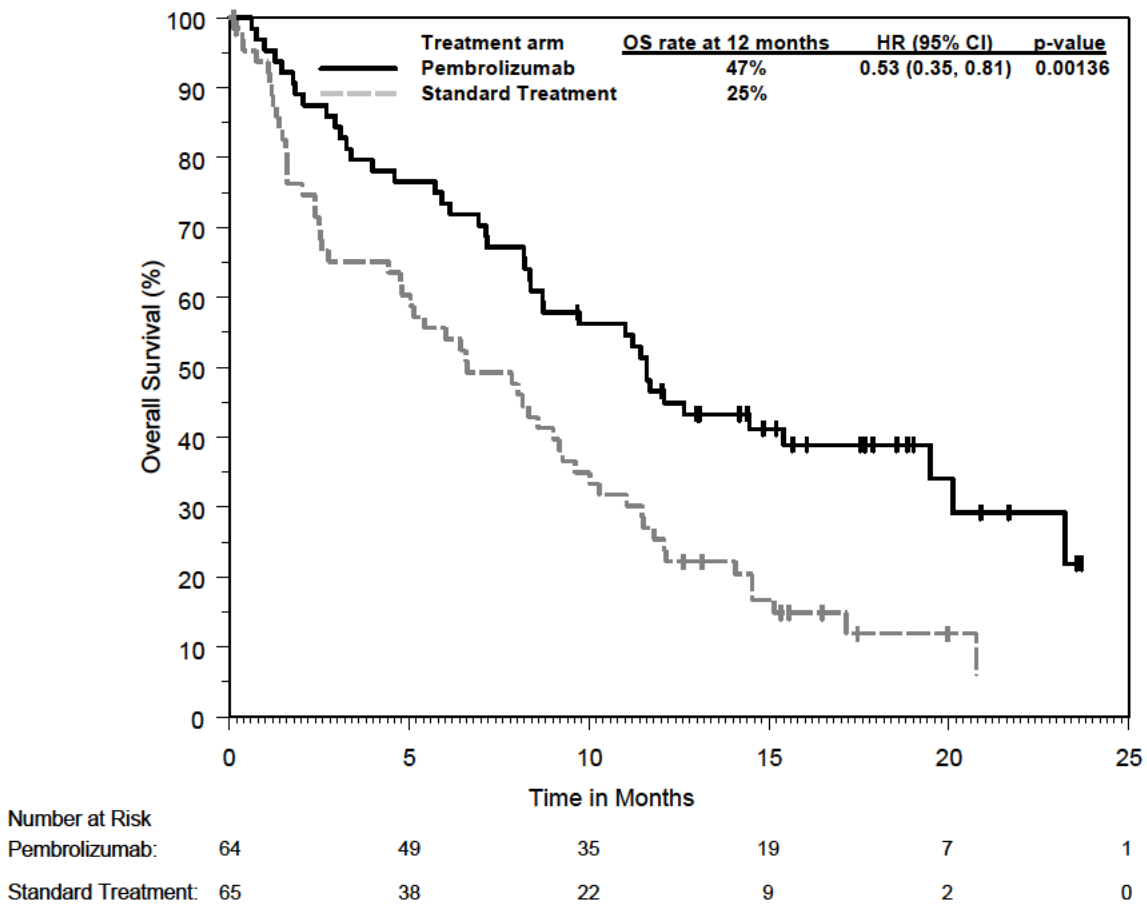
The primary efficacy outcome was OS in the ITT population. The initial analysis resulted in a HR for OS of 0.82 (95% CI: 0.67, 1.01) with a one-sided p-value of 0.0316. The median OS was 8.4 months for pembrolizumab compared to 7.1 months for standard treatment. Table 19 summarises the key efficacy measures for the TPS ≥ 50% population. The Kaplan-Meier curve for OS for the TPS ≥ 50% population is shown in Figure 10.

Table 19: Efficacy of pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in HNSCC patients with TPS ≥ 50% who were previously treated with platinum chemotherapy in KEYNOTE-040

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=64	Standard Treatment* n=65
OS		
Number (%) of patients with event	41 (64)	56 (86)
Hazard ratio[†] (95% CI)	0.53 (0.35, 0.81)	
p-Value[‡]	0.001	
Median in months (95% CI)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
PFS[§]		
Number (%) of patients with event	52 (81)	58 (89)
Hazard ratio[†] (95% CI)	0.58 (0.39, 0.86)	
p-Value[‡]	0.003	
Median in months (95% CI)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
Rate (%) at 6 months (95% CI)	40.1 (28.1, 51.9)	17.1 (8.8, 27.7)
Overall response rate[§]		
ORR% (95% CI)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
p-Value[¶]	0.0009	
Complete response	5%	2%
Partial response	22%	8%
Stable disease	23%	23%
Response duration[§,#]		
Median in months (range)	Not reached (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)
Number (%[Þ]) of patients with duration ≥6 months	9 (66)	2 (50)

* Methotrexate, docetaxel, or cetuximab
† Hazard ratio (pembrolizumab compared to standard treatment) based on the stratified Cox proportional hazard model
‡ One-sided p-Value based on log-rank test
§ Assessed by BICR using RECIST 1.1
¶ Based on method by Miettinen and Nurminen
\# Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response
Þ Based on Kaplan-Meier estimation

Figure 10: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-040 patients with PD-L1 expression (TPS ≥ 50%)



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 2,993 patients with metastatic or unresectable melanoma, NSCLC, or carcinoma who received doses in the range of 1 to 10 mg/kg every 2 weeks, 2 to 10 mg/kg every 3 weeks, or 200 mg every 3 weeks.

Absorption
Pembrolizumab is administered 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 (~6.0 L; CV: 20%). 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
Pembrolizumab CL is approximately 23% lower (geometric mean, 195 mL/day [CV%: 40%]) after achieving maximal change at steady-state compared with the first dose (252 mL/day [CV%: 37%]); this decrease in CL with time is not considered clinically meaningful. The geometric mean value (CV%) for the terminal half-life is 22 days (32%) at steady-state.

Linearity/non-linearity
Exposure to pembrolizumab as expressed by peak concentration (C_{max}) or area under the plasma concentration time curve (AUC) increased dose proportionally within the dose range for efficacy. Steady-state concentrations of pembrolizumab were reached by 16 weeks of repeated dosing with an every 3 week regimen and the systemic accumulation was 2.1-fold. The median trough concentrations (C_{min}) at steady-state were approximately 22 mcg/mL at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks and 29 mcg/mL at a dose of 200 mg every 3 weeks. The median area under the concentration time curve at steady state over 3 weeks ($AUC_{0\text{-}3weeks}$) was 794 mcg·day/mL at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks and 1,053 mcg·day/mL at a dose of 200 mg every 3 weeks.

Following administration of pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in patients with cHL, the observed median C_{min} at steady-state was up to 40% higher than that in other tumour types treated with the same dosage; however, the range of trough concentrations is similar. There are no notable differences in median C_{max} between cHL and other tumour types. Based on available safety data in cHL and other tumour types, these differences are not clinically meaningful.

Special populations
The effects of various covariates on the pharmacokinetics of pembrolizumab were assessed in population pharmacokinetic analyses. 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. The relationship between body weight and clearance supports the use of either fixed dose or body weight-based dosing to provide adequate and similar control of exposure.

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 intravenous 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 produced exposure multiples of 19 and 94 times the exposure in humans at doses of 10 and 2 mg/kg , respectively. The exposure multiple between the NOAEL and a human dose of 200 mg was 74.

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
3 years.

After reconstitution
From a microbiological point of view, the reconstituted or diluted solution should be used immediately. The reconstituted or diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. This 24 hour total hold from reconstitution may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed to come to room temperature prior to use.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 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 sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) or glucose 50 mg/mL (5%) to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 10 mg/mL. Mix diluted solution by gentle inversion.
- From a microbiological point of view, the reconstituted or diluted solution should be used immediately. The reconstituted or diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. This 24 hour total hold from reconstitution may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

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.

▼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 25 mg/mL concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of 4 mL of concentrate contains 100 mg of pembrolizumab.
Each 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

Concentrate for solution for infusion.

Clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution, pH 5.2 – 5.8.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 50% tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations.

KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 1% TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving KEYTRUDA.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) and brentuximab vedotin (BV), or who are transplant-ineligible and have failed BV.

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy (see section 5.1).

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 10 (see section 5.1).

KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 50% TPS and progressing on or after platinum-containing chemotherapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

PD-L1 testing for patients with NSCLC, urothelial carcinoma, or HNSCC
Testing for PD-L1 tumour expression using a validated test is recommended for patients with NSCLC. In patients with non-squamous NSCLC whose tumours have high PD-L1 expression, the risk of adverse reactions with combination therapy relative to pembrolizumab monotherapy should be considered and the benefit/risk ratio of the combined therapy evaluated on an individual basis (see sections 4.1, 4.4, 4.8 and 5.1).

Patients with previously untreated urothelial carcinoma or HNSCC should be selected for treatment based on the tumour expression of PD-L1 confirmed by a validated test (see section 5.1).

Posology
The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg administered as an intravenous infusion 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: Recommended treatment modifications for KEYTRUDA

Immune-related adverse reactions	Severity	Treatment modification
Pneumonitis	Grade 2	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade 3 or 4, or recurrent Grade 2	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or 3	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade 4 or recurrent Grade 3	Permanently discontinue
Nephritis	Grade 2 with creatinine > 1.5 to ≤ 3 times upper limit of normal (ULN)	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade ≥ 3 with creatinine > 3 times ULN	Permanently discontinue

Endocrinopathies	Symptomatic hypophysitis Type 1 diabetes associated with Grade ≥ 3 hyperglycaemia (glucose > 250 mg/dL or > 13.9 mmol/L) or associated with ketoacidosis Hyperthyroidism Grade ≥ 3	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1* 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 until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	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
Skin reactions	Grade 3 or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1*
	Grade 4 or confirmed SJS or TEN	Permanently discontinue
Other immune-related adverse reactions	Based on severity and type of reaction (Grade 2 or Grade 3) Grade 3 or 4 myocarditis Grade 3 or 4 encephalitis Grade 3 or 4 Guillain-Barré syndrome Grade 4 or recurrent Grade 3	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1* Permanently discontinue 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).

* If treatment-related toxicity does not resolve to Grade 0-1 within 12 weeks after last dose of KEYTRUDA, or if corticosteroid dosing cannot be reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day within 12 weeks, KEYTRUDA should be permanently discontinued.

The safety of re-initiating pembrolizumab therapy in patients previously experiencing immune-related myocarditis is not known.

KEYTRUDA should be permanently discontinued for Grade 4 or recurrent Grade 3 adverse reactions, unless otherwise specified in Table 1.

For Grade 4 haematological toxicity, only in patients with cHL, KEYTRUDA should be withheld until adverse reactions recover to Grade 0-1.

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 for monotherapy were reported between elderly patients (≥ 65 years) and younger patients (< 65 years). No dose adjustment is necessary in this population.

Data from patients ≥ 65 years are too limited to draw conclusions on cHL population (see section 5.1).

Efficacy and safety data from patients ≥ 75 years are limited (see sections 4.4 and 5.1).

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 sections 4.4 and 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 sections 4.4 and 5.2).

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

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score ≥ 2
Patients with ECOG performance status score ≥ 2 were excluded from the clinical trials of melanoma, NSCLC, cHL, and HNSCC (see sections 4.4 and 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 must be administered by intravenous infusion over 30 minutes. KEYTRUDA must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

When administering KEYTRUDA as part of a combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, KEYTRUDA should be administered first. See also the prescribing information for pemetrexed and the selected platinum chemotherapy.

For instructions on 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. Immune-related adverse reactions affecting more than one body system can occur simultaneously.

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. Hypothyroidism is more frequently reported in patients with HNSCC with prior radiation therapy. 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.

Immune-related skin adverse reactions
Immune-related severe skin reactions have been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). Patients should be monitored for suspected severe skin reactions and other causes should be excluded. Based on the severity of the adverse reaction, pembrolizumab should be withheld or permanently discontinued, and corticosteroids should be administered (see section 4.2).

Cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), some with fatal outcome, have been reported in patients receiving pembrolizumab (see section 4.8). For signs or symptoms of SJS or TEN, pembrolizumab should be withheld and the patient should be referred to a specialised unit for assessment and treatment. If SJS or TEN is confirmed, pembrolizumab should be permanently discontinued (see section 4.2).

Caution should be used when considering the use of pembrolizumab in a patient who has previously experienced a severe or life-threatening skin adverse reaction on prior treatment with other immune-stimulatory anticancer agents.

Other immune-related adverse reactions
The following additional clinically significant, immune-related adverse reactions, including severe and fatal cases, have been reported in clinical trials or in post-marketing experience: uveitis, arthritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, Guillain-Barré syndrome, myasthenic syndrome, haemolytic anaemia, sarcoidosis and encephalitis (see sections 4.2 and 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 (see sections 4.2 and 4.8).

Solid organ transplant rejection has been reported in the post-marketing setting in patients treated with PD-1 inhibitors. Treatment with pembrolizumab may increase the risk of rejection in solid organ transplant recipients. The benefit of treatment with pembrolizumab versus the risk of possible organ rejection should be considered in these patients.

Complications of allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT)
Allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab
Cases of graft-versus-host-disease (GVHD) and hepatic veno-occlusive disease (VOD) have been observed in patients with classical Hodgkin lymphoma undergoing allogeneic HSCT after previous exposure to pembrolizumab. Until further data become available, careful consideration to the potential benefits of HSCT and the possible increased risk of transplant-related complications should be made case by case (see section 4.8).

Allogeneic HSCT prior to treatment with pembrolizumab
In patients with a history of allogeneic HSCT, acute GVHD, including fatal GVHD, has been reported after treatment with pembrolizumab. Patients who experienced GVHD after their transplant procedure may be at an increased risk for GVHD after treatment with pembrolizumab. Consider the benefit of treatment with pembrolizumab versus the risk of possible GVHD in patients with a history of allogeneic HSCT.

Infusion-related reactions
Severe infusion-related reactions, including hypersensitivity and anaphylaxis, 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.

Disease-specific precautions

Use of pembrolizumab in urothelial carcinoma patients who have received prior platinum-containing chemotherapy
Physicians should consider the delayed onset of pembrolizumab effect before initiating treatment in patients with poorer prognostic features and/or aggressive disease. In urothelial cancer, a higher number of deaths within 2 months was observed in pembrolizumab compared to chemotherapy (see

section 5.1). Factors associated with early deaths were fast progressive disease on prior platinum therapy and liver metastases.

Use of pembrolizumab in urothelial cancer for patients who are considered ineligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with CPS ≥ 10
The baseline and prognostic disease characteristics of the study population of KEYNOTE-052 included a proportion of patients eligible for a carboplatin-based combination, for whom the benefit is being assessed in a comparative study, and patients eligible for mono-chemotherapy, for whom no randomized data are available. In addition, no safety and efficacy data are available in frailer patients (e.g., ECOG performance status 3) considered not eligible for chemotherapy. In the absence of these data, pembrolizumab should be used with caution in this population after careful consideration of the potential risk-benefit on an individual basis.

Use of pembrolizumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of patients with NSCLC
In general, the frequency of adverse reactions for pembrolizumab combination therapy is observed to be higher than for pembrolizumab monotherapy or chemotherapy alone, reflecting the contributions of each of these components (see sections 4.2 and 4.8). A direct comparison of the safety of pembrolizumab when used in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy to pembrolizumab monotherapy is not available.

Efficacy and safety data from patients ≥ 75 years are limited. For patients ≥ 75 years, pembrolizumab combination therapy should be used with caution after careful consideration of the potential benefit/risk on an individual basis (see section 5.1).

Patients excluded from clinical trials
Patients with the following conditions were excluded from clinical trials: active CNS metastases; ECOG PS ≥ 2 (except for urothelial carcinoma); 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.

For subjects with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma, clinical data for the use of pembrolizumab in patients ineligible to ASCT due to reasons other than failure to salvage chemotherapy are limited (see section 5.1).

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

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

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.

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 as monotherapy has been evaluated in 4,439 patients with advanced melanoma, NSCLC, cHL, urothelial carcinoma, or HNSCC across four doses (2 mg/kg every 3 weeks, 200 mg every 3 weeks, or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks) in clinical studies. In this patient population, the most frequent adverse reactions with pembrolizumab were fatigue (21%), rash (17%),

pruritus (16%), and diarrhoea (11%). The majority of adverse reactions reported for monotherapy 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).

The safety of pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy has been evaluated in 488 patients with non-squamous NSCLC receiving 200 mg, 2 mg/kg or 10 mg/kg pembrolizumab every 3 weeks, in two clinical studies. In this patient population, the most frequent adverse reactions were nausea (47%), anaemia (37%), fatigue (38%), neutropenia (22%), decreased appetite (21%), diarrhoea (20%) and vomiting (19%). Incidences of Grade 3-5 adverse reactions were 47% for pembrolizumab combination therapy and 37% for chemotherapy alone.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions observed in clinical studies of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy, or reported from post-marketing use of pembrolizumab are listed in Table 2. Adverse reactions known to occur with pembrolizumab or chemotherapies given alone may occur during treatment with these medicinal products in combination, even if these reactions were not reported in clinical trials with combination therapy. 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); and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients treated with pembrolizumab

	Monotherapy	**Combination with chemotherapy**
Infections and infestations		
Common		pneumonia
Uncommon	pneumonia	
Blood and lymphatic system disorders		
Very common		anaemia, neutropenia, thrombocytopenia
Common	anaemia	febrile neutropenia, leukopenia, lymphopenia
Uncommon	neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia, eosinophilia	
Rare	immune thrombocytopenic purpura, haemolytic anaemia	
Immune system disorders		
Common	infusion related reaction[a]	infusion related reaction[a]
Rare	sarcoidosis	
Not known	solid organ transplant rejection	
Endocrine disorders		
Common	hypothyroidism[b], hyperthyroidism	hypothyroidism, hyperthyroidism
Uncommon	hypophysitis[c], thyroiditis[d], adrenal insufficiency	hypophysitis[c], thyroiditis, adrenal insufficiency
Metabolism and nutrition disorders		
Very common		decreased appetite
Common	decreased appetite	hypokalaemia, hyponatraemia, hypocalcaemia
Uncommon	type 1 diabetes mellitus[e], hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia	type 1 diabetes mellitus
Psychiatric disorders		
Uncommon	insomnia	insomnia

Nervous system disorders		
Very common		dysgeusia
Common	headache, dizziness, dysgeusia	dizziness, headache, lethargy, neuropathy peripheral
Uncommon	epilepsy, lethargy, neuropathy peripheral	
Rare	Guillain-Barré syndrome[f], myasthenic syndrome[g], meningitis (aseptic), encephalitis	
Eye disorders		
Common		dry eye
Uncommon	uveitis[h], dry eye	
Cardiac disorders		
Uncommon	myocarditis, pericarditis, pericardial effusion	pericardial effusion
Vascular disorders		
Uncommon	hypertension	hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Common	pneumonitis[i], dyspnoea, cough	pneumonitis, dyspnoea, cough
Gastrointestinal disorders		
Very common	diarrhoea	diarrhoea, nausea, vomiting, constipation
Common	colitis[j], nausea, vomiting, abdominal pain[k], constipation, dry mouth	colitis[j], abdominal pain[k], dry mouth
Uncommon	pancreatitis[l]	pancreatitis[l]
Rare	small intestinal perforation	
Hepatobiliary disorders		
Common		hepatitis[m]
Uncommon	hepatitis[m]	
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	rash[n], pruritus[o]	rash[n], pruritus[o]
Common	severe skin reactions[p], vitiligo[q], dry skin, erythema	severe skin reactions[p], alopecia, dermatitis acneiform, dry skin, erythema
Uncommon	lichenoid keratosis[r], psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiform, eczema, hair colour changes, papule	dermatitis, eczema, hair colour changes, lichenoid keratosis[r], vitiligo[q]
Rare	toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema nodosum	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Common	arthralgia, myositis[s], musculoskeletal pain[t], arthritis[u], pain in extremity	arthralgia, myositis[s], arthritis[u], musculoskeletal pain[t], pain in extremity
Uncommon	tenosynovitis[v]	
Renal and urinary disorders		
Common		nephritis[w], acute kidney injury
Uncommon	nephritis[w]	

General disorders and administration site conditions		
Very common	fatigue	fatigue, asthenia, oedema[x]
Common	asthenia, oedema[x], pyrexia, influenza like illness, chills	pyrexia
Uncommon		chills, influenza-like illness
Investigations		
Very common		alanine aminotransferase increased
Common	alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood creatinine increased	aspartate aminotransferase increased, blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased
Uncommon	blood bilirubin increased, amylase increased, hypercalcaemia	amylase 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, anaphylactoid reaction, hypersensitivity and cytokine release syndrome)
b. hypothyroidism (myxoedema)
c. hypophysitis (hypopituitarism)
d. thyroiditis (autoimmune thyroiditis and thyroid disorder)
e. type 1 diabetes mellitus (diabetic ketoacidosis)
f. Guillain-Barré syndrome (axonal neuropathy and demyelinating polyneuropathy)
g. myasthenic syndrome (myasthenia gravis)
h. uveitis (iritis and iridocyclitis)
i. pneumonitis (interstitial lung disease)
j. colitis (colitis microscopic and enterocolitis)
k. abdominal pain (abdominal discomfort, abdominal pain upper and abdominal pain lower)
l. pancreatitis (autoimmune pancreatitis and pancreatitis acute)
m. hepatitis (autoimmune hepatitis and drug induced liver injury)
n. rash (rash erythematous, rash follicular, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular and genital rash)
o. pruritus (urticaria, urticaria papular, pruritus generalised and pruritus genital)
p. severe skin reactions (dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, erythema multiforme, exfoliative rash, skin necrosis, toxic skin eruption and Grade ≥ 3 of the following: acute febrile neutropenic dermatosis, contusion, decubitus ulcer, dermatitis psoriasiform, drug eruption, jaundice, pemphigoid, pruritus, pruritus generalised, rash, rash generalised, rash maculo-papular, rash pustular and skin lesion)
q. vitiligo (skin depigmentation, skin hypopigmentation and hypopigmentation of the eyelid)
r. lichenoid keratosis (lichen planus and lichen sclerosus)
s. myositis (myalgia, myopathy, polymyalgia rheumatica and rhabdomyolysis)
t. musculoskeletal pain (musculoskeletal discomfort, back pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain and torticollis)
u. arthritis (joint swelling, polyarthritis and joint effusion)
v. tenosynovitis (tendonitis, synovitis and tendon pain)
w. nephritis (nephritis autoimmune, tubulointerstitial nephritis and renal failure, renal failure acute, or acute kidney injury with evidence of nephritis, nephrotic syndrome)
x. oedema (oedema peripheral, generalised oedema, fluid overload, fluid retention, eyelid oedema and lip oedema, face oedema, localised 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 four doses (2 mg/kg every 3 weeks or 10 mg/kg every 2 or 3 weeks, or 200 mg every 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 162 (3.6%) patients, including Grade 2, 3, 4 or 5 cases in 66 (1.5%), 44 (1.0%), 9 (0.2%) and 6 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of pneumonitis was 3.4 months (range 2 days to 21.3 months). The median duration was 2.0 months (range 1 day to 17.2+ months). Pneumonitis occurred more frequently in patients with a history of prior thoracic radiation (7.5%) than in patients who did not receive prior thoracic radiation (3.4%). Pneumonitis led to discontinuation of pembrolizumab in 66 (1.5%) patients. Pneumonitis resolved in 92 patients, 2 with sequelae.

Immune-related colitis
Colitis occurred in 74 (1.7%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 18 (0.4%), 44 (1.0%) and 3 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of colitis was 3.6 months (range 7 days to 16.2 months). The median duration was 1.2 months (range 1 day to 8.7+ months). Colitis led to discontinuation of pembrolizumab in 19 (0.4%) patients. Colitis resolved in 64 patients.

Immune-related hepatitis
Hepatitis occurred in 29 (0.7%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 5 (0.1%), 19 (0.4%) and 3 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hepatitis was 2.0 months (range 8 days to 21.4 months). The median duration was 1.7 months (range 8 days to 20.9+ months). Hepatitis led to discontinuation of pembrolizumab in 9 (0.2%) patients. Hepatitis resolved in 23 patients.

Immune-related nephritis
Nephritis occurred in 15 (0.3%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 3 (0.1%), 10 (0.2%) and 1 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab as monotherapy. The median time to onset of nephritis was 4.9 months (range 12 days to 12.8 months). The median duration was 1.8 months (range 10 days to 10.5+ months). Nephritis led to discontinuation of pembrolizumab in 7 (0.2%) patients. Nephritis resolved in 9 patients. In patients with non-squamous NSCLC treated with pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy (n=488), the incidence of nephritis was 1.4% (all Grades) with 0.8% Grade 3 and 0.4% Grade 4.

Immune-related endocrinopathies
Hypophysitis occurred in 21 (0.5%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 6 (0.1%), 12 (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 17.7 months). The median duration was 3.3 months (range 4 days to 12.7+ months). Hypophysitis led to discontinuation of pembrolizumab in 6 (0.1%) patients. Hypophysitis resolved in 10 patients, 2 with sequelae.

Hyperthyroidism occurred in 145 (3.3%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 36 (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 2.0 months (range 10 days to 15.5+ months). Hyperthyroidism led to discontinuation of pembrolizumab in 2 (< 0.1%) patients. Hyperthyroidism resolved in 110 (76%) patients, 1 with sequelae.

Hypothyroidism occurred in 437 (9.8%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 313 (7.1%) and 7 (0.2%) patients, respectively, 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 29.9+ months). One patient (< 0.1%) discontinued pembrolizumab due to hypothyroidism. Hypothyroidism resolved in 93 (21%) patients, 6 with sequelae. In patients with cHL (n=241) the incidence of hypothyroidism was 14.1% (all Grades) with 0.4% Grade 3. In patients with HNSCC (n=609), the incidence of hypothyroidism was 15.1% (all Grades) with 0.5% Grade 3.

Immune-related skin adverse reactions
Immune-related severe skin reactions occurred in 76 (1.7%) patients, including Grade 2, 3 or 5 cases in 5 (0.1%), 60 (1.4%) and 1 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of severe skin reactions was 2.5 months (range 1 day to 21.5 months). The median duration was 3.0 months (range 3 days to 17.8+ months). Severe skin reactions led to discontinuation of pembrolizumab in 8 (0.2%) patients. Severe skin reactions resolved in 46 patients.

Rare cases of SJS and TEN, some of them with fatal outcome, have been observed (see sections 4.2 and 4.4).

Complications of allogeneic HSCT in classical Hodgkin lymphoma
Of 23 patients with cHL who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab, 6 patients (26%) developed GVHD, one of which was fatal, and 2 patients (9%) developed severe hepatic VOD after reduced-intensity conditioning, one of which was fatal. The 23 patients had a median follow-up from subsequent allogeneic HSCT of 5.1 months (range: 0-26.2 months).

Immunogenicity
In clinical studies in patients treated with pembrolizumab 2 mg/kg every three weeks, 200 mg every three weeks, or 10 mg/kg every two or three weeks as monotherapy, 36 (1.8%) of 2,034 evaluable patients tested positive for treatment-emergent antibodies to pembrolizumab, of which 9 (0.4%) patients had neutralising antibodies against pembrolizumab. There was no evidence of an altered pharmacokinetic or safety profile with anti-pembrolizumab binding or neutralising 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
Dosing for patients with melanoma and NSCLC

Pembrolizumab doses of 2 mg/kg every 3 weeks, 10 mg/kg every 3 weeks, and 10 mg/kg every 2 weeks were evaluated in melanoma or previously treated NSCLC clinical trials. Based on the dose/exposure relationships for efficacy and safety for pembrolizumab, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between the doses of 200 mg or 2 mg/kg every 3 weeks in patients with melanoma or NSCLC. The recommended dose of pembrolizumab is 200 mg every 3 weeks.

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 at the final analysis performed after a minimum of 21 months of follow-up. Kaplan-Meier curves for OS and PFS based on the final analysis are shown in Figures 1 and 2.

Table 3: Efficacy results 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	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.68 (0.53, 0.86)	0.68 (0.53, 0.87)	---
p-Value†	< 0.001	< 0.001	---
Median in months (95% CI)	Not reached (24, NA)	Not reached (22, NA)	16 (14, 22)
PFS			
Number (%) of patients with event	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.61 (0.50, 0.75)	0.61 (0.50, 0.75)	---
p-Value†	< 0.001	< 0.001	---
Median in months (95% CI)	4.1 (2.9, 7.2)	5.6 (3.4, 8.2)	2.8 (2.8, 2.9)
Best overall response			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Complete response %	13%	12%	5%
Partial response %	23%	25%	8%
Response duration‡			
Median in months (range)	Not reached (2.0, 22.8+)	Not reached (1.8, 22.8+)	Not reached (1.1+, 23.8+)
% ongoing at 18 months	68%§	71%§	70%§

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

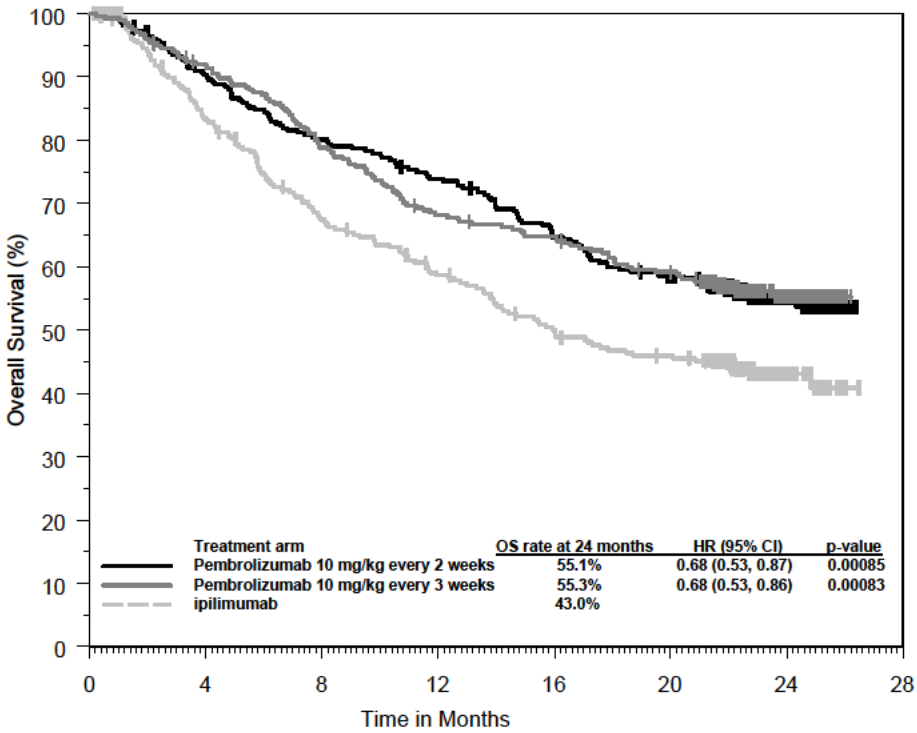
† Based on stratified Log rank test

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

§ Based on Kaplan-Meier estimation

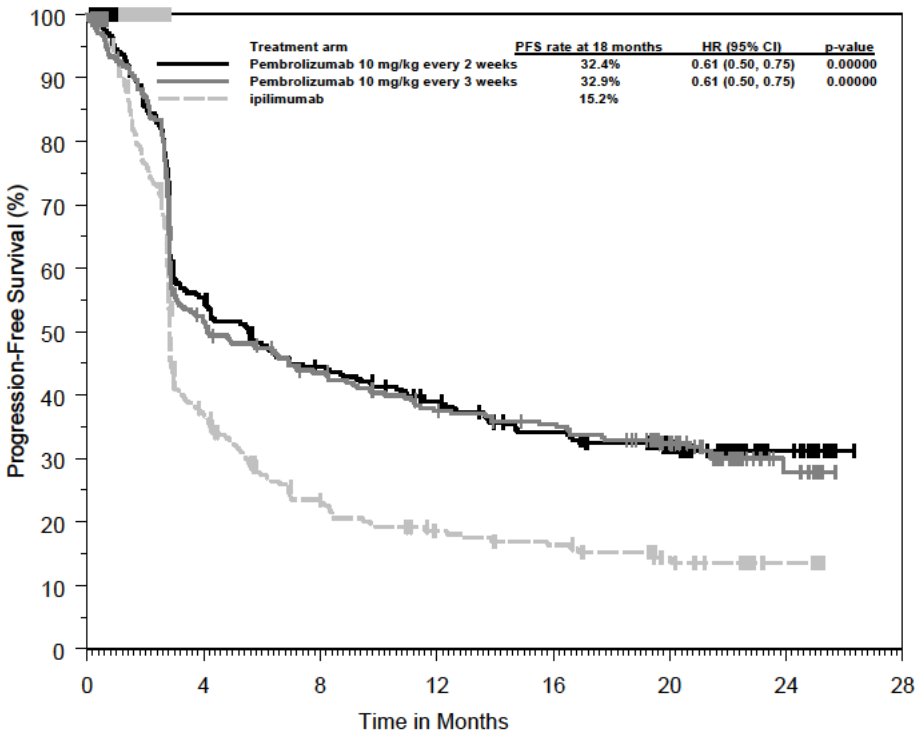
NA = not available

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	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	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	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	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, 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 at the final analysis 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. There was no statistically significant difference between pembrolizumab and chemotherapy in the final OS analysis that was not adjusted for the potentially confounding effects of crossover. Of the patients randomised to the chemotherapy arm, 55% crossed over and subsequently received treatment with pembrolizumab.

Table 4: Efficacy results 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	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.58 (0.46, 0.73)	0.47 (0.37, 0.60)	---
p-Value†	< 0.001	< 0.001	---
Median in months (95% CI)	2.9 (2.8, 3.8)	3.0 (2.8, 5.2)	2.8 (2.6, 2.8)
OS			
Number (%) of patients with event	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	---
p-Value†	0.1173	0.0106‡	---
Median in months (95% CI)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
Best overall response			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Complete response %	3%	7%	0%
Partial response %	19%	20%	5%
Response duration§			
Median in months (range)	22.8 (1.4+, 25.3+)	Not reached (1.1+, 28.3+)	6.8 (2.8, 11.3)
% ongoing at 12 months	73%¶	79%¶	0%¶

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

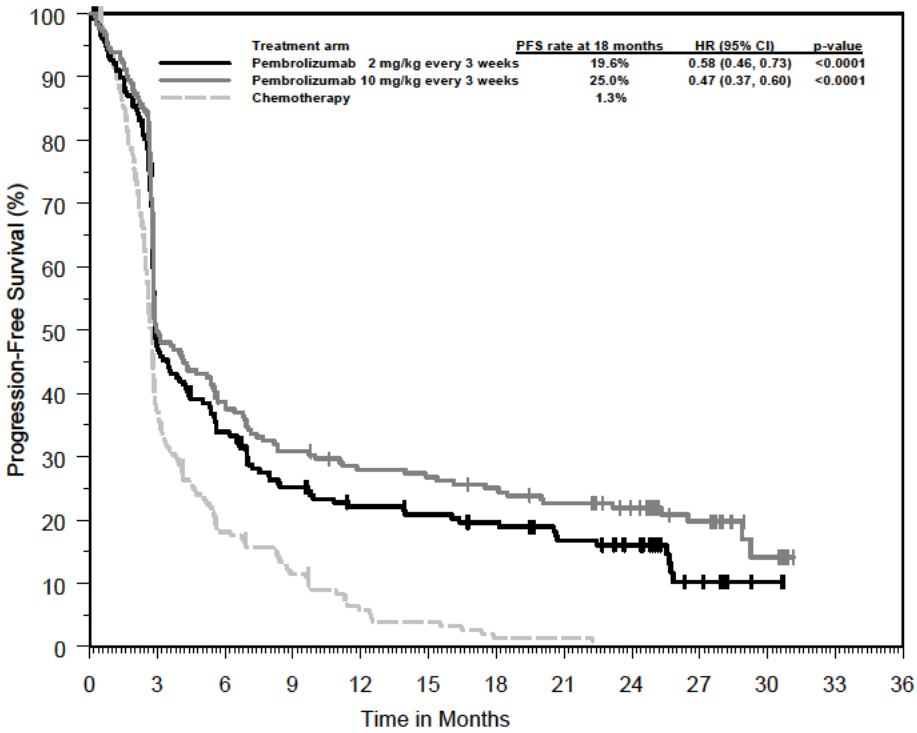
† Based on stratified Log rank test

‡ Not statistically significant after adjustment for multiplicity

§ Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response from the final analysis

¶ Based on Kaplan-Meier estimation

Figure 3: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-002 (intent to treat population)



Number at Risk							
Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg every 3 weeks:	181	69	48	42	30	5	0
Chemotherapy:	179	31	9	2	1	0	0

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 a dose of 2 mg/kg based on a minimum follow-up time of 30 months for all patients.

Table 5: Efficacy results 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)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Complete response	7%	12%
Partial response	19%	24%
Disease Control Rate %‡	48%	49%
Response Duration§		
Median in months (range)	30.5 (2.8+, 30.6+)	27.4 (1.6+, 31.8+)
% ongoing at 24 months¶	75%	71%
PFS		
Median in months (95% CI)	4.9 (2.8, 8.3)	4.7 (2.8, 13.8)
PFS rate at 12 months	34%	38%
OS		
Median in months (95% CI)	18.9 (11, not available)	28.0 (14, not available)
OS rate at 24 months	44%	56%

* 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=23 for patients previously treated with ipilimumab; n=18 for patients naïve to treatment with ipilimumab
¶ Based on Kaplan-Meier estimation

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

<u>BRAF mutation status in melanoma</u>
A subgroup analysis was performed as part of the final analysis of KEYNOTE-002 in patients who were BRAF wild type (n=414; 77%) or BRAF mutant with prior BRAF treatment (n=126; 23%) as summarised in Table 6.

Table 6: Efficacy results by BRAF mutation status in KEYNOTE-002

	BRAF wild type		BRAF mutant with prior BRAF treatment	
Endpoint	**Pembrolizumab 2mg/kg every 3 weeks (n=136)**	**Chemotherapy (n=137)**	**Pembrolizumab 2mg/kg every 3 weeks (n=44)**	**Chemotherapy (n=42)**
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.50 (0.39, 0.66)	---	0.79 (0.50, 1.25)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.78 (0.58, 1.04)	---	1.07 (0.64, 1.78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

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

A subgroup analysis was performed as part of the final 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%) as summarised in Table 7.

Table 7: Efficacy results by BRAF mutation status in KEYNOTE-006

	BRAF wild type		BRAF mutant without prior BRAF treatment		BRAF mutant with prior BRAF treatment	
Endpoint	**Pembrolizumab 10mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)**	**Ipilimumab (n=170)**	**Pembrolizumab 10mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)**	**Ipilimumab (n=55)**	**Pembrolizumab 10mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)**	**Ipilimumab (n=52)**
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.61 (0.49, 0.76)	---	0.52 (0.35, 0.78)	---	0.76 (0.51, 1.14)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.68 (0.52, 0.88)	---	0.70 (0.40, 1.22)	---	0.66 (0.41, 1.04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

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

PD-L1 status in melanoma

A subgroup analysis was performed as part of the final analysis of KEYNOTE-002 in patients who were PD-L1 positive (PD-L1 expression in ≥ 1% of tumour and tumour-associated immune cells) vs. PD-L1 negative. PD-L1 expression was tested retrospectively by immunohistochemistry assay with the 22C3 anti-PD-L1 antibody. Among patients who were evaluable for PD-L1 expression (79%), 69% (n=294) were PD-L1 positive and 31% (n=134) were PD-L1 negative. Table 8 summarises efficacy results by PD-L1 expression.

Table 8: Efficacy results by PD-L1 expression in KEYNOTE-002

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	Chemotherapy	Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks	Chemotherapy
	PD-L1 positive		PD-L1 negative	
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.55 (0.40, 0.76)	---	0.81 (0.50, 1.31)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.90 (0.63, 1.28)	---	1.18 (0.70, 1.99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

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

A subgroup analysis was performed as part of the final analysis of KEYNOTE-006 in patients who were PD-L1 positive (n=671; 80%) vs. PD-L1 negative (n=150; 18%). Among patients who were evaluable for PD-L1 expression (98%), 82% were PD-L1 positive and 18% were PD-L1 negative. Table 9 summarizes efficacy results by PD-L1 expression.

Table 9: Efficacy results by PD-L1 expression in KEYNOTE-006

Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 or 3 weeks (pooled)	Ipilimumab
	PD L1 positive		PD L1 negative	
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.53 (0.44, 0.65)	---	0.87 (0.58, 1.30)	---
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.63 (0.50, 0.80)	---	0.76 (0.48, 1.19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

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

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-024: Controlled trial of NSCLC patients naïve to treatment

The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-024, a multicentre, controlled study for the treatment of previously untreated metastatic NSCLC. Patients had PD-L1 expression with a ≥ 50% tumour proportion score (TPS) based on the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Patients were randomised (1:1) to receive pembrolizumab at a dose of 200 mg every 3 weeks (n=154) or investigator's choice platinum-containing chemotherapy (n=151; including pemetrexed+carboplatin, pemetrexed+cisplatin, gemcitabine+cisplatin, gemcitabine+carboplatin, or paclitaxel+carboplatin. Non-squamous patients could receive pemetrexed maintenance). Patients were treated with pembrolizumab until unacceptable toxicity or disease progression. Treatment could continue beyond disease progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients without disease progression could be treated for up to 24 months. The study excluded patients with EGFR or ALK genomic tumour 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 thoracic radiation within the prior 26 weeks. Assessment of tumour status was performed every 9 weeks. Patients on chemotherapy who experienced independently-verified progression of disease were able to crossover and receive pembrolizumab.

Among the 305 patients in KEYNOTE-024, baseline characteristics were: median age 65 years (54% age 65 or older); 61% male; 82% White, 15% Asian; and ECOG performance status 0 and 1 in 35% and 65%, respectively. Disease characteristics were squamous (18%) and non-squamous (82%); M1 (99%); and brain metastases (9%).

The primary efficacy outcome measure was PFS as assessed by BICR using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were OS and ORR (as assessed by BICR using RECIST 1.1). Table 10 summarizes key efficacy measures for the entire intent to treat (ITT) population. PFS and ORR results are reported from an interim analysis at a median follow-up of 11 months. OS results are reported from the final analysis at a median follow-up of 25 months.

Table 10: Efficacy results in KEYNOTE-024

Endpoint	**Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=154**	**Chemotherapy n=151**
PFS		
Number (%) of patients with event	73 (47%)	116 (77%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.50 (0.37, 0.68)	
p-Value†	< 0.001	
Median in months (95% CI)	10.3 (6.7, NA)	6.0 (4.2, 6.2)
OS		
Number (%) of patients with event	73 (47%)	96 (64%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.63 (0.47, 0.86)	
p-Value†	0.002	
Median in months (95% CI)	30.0 (18.3, NA)	14.2 (9.8, 19.0)
Objective response rate		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Complete response %	4%	1%
Partial response %	41%	27%
Response Duration‡		
Median in months (range)	Not reached (1.9+, 14.5+)	6.3 (2.1+, 12.6+)
% with duration ≥ 6 months	88%§	59%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab compared to chemotherapy) 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

§ Based on Kaplan-Meier estimates; includes 43 patients with responses of 6 months or longer

¶ Based on Kaplan-Meier estimates; includes 16 patients with responses of 6 months or longer

NA = not available

Figure 4: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-024 (intent to treat population)

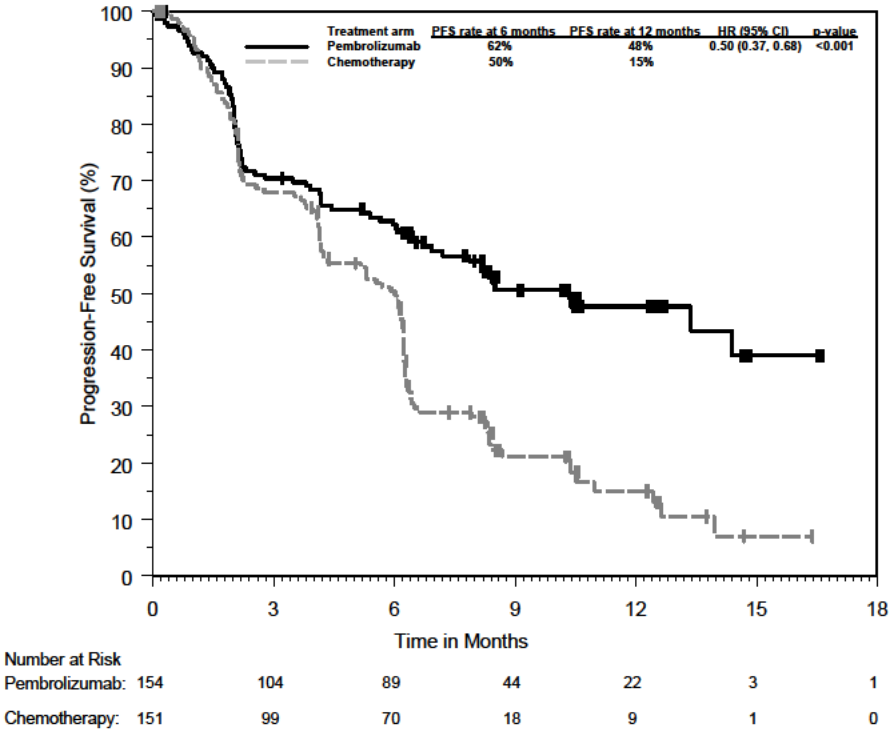
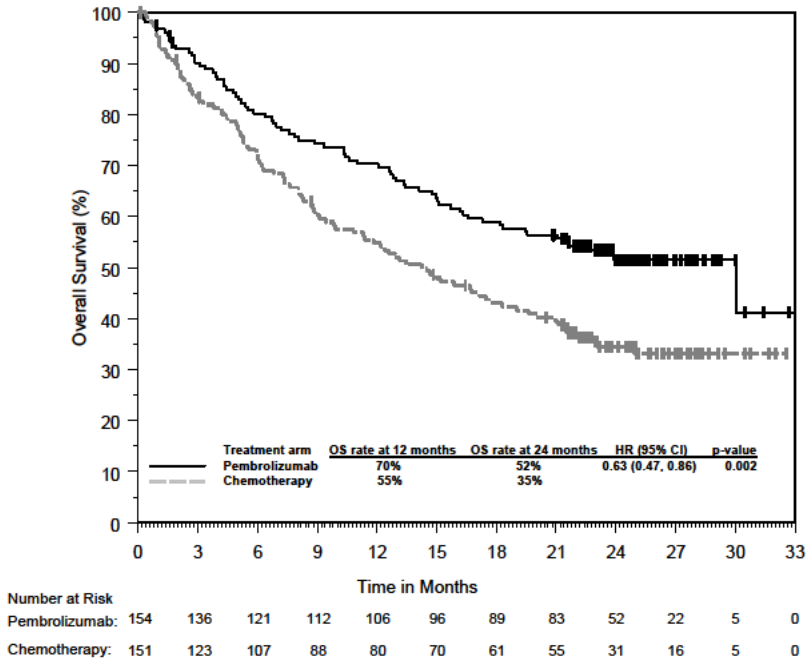


Figure 5: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-024 (intent to treat population)



In a subgroup analysis, a reduced survival benefit of pembrolizumab compared to chemotherapy was observed in the small number of patients who were never-smokers; however, due to the small number of patients, no definitive conclusions can be drawn from these data.

KEYNOTE-189: Controlled trial of combination therapy in non-squamous NSCLC patients naïve to treatment

The efficacy of pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy was investigated in a multicentre, randomized, active-controlled, double-blind trial, KEYNOTE-189. Key eligibility criteria were metastatic non-squamous NSCLC, no prior systemic treatment for metastatic NSCLC, and no EGFR or ALK genomic tumour aberrations. Patients with 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 thoracic radiation within the prior 26 weeks were ineligible. Patients were randomized (2:1) to receive one of the following regimens:

- Pembrolizumab 200 mg with pemetrexed 500 mg/m^2 and investigator's choice of cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5 mg/mL/min intravenously every 3 weeks for 4 cycles followed by pembrolizumab 200 mg and pemetrexed 500 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (n=410)
- Placebo with pemetrexed 500 mg/m^2 and investigator's choice of cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin AUC 5 mg/mL/min intravenously every 3 weeks for 4 cycles followed by placebo and pemetrexed 500 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (n=206)

Treatment with pembrolizumab continued until RECIST 1.1-defined progression of disease as determined by the investigator, unacceptable toxicity, or a maximum of 24 months. Administration of pembrolizumab was permitted beyond RECIST-defined disease progression by BICR or beyond discontinuation of pemetrexed if the patient was clinically stable and deriving clinical benefit as determined by the investigator. For patients who completed 24 months of therapy or had a complete response, treatment with pembrolizumab could be reinitiated for disease progression and administered for up to 1 additional year. Assessment of tumour status was performed at Week 6 and Week 12, followed by every 9 weeks thereafter. Patients receiving placebo plus chemotherapy who experienced independently-verified progression of disease were offered pembrolizumab as monotherapy.

Among the 616 patients in KEYNOTE-189, baseline characteristics were: median age of 64 years (49% age 65 or older); 59% male; 94% White and 3% Asian; 43% and 56% ECOG performance status of 0 or 1 respectively; 31% PD-L1 negative (TPS < 1%); and 18% with treated or untreated brain metastases at baseline. A total of 67 patients in the placebo plus chemotherapy arm crossed over to receive monotherapy pembrolizumab at the time of disease progression and 18 additional patients received a checkpoint inhibitor as subsequent therapy.

The primary efficacy outcome measures were OS and PFS (as assessed by BICR using RECIST 1.1). Secondary efficacy outcome measures were ORR and response duration, as assessed by BICR using RECIST 1.1. The median follow-up time was 10.5 months (range: 0.2 to 20.4 months). Table 11 summarises key efficacy measures. The Kaplan-Meier curves for OS and PFS are shown in Figures 6 and 7.

Table 11: Efficacy results in KEYNOTE-189

Endpoint	Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy n=410	Placebo + Pemetrexed + Platinum Chemotherapy n=206
OS		
Number (%) of patients with event	127 (31%)	108 (52%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.49 (0.38, 0.64)	
p-Value†	< 0.00001	
Median in months (95% CI)	Not reached (NA, NA)	11.3 (8.7, 15.1)
PFS		
Number (%) of patients with event	244 (60%)	166 (81%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.52 (0.43, 0.64)	
p-Value†	< 0.00001	
Median in months (95% CI)	8.8 (7.6, 9.2)	4.9 (4.7, 5.5)
Objective Response Rate		
ORR‡ % (95% CI)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
Complete response %	0.5%	0.5%
Partial response %	47%	18%
p-Value§	< 0.0001	
Response duration		
Median in months (range)	11.2 (1.1+, 18.0+)	7.8 (2.1+, 16.4+)
% with duration ≥ 6 months¶	81%	63%
% with duration ≥ 9 months¶	60%	44%

* 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
§ Based on Miettinen and Nurminen method stratified by PD-L1 status, platinum chemotherapy and smoking status
¶ Based on Kaplan-Meier estimation
NA = not available

Figure 6: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-189 (intent to treat population)

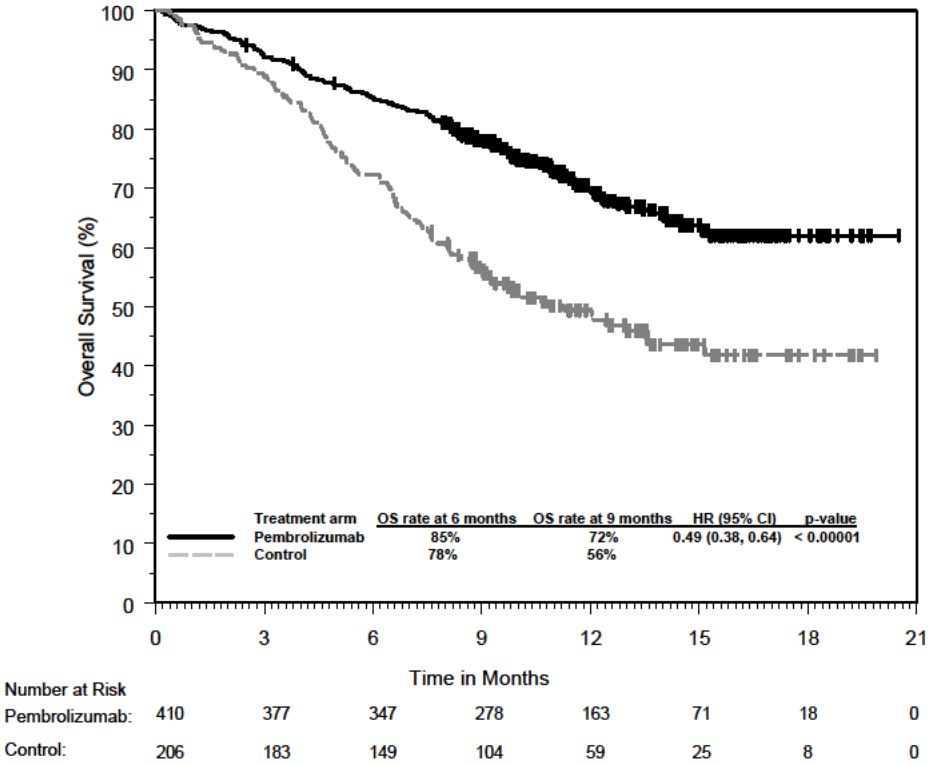
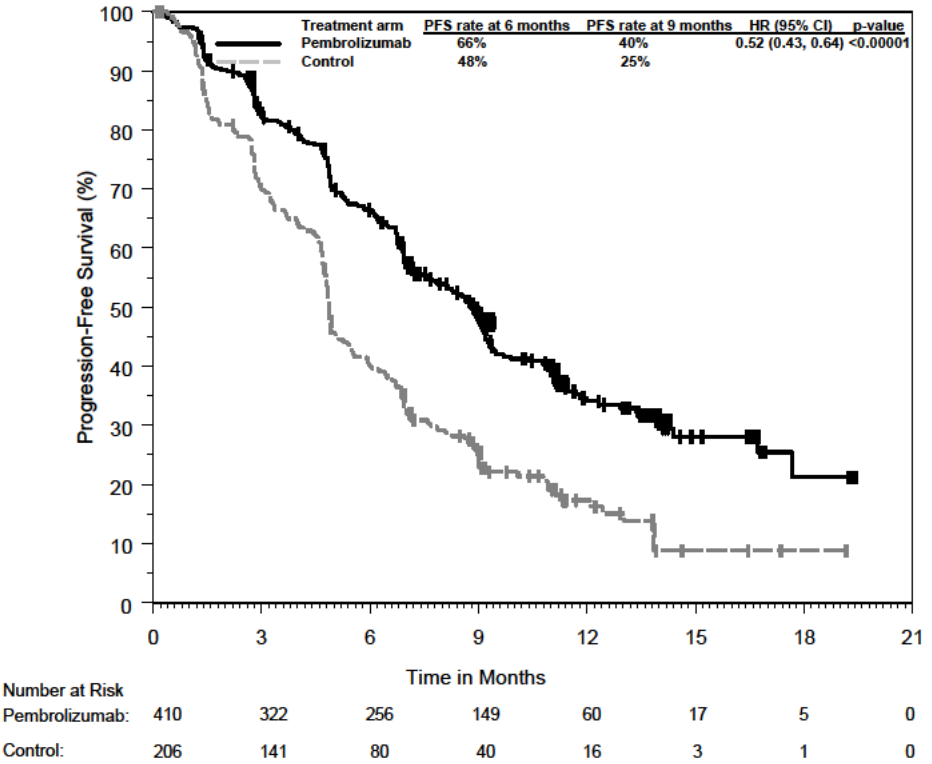


Figure 7: Kaplan-Meier curve for progression-free survival by treatment arm in KEYNOTE-189 (intent to treat population)



An analysis was performed in KEYNOTE-189 in patients who had PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab combination: n=127 (31%) vs. chemotherapy: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab combination: n=128 (31%) vs. chemotherapy: n=58 (28%)] or ≥ 50% [pembrolizumab combination: n=132 (32%) vs. chemotherapy: n=70 (34%)] (see Table 12).

Table 12: Efficacy results by PD-L1 Expression in KEYNOTE-189

Endpoint	Pembrolizumab combination therapy	Chemotherapy	Pembrolizumab combination therapy	Chemotherapy	Pembrolizumab combination therapy	Chemotherapy
	TPS < 1%		**TPS 1 to 49%**		**TPS ≥ 50%**	
OS Hazard ratio* (95% CI)	0.59 (0.38, 0.92)		0.55 (0.34, 0.90)		0.42 (0.26, 0.68)	
PFS Hazard ratio* (95% CI)	0.75 (0.53, 1.05)		0.55 (0.37, 0.81)		0.36 (0.25, 0.52)	
ORR %	32%	14%	48%	21%	61%	23%

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

A total of 57 NSCLC patients aged ≥ 75 years were enrolled in study KEYNOTE-189 (35 in the pembrolizumab combination and 22 in the control). A HR=2.09 [95% CI 0.84,5.23] in OS and HR=1.73 [95% CI 0.77,3.90] in PFS for pembrolizumab combination vs chemotherapy was reported within this study subgroup. Data about efficacy and safety of pembrolizumab in combination with platinum chemotherapy are limited in this patient population.

KEYNOTE-010: Controlled trial of 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 PD-L1 expression with a ≥ 1% TPS 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.

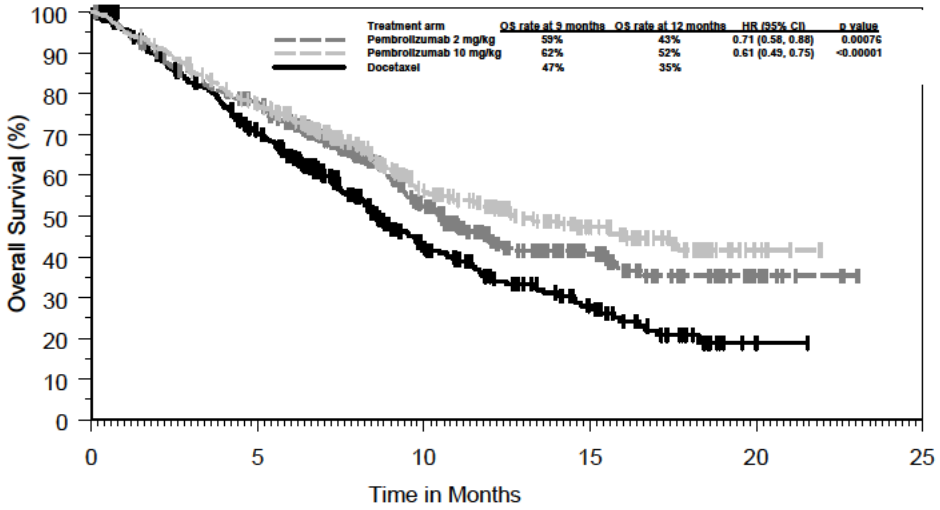
The primary efficacy outcome measures were OS and PFS as assessed by blinded independent central review (BICR) using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were ORR and response duration. Table 13 summarises key efficacy measures for the entire population (TPS ≥ 1%) and for the patients with TPS ≥ 50% and the Kaplan-Meier curve for OS (TPS ≥ 1%) is shown in Figure 8.

Table 13: 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 8: 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.

Classical Hodgkin lymphoma

KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013: Open-label studies in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL)

The efficacy of pembrolizumab was investigated in KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013, two multicentre, open-label studies for the treatment of 241 patients with cHL. These studies enrolled patients who failed ASCT and BV, who were ineligible for ASCT because they were unable to achieve a complete or partial remission to salvage chemotherapy and failed BV, or who failed ASCT and did not receive BV. Five study subjects were ineligible to ASCT due to reasons other than failure to salvage chemotherapy. Both studies included patients regardless of PD-L1 expression. Patients with active, non-infectious pneumonitis, an allogeneic transplant within the past 5 years (or > 5 years but with GVHD), active autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible for either trial. Patients received pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (n=210; KEYNOTE-087) or 10 mg/kg every 2 weeks (n=31; KEYNOTE-013) until unacceptable toxicity or documented disease progression.

Among KEYNOTE-087 patients, the baseline characteristics were median age 35 years (9% age 65 or older); 54% male; 88% White; and 49% and 51% had an ECOG performance status 0 and 1, respectively. The median number of prior lines of therapy administered for the treatment of cHL was 4 (range 1 to 12). Eighty-one percent were refractory to at least one prior therapy, including 35% who were refractory to first line therapy. Sixty-one percent of patients had received Auto-SCT, 38% were transplant ineligible; 17% had no prior brentuximab vedotin use; and 36% of patients had prior radiation therapy. Disease subtypes were 80% nodular sclerosis, 11% mixed cellularity, 4% lymphocyte-rich and 2% lymphocyte-depleted.

Among KEYNOTE-013 patients, the baseline characteristics were median age 32 years (7% age 65 or older), 58% male, 94% White; and 45% and 55% had an ECOG performance status 0 and 1, respectively. The median number of prior lines of therapy administered for the treatment of cHL was 5 (range 2 to 15). Eighty-seven percent were refractory to at least one prior therapy, including 39% who were refractory to first line therapy. Seventy-four percent of patients had received Auto-SCT, 26% were transplant ineligible, and 42% of patients had prior radiation therapy. Disease subtypes were 97% nodular sclerosis and 3% mixed cellularity.

The major efficacy outcome measures (ORR and CRR) were assessed by blinded independent central review according to the 2007 revised International Working Group (IWG) criteria. Secondary efficacy outcome measures were duration of response, PFS and OS. Response was assessed in KN087 and KN013 every 12 and 8 weeks, respectively, with the first planned post-baseline assessment at week 12. Efficacy results are summarized in Table 14.

Table 14: Efficacy results in KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087[a]	KEYNOTE-013[b]
Endpoint	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks n=31
Objective response rate[c]		
ORR % (95% CI)	69% (62.3, 75.2)	58% (39.1, 75.5)
Complete Remission	22%	19%
Partial Remission	47%	39%
Response duration[c]		
Median in months (range)	11.1 (0.0+, 11.1)[d]	Not reached (0.0+, 26.1+)[e]
% with duration ≥ 6-months	76%[f]	80%[g]
% with duration ≥ 12-months	---	70%[h]
Time to response		
Median in months (range)	2.8 (2.1, 8.8)[d]	2.8 (2.4, 8.6)[e]
PFS[c]		
Number (%) of patients with event	70 (33%)	18 (58%)
Median in months (95% CI)	11.3 (10.8, Not reached)	11.4 (4.9, 27.8)
6-month PFS rate	72%	66%
9-month PFS rate	62%	---
12-month PFS rate	---	48%
OS		
Number (%) of patients with event	4 (2%)	4 (13%)
6-month OS rate	99.5%	100%
12-month OS rate	97.6%	87.1%

[a] Median follow-up time of 10.1 months
[b] Median follow-up time of 28.7 months
[c] Assessed by blinded independent central review according to the 2007 revised International Working Group (IWG) criteria by PET CT scans
[d] Based on patients (n=145) with a response by independent review
[e] Based on patients (n=18) with a response by independent review
[f] Based on Kaplan-Meier estimation; includes 31 patients with responses of 6 months or longer
[g] Based on Kaplan-Meier estimation; includes 9 patients with responses of 6 months or longer
[h] Based on Kaplan-Meier estimation; includes 7 patients with responses of 12 months or longer

Safety and efficacy in elderly patients
Overall, 20 cHL patients ≥ 65 years were treated with pembrolizumab in studies KEYNOTE-087 and KEYNOTE-013. Data from these patients are too limited to draw any conclusion on safety or efficacy in this population.

Urothelial Carcinoma
KEYNOTE-045: Controlled trial in urothelial carcinoma patients who have received prior platinum-containing chemotherapy
The safety and efficacy of pembrolizumab were evaluated in KEYNOTE-045, a multicentre, randomised (1:1), controlled study for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in patients with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. Patients must have received first line platinum-containing regimen for locally advanced/metastatic disease or as neoadjuvant/adjuvant treatment, with recurrence/progression ≤ 12 months following completion of therapy. Patients were randomised (1:1) to receive either KEYTRUDA 200 mg every 3 weeks (n=270) or investigator's choice of any of the following chemotherapy regimens all given intravenously every 3 weeks (n=272): paclitaxel 175 mg/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84), or vinflunine 320 mg/m^2 (n=87). Patients were treated with pembrolizumab until unacceptable toxicity or disease progression. Treatment could continue beyond progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients without disease

progression could be treated for up to 24 months. The study excluded patients with autoimmune disease, a medical condition that required immunosuppression and patients with more than 2 prior lines of systemic chemotherapy for metastatic urothelial cancer. Patients with an ECOG performance status of 2 had to have a hemoglobin ≥ 10 g/dL, could not have liver metastases, and must have received the last dose of their last prior chemotherapy regimen ≥ 3 months prior to enrollment. Assessment of tumour status was performed at 9 weeks after the first dose, then every 6 weeks through the first year, followed by every 12 weeks thereafter.

Among the 542 randomised patients in KEYNOTE-045, baseline characteristics were: median age 66 years (range: 26 to 88), 58% age 65 or older; 74% male; 72% White and 23% Asian; 56% ECOG performance status of 1 and 1% ECOG performance status of 2; and 96% M1 disease and 4% M0 disease. Eighty-seven percent of patients had visceral metastases, including 34% with liver metastases. Eighty-six percent had a primary tumour in the lower tract and 14% had a primary tumour in the upper tract. Fifteen percent of patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. Twenty-one percent had received 2 prior systemic regimens in the metastatic setting. Seventy-six percent of patients received prior cisplatin, 23% had prior carboplatin, and 1% was treated with other platinum-based regimens.

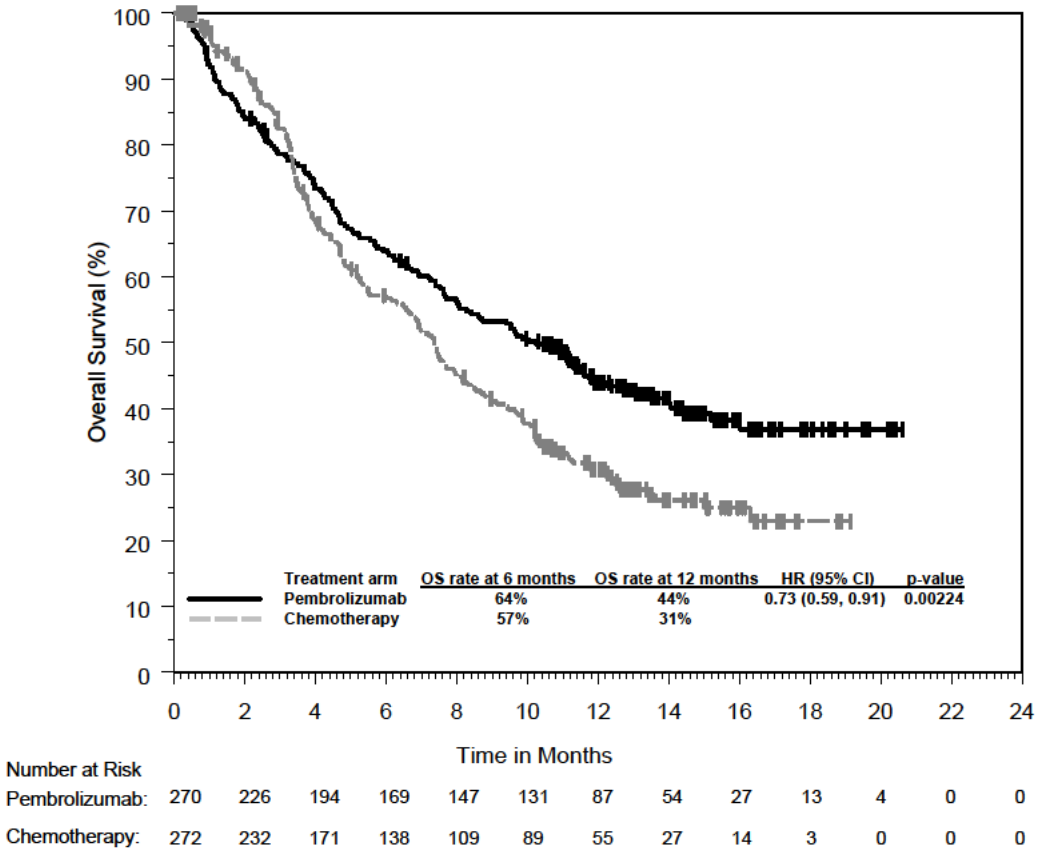
The primary efficacy outcomes were OS and PFS as assessed by BICR using RECIST v1.1. Secondary outcome measures were ORR (as assessed by BICR using RECIST v1.1) and duration of response. Table 15 summarises the key efficacy measures for the ITT population. The Kaplan-Meier curve for OS is shown in Figure 9. The study demonstrated statistically significant improvements in OS and ORR for patients randomised to pembrolizumab as compared to chemotherapy. There was no statistically significant difference between pembrolizumab and chemotherapy with respect to PFS.

Table 15: Response to pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in patients with urothelial carcinoma previously treated with chemotherapy in KEYNOTE-045

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=270	Chemotherapy n=272
OS		
Number (%) of patients with event	155 (57%)	179 (66%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.73 (0.59, 0.91)	
p-Value†	0.002	
Median in months (95% CI)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
PFS‡		
Number (%) of patients with event	218 (81%)	219 (81%)
Hazard ratio* (95% CI)	0.98 (0.81, 1.19)	
p-Value†	0.416	
Median in months (95% CI)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
Objective Response Rate‡		
ORR % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 16)
p-Value§	0.001	
Complete Response	7%	3%
Partial Response	14%	8%
Stable Disease	17%	34%
Response duration‡,¶		
Median in months (range)	Not reached (1.6+, 15.6+)	4.3 (1.4+, 15.4+)
Number (%#) of patients with duration ≥6 months	41 (78%)	7 (40%)
Number (%#) of patients with duration ≥12 months	14 (68%)	3 (35%)

* Hazard ratio (pembrolizumab compared to chemotherapy) based on the stratified Cox proportional hazard model
† Based on stratified Log rank test
‡ Assessed by BICR using RECIST 1.1
§ Based on method by Miettinen and Nurminen
¶ Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response
\# Based on Kaplan-Meier estimation

Figure 9: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-045 (intent to treat population)



An analysis was performed in KEYNOTE-045 in patients who had PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. chemotherapy: n= 176 (65%)] or ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. chemotherapy: n= 90 (33%)] in both pembrolizumab- and chemotherapy-treated arms (see Table 16).

Table 16: OS by PD-L1 Expression

PD-L1 Expression	Pembrolizumab	Chemotherapy	
	OS by PD-L1 Expression Number of Events (number of patients)		Hazard Ratio* (95% CI)
CPS < 10	106 (186)	116 (176)	0.80 (0.61, 1.05)
CPS ≥ 10	44 (74)	60 (90)	0.57 (0.37, 0.88)

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

Patient-reported outcomes (PROs) were assessed using EORTC QLQ-C30. A prolonged time to deterioration in EORTC QLQ-C30 global health status/QoL was observed for patients treated with pembrolizumab compared to investigator's choice chemotherapy (HR 0.70; 95% CI 0.55-0.90). Over 15 weeks of follow-up, patients treated with pembrolizumab had stable global health status/QoL, while those treated with investigator's choice chemotherapy had a decline in global health status/QoL. These results should be interpreted in the context of the open-label study design and therefore taken cautiously.

KEYNOTE-052: Open label trial in urothelial carcinoma patients ineligible for cisplatin-containing chemotherapy

The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-052, a multicentre, open-label study for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in patients who were not eligible for cisplatin-containing chemotherapy. Patients received pembrolizumab at a dose of 200 mg every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Treatment could continue beyond progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Patients without disease progression could be treated for up to 24 months. The study excluded patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression. Assessment of tumour status was performed at 9 weeks after the first dose, then every 6 weeks through the first year, followed by every 12 weeks thereafter.

Among 370 patients with urothelial carcinoma who were not eligible for cisplatin-containing chemotherapy baseline characteristics were: median age 74 years (82% age 65 or older); 77% male; and 89% White and 7% Asian. Eighty-seven percent had M1 disease and 13% had M0 disease. Eighty-five percent of patients had visceral metastases, including 21% with liver metastases. Reasons for cisplatin ineligibility included: baseline creatinine clearance of < 60 mL/min (50%), ECOG performance status of 2 (32%), ECOG performance status of 2 and baseline creatinine clearance of < 60 mL/min (9%), and other (Class III heart failure, Grade 2 or greater peripheral neuropathy, and Grade 2 or greater hearing loss; 9%). Ninety percent of patients were treatment naïve, and 10% received prior adjuvant or neoadjuvant platinum-based chemotherapy. Eighty-one percent had a primary tumour in the lower tract, and 19% of patients had a primary tumour in the upper tract.

The primary efficacy outcome measure was ORR as assessed by BICR using RECIST 1.1. Secondary efficacy outcome measures were duration of response, PFS, and OS. Table 17 summarises the key efficacy measures for the study population based on a median follow-up time of 11.5 months for all patients.

Table 17: Response to pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in patients with urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy in KEYNOTE-052

Endpoint	n=370
Objective Response Rate*	
ORR %, (95% CI)	29% (24, 34)
Disease Control Rate†	47%
Complete Response	8%
Partial Response	21%
Stable Disease	18%
Response Duration	
Median in months (range)	Not reached (1.4+, 27.9+)
% with duration ≥ 6-months	82%‡
Time to Response	
Median in months (range)	2.1 (1.3, 9.0)
PFS*	
Median in months (95% CI)	2.3 (2.1, 3.4)
6-month PFS rate	34%
12-month PFS rate	22%
OS	
Median in months (95% CI)	11.0 (10.0, 13.6)
6-month OS rate	67%
12-month OS rate	48%

* Assessed by BICR using RECIST 1.1
† Based on best response of stable disease or better
‡ Based on Kaplan-Meier estimates; includes 77 patients with response of 6 months or longer

An analysis was performed in KEYNOTE-052 in patients who had PD-L1 CPS < 10 (n=251; 68%) or ≥ 10 (n=110; 30%) (see Table 18).

Table 18: ORR and OS by PD-L1 Expression

Endpoint	CPS < 10 N=251	CPS ≥ 10 N=110
Objective Response Rate*		
ORR %, (95% CI)	21% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Median in months (95% CI)	10 (8, 12)	19 (12, Not reached)
12-month OS rate	42%	61%

* BICR using RECIST 1.1

KEYNOTE-361 is an ongoing Phase III, randomized, controlled, open-label clinical trial of pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment in subjects with advanced or metastatic urothelial carcinoma. Preliminary data from an early review showed a reduced survival with pembrolizumab monotherapy in patients whose tumours express PD-L1 with a CPS < 10 compared with standard chemotherapy.

Based on a recommendation by an external Data Monitoring Committee, the accrual in the pembrolizumab monotherapy arm was stopped for patients whose tumours express PD-L1 with a CPS < 10. The pembrolizumab monotherapy arm remains open only to patients whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10. Subjects whose tumours express PD-L1 CPS < 10 already enrolled into the pembrolizumab monotherapy arm can continue treatment. Randomization to the chemotherapy and the chemotherapy-pembrolizumab arms remains open.

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
KEYNOTE-040: Controlled trial in HNSCC patients previously treated with platinum-containing chemotherapy
The safety and efficacy of pembrolizumab were investigated in KEYNOTE-040, a multicentre, open-label, randomised, controlled study for the treatment of recurrent or metastatic HNSCC in patients 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, and were not amenable to local therapy with curative intent. Patients were stratified by PD-L1 expression (TPS ≥ 50%), HPV status and ECOG performance status and then randomised (1:1) to receive either pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (n=247) or one of three standard treatments (n=248): methotrexate 40 mg/m^2 once weekly (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 once every 3 weeks (n=99), or cetuximab 400 mg/m^2 loading dose and then 250 mg/m^2 once weekly (n=71). Treatment could continue beyond progression if the patient was clinically stable and was considered to be deriving clinical benefit by the investigator. The study excluded patients with active autoimmune disease that required systemic therapy within 2 years of treatment, a medical condition that required immunosuppression, or who were previously treated with 3 or more systemic regimens for recurrent and/or metastatic HNSCC. Assessment of tumour status was performed at 9 weeks, then every 6 weeks through week 52, followed by every 9 weeks through 24 months.

Among the 495 patients in KEYNOTE-040, 129 (26%) had tumours that expressed PD-L1 with a TPS ≥ 50% based on the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. The baseline characteristics of these 129 patients included: median age 62 years (40% age 65 or older); 81% male; 78% White, 11% Asian, and 2% Black; 23% and 77% with an ECOG performance status 0 or 1, respectively; and 19% with HPV positive tumours. Sixty-seven percent (67%) of patients had M1 disease and the majority had Stage IV disease (Stage IV 32%, Stage IVa 14%, Stage IVb 4%, and Stage IVc 44%). Sixteen percent (16%) had disease progression following platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, and 84% had received 1-2 prior systemic regimens for metastatic disease.

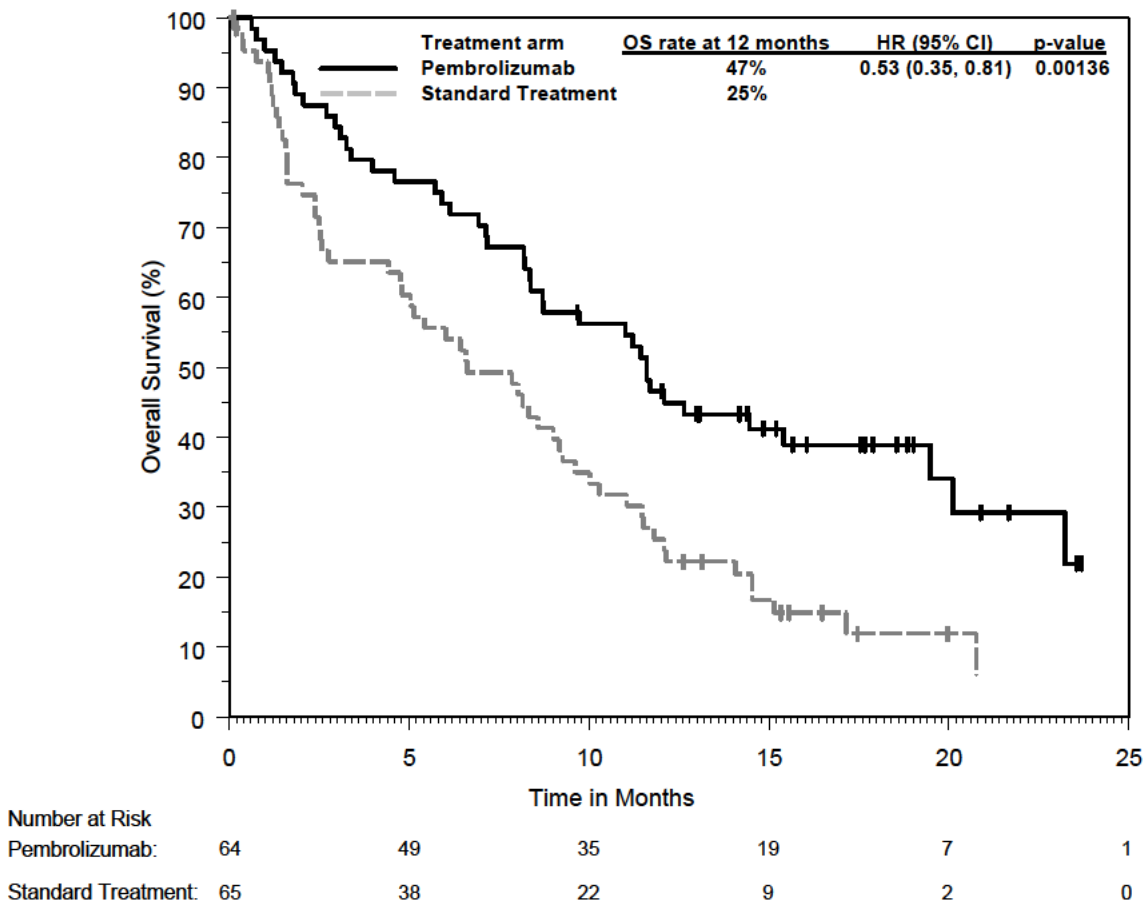
The primary efficacy outcome was OS in the ITT population. The initial analysis resulted in a HR for OS of 0.82 (95% CI: 0.67, 1.01) with a one-sided p-value of 0.0316. The median OS was 8.4 months for pembrolizumab compared to 7.1 months for standard treatment. Table 19 summarises the key efficacy measures for the TPS ≥ 50% population. The Kaplan-Meier curve for OS for the TPS ≥ 50% population is shown in Figure 10.

Table 19: Efficacy of pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in HNSCC patients with TPS ≥ 50% who were previously treated with platinum chemotherapy in KEYNOTE-040

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks n=64	Standard Treatment* n=65
OS		
Number (%) of patients with event	41 (64)	56 (86)
Hazard ratio[†] (95% CI)	0.53 (0.35, 0.81)	
p-Value[‡]	0.001	
Median in months (95% CI)	11.6 (8.3, 19.5)	6.6 (4.8, 9.2)
PFS[§]		
Number (%) of patients with event	52 (81)	58 (89)
Hazard ratio[†] (95% CI)	0.58 (0.39, 0.86)	
p-Value[‡]	0.003	
Median in months (95% CI)	3.5 (2.1, 6.3)	2.1 (2.0, 2.4)
Rate (%) at 6 months (95% CI)	40.1 (28.1, 51.9)	17.1 (8.8, 27.7)
Overall response rate[§]		
ORR% (95% CI)	26.6 (16.3, 39.1)	9.2 (3.5, 19.0)
p-Value[¶]	0.0009	
Complete response	5%	2%
Partial response	22%	8%
Stable disease	23%	23%
Response duration[§,#]		
Median in months (range)	Not reached (2.7, 13.8+)	6.9 (4.2, 18.8)
Number (%[Þ]) of patients with duration ≥6 months	9 (66)	2 (50)

* Methotrexate, docetaxel, or cetuximab
† Hazard ratio (pembrolizumab compared to standard treatment) based on the stratified Cox proportional hazard model
‡ One-sided p-Value based on log-rank test
§ Assessed by BICR using RECIST 1.1
¶ Based on method by Miettinen and Nurminen
\# Based on patients with a best overall response as confirmed complete or partial response
Þ Based on Kaplan-Meier estimation

Figure 10: Kaplan-Meier curve for overall survival by treatment arm in KEYNOTE-040 patients with PD-L1 expression (TPS ≥ 50%)



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 2,993 patients with metastatic or unresectable melanoma, NSCLC, or carcinoma who received doses in the range of 1 to 10 mg/kg every 2 weeks, 2 to 10 mg/kg every 3 weeks, or 200 mg every 3 weeks.

Absorption
Pembrolizumab is administered 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 (~6.0 L; CV: 20%). 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
Pembrolizumab CL is approximately 23% lower (geometric mean, 195 mL/day [CV%: 40%]) after achieving maximal change at steady-state compared with the first dose (252 mL/day [CV%: 37%]); this decrease in CL with time is not considered clinically meaningful. The geometric mean value (CV%) for the terminal half-life is 22 days (32%) at steady-state.

Linearity/non-linearity
Exposure to pembrolizumab as expressed by peak concentration (C_{max}) or area under the plasma concentration time curve (AUC) increased dose proportionally within the dose range for efficacy. Steady-state concentrations of pembrolizumab were reached by 16 weeks of repeated dosing with an every 3 week regimen and the systemic accumulation was 2.1-fold.The median trough concentrations (C_{min}) at steady-state were approximately 22 mcg/mL at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks and 29 mcg/mL at a dose of 200 mg every 3 weeks. The median area under the concentration time curve at steady state over 3 weeks ($AUC_{0\text{-}3weeks}$) was 794 mcg·day/mL at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks and 1,053 mcg·day/mL at a dose of 200 mg every 3 weeks.

Following administration of pembrolizumab 200 mg every 3 weeks in patients with cHL, the observed median C_{min} at steady-state was up to 40% higher than that in other tumour types treated with the same dosage; however, the range of trough concentrations is similar. There are no notable differences in median C_{max} between cHL and other tumour types. Based on available safety data in cHL and other tumour types, these differences are not clinically meaningful.

Special populations
The effects of various covariates on the pharmacokinetics of pembrolizumab were assessed in population pharmacokinetic analyses. 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. The relationship between body weight and clearance supports the use of either fixed dose or body weight-based dosing to provide adequate and similar control of exposure.

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 intravenous 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 produced exposure multiples of 19 and 94 times the exposure in humans at doses of 10 and 2 mg/kg) respectively. The exposure multiple between the NOAEL and a human dose of 200 mg was 74.

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
Water for injections

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 preparation of infusion
From a microbiological point of view, the product, once diluted, should be used immediately. The diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2ºC to 8ºC. This 24 hour hold may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed to come to room temperature prior to use.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

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

6.5 Nature and contents of container

4 mL of concentrate in a 10 mL Type I clear glass vial, with a coated grey chlorobutyl stopper and an aluminium seal with a dark blue coloured flip-off cap, containing 100 mg pembrolizumab.

Each carton contains one vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation and administration of the infusion

- Do not shake the vial.
- Equilibrate the vial to room temperature (at or below 25°C).
- Prior to dilution, the vial of liquid can be out of refrigeration (temperatures at or below 25°C) for up to 24 hours.
- Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The concentrate 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 4 mL (100 mg) of concentrate and transfer into an intravenous bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) or glucose 50 mg/mL (5%) to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 10 mg/mL. Each vial contains an excess fill of 0.25 ml (total content per vial 4.25 ml) to ensure the recovery of 4 ml of concentrate. Mix diluted solution by gentle inversion.
- From a microbiological point of view, the product, once diluted, should be used immediately. The diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2ºC to 8ºC. This 24 hour hold may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1024/002

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

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland (MD) 21703
United States (USA)

Boehringer Ingelheim (BIB)
Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Germany

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
    - Severe skin reactions including Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)
  - Other irARs including:
    - uveitis, myositis, myocarditis, pancreatitis, Guillain Barré syndrome, solid organ transplant rejection following pembrolizumab treatment in donor organ recipients, encephalitis, sarcoidosis
    - potential risk of complications of allogeneic stem cell transplant (SCT) including graft versus host disease (GVHD) in patients who have previously received pembrolizumab for haematologic malignancies or after pembrolizumab administration in patients with a history of allogeneic SCT
  - 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 P087, A Phase II Clinical Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) – Final Study Report	3Q 2021
2. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final study report for study P013, A Phase Ib Multi-Cohort Trial of MK-3475 (pembrolizumab) in Subjects with Hematologic Malignancies – Final Study Report	1Q 2019
3. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final study report for study P204: A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma – Final Study Report	2Q 2021
4. The value of biomarkers to predict the efficacy of pembrolizumab should be further explored, specifically: 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 NSCLC studies (P001, P010, P024 and P042) and urothelial carcinoma studies (KN045, KN052) and HNSCC study (KN040): • Genomic analyses using whole exome sequencing and/or RNAseq (e.g. Nanostring RNA gene signature) • IHC staining for PD-L2 • Data on RNA and proteomic serum profiling	2Q 2020 2Q 2019 4Q 2021

Description	Due date
5. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final study report for study P045: A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer – Final Study Report	3Q 2018
6. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should submit the final study report for study P052: A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer – Final Study Report	2Q 2019
7. Post-authorisation efficacy study (PAES): The MAH should provide the study report for study P361: A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma – Study Report	2Q 2019

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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

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

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

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

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion
pembrolizumab
100 mg/4 mL

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of 4 mL contains 100 mg of pembrolizumab. Each mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

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

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after dilution.
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

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

The diluted solution may be stored for up to 24 hours in a refrigerator (2°C – 8°C).

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not Freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1024/002 (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

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

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

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion
pembrolizumab
100 mg/4 mL
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, which is a monoclonal antibody. KEYTRUDA 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
- a kind of cancer called classical Hodgkin lymphoma
- a kind of cancer called bladder cancer (urothelial carcinoma)
- a kind of head and neck cancer called head and neck squamous cell carcinoma.

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

KEYTRUDA may be given in combination with pemetrexed and either carboplatin or cisplatin chemotherapy for previously untreated non-small cell lung cancer. It is important that you also read the package leaflets for these medicines. If you have any questions about pemetrexed, carboplatin or cisplatin, ask your doctor.

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
- have kidney damage
- have had a solid organ transplant or a bone marrow (stem cell) transplant that used donor stem cells (allogeneic)

When you get KEYTRUDA, you can have some serious side effects. You may experience more than one side effect at the same time.
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 (possibly fatal)
- 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 heart muscle, which may include shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain
- inflammation of the pancreas, which may include abdominal pain, nausea and vomiting
- inflammation of the skin, which may include rash, itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area (possibly fatal)
- an immune disorder that can affect the lungs, skin, eyes and/or lymph nodes (sarcoidosis)
- inflammation of the brain, which may include confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis)
- infusion reactions, which may include shortness of breath, itching or rash, dizziness or fever

Complications, including graft-versus-host-disease (GVHD), in people with bone marrow (stem cell) transplant that uses donor stem cells (allogeneic). These complications can be severe and can lead to death. They may occur if you had this kind of transplant in the past or if you get it in the

future. Your doctor will monitor you for signs and symptoms, which may include skin rash, liver inflammation, abdominal pain, or diarrhoea.

Children and adolescents
KEYTRUDA should not 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 a doctor experienced in cancer treatment.
- The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg.
- 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.

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 with pembrolizumab alone:

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

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- joint pain
- 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
- nausea; stomach pain; constipation; vomiting
- red raised rash sometimes with blisters; patches of skin which have lost colour
- 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)
- lung infection
- 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 or 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
- dry eye; inflammation of the eyes; eye pain, irritation, itchiness or redness; uncomfortable sensitivity to light; seeing spots
- inflammation of the heart muscle, which may present as shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain
- inflammation of the covering of the heart and accumulation of fluid around the heart
- high blood pressure
- inflammation of the pancreas
- inflammation of the liver
- dry, itchy skin; thickened, sometimes scaly, skin growth; hair loss; inflammation of the skin; acne-like skin problem; 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

- an immune disorder that can affect the lungs, skin, eyes and/or lymph nodes (sarcoidosis)
- a temporary inflammation of the nerves that causes pain, weakness, and paralysis in the extremities; a condition in which the muscles become weak and tire easily
- inflammation of the membrane around the spinal cord and brain, which may present as neck stiffness, headache, fever, eye sensitivity to light, nausea or vomiting (meningitis); inflammation of the brain, which may present as confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis)
- a hole in the small intestines
- tender red bumps under the skin
- itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area (toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome)

The following side effects have been reported in clinical trials with pembrolizumab in combination with chemotherapy:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- decrease in the number of red blood cells
- decreased number of white blood cells; decrease in the number of platelets (bruising or bleeding more easily)
- feeling less hungry
- change in your sense of taste
- diarrhoea; nausea; vomiting; constipation
- skin rash; itching
- unusual tiredness or weakness; swelling
- increased liver enzyme levels in the blood

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- lung infection
- decreased number of white blood cells (neutrophils) with a fever
- reaction related to the infusion of the medicine
- thyroid gland problems
- decreased potassium, sodium or calcium in the blood
- dizziness; headache; inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs
- dry eye
- inflammation of the lungs; shortness of breath; cough
- inflammation of the intestines; stomach pain; dry mouth
- inflammation of the liver
- red raised rash, sometimes with blisters; hair loss; acne-like skin problem
- muscle pain, aches or tenderness; pain in the muscles and bones; joint pain with swelling; pain in arms or legs
- inflammation of the kidneys; sudden kidney damage
- fever
- abnormal kidney function test

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain; inflammation of the thyroid; decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands
- type 1 diabetes
- trouble sleeping
- accumulation of fluid around the heart
- high blood pressure
- inflammation of the pancreas
- inflammation of the skin; hair colour changes; dry, itchy skin; patches of skin that have lost colour

- chills; flu-like illness
- increased level of amylase, an enzyme that breaks down starch; increased calcium in the blood

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 – 8°C).

From a microbiological point of view, the reconstituted or diluted solution should be used immediately. The reconstituted or diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. This 24 hour total hold from reconstitution may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed to come to room temperature prior to use.

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. One 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 B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

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: +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

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

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

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

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

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 sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) or glucose 50 mg/mL (5%) to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 10 mg/mL. Mix diluted solution by gentle inversion.

- From a microbiological point of view, the reconstituted or diluted solution should be used immediately. The reconstituted or diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C. This 24 hour total hold from reconstitution may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed 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.

Package leaflet: Information for the patient

KEYTRUDA 25 mg/mL 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, which is a monoclonal antibody. KEYTRUDA 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
- a kind of cancer called classical Hodgkin lymphoma
- a kind of cancer called bladder cancer (urothelial carcinoma)
- a kind of head and neck cancer called head and neck squamous cell carcinoma.

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

KEYTRUDA may be given in combination with pemetrexed and either carboplatin or cisplatin chemotherapy for previously untreated non-small cell lung cancer. It is important that you also read the package leaflets for these medicines. If you have any questions about pemetrexed, carboplatin or cisplatin, ask your doctor.

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
- have kidney damage
- have had a solid organ transplant or a bone marrow (stem cell) transplant that used donor stem cells (allogeneic)

When you get KEYTRUDA, you can have some serious side effects. You may experience more than one side effect at the same time.
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 (possibly fatal)
- 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 heart muscle, which may include shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain
- inflammation of the pancreas, which may include abdominal pain, nausea and vomiting
- inflammation of the skin, which may include rash, itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area (possibly fatal)
- an immune disorder that can affect the lungs, skin, eyes and/or lymph nodes (sarcoidosis)
- inflammation of the brain, which may include confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis)
- infusion reactions, which may include shortness of breath, itching or rash, dizziness or fever

Complications, including graft-versus-host-disease (GVHD), in people with bone marrow (stem cell) transplant that uses donor stem cells (allogeneic). These complications can be severe and can lead to death. They may occur if you had this kind of transplant in the past or if you get it in the

future. Your doctor will monitor you for signs and symptoms, which may include skin rash, liver inflammation, abdominal pain, or diarrhoea.

Children and adolescents
KEYTRUDA should not 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 a doctor experienced in cancer treatment.
- The recommended dose of KEYTRUDA is 200 mg.
- 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.

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 with pembrolizumab alone:

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

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- joint pain
- 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
- nausea; stomach pain; constipation; vomiting
- red raised rash sometimes with blisters; patches of skin which have lost colour
- 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)
- lung infection
- 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 or 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
- dry eye; inflammation of the eyes; eye pain, irritation, itchiness or redness; uncomfortable sensitivity to light; seeing spots
- inflammation of the heart muscle, which may present as shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired, or chest pain
- inflammation of the covering of the heart and accumulation of fluid around the heart
- high blood pressure
- inflammation of the pancreas
- inflammation of the liver
- dry, itchy skin; thickened, sometimes scaly, skin growth; hair loss; inflammation of the skin; acne-like skin problem; 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

- an immune disorder that can affect the lungs, skin, eyes and/or lymph nodes (sarcoidosis)
- a temporary inflammation of the nerves that causes pain, weakness, and paralysis in the extremities; a condition in which the muscles become weak and tire easily
- inflammation of the membrane around the spinal cord and brain, which may present as neck stiffness, headache, fever, eye sensitivity to light, nausea or vomiting (meningitis); inflammation of the brain, which may present as confusion, fever, memory problems or seizures (encephalitis)
- a hole in the small intestines
- tender red bumps under the skin
- itching, skin blistering, peeling or sores, and/or ulcers in mouth or in lining of nose, throat, or genital area (toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome)

The following side effects have been reported in clinical trials with pembrolizumab in combination with chemotherapy:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- decrease in the number of red blood cells
- decreased number of white blood cells; decrease in the number of platelets (bruising or bleeding more easily)
- feeling less hungry
- change in your sense of taste
- diarrhoea; nausea; vomiting; constipation
- skin rash; itching
- unusual tiredness or weakness; swelling
- increased liver enzyme levels in the blood

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- lung infection
- decreased number of white blood cells (neutrophils) with a fever
- reaction related to the infusion of the medicine
- thyroid gland problems
- decreased potassium, sodium or calcium in the blood
- dizziness; headache; inflammation of the nerves causing numbness, weakness, tingling or burning pain of the arms and legs
- dry eye
- inflammation of the lungs; shortness of breath; cough
- inflammation of the intestines; stomach pain; dry mouth
- inflammation of the liver
- red raised rash, sometimes with blisters; hair loss; acne-like skin problem
- muscle pain, aches or tenderness; pain in the muscles and bones; joint pain with swelling; pain in arms or legs
- inflammation of the kidneys; sudden kidney damage
- fever
- abnormal kidney function test

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain; inflammation of the thyroid; decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands
- type 1 diabetes
- trouble sleeping
- accumulation of fluid around the heart
- high blood pressure
- inflammation of the pancreas
- inflammation of the skin; hair colour changes; dry, itchy skin; patches of skin that have lost colour

- chills; flu-like illness
- increased level of amylase, an enzyme that breaks down starch; increased calcium in the blood

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 – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

From a microbiological point of view, the product, once diluted, should be used immediately. The diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2ºC to 8ºC. This 24 hour hold may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed to come to room temperature prior to use.

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.

One vial of 4 mL contains 100 mg of pembrolizumab.
Each mL of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab.

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

What KEYTRUDA looks like and contents of the pack
KEYTRUDA is a clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution, pH 5.2 – 5.8.
It is available in cartons containing one glass vial.

Marketing Authorisation Holder
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
The Netherlands

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: +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

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

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

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

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

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 of the infusion

- Do not shake the vial.
- Equilibrate the vial to room temperature (at or below 25°C).
- Prior to dilution, the vial of liquid can be out of refrigeration (temperatures at or below 25°C) for up to 24 hours.
- Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. The concentrate 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 4 mL (100 mg) of concentrate and transfer into an intravenous bag containing sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) or glucose 50 mg/mL (5%) to prepare a diluted solution with a final concentration ranging from 1 to 10 mg/mL. Each vial contains an excess fill of 0.25 ml (total content per vial 4.25 ml) to ensure the recovery of 4 ml of concentrate. Mix diluted solution by gentle inversion.
- From a microbiological point of view, the product, once diluted, should be used immediately. The diluted solution must not be frozen. If not used immediately, chemical and physical in-use stability of KEYTRUDA has been demonstrated for 24 hours at 2ºC to 8ºC. This 24 hour hold may include up to 6 hours at room temperature (at or below 25°C). If refrigerated, the vials and/or intravenous bags must be allowed 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）及びその同種同効品としてニボルマブ（遺伝子組換え）の添付文書の概要を[表 1.7-1]に、アベルマブ（遺伝子組換え）及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）の添付文書の概要を[表 1.7-2]に示す。

Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	キイトルーダ®点滴静注20mg、キイトルーダ®点滴静注100mg	オプジーボ®点滴静注20mg、オプジーボ®点滴静注100mg
会社名	MSD 株式会社	小野薬品工業株式会社
承認年月日	2016年9月28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：2016年9月28日～2026年9月27日（希少疾病用医薬品） PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 5年10ヵ月：2016年12月19日～2022年10月18日 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 残余期間：2017年11月30日～2022年10月18日 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 残余期間：2017年12月25日～2022年10月18日	（1）悪性黒色腫 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） 悪性黒色腫における術後補助療法 残余期間：2018年8月21日～2024年7月3日 （2）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 （3）根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 残余期間：2016年8月26日～2021年10月16日 （4）再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 10年：2016年12月2日～2026年12月1日（希少疾病用医薬品） （5）再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 残余期間：2017年3月24日～2021年10月16日 （6）がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 残余期間：2017年9月22日～2021年10月16日 （7）がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 10年：2018年8月21日～2028年8月20日（希少疾病用医薬品）
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	447個のアミノ酸残基からなる H 鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなる L 鎖2本で構成される糖タンパク質である。	440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。
剤形・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）[注1] 20mg/0.8mL（含量／容量）[注2] 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）[注1] 100mg/4mL（含量／容量）[注2] 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23.35mg/0.934mL 及び106.25mg/4.25mL である。	注射剤（バイアル） オプジーボ®点滴静注20mg：1バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え）[注1] 20mg/2mL（含量／容量）[注2] オプジーボ®点滴静注100mg：1バイアル中ニボルマブ（遺伝子組換え）[注1] 100mg/10mL（含量／容量）[注2] 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。 注2）：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22mg/2.2mL、105mg/10.5mL である。

Confidential

表 1.7-1　　同種同効品一覧（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）（続き）

一般的名称	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
効能・効果	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
効能・効果に関連する使用上の注意	＜悪性黒色腫＞ 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。 ＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ (1) 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。 (2) 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、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。 ＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞ 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。 ＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ (1) 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。 (3) 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 ＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞ (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、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌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。	(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) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC 注）リスク分類が intermediate 又は poor リスクの患者を対象とすること。 (3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。 (5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 (6) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、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。 (7) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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。 注）：International Metastatic RCC Database Consortium

Confidential

	(2) 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない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。 (3) 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。 (4) 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 (5) 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、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。	
用法・用量	＜悪性黒色腫＞ 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。 ＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞ 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200mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。	1. 悪性黒色腫 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。 根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mg を3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mg を2週間間隔で点滴静注する。 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注する。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔で点滴静注する。
用法・用量に関連する使用上の注意	＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、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選択すること。 ＜悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞	(1) 本剤は、30 分以上かけて点滴静注すること。 (2) 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。 (3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

Confidential

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。
＜効能共通＞
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。
	・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	本剤を中止する。

(4) 非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、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。
(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

Confidential

			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			
		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。		

Confidential

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>上記以外の副作用</td><td>・Grade 4 の副作用
・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合
・12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合</td><td>以下の場合を除き、本剤を中止する。
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。</td></tr>
</table>
Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。</td><td></td></tr>
<tr><td>警告</td><td>(1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
(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〕</td><td>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
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）</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 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）〕
(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 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）〕
(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕</td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意</td><td>2. 重要な基本的注意</td></tr>
</table>

Confidential

	(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、硬化性胆管炎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〕	(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。（「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）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) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction 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）
	相互作用 -	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

Confidential

		生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	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。	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。
	3.　副作用 ＜悪性黒色腫＞ 1)　国内臨床試験 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時） 2)　海外臨床試験 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10mg/kgを2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kgの2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）、及び悪心28例（10.1%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時） 3)　国際共同臨床試験 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054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509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。（承認時） ＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 併用投与時	4.　副作用 ＜単独投与＞ 〈悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人18 例を含む452例）、〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）、〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験：34例）の安全性評価対象の計1,645例中、1,160例（70.5%）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（5%以上）は疲労361例（21.9%）、そう痒症237例（14.4%）、下痢215例（13.1%）、発疹195例（11.9%）、悪心178例（10.8%）、食欲減退121例（7.4%）、甲状腺機能低下症117例（7.1%）、関節痛102例（6.2%）及び無力症88例（5.3%）であった。（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時） ＜イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与＞ 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA 209214試験：日本人38例を含む547例）の安全性評価対象の計890例中、839例（94.3%）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（15%以上）は疲労325例（36.5%）、下痢303例（34.0%）、そう痒症276例（31.0%）、発疹227例（25.5%）、悪心201例（22.6%）、発熱151例（17.0%）、高リパーゼ血症146例（16.4%）、甲状腺機能低下症144例（16.2%）及び食欲減退143例（16.1%）であった。（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時） なお、「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。 (1) 重大な副作用	

Confidential

	国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189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405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407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278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。（承認時） 単独投与時 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042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636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。 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2mg/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例を含む）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） ＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞ 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087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210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。（承認時） ＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045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266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。（承認時）	1) 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.0%、6.9%）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、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 重症筋無力症（頻度不明※、0.1%）、心筋炎（頻度不明※、0.1%）、筋炎（0.1%、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明※、0.1%）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、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン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（1.3%、7.0%）、重度の下痢（1.0%、6.0%）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）（0.4%、0.6%）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) 免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※、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。 6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.7%）、肝炎（0.3%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明※、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。 7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.1%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（3.1%、10.7%）、甲状腺炎（1.2%、3.7%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、

Confidential

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164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61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158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94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）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（4.0%）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（1.8%）、重度の下痢（1.4%）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%未満）、多形紅斑（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 類天疱瘡
類天疱瘡（0.1%未満）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（1.9%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）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、硬化性胆管炎
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（9.2%）、肝炎（0.9%）、硬化性胆管炎（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、異常が認められた場合には、本剤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するなど、適切な処置を行うこと。

8) 神経障害
末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※、頻度不明※）、ギラン・バレー症候群（頻度不明※、0.1%）、脱髄（頻度不明※、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。

9) 腎障害
腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）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。

10) 副腎障害
副腎機能不全（1.0%、4.9%）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。

11) 脳炎
脳炎（頻度不明※、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。

12) 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※、頻度不明※）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明※、0.1%）、類天疱瘡（頻度不明※、0.1%）、多形紅斑（0.2%、0.2%）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。

13) 静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.1%、0.3%）、肺塞栓症（0.1%、0.1%）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。

14) Infusion reaction
アナフィラキシー、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（2.5%、3.9%）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

Confidential

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（8.7%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、甲状腺炎（1.0%）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（劇症1型糖尿病を含む）（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（0.9%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12) 膵炎
膵炎（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13) 筋炎、横紋筋融解症
筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、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の観察を十分に行い、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。

14) 重症筋無力症

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。

1) 単独投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図 QT 延長	不整脈、心肥大、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、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍

Confidential

重症筋無力症（0.1%未満）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、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、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) 心筋炎
心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、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。

16) 脳炎、髄膜炎
脳炎（0.1%未満）、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。

17) 免疫性血小板減少性紫斑病
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) 溶血性貧血
溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 赤芽球癆
赤芽球癆（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

20) 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、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少	発熱性好中球減少症、好酸球増加症
内分泌障害		血中 TSH 増加、	
全身障害	疲労、無力症	倦怠感、発熱、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少

Confidential

		血中 TSH 減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、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、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退、低マグネシウム血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠
腎及び尿路障害		血中クレアチニ	

筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、四肢痛	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
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、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、白斑、酒さ	

Confidential

		ン増加	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス

頻度は、悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者及びがん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象とし、本剤2 mg/kg 若しくは200 mg 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、024、042、045、054、087、158及び164試験）、本剤200 mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189試験）、本剤200 mg とカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407試験）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。

血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK（CPK）減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、体重増加、血中 CK（CPK）増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2)　併用投与

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT 延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害	下垂体炎		下垂体機能低下症、性腺機能低下、血中コルチコトロピン減少	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性
眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角	フォークト・小柳・原田症候群

Confidential

					膜障害	
		胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、膵炎、口内炎	胃炎、腸炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
		全身障害	疲労、発熱、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
		免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
		感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎

Confidential

		代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
		筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
		精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
		腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加	尿沈渣異常、膀胱炎
		呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、サーファクタントプロテイン増加

Confidential

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、皮膚乾燥</td><td>皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑</td><td>白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤</td><td>酒さ、紫斑</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧、低血圧、ほてり</td><td>潮紅</td><td>血管炎</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少</td><td>血中 LDH 増加、CRP 増加、血中 CK（CPK）増加、体重増加</td><td>細胞マーカー増加、血中 CK（CPK）減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎</td></tr>
</table>
※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08、15及び41試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141、ONO-4538-12及び ONO-4538-21/CA209238試験）の結果から、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214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) 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女性には、本剤を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女性には、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</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</td></tr>
</table>

Confidential

	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、妊娠中の女性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) 授乳中の女性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。〕	ること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kg の週2回投与（AUC 比較で臨床曝露量の約6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。〕
	6.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	7.　小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	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。	過量投与 -
	8.　適用上の注意 (1) 調製前 ・ 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。 ・ バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で 24 時間以内に使用すること。 ・ 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。 (2) 調製時 ・ 必要量（20mg バイアルの場合は 0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は 4mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。 ・ 希釈液は凍結させないこと。 ・ 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で 6 時間以内又は 2～8℃で合計 24 時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。 (3) 投与時 ・ 本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用して、30 分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕	8.　適用上の注意 (1) 調製時 1) バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。 2) 本剤は日局生理食塩液又は 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。なお、希釈する場合、1 回 240mg 投与時の総液量は体重 30kg 以上の患者には 150mL 以下、体重 30kg 未満の患者には 100mL 以下とする。 3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 5) 希釈後の最終濃度 0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。 6) 他剤との混注はしないこと。 (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。

Confidential

	・ 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 (1) 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。 (2) 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。	9.　その他の注意 (1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) サルに本剤 50mg/kg を週 1 回、4 週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。 (3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。
添付文書の作成年月日	201x 年 x 月改訂（第 x 版）	2018年8月改訂（第19版）
備考	申請薬剤	-

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）

一般的名称	アベルマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	バベンチオ®点滴静注200mg	テセントリク®点滴静注1200mg
会社名	メルクセローノ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	2017年9月27日	2018年1月19日
再評価年月日	-	-
再審査年月日	10年：2017年9月27日～2027年9月26日（希少疾病用医薬品）	8年：2018年1月19日～2026年1月18日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	450個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び216個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。	アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質
剤形・含量	注射剤（バイアル） バベンチオ®点滴静注200mg：1バイアル中アベルマブ（遺伝子組換え）200mg/10mL（含量／容量）	注射剤（バイアル） テセントリク®点滴静注1200mg：1バイアル中アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注3) 1200mg/20.0mL（含量／容量） 注3）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
効能・効果	根治切除不能なメルケル細胞癌	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	効能・効果に関連する使用上の注意 -	1. 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. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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	通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。	通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回1200mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アベルマブ（遺伝子組換え）</th><th>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）</th></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) 本剤の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。
(3) 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）

副作用発現時の用量調節基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度*</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>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休薬する。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>肝機能障害</td><td>AST 若しくは ALT 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>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td></td><td>AST 若しくは ALT 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</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>大腸炎・下痢</td><td>Grade 2の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>内分泌障害（1型糖尿病を除く）</td><td>症候性の内分泌障害</td><td>Grade 1以下に回復するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td></td><td>副腎クリーゼの疑い</td><td>休薬又は投与中止する。</td></tr>
<tr><td>心筋炎</td><td>新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い</td><td>休薬又は投与中止する。</td></tr>
<tr><td>infusion reaction</td><td>Grade 1の場合</td><td>投与速度を半分に減速する。</td></tr>
</table></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. 投与時には本剤20mL を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mL に添加し、点滴静注する。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>間質性肺疾患等の呼吸器障害</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。
12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3以上又は再発性の場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>肝機能障害</td><td>Grade 2（AST 若しくは ALT 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倍の増加）が5日を超えて継続する場合</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は、本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 3以上（AST 若しくは ALT 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）の場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>大腸炎/下痢</td><td>Grade 2又は3の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。
12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td></td><td>Grade 4の場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>膵炎</td><td>・Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値</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</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

一般的名称	アベルマブ（遺伝子組換え）			アテゾリズマブ（遺伝子組換え）		
		Grade 2の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。		・Grade 2又は3の膵炎	Grade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。
		Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。		Grade 4又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
	上記以外の副作用（1型糖尿病を含む）	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時に Grade 2の同じ副作用が出現した場合は本剤の投与を中止する。	内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
					・症候性の甲状腺機能低下症 ・症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1mU/L 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
		Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。		Grade 2以上の副腎機能不全	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は、本剤を中止する。
	＊：Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。			脳炎、髄膜炎	全 Grade	本剤を中止する。
				神経障害	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は、本剤を中止する。
					Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
					全 Grade のギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
				重症筋無力症	全 Grade	本剤を中止する。
				皮膚障害	Grade 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は、本剤を中止する。

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アベルマブ（遺伝子組換え）</th><th>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Grade 4の場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">眼障害</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。
12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合は、本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3以上の場合</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Infusion reaction</td><td>Grade 1の場合</td><td>投与速度を50％に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。</td></tr>
<tr><td>Grade 2の場合</td><td>投与を中断し、軽快後に投与速度を50％に減速し再開する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3以上の場合</td><td>本剤を直ちに中止する。</td></tr>
</table>
Grade は NCI-CTCAE（National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる
</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に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」、「副作用」の項参照）</td><td>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
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（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、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）。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 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</td><td>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（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

一般的名称	アベルマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	意」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)〕	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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「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、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」、「副作用」の項参照) (3) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎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」、「副作用」の項参照) (4) 甲状腺機能障害、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ACTH、血中コルチゾール等の臨床検査、画像検査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」、「副作用」の項参照) (5) 急性腎障害、尿細管間質性腎炎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、患者の状態を十分に観察すること。(「副作用」の項参照) (6) アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含むinfusion reaction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、患者の状態を十分に観察すること。なお、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」、「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。患者の状態を十分に観察し、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た場合には、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)。 (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、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。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（「重大な副作用」の項参照)。 (3) AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、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、本剤の投与開始前及び投与期間中は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（「重大な副作用」の項参照)。 (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体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）等を行い、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（「重大な副作用」の項参照)。 (5) 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（「重大な副作用」の項参照)。

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

一般的名称	アベルマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	相互作用 -	相互作用 -
	3.　副作用 ＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞ 国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003試験）において、本剤が投与された117例（日本人3例を含む）中85例（72.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労29例（24.8%）、infusion reaction 17例（14.5%）、下痢11例（9.4%）、悪心10例（8.5%）、発疹８例（6.8%）、無力症及びそう痒症各７例（6.0%）、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各６例（5.1%）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（0.9%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する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」、「重要な基本的注意」の項参照） 2) 肝不全、肝機能障害、肝炎：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.5%）、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、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」、「重要な基本的注意」の項参照） 3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（頻度不明）、重度の下痢（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、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」の項参照） 4) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（3.4%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（頻度不明）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」、「重要な基本的注意」の項参照） 5) 副腎機能障害：副腎機能不全（頻度不明）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」、「重要な基本的注意」の項参照） 6) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.9%）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	3.　副作用 非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK 試験）で本剤が投与された609例（日本人56例を含む）において、390例（64.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例（14.3%）、悪心53例（8.7%）、食欲減退52例（8.5%）、無力症51例（8.4%）、発熱50例（8.2%）、下痢47例（7.7%）、発疹42例（6.9%）、そう痒症38例（6.2%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（1.3%）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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、肝炎：AST（GOT）増加（3.9%）、ALT（GPT）増加（3.8%）、Al-P 増加（1.3%）、γ-GTP 増加（0.5%）、ビリルビン増加（0.5%）等を伴う肝機能障害、肝炎（0.5%）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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（0.3%）、重度の下痢（0.5%）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、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 4) 膵炎：膵炎（頻度不明[注4)]）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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 5) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.2%）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、インスリン製剤を投与する等の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（2.5%）、甲状腺機能亢進症（0.8%）等の甲状腺機能障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 7) 副腎機能障害：副腎機能不全（0.2%）等の副腎機能障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アベルマブ（遺伝子組換え）</th><th>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td></td><td>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てインスリン製剤を投与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」の項参照）
7) 心筋炎：心筋炎（頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
8) 神経障害：末梢性ニューロパチー（0.9%）、ギラン・バレー症候群（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、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
9) 腎障害：急性腎障害（頻度不明）、尿細管間質性腎炎（0.9%）等の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、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
10) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、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の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
11) infusion reaction：アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含む infusion reaction（20.5%）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、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」、「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。
<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>リンパ球減少、血小板減少</td><td>貧血、好酸球増加</td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>眼刺激、眼痛、眼そう痒症、流涙増</td><td></td></tr>
</table></td><td>8) 下垂体機能障害：下垂体炎（0.2%）等の下垂体機能障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
9) 脳炎、髄膜炎：脳炎（0.2%）、髄膜炎（0.5%）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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
10) 神経障害：末梢性ニューロパチー（1.1%）、ギラン・バレー症候群（0.5%）等の神経障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
11) 重症筋無力症：重症筋無力症（頻度不明[注4)]）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、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与する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。
12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注4)]）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注4)]）、多形紅斑（0.3%）等の重度の皮膚障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
13) 腎機能障害：急性腎障害（0.3%）、腎不全（頻度不明[注4)]）、尿細管間質性腎炎（頻度不明[注4)]）等の腎機能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を中止する等の適切な処置を行うこと。
14) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明[注4)]）、横紋筋融解症（0.2%）があらわれることがあるので、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の観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
15) Infusion reaction：Infusion reaction（0.8%）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本剤の投与を中止する等の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本剤の投与を直ちに中止し、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</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

一般的名称	アベルマブ（遺伝子組換え）				
				加、霧視	
	胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腸炎、イレウス、過敏性腸症候群、口内炎	下腹部痛
	全身障害	疲労、無力症	悪寒、発熱、インフルエンザ様疾患	末梢性浮腫、歩行障害	末梢腫脹
	肝胆道系障害		血中Al-P増加	胆管炎	
	感染症			口腔カンジダ症、毛包炎、帯状疱疹、インフルエンザ	
	代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低リン酸血症、体重減少、リパーゼ増加	高カリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中コレステロール増加、アミラーゼ増加	
	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、血中CK（CPK）増加	背部痛、筋痙縮、軟骨石灰化症、鼡径部痛、滑液嚢腫、滑膜炎、頚部痛、血中クレアチニン増加	四肢痛、筋骨格痛
	精神・神経系障害		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	感覚鈍麻、錯感覚、微細運動機能障害、パーキンソン病、会話障害、	

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

次のような副作用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。

（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明[注4)]	1%以上～5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、不眠症、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚	
眼			眼乾燥
消化器	悪心（8.7%）、食欲減退（8.5%）、下痢（7.7%）、嚥下障害※	便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	
循環器			潮紅、低血圧
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、上気道感染、胸水、肺炎	低酸素症、鼻閉
皮膚	発疹（6.9%）、そう痒症（6.2%）	皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹	ざ瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、乾癬、紅斑、寝汗、蕁麻疹
筋骨格系		関節痛、筋肉痛、筋骨格痛、背部痛	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋痙縮
膵	アミラーゼ増加※、リパーゼ増加※		
泌尿器			血中クレアチニン増加
血液		貧血、血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、白血球減少	

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アベルマブ（遺伝子組換え）</th><th>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>振戦、リビドー減退</td><td></td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td></td><td>自己免疫性腎炎</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>呼吸困難</td><td>咳嗽</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹</td><td>皮膚乾燥</td><td>多汗症、寝汗、紅斑、湿疹、斑状出血、脱毛症、皮膚炎、毛孔性角化症、皮膚病変</td><td>そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、全身性皮疹</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>潮紅、低血圧、高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛</td><td></td></tr>
</table>
副作用の頻度は、国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003試験）に基づく。
この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。</td><td>
<table>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症</td><td>高カリウム血症、脱水、低リン酸血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労（14.3%）、無力症（8.4%）、発熱（8.2%）</td><td>体重減少、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、悪寒、倦怠感、粘膜の炎症</td><td>過敏症</td></tr>
</table>
注4）各事象の発現頻度は、OAK 試験の頻度を記載し、OAK 試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。</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>4.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を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) 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女性には、本剤を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女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG1 は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産</td><td>5.　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女性には、本剤を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女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。［本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られており、</td></tr>
</table>

Confidential

表 1.7-2　　同種同効品一覧（アベルマブ、アテゾリズマブ）（続き）

一般的名称	アベルマブ（遺伝子組換え）	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
	率又は死産率が増加する可能性がある。] (2) 授乳中の女性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 IgG1はヒト乳汁中に排出されることが知られている。]	本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。] (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出され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）。	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。]
	過量投与 -	過量投与 -
	7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。 2) 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。 3) 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常250mL の日局生理食塩液に添加して希釈すること。 4) 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく撹拌しないこと。 5) 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃以下で4時間又は2～8℃で24時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。 6) 希釈液は凍結させないこと。 (2) 投与時 1) 本剤は点滴静注により投与し、急速静注により投与しないこと。 2) 他剤との混注はしないこと。 3) 本剤は、0.2μm のインラインフィルターを通して投与すること。	7. 適用上の注意 (1) 調製時： 1) 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。 2) 調製時は静かに転倒混和すること。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。 (2) 投与時： 1) 0.2又は0.22μm のインラインフィルターを使用すること。 2) 点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。 3) 他剤との混注をしないこと。
	8. 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。	8. その他の注意 (1) 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。 (2) カニクイザルに本剤50mg/kg を週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	2017年9月作成（第1版）	2018年4月改訂（第3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

2018年 xx 月改訂（第 x 版）
2018年4月改訂

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	2017年2月	
販売開始	2017年2月	
国際誕生	2014年9月	
効能追加	20XX 年 XX 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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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】

悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
＜悪性黒色腫＞
臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞
(1) 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。
(2) 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。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」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、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。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞
臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞
(1) 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(2) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。
(3) 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞
(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、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
(2) 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない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。
(3) 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
(4) 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
(5) 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、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。

【用法・用量】

＜悪性黒色腫＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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＞

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、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選択すること。

＜悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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。

＜効能共通＞

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。
	・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	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者において Grade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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）〕

(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

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

(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部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、硬化性胆管炎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

＜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）

3) **国際共同臨床試験**

国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054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509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。（承認時）

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

併用投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189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405例中372例（91 9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407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278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。（承認時）

単独投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042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636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

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例を含む）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）

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087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210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。（承認時）

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045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266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。（承認時）

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164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61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11 5%）であった。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158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94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）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（4.0%）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（1.8%）、重度の下痢（1.4%）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%未満）、多形紅斑（0 1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **類天疱瘡**
類天疱瘡（0 1%未満）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（1.9%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）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、硬化性胆管炎**
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（9.2%）、肝炎（0.9%）、硬化性胆管炎（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、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（8.7%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、甲状腺炎（1.0%）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（劇症1型糖尿病を含む）（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（0.9%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12) **膵炎**
膵炎（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13) **筋炎、横紋筋融解症**
筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、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の観察を十分に行い、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。

14) **重症筋無力症**
重症筋無力症（0 1%未満）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、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、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) **心筋炎**
心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、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。

16) **脳炎、髄膜炎**
脳炎（0.1%未満）、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。

17) **免疫性血小板減少性紫斑病**
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) **溶血性貧血**
溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) **赤芽球癆**
赤芽球癆（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

20) 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、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少	発熱性好中球減少症、好酸球増加症
内分泌障害		血中 TSH 増加、血中 TSH 減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、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、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、上気道感染

代謝及び栄養障害		食欲減退、低マグネシウム血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス

頻度は、悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者及びがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象とし、本剤2 mg/kg 若しくは200 mg 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、024、042、045、054、087、158及び164試験）、本剤200 mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189試験）、本剤200 mg とカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407試験）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) 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女性には、本剤を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女性には、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、妊娠中の女性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) 授乳中の女性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

(1) 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。

(2) 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

【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。

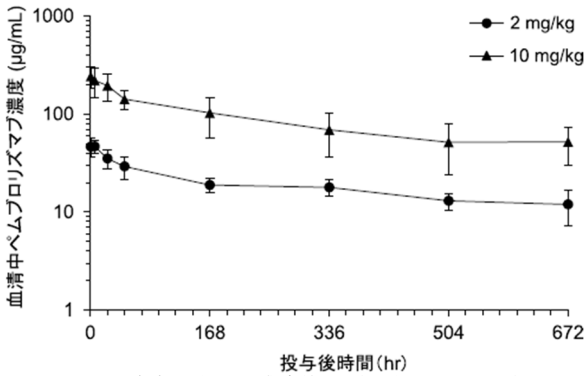


図 1　日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-011 試験）

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

＜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。

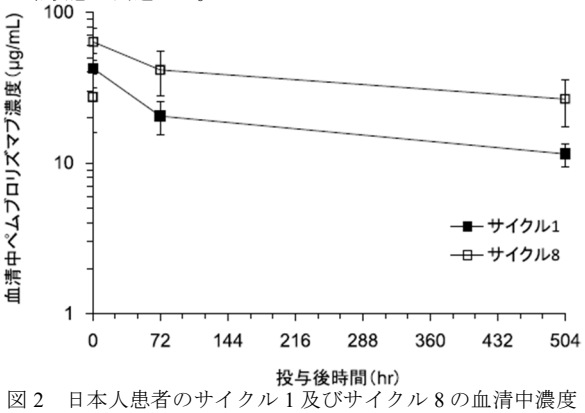


図 2　日本人患者のサイクル 1 及びサイクル 8 の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041 試験）

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

＜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

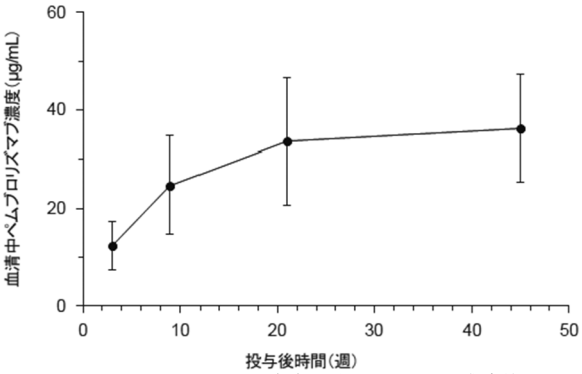


図 3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024 試験）

注）本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の場合、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。

【臨床成績】

＜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。

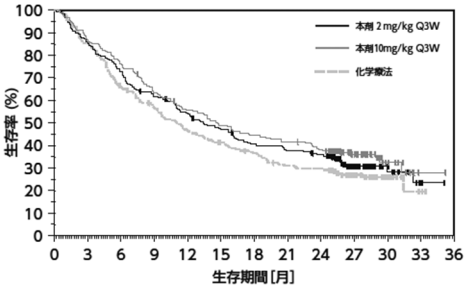
2.海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）[1)]

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）

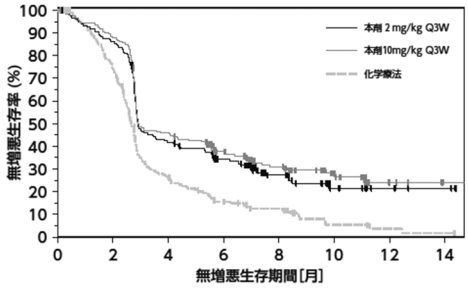
		本剤2 mg/kg Q3W（180例）	本剤10 mg/kg Q3W（181例）	化学療法（179例）
OS	中央値［月］（95%信頼区間）	13 4（11 0, 16 4）	14 7（11 3, 19 5）	11 0（8 9, 13 8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 86（0 67, 1 10） 0 1173	0 74（0 57, 0 96） 0 0106	–
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	2 9（2 8, 3 8）	2 9（2 8, 4 7）	2 7（2 5, 2 8）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 57（0 45, 0 73）<0 0001	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



at risk数							
本剤 2 mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

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



at risk数								
本剤 2 mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

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

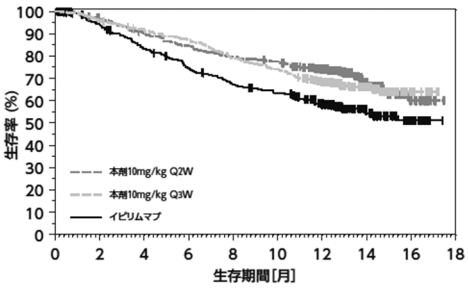
3. 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）[2)]

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10 mg/kg 3週間間隔投与及び10 mg/kg 2週間間隔投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行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 及び PFS 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）

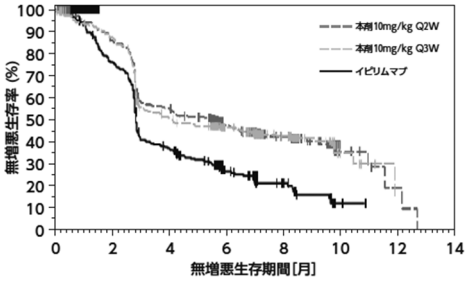
		本剤10 mg/kg Q3W（277例）	本剤10 mg/kg Q2W（279例）	イピリムマブ（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 69（0 52, 0 90） 0 00358	0 63（0 47, 0 83） 0 00052	–
PFS‖¶	中央値［月］（95%信頼区間）	4 1（2 9, 6 9）	5 5（3 4, 6 9）	2 8（2 8, 2 9）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 58（0 47, 0 72）<0 00001	0 58（0 46, 0 72）<0 00001	–

†：中間解析時のデータ： 2015年3月3日カットオフ
‡：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
‖：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
¶：中間解析時のデータ： 2014年9月3日カットオフ
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）

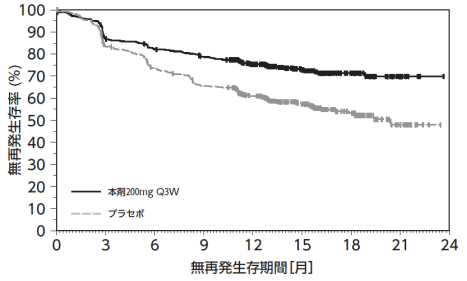
4. 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

完全切除後のステージⅢ［ⅢA 期（リンパ節転移1mm 超）、ⅢB 期及びⅢC 期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表5及び図8）。

表 5　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

		本剤200 mg Q3W（514例）	プラセボ（505例）
RFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	20 4（16 2, NE）
	ハザード比‡（98%信頼区間） P 値§	0 57（0 43, 0 74）<<0 0001	―

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated



at risk数

本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

図 8　RFS の Kaplan-Meier 曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

注）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

5. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）[3)]

化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。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とペメトレキセドナトリウム水和物の併用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、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表6、図9及び図10）。

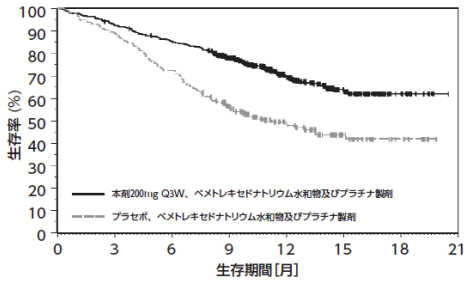
表6　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

		本剤200 mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)]（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注4)]（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11 3（8 7, 15 1）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 49（0 38, 0 64）<<0 00001	―
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8 8（7 6, 9 2）	4 9（4 7, 5 5）
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 52（0 43, 0 64）<<0 00001	―

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン1 1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注3）本剤200 mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²、シスプラチン75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5（mg/mL/min）の順に Q3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200 mg 及びペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²を Q3W で投与した。

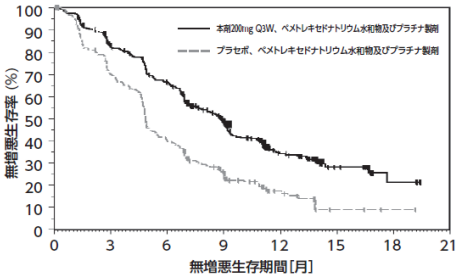
注4）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²、シスプラチン75 mg/m²又はカルボプラチン AUC 5（mg/mL/min）の順に Q3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500 mg/m²を Q3W で投与した。



at risk数

本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図9　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	149	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	141	80	40	16	3	1	0

図10　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189試験）

6. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200 mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。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、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表7、図11及び図12）。

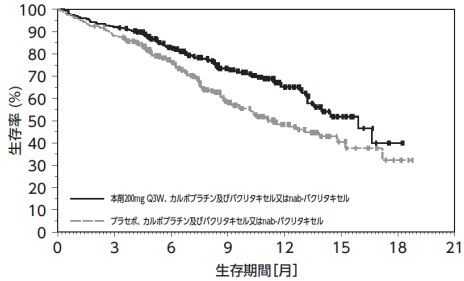
表7　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

		本剤200 mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注5)]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注6)]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15 9 (13 2, NE)	11 3 (9 5, 14 8)
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 64 (0 49, 0 85) 0 0008	—
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6 4 (6 2, 8 3)	4 8 (4 3, 5 7)
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 56 (0 45, 0 70) <0 0001	—

†：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン1 1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

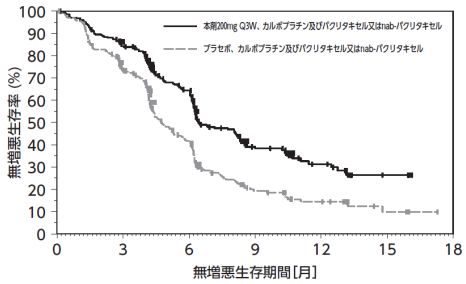
注5）本剤200 mg、パクリタキセル200 mg/m²又は nab-パクリタキセル100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6（mg/mL/min）の順に Q3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、本剤200 mg を Q3W で投与した。

注6）プラセボ、パクリタキセル200 mg/m²又は nab-パクリタキセル100 mg/m²、カルボプラチン AUC 6（mg/mL/min）の順に Q3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボを Q3W で投与した。



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図11　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0

図12　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407試験）

7. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

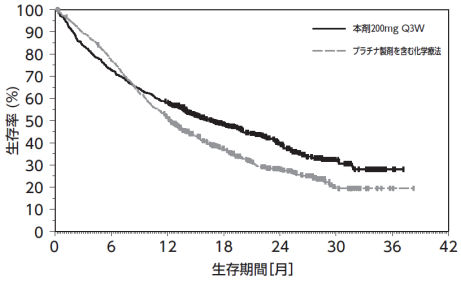
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1陽性（TPS≧1%）[注7)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した（表8及び図13）。

注7）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 8　有効性成績（KEYNOTE-042 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）

		本剤200 mg Q3W（637例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16 7 (13 9, 19 7)	12 1 (11 3, 13 3)
	ハザード比‡（95%信頼区間） P 値§	0 81 (0 71, 0 93) 0 002	—

†：中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
‡：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



at risk数

本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

図13　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現が TPS≧1%の患者）

8. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）[4)]

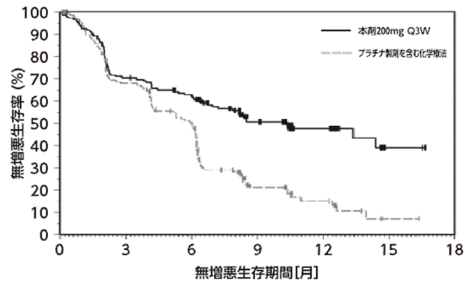
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1陽性（TPS≧50%）[注8)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS 及び OS を有意に延長した（表9、図14及び図15）。

注8）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9　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†	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‖	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	―

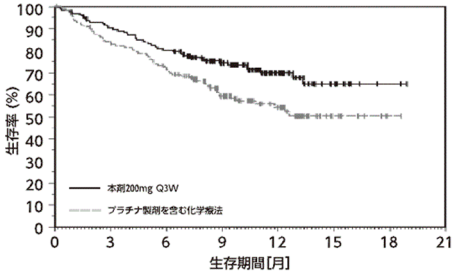
†：RECIST ガイドライン1 1版に基づく独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated



at risk数

本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図14　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現が TPS≧50%の患者）



at risk数

本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

図15　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1 発現が TPS≧50%の患者）

9. 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）[5)]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注9)] を有する PD-L1陽性（TPS≧1%）[注10)] 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/kg 3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10及び図16）。

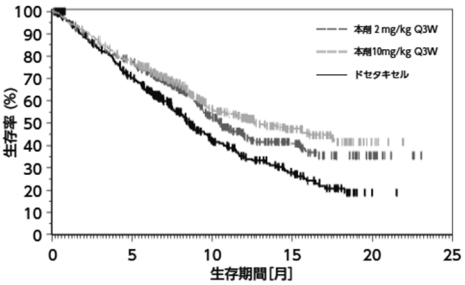
注9）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

注10）PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表 10　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） P 値‡	0 71（0 58,0 88）<0 001	0 61（0 49,0 75）<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



at risk数

本剤 2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

図 16　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS≧1%の患者）

注）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mg を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

10. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210例、日本人10例を含む）の以下の3つのコホートを対象に、本剤200 mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート1）
・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート2）
・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

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［改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表11のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

表 11　有効性成績（KEYNOTE-087 試験）

		コホート1 （69例）	コホート2 （81例）	コホート3 （60例）
例数 （%）	完全奏効（CR）	15（21 7）	18（22 2）	13（21 7）
	部分奏効（PR）	35（50 7）	35（43 2）	27（45 0）
	安定（SD）	13（18 8）	9（11 1）	13（21 7）
	進行（PD）	3（4 3）	17（21 0）	7（11 7）
	評価不能	3（4 3）	2（2 5）	0
奏効率（CR＋PR）（%） （95%信頼区間）		72 5 （60 4, 82 5）	65 4 （54 0, 75 7）	66 7 （53 3, 78 3）

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

11. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）[6)]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注11)]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52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、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又は vinflunine）[注12)]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、OS を有意に延長した（表12及び図17）。

注11）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

注12）本邦では vinflunine は未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表12　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200 mg Q3W （270例）	化学療法 （272例）
OS†	中央値［月］ （95%信頼区間）	10 3 （8 0, 11 8）	7 4 （6 1, 8 3）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0 73 （0 59, 0 91） 0 002	－
PFS†‖	中央値［月］ （95%信頼区間）	2 1 （2 0, 2 2）	3 3 （2 3, 3 5）
	ハザード比‡ （95%信頼区間） P 値§	0 98 （0 81, 1 19） 0 416	－

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：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
‖：RECIST ガイドライン1 1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

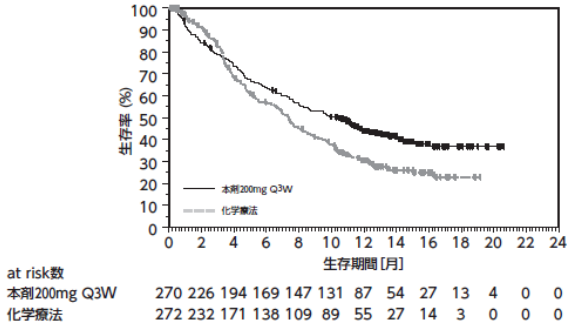


図17　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-045試験）

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

12. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High[注13)]を有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7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）］は表13のとおりであった。

注13）本試験では MMR 欠損及び MSI-High の判定には、それぞれ IHC 法及び PCR 法を用いて検査され、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズの PCR 法「MSI 検査キット（FALCO）」が MSI-High の判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

表13　有効性成績（KEYNOTE-164試験）

		61例
例数 （%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27 9）
	安定（SD）	14（23 0）
	疾患進行（PD）	28（45 9）
	評価不能（NE）	2（3 3）
奏効率（CR +PR）（%） （95%信頼区間）		27 9（17 1, 40 8）

13. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High [注14)]を有する固形癌患者94例（日本人7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検討された。MSI-High と診断された後に本試験に登録された83例（グループ K）における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）］は表14のとおりであった。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。

注14）本試験では MMR 欠損及び MSI-High の判定には、それぞれ IHC 法及び PCR 法を用いて検査された。

表14　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループ K 83例†
例数 （%）	完全奏効（CR）	4（4 8）
	部分奏効（PR）	25（30 1）
	安定（SD）	20（24 1）
	疾患進行（PD）	24（28 9）
	評価不能（NE）	10（12 0）
奏効率（CR +PR）（%） （95%信頼区間）		34 9（24 8, 46 2）

†：日本人 3 例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率［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）］は表15のとおりであった。

表 15　癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158 試験）

癌腫	例数（%） 94例	奏効率（CR+PR） （%）
子宮内膜癌	24（25 5）	13（54 2）
胃癌	13（13 8）	6（46 2）
小腸癌	13（13 8）	4（30 8）
膵癌	10（10 6）	1（10 0）
胆道癌	9（9 6）	2（22 2）
副腎皮質癌	3（3 2）	1（33 3）
中皮腫	3（3 2）	0
小細胞肺癌	3（3 2）	2（66 7）
子宮頸癌	2（2 1）	1（50 0）
神経内分泌腫瘍	2（2 1）	0
甲状腺癌	2（2 1）	0
尿路上皮癌	2（2 1）	1（50 0）
脳腫瘍	1（1 1）	0
卵巣癌	1（1 1）	0
前立腺癌	1（1 1）	0
後腹膜腫瘍	1（1 1）	1（100）
唾液腺癌	1（1 1）	1（100）
肉腫	1（1 1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1 1）	0
扁桃癌	1（1 1）	1（100）

【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】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

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) Gandhi L. et al.: N Engl J Med., 378 (22): 2078, 2018
4) Reck M.et al.:N Engl J Med., 375(19):1823,2016
5) Herbst R. et al.: Lancet.,387(10027):1540,2016
6) Bellmunt J. et al.: N Engl J Med., 376(11): 1015, 2017

【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

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
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠.....4
1.8.3.1　MSI-High 癌患者における承認申請用法・用量である200 mg Q3W の設定根拠.....4
1.8.3.2　日本人の悪性黒色腫患者に対して MK-3475の用法・用量として2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することの妥当性.....5
1.8.3.2.1　非日本人悪性黒色腫患者に対する MK-3475の用法・用量として200 mg Q3W が承認された背景及び根拠.....6
1.8.3.2.2　日本人悪性黒色腫患者における200 mg Q3W の妥当性.....7
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....8
1.8.4.1　警告.....8
1.8.4.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）.....8
1.8.4.3　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）.....8
1.8.4.4　重要な基本的注意.....9
1.8.4.5　副作用.....10
1.8.4.6　高齢者への投与.....16
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.....17
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

効能・効果（案）

局所進行性又は転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）癌

効能・効果に関連する使用上の注意

＜局所進行性又は転移性の MSI-High 癌＞

(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、MSI-High が確認された進行癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

(2) 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

設定根拠

MK-3475の局所進行性又は転移性の MSI-High 癌に対する効能・効果は、治療歴を有する切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験：164試験）のコホート A（61例）及び治療歴を有する進行性固形がん患者を対象に実施した国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験：158試験）の患者のうち MSI-High の患者94例の試験成績に基づいて評価した。

164試験及び158試験より、MK-3475は MSI-High 癌に対し高い奏効率（164試験：27.9%、158試験：37.2%）を示した。また、データカットオフ時点でいずれの試験でも奏効期間（DOR）の中央値は未到達であったが、長く効果が持続することが示唆された（DOR の範囲は、164試験では2.9+ から12.5+ヵ月、158試験では2.1+から10.7+ヵ月であった）。また、164試験及び158試験で得られている無増悪生存期間（PFS）中央値は、それぞれ2.3ヵ月と5.4ヵ月であった。164試験ではデータカットオフ時点で全生存期間（OS）の中央値に未到達（12ヵ月時点での生存率は71.7%）であったが、158試験の OS 中央値は13.4ヵ月であった。このように両試験で示された持続的な抗腫瘍効果や生存期間のデータは、標準治療が確立されていない MSI-High 癌患者に対して MK-3475が有用であることを示している。

安全性評価では、164試験の全集団において、発現割合が20%以上の有害事象は、下痢34.4%、悪心32.8%、腹痛31.1%、疲労29.5%、嘔吐26.2%、発熱24.6%及び無力症23.0%であった。また、158試験の全集団において、発現割合が20%以上の有害事象は、下痢28.7%、疲労27.7%及び悪心25.5%であった。164試験及び158試験で認められた主な有害事象は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を含む安全性参照患者集団で認められている事象であった。164試験及び158試験を併合した MSI-High 癌患者集団での特に注目すべき有害事象（AEOSI）の発現割合は、安全性参照患者集団と同程度であった（MSI-High 癌患者集団：18.1%、安全性参照患者集団：21.2%）。MSI-High 癌患者集団で2%以上に発現した AEOSI は、甲状腺機能低下症（6.5%）、甲状腺機能亢進症（4.5%）、肺臓炎（3.2%）及び大腸炎（2.6%）であった。MSI-High 癌患者集団でみられた AEOSI の大部分は Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3は7例、Grade 4はギラン・バレー症候群の1例のみ、Grade 5の AEOSI は認

Confidential

められなかった。

MSI-High 癌患者において、新規又は疾患特異的な免疫関連の有害事象は認められなかった。また、MSI-High 癌患者集団での AEOSI の安全性プロファイルは安全性参照患者集団と大きく異ならなかった。したがって、これまでと同様、添付文書に使用上の注意を記載し十分に注意喚起を行うことで管理可能と考えられた。また、日本人集団での 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有害事象及び AEOSI は発現しておらず、MK-3475は日本人の MSI-High 癌患者でも、良好な安全性プロファイルを示すと考えられた。

以上の臨床試験成績で示されたように局所進行性又は転移性の MSI-High 癌患者に対し、MK-3475は高い奏効率を示した。安全性プロファイルは管理可能で、事象の多くは可逆的であり免疫に関連する有害事象も低頻度であった。したがって、局所進行性又は転移性の MSI-High 癌患者に対して、MK-3475の有効性及び安全性が確認されたと考え、今回申請する効能・効果を「局所進行性又は転移性の MSI-High 癌」と設定した。

なお、本剤により期待される効果を得るためには，MSI 検査を適切に実施し、対象の患者が MSI-High であることを確認することが重要であると考え、「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、MSI-High が確認された進行癌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。」を効能・効果に関連する使用上の注意に記載することとした。MK-3475を投与する患者を選択するための体外診断薬（コンパニオン診断薬）として、株式会社ファルコバイオシステムズより2018年3月に「MSI 検査キット」が製造販売承認申請された。MK-3475の臨床試験においては、MSI-High もしくは MMR 欠損の患者が組み入れられたが、当該キットを用いた臨床性能試験において、いずれの集団も当該キットにより同等に判定可能であることが確認された。また、164試験及び158試験では、局所進行性又は転移性の MSI-High 癌のうち、化学療法未治療の患者を対象から除外したため、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、それらの対象において本剤の有効性及び安全性は確立していない旨を記載した。

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は、以下の記載となった。

効能・効果（案）
がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

効能・効果に関連する使用上の注意
＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

(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、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
(2) 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカ

Confidential

ン塩酸塩水和物による治療歴のない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。

(3) 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

(4) 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

(5) 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「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、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。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　MSI-High 癌患者における承認申請用法・用量である200 mg Q3W の設定根拠

MK-3475の MSI-High 癌患者に対する用法・用量は、これまでに検討した悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌患者で得られた臨床成績に加え、MSI-High 癌患者を対象とした164及び158試験の試験成績に基づき、決定した[2.7.2.1.4 項]。海外で承認された用法・用量の設定根拠、並びにその用法・用量が日本人 MSI-High 癌患者においても適切であるとした根拠について、以下に述べる。

- <u>MK-3475 の用法・用量は、がん腫によらず 200 mg Q3W であること</u>

悪性黒色腫及び非小細胞肺癌の患者を対象とした有効性及び安全性に関する曝露－応答解析の結果、並びに無作為化試験により有効性及び安全性を検討した結果、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用量範囲では有効性は概して一定であり、安全性プロファイルも類似していた。したがって MK-3475は、2 mg/kg Q3W で、有効性がほぼ最大に到達していることが示された[2.7.2.1.4.1 項]。MK-3475の曝露量の分布は2 mg/kg Q3W 投与時と200 mg Q3W 投与時で概して重なったことより[2.7.2.1.4.2 項]、200 mg Q3W 投与時で、検討した最高用量と同程度の有効性が得られることが示唆された。さらに頭頸部扁平上皮癌及び尿路上皮癌においても、用量－反応関係は同様の傾向を有したことから[2.7.2.1.4.1 項]、MK-3475の最適な用法・用量は、がん腫にかかわらず200 mg Q3W であることが確認された。これらの知見は、MK-3475の作用機序ががん細胞との直接的な結合ではなく、免疫系活性化を介して抗腫瘍効果を発揮することとも矛盾しない。

- <u>MSI-High 癌患者における薬物動態、有効性及び安全性</u>

MSI-High 癌患者を対象とした164試験において MK-3475の曝露量を検討し、200 mg Q3W の用法・用量で投与を行った他がん腫（未治療の非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、1次及び2次治療の尿路上皮癌）と比較した[2.7.2.1.4.2 項]。その結果、MSI-High 癌患者における曝露量は、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 Q2W の範囲に含まれ、かつ他がん腫の曝露量の分布と概して重なり、がん腫による相違は認められなかった。また164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌）にて200 mg Q3W を投与した際の奏効率（ORR）は、それぞれ27.9%［95%信頼区間（CI）：17.1～40.8］及び37.2%（95%CI：27.5～47.8）であった

Confidential

[2.7.3.3.2.1 項]。これは、ヒストリカルデータとの比較であり解釈に注意が必要であるものの、標準治療より高い有効性を示した。安全性プロファイルは管理可能で、免疫に関する有害事象も他の臨床試験同様に低頻度であった[2.7.4.2.1.4.3 項]。以上、MSI-High 癌患者を対象とした164及び158試験より得られた薬物動態、有効性及び安全性データより、MK-3475の適切な用法・用量はMSI-High 癌も含めがん腫にかかわらず200 mg Q3W であることが確認された。

- 日本人 MSI-High 癌患者における薬物動態、有効性及び安全性

日本人の MSI-High 癌患者に関しても、同様に MK-3475を200 mg Q3W で投与した際の曝露量を検討した結果、非日本人の MSI-High 癌患者の曝露量の分布とほぼ重なった。また200 mg を Q3W で投与した日本人の他がん腫（未治療の非小細胞肺癌及び尿路上皮癌）の曝露量とも概ね類似し、2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W の範囲に含まれた[2.7.2.3.2 項]。164及び158試験にて、日本人の MSI-High 癌患者に MK-3475を200 mg Q3W 投与した際の ORR はいずれも28.6%（95%CI：3.7～71.0）で[2.7.3.6.2.1 項]、日本人の MSI-High 癌患者における MK-3475の有効性は、全集団の有効性と一貫しており[2.7.3.7 項]、許容可能な安全性プロファイルを示した[2.7.4.6.3 項] 。

以上、海外で承認された用法・用量である200 mg Q3W は、日本人の MSI-High 癌患者においても適切な用法・用量であり、日本人患者で用法・用量を調整する必要はないと考えた。

1.8.3.2　日本人の悪性黒色腫患者に対して MK-3475の用法･用量として2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することの妥当性

国内の悪性黒色腫については、2016年9月に根治切除不能な悪性黒色腫の効能・効果に対し、2 mg/kg Q3W の用法・用量で、製造販売承認を取得した。しかし、その後に実施した臨床試験成績及びモデリング&シミュレーションの結果より、200 mg Q3W の用法・用量が2 mg/kg Q3W とほぼ同様の有効性及び安全性を示すことが明らかになってきた。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ことから、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。現在開発を進めている他がん腫においても、200 mg Q3W の用法・用量で臨床試験が進行中である。日本国内では、悪性黒色腫以降、3がん腫（非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫及び尿路上皮癌）の承認申請を行い、悪性黒色腫以外の全がん腫で200 mg Q3W の用法・用量にて承認を取得している。上記の臨床使用上のメリットに加え、日本人の悪性黒色腫のみ用法・用量が異なることによる臨床上の混乱を回避するため、日本人患者においても、がん腫にかかわらず同一の用法・用量で投与することが望ましいと考えた。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（KEYNOTE-037試験：037試験）のうち非日本人の悪性黒色腫を対象に200 mg Q3W を投与した際の薬物動態の成績、並びに悪性黒色腫を除く日本人における複数のがん腫（非小細胞肺癌、尿路上皮癌及び MSI-High の結腸・直腸癌）患者を対象に200 mg Q3W を投与した有効性及び安全性の成績並びにモデリング&シミュレーションによる結果に基づいて、日本人悪性

Confidential

黒色腫患者においても2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することの妥当性を評価した[2.7.2.5 項]。本項では、まず米国で承認された用法・用量の設定根拠について[2.5.3.7.1 項]に要約し、次に、日本人悪性黒色腫患者においても、200 mg Q3W が適切である根拠を[2.5.3.7.2 項]に要約した。

1.8.3.2.1　非日本人悪性黒色腫患者に対する MK-3475の用法・用量として200 mg Q3W が承認された背景及び根拠

- 非日本人の悪性黒色腫患者における曝露－応答関係

非日本人の悪性黒色腫患者の有効性（腫瘍縮小率）と MK-3475の曝露量、及び安全性［特に注目すべき有害事象（AEOSI）発現割合］と MK-3475の曝露量との関係を検討した結果、臨床試験で検討した用量範囲（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）において、有効性及び安全性の曝露－応答関係は概して一定であり、既に2 mg/kg Q3W で有効性がほぼ最大に到達していることが示唆された。この結果は、異なる用法・用量間で ORR、無増悪生存期間及び全生存期間に対して、臨床的に意味のある差はみられなかったこととも矛盾しなかった[2.7.2.5.1.2 項]。よって日本及び米国を含む複数の国で、悪性黒色腫における MK-3475の用法・用量は、当初2 mg/kg Q3W で承認された。

- 固定用量投与の妥当性

MK-3475の薬物動態パラメータに与える体重の影響を母集団薬物動態解析によって評価したところ、体重に基づく用量調整を行った場合又は体重によらず固定用量で投与した場合のいずれも、薬物動態の個体間変動は同程度であることが示された[2.7.2.5.1.3 項]。固定用量での投与は、薬剤調製時の人為的な事故及び投与過誤の発生リスクの防止等、臨床使用上のメリットが大きい[2.7.2.5.1.4.1 項]。そこで、2 mg/kg Q3W とほぼ同様の曝露量が得られる固定用量を、母集団薬物動態モデルにて曝露量のシミュレーションより推定した。その結果、200 mg Q3W 投与時の曝露量は、個体間変動を考慮しても2 mg/kg Q3W 投与時における曝露量の分布の下限を確実に上回り、10 mg/kg Q3W 投与時より低い曝露であることが予測された[2.7.2.5.1.4.1 項]。この結果に基づき、頭頸部扁平上皮癌（055試験）、非小細胞肺癌（024試験）、MSI-High の結腸・直腸癌（164試験）及び尿路上皮癌（045及び052試験）を対象とした臨床試験を実施し、全ての患者に200 mg Q3W を投与した。その際の曝露量を母集団薬物動態モデルにより推定した結果、上記のシミュレーションで予測した値と類似し、さらに200 mg Q3W 投与時の曝露量の実測値の分布は、これら異なるがん腫間で概ね重なっていた[2.7.2.5.1.4.2 項]。

- 悪性黒色腫患者に 200 mg Q3W を投与した際の曝露量

海外において、固形がん患者に MK-3475とインドールアミン2, 3ジオキシゲナーゼ1（IDO1）阻害剤（Epacadostat）を併用投与した第Ⅰ/Ⅱ相試験（037試験）が実施中であり、悪性黒色腫患者を対象に MK-3475を200 mg Q3W で投与したデータが含まれている。この曝露量を母集団薬物動態モデルに基づき探索的に推定した結果、非小細胞肺癌及び尿路上皮癌等の患者に200 mg Q3W を投与した時の曝露量と概ね類似しており、悪性黒色腫で確認した有効性及び安全性に関する曝露

Confidential

ー応答関係がほぼ一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の範囲に含まれることが示された[2.7.2.5.1.4.3 項]。

以上の検討に基づき、米国において、悪性黒色腫に対する用法・用量として、2 mg/kg Q3W から固定用量である200 mg Q3W への変更が承認された。

1.8.3.2.2　日本人悪性黒色腫患者における200 mg Q3W の妥当性

- 日本人の悪性黒色腫患者における曝露ー応答関係

非日本人と同様に、日本人の悪性黒色腫患者においても、国内第Ｉb 相試験（041試験）に基づき、曝露量と有効性（腫瘍縮小率）及び曝露量と安全性（AEOSI 発現割合）の関係を検討した。その結果､非日本人の結果とほぼ同様の傾向を示し､2 mg/kg Q3W～10 mg/kg Q2W の用量範囲で、日本人悪性黒色腫患者においても、有効性及び安全性ともに曝露量との間に臨床的に意味のある関係は認められず、かつ臨床試験で評価した2 mg/kg Q3W で既に有効性は最大に到達していることが示された[2.7.2.5.2.1.1 項]。

- 200 mg Q3W を投与した日本人患者の曝露量

MK-3475の200 mg Q3W を投与した日本人患者の曝露量は、非小細胞肺癌の未治療患者、MSI-High の結腸・直腸癌患者及び尿路上皮癌患者から得られており、いずれのがん腫においても同様の曝露量を示し、有効性及び安全性に関する曝露ー応答関係がほぼ一定となる2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の範囲に含まれた[2.7.2.5.2.1.2 項]。さらに､これら日本人患者の曝露量の分布を、200 mg Q3W で投与した非日本人の悪性黒色腫患者及びその他のがん腫の非日本人患者の曝露量の分布と比較した結果、いずれのがん腫においても曝露量の分布は日本人と非日本人でほぼ同様であり、200 mg Q3W で投与した曝露量に人種差は認められないことが示された。

以上、200 mg Q3W 投与時の曝露量に人種差は認められず、曝露ー応答関係により有効性がほぼ最大に到達する2 mg/kg Q3W と曝露量が同程度であることが示された。さらに、MK-3475の200 mg Q3W の投与は、日本人患者においても許容可能な安全性を示したことから、日本人悪性黒色腫患者における用法・用量を2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更した場合でも、MK-3475投与により得られる臨床的な有効性及び安全性に変化は認められないと判断した。よって、日本人悪性黒色腫患者において、MK-3475の用法・用量を2 mg/kg Q3W から200 mg Q3W へ変更することは妥当であると考える。

以上の結果から、本剤の用法・用量は、局所進行性又は転移性の MSI-High 癌患者及び悪性黒色腫患者に対して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。

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) 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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（設定根拠）

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。

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)〕 (3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕

（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

Confidential

投与とした。

(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。

(3) 海外において、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者で移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病の報告が集積されたことから、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、硬化性胆管炎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。

Confidential

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

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

〈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

Confidential

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）

3）　国際共同臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054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509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。（承認時）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

併用投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189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405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407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278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。（承認時）

単独投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042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636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

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例を含む）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）

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087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210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。（承認時）

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）で、本剤200 mg を3週間間隔で投与された安全性

Confidential

解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。（承認時）

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164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61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10% 以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158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94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10% 以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。（承認時）

（設定根拠）

悪性黒色腫患者を対象に実施した国内試験（041試験）、海外第Ⅱ相試験（002試験）、海外第Ⅲ相試験（006試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（054試験）、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（042及び024試験）及び国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（010試験）、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象に実施した国際共同第Ⅱ相試験（087試験）、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験（045試験）、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象に実施した国際共同第Ⅱ相試験（164試験及び158試験）で10%以上、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に化学療法との併用投与として実施した国際共同第Ⅲ相試験（189及び407試験）で20%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（4.0%）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（1.8%）、重度の下痢（1.4%）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%未満）、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

Confidential

を行うこと。

4) 類天疱瘡

類天疱瘡（0.1%未満）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（1.9%）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満）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、硬化性胆管炎

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（9.2%）、肝炎（0.9%）、硬化性胆管炎（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、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（8.7%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、甲状腺炎（1.0%）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（劇症1型糖尿病を含む）（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（0.9%）、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、

Confidential

本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13)筋炎、横紋筋融解症

筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、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の観察を十分に行い、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。

14)重症筋無力症

重症筋無力症（0.1%未満）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、嚥下障害等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、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)心筋炎

心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、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。

16)脳炎、髄膜炎

脳炎（0.1%未満）、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。

17)免疫性血小板減少性紫斑病

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18)溶血性貧血

溶血性貧血（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19)赤芽球癆

赤芽球癆（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

20)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、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少	発熱性好中球減少症、好酸球増加症

Confidential

内分泌障害		血中 TSH 増加、血中 TSH 減少	
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、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、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退、低マグネシウム血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅

Confidential

その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス

頻度は、悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者及びがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象とし、本剤2 mg/kg 若しくは200 mg 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、024、042、045、054、087、158及び164試験）、本剤200 mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189試験）、本剤200 mg とカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を3週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407試験）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、024試験、042試験、045試験、054試験、087試験、158試験、164試験、189試験及び407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、024試験、045試験、087試験、158試験、164試験、189試験及び407試験）で発現した0.5%以上の副作用の内容を発現頻度順に記載した。霧視、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎及びサルコイドーシスの発現頻度は、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。また、発現頻度が0.5%未満であったもののうち、これまで承認されている適応症の承認時添付文書のその他の副作用として記載した事象については1%未満の区分に記載を残した。

1.8.4.6　高齢者への投与

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

（設定根拠）

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

Confidential

1.8.4.7　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女性には、本剤を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女性には、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、妊娠中の女性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）授乳中の女性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。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女性には投与しないことを原則としたが、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とした。

妊娠する可能性のある女性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。また、本剤の臨床試験における授乳中の女性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。

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。

Confidential

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°C 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°C 以下で6時間以内又は2～8°C 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、調製時及び投与時における取扱い上の注意を臨床試験における注意喚起内容に基づき設定した。

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

1.8.4.11　その他の注意

（1）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。
（2）臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

（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、海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28例に報告されたことから設定した。なお、国内の臨床試験における抗体産生は、尿路上皮癌の承認申請時にて評価済で

Confidential

ある。

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: 1]。臨床薬理を検討した日本人 MSI-high の患者を含む海外の臨床試験及び国際共同試験の9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1,437例中、本剤の初回投与以降に陽性となった患者は28例であった。なお、本剤の初回投与以降に陽性となった患者28例中、承認申請用量である200 mgを投与した患者は9例、本剤の初回投与以降に陽性となった日本人患者は2例であった。

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

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）

化学名・別名	ペムブロリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト PD-1抗体の相補性決定部，並びにヒト IgG4のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖228番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている．ペムブロリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ペムブロリズマブは，447個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4鎖）2本及び218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である．
構造式	アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。
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 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
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、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ 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。
劇薬等の指定	原体：劇薬、製剤：劇薬 処方せん医薬品、生物由来製品
市販名及び有効成分・分量	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）
毒性	急性

動物種	投与経路	性	投与量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）
カニクイザル	静注	♂、♀	6, 40,200	>200

亜急性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
カニクイザル	静注、1ヵ月、週1回	♂、♀	6, 40, 200	≧200	なし

慢性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
カニクイザル	静注、6ヵ月、2週に1回	♂、♀	6, 40, 200	≧200	なし

Confidential

表 1.10-1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用	＜根治切除不能な悪性黒色腫＞ 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。 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。 ＜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。 ＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞ 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 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210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。 ＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞ 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045 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266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入、製造

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
```

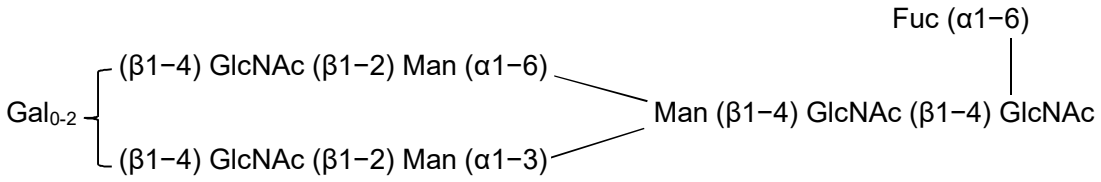
H 鎖

```
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 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） （下線：追加、波線：本申請以外の変更箇所）
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200 mg~~2 mg/kg（体重）~~を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。 ＜~~PD-L1陽性の~~切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞ 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。 （取消線：削除、下線：追加、波線：本申請以外の変更箇所）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	（略） ＜局所進行性又は転移性の MSI-High 癌＞ 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164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61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10% 以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158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94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10% 以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。（承認時） （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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
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	-						
[資料 5.3.1.4.1: P158PKC]	Interim Analytical Report 1 Project RFSB Analysis of Samples Using an ECL Method for the Quantitation of MK-3475 in Human Serum Protocol No. MK-3475-158	[redacted]	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料 5.3.1.4.2: P164PKC]	Interim Analytical Report 2 Project RFNH Analysis of Samples Using an ECL Method for the Quantitation of MK-3475 in Human Serum Protocol No. MK-3475-164	[redacted]	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料 5.3.1.4.3: P164ADA]	Interim Analytical Report 2 Project RFNI Analysis of Samples Using an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection of Anti-MK-3475 Antibodies in Human Serum Protocol No. MK-3475-164	[redacted]	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料 5.3.1.4.4: P164NAb]	Interim Analytical Report 2 Project RFNJ Analysis of Samples Using an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection of Anti-MK-3475 Neutralizing Antibodies in Human Serum Protocol No. MK-3475-164	[redacted]	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し
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	-						

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	該当資料無し						
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	-						
[資料 5.3.3.2.1: P158164PKTF]	PK Tables and Figures for Pembrolizumab Study KN158 (KEYNOTE-158) and Study KN164 (KEYNOTE-164) including Japanese and non-Japanese subjects; Phase II Clinical Trials of Pembrolizumab in Subjects with MSIH Cancer	Merck Research Laboratories	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書	該当資料無し						
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書	該当資料無し						
5.3.3.5	ポピュレーション 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	該当資料無し						
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	該当資料無し						
5.3.5.2	非対照試験報告書							
[資料 5.3.5.2.1: P164V02]	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co , Inc.	Cohort A [redacted]-20[redacted] ~ongoing, data cut-off 10-FEB-2017 16-FEB-2018 (Report Date)	米国、日本、他	海外	社内資料	評価資料	無し
[資料 5.3.5.2.2: P158V02]	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co , Inc.	Subjects with MSI-H cancer [redacted]-20[redacted] ~Ongoing, data cutoff 28-Apr-2017 27-Feb-2018 (Report Date)	米国、日本、他	海外	社内資料	評価資料	無し
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	-						
[資料 5.3.5.3.1: MS32]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT Extension of Population Pharmacokinetic Analysis of Pembrolizumab (MK-3475) to Microsatellite Instability High (MSI-H) Population (Protocol 001, 002, 006, 012 and 164)	Merck Research Laboratories	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料 5.3.5.3.2: MS33]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) MODELING & SIMULATION REPORT Evaluation of Fixed Dosing Strategy for Pembrolizumab for Oncology Indications in Japanese Population	Merck Research Laboratories	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し
[資料 5.3.5.3.3: MS34]	PEMBROLIZUMAB (MK-3475) IMMUNOGENICITY REPORT Integrated Pembrolizumab (MK-3475) Immunogenicity Analysis Melanoma (KN001 Part B and D, KN002, KN006), NSCLC (KN001 Part C and F, KN010, KN024), HNSCC (KN012 Part B, KN055), UC (KN012 Part C, KN052) and MSI-H (KN012, KN164)	Merck Research Laboratories	-	-	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	-						
[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	無し
[資料 5.3.5.4.2: AE_serious]	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	無し
[資料 5.3.5.4.3: P164_J_list]	P164V02; Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD 株式会社.	-	-	-	社内資料	評価資料	無し
[資料 5.3.5.4.4: P158_J_list]	P158V02; Japanese Subgroup Analysis Report.	MSD 株式会社.	-	-	-	社内資料	評価資料	無し
[資料 5.3.5.4.5: J_ISS]	Pembrolizumab (MK-3475) – MSI-H CANCER INTEGRATED ANALYSIS OF SAFETY FOR JAPAN.	MSD 株式会社.	-	-	-	社内資料	評価資料	無し
[資料 5.3.5.4.6: ISS]	Pembrolizumab (MK-3475) – MSI-H CANCER INTEGRATED ANALYSIS OF SAFETY.	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co , Inc.	-	-	-	社内資料	評価資料	無し
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	-						
[資料5.3.6.1: PSUR]	Pembrolizumab Periodic Safety Update Report (PSUR)　(04-Mar-2017 to 03-Sep 2017)	Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co , Inc.	04-Mar-2017 ~ 03-Sep 2017	海外	海外	社内資料	参考資料	無し
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	-						

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[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	-	-	-	-	-	-	無し
[資料5.3.7: 2]	実施された全ての臨床試験において有害事象が観察された症例の一覧表	-	-	-	-	-	-	無し
[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	-	-	-	-	-	-	無し
[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	-	-	-	-	-	-	無し
5.4	参考文献	-						
[資料5.4: 1]	Immunogenicity of engineered antibodies.	Hwang WYK, Foote J.	-	-	-	Methods 2005;36:3-10.	-	無し
[資料5.4: 2]	GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].	Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.	-	-	-	Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://globocan.iarc.fr	-	無し
[資料5.4: 3]	Cancer statistics, 2016.	Siegel RL, Miller KD, Jemal A.	-	-	-	CA Cancer J Clin. 2016;66: 7-30.	-	無し
[資料5.4: 4]	地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2013年）：結腸・直腸癌 2013年全国推定罹患数	国立がん研究センターがん情報サービス.	-	-	-	「がん登録・統計」[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html	-	無し
[資料5.4: 5]	The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy.	Xiao Y, Freeman GJ.	-	-	-	Cancer Discov. 2015;5:16-8.	-	無し
[資料5.4: 6]	Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma.	Smyrk TC, Watson P, Kaul K, et al.	-	-	-	Cancer. 2001;91:2417-22.	-	無し
[資料5.4: 7]	Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication.	Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al.	-	-	-	J Natl Cancer Inst. 2013;105:1151-6.	-	無し
[資料5.4: 8]	Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.	Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.	-	-	-	Science. 2017;357:409-13.	-	無し
[資料5.4: 9]	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.	-	無し

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 10]	The B7 family revisited.	Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH, et al.	-	-	-	Annu Rev Immunol. 2005;23:515-48.	-	無し
[資料5.4: 11]	A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer.	Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al.	-	-	-	Cancer Res. 1998;58:5248-57.	-	無し
[資料5.4: 12]	Feasibility of screening for lynch syndrome among patients with colorectal cancer.	Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2008;26:5783-8.	-	無し
[資料5.4: 13]	ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.	Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2016;27:1386-422.	-	無し
[資料5.4: 14]	大腸癌治療ガイドライン2016年版 医師用	大腸癌研究会	-	-	-	[Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: http://www.jsccr.jp/guideline/2016/index_guide.html	-	無し
[資料5.4: 15]	Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and leukemia group B protocol 89803.	Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2009;27:1814-21.	-	無し
[資料5.4: 16]	Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors.	Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2002;20: 1043-8.	-	無し
[資料5.4: 17]	Value of detection of DNA mismatch repair proteins deficiency by immunohistochemistry in predicting tumor microsatellite status.	Qin Y, Liang L, Zheng X, et al.	-	-	-	Chin J Pathol. 2015;44: 704-8.	-	無し
[資料5.4: 18]	平成28年（2016）人口動態統計（確定数）の概況: 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）	厚生労働省大臣官房統計情報部.	-	-	-	「人口動態調査」[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/index.html	-	無し
[資料5.4: 19]	Diagnosis and management of DNA mismatch repair-deficient colorectal cancer.	Stadler ZK.	-	-	-	Hematol Oncol Clin North Am. 2015; 29:29-41.	-	無し
[資料5.4: 20]	Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer.	Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al.	-	-	-	Br J Cancer. 2009;100:266-73.	-	無し

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 21]	Metastatic pattern of stage IV colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability as a prognostic factor.	Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, et al.	-	-	-	Anticancer Res. 2017;37:239-47.	-	無し
[資料5.4: 22]	Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type k-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+.	Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, et al.	-	-	-	Am J Pathol. 1998;152:1501-7.	-	無し
[資料5.4: 23]	Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability.	Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H, et al.	-	-	-	Cancer Res. 2001;61:3139-44.	-	無し
[資料5.4: 24]	FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study.	Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2015;26:1427-33.	-	無し
[資料5.4: 25]	Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.	Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2012;30:3499-506.	-	無し
[資料5.4: 26]	Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study.	Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2015;16:499-508.	-	無し
[資料5.4: 27]	Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial.	Masi G, Salvatore L, Boni L, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2015;26:724-30.	-	無し
[資料5.4: 28]	Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer.	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2014;25:107-16.	-	無し
[資料5.4: 29]	EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.	Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2008;26:2311-9.	-	無し

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 30]	Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.	Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2007;25:1539-44.	-	無し
[資料5.4: 31]	FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study.	Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2015;26:Suppl. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article/26/7/1427/1654855#supplementary-data	-	無し
[資料5.4: 32]	Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Li J, Qin S, Xu R, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2015;16:619-29.	-	無し
[資料5.4: 33]	Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.	Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015;372:1909-19.	-	無し
[資料5.4: 34]	Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al.	-	-	-	Lancet. 2013;381:303-12.	-	無し
[資料5.4: 35]	Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial.	Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2014;15:78-86.	-	無し
[資料5.4: 36]	Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.	Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.	-	-	-	Lancet Oncol. 2014;15:1224-35.	-	無し
[資料5.4: 37]	Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial.	Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2013;31:4438-44.	-	無し

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 38]	Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial.	Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al.	-	-	-	Lancet. 2014;383:31-9.	-	無し
[資料5.4: 39]	Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.	Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.	-	-	-	Lancet. 2017;390:2461-71.	-	無し
[資料5.4: 40]	A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer.	Morizane C, Okusaka T, Furuse J, et al.	-	-	-	Cancer Chemother Pharmacol. 2009;63:313-9.	-	無し
[資料5.4: 41]	Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study.	Demols A, Peeters M, Polus M, et al.	-	-	-	Br J Cancer. 2006;94:481-5.	-	無し
[資料5.4: 42]	Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer.	Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2010;28:3219-26.	-	無し
[資料5.4: 43]	Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer.	Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2003;349:247-57.	-	無し
[資料5.4: 44]	PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency.	Le DT, Uram JN, Wang H, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 2015;372:2509-20.	-	無し
[資料5.4: 45]	子宮体がん治療ガイドライン2013年版 第5章	日本婦人科腫瘍学会	-	-	-	[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: https://jsgo.or.jp/guideline/taigan/05.pdf	-	無し
[資料5.4: 46]	胆道癌診療ガイドライン第2版 CQ37	日本肝胆膵外科学会、胆道癌診療ガイドライン作成委員会	-	-	-	[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://jsco-cpg.jp/guideline/14.html#cq37	-	無し

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
[資料5.4: 47]	膵癌診療ガイドライン2016年版	日本膵臓学会、膵癌診療ガイドライン改訂委員会	-	-	-	[Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: http://www.suizou.org/pdf/pancreatic_cancer_cpg-2016.pdf	-	無し
[資料5.4: 48]	Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics.	Food and Drug Administration (CDER, CBER).	-	-	-	Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services; 2007.	-	無し
[資料5.4: 49]	Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade.	Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.	-	-	-	Science. 2017;357:Suppl. [Internet]. [cited 2018 Feb 22]. Available from: www.sciencemag.org/content/357/6349/409/suppl/DC1	-	無し
[資料5.4: 50]	Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma.	Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al.	-	-	-	Cell Rep. 2016;15:857-65.	-	無し
[資料5.4: 51]	Association of polymerase e–mutated and microsatellite-instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1.	Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al.	-	-	-	JAMA Oncol. 2015;1:1319-23.	-	無し
[資料5.4: 52]	Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications	Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al.	-	-	-	J Immunother Cancer. 2017; 16: 43.	-	無し
[資料5.4: 54]	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colon Cancer version2. 2016	National Comprehensive Cancer Network	-	-	-	-	-	無し

Confidential