CTD 第 2 部

2.2　緒言

MSD 株式会社

目次

頁
2.2　緒言 2

Confidential

2.2　緒言

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は、PD-1（programmed cell death-1）とそのリガンドである PD-L1及び PD-L2との結合を高度選択的に阻害する IgG4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体である。PD-1経路は T 細胞免疫監視機構を回避するために腫瘍細胞が利用する主な免疫制御スイッチである。PD-1経路を阻害することにより、標的リンパ球の機能活性が強化されて腫瘍が退縮し、最終的には腫瘍に対する免疫拒絶反応が促進される。

MK-3475（抗 PD-1抗体）は CHO-DXB-11細胞株で生産され、この抗体の重鎖 Fc ドメイン内の297位アスパラギンに糖鎖が不均一に結合するため、結合した糖鎖構造に応じ148.9～149.5 kDa の分子量となる。

MK-3475の非臨床試験は、in vitro 及び in vivo の薬理試験、カニクイザルの1及び6ヵ月間反復投与毒性試験等の一連の非臨床試験を広範囲にわたって実施した。文献での報告から MK-3475の生殖に対するリスクが明らかなため、生殖発生毒性試験は実施しなかった。MK-3475の非臨床プロファイルは、進行性悪性黒色腫患者に対する臨床推奨用量での有効性及び安全性を裏付けるものであった。

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.によって[redacted]年[redacted]月に開始され、海外又は国内において、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を含む多種の固形がん及び造血器悪性腫瘍に対する臨床試験が進行中である。

MK-3475は悪性黒色腫の治療として、米国において2013年4月に FDA（米国食品医薬品局）から「Breakthrough therapy」の指定を受け、2014年9月に海外第 I 相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）の試験成績に基づき、「イピリムマブ治療後及び BRAF V600変異を有する場合は BRAF 阻害剤による治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として承認を取得した。また、米国では、海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）の試験成績に基づき、1次治療としての適応拡大の申請が FDA により受理されており、現在優先審査品目として審査されている。EU においても2015年7月に 001試験、海外第 II 相試験（KEYNOTE-002試験、以下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。2015年9月現在、米国、EU 及び韓国を含む41の国で承認されている。

悪性黒色腫はすべての皮膚癌の5%未満であるが、皮膚癌による死亡の約75%を占め、極めて予後不良な疾患である[資料5.4: 13]。日本国内における悪性黒色腫の総患者数は、厚生労働省による2008年の患者調査では約4,000人であり、2011年では約5,000人に達している[資料5.4: 14]。悪性黒色腫による年間死亡数は2008年に600人を超え、2011年に649人であり、近年増加傾向にある[資料5.4: 15]。国内でも海外と同様に、切除不能又は遠隔転移を有する悪性黒色腫に対して、昨今新たな免疫療法や分子標的薬が開発されているが、依然として予後は不良であり、治療の選択肢も限定されていることから、新たな治療薬の開発が必要とされている。

海外では、001試験で進行性悪性黒色腫患者に対して臨床効果が認められたことから、001試験で進行性悪性黒色腫患者を対象とした拡大コホート（パート B 及び D）を実施した。イピリムマブ未治療、既治療及び抵抗性のいずれの患者においても、臨床的に意味のある奏効率が得られ、

C Confidential

多くの奏効例では奏効が長期間持続した。また、イピリムマブ未治療患者及び既治療／抵抗性患者での安全性プロファイルに大きな差異はなかった。さらに、海外では、イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者を対象とした MK-3475と化学療法を比較する002試験、及びイピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者を対象とした MK-3475とイピリムマブを比較する006試験を実施した。002試験では、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）において、MK-3475は化学療法と比較して統計的に有意な延長を示した。006試験では、主要評価項目の全生存期間（OS）及びPFS において、MK-3475はイピリムマブと比較して統計的に有意な延長が認められ、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、イピリムマブ又は化学療法と比較して良好であった。

国内では、[redacted]年[redacted]月から進行性固形がん患者を対象に国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）を実施した。011試験では、MK-3475は日本人患者において概して忍容で良好な安全性プロファイルを示した。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。引き続き実施した進行性悪性黒色腫患者を対象とした国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）で、MK-3475の忍容性及び安全性、並びに有効性を確認した。日本人悪性黒色腫患者においても MK-3475による治療効果をもたらすものと考えた。

以上のことから、海外臨床試験成績（001試験、002試験及び006試験）及び国内臨床試験成績（011試験及び041試験）を評価資料とし、国内において「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として MK-3475の製造販売承認申請を行うこととした。

C Confidential