CTD 第 2 部

2.2　緒言

MSD 株式会社

目次

頁
2.2　緒言 2

C 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。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。2015年12月現在、米国、EU 及び韓国を含む47の国で承認されている。日本国内においては、2015年12月22日に「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として製造販売承認申請を行った。非小細胞肺癌についても、米国において2014年10月に FDA から「Breakthrough therapy」の指定を受け、2015年10月に001試験の試験成績に基づき、「プラチナ製剤を含む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発現が確認された転移性の非小細胞肺癌。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、これらの変異に対する FDA が承認した治療後に疾患進行が認められた患者（一部省略）」を効能・効果として承認を取得した。

肺癌は、全世界で発生率がもっとも高いがんであり、2012年の患者数は180万人以上と報告されている。肺癌による死亡率も高く、2012年でおよそ160万人が死亡している[資料5.4: 14]。日本においても肺癌による死亡が増加しており、肺癌の罹患数は11万人に達し、年間7万人が肺癌で死亡している[資料5.4: 15]。肺癌患者のうち80%～85%が非小細胞肺癌である[資料5.4: 16] [資料5.4: 17]。進行性非小細胞肺癌に対する治療には標準的な一次治療や二次治療が存在するものの、いずれは治療後に進行・再発し、予後は依然として不良である。昨今、EGFR 遺伝子変異陽性の患者に対して EGFR 阻害剤（ゲフィチニブ、エルロチニブ等）が、ALK 融合遺伝子陽性の患者に対して ALK 阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ等）が大きな治療効果をもたらしたが、これらの患者が占める割合は限定的であり、ほとんどの症例で治療開始から1年程度で耐性化し増悪する。このように、進行性非小細胞肺癌に対して新たな治療薬の開発が必要とされている。

海外では、001試験において進行性非小細胞肺癌患者を対象とした拡大コホート（パート C、F1、F2及び F3）を実施した。種々の治療ラインで臨床的に意味のある奏効率が得られ、多くの奏効例では奏効が長期間持続した。また、001試験では免疫組織化学染色法を用いて測定した腫瘍細胞における PD-L1発現量と有効性の関連性が認められ、PD-L1発現が効果予測因子となることが示された。また、MK-3475の安全性プロファイルは許容可能であった。

C Confidential

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、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で概して類似していた。これらの結果を踏まえて、[redacted]年[redacted]月からPD-L1発現陽性の非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）を実施し、日本人非小細胞肺癌患者に対する有効性及び安全性を確認した。

2013年8月から PD-L1発現陽性の非小細胞肺癌の既治療患者を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）を実施した。日本を含めた24ヵ国の実施医療機関が010試験に参加した。010試験では、全集団であるPD-L1発現陽性患者において、MK-3475は二次治療の標準療法であるドセタキセルと比較して、主要評価項目である全生存期間（OS）の統計的に有意な延長を示した。PD-L1高発現患者においても、MK-3475はドセタキセルと比較してOS及び無増悪生存期間（PFS）の統計的に有意な延長を示した。また、MK-3475の安全性プロファイルはドセタキセルと比べて良好であった。日本人集団解析においても、症例数が少ないことに起因するばらつきがあるものの、有効性及び安全性について全集団と同様の傾向を示した。

2014年9月から PD-L1高発現の非小細胞肺癌の未治療患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）を実施した。日本を含めた16ヵ国の実施医療機関が024試験に参加した。024試験では、EGFR 遺伝子変異陰性及び ALK 融合遺伝子陰性である PD-L1高発現患者において、MK-3475は一次治療の標準療法であるプラチナ製剤併用化学療法（以下、標準化学療法）と比較して、主要評価項目である PFS において統計的に有意な延長を示した。副次的評価項目のOSにおいても、標準化学療法が投与された多くの患者（44%）が疾患進行後にMK-3475にクロスオーバーされたにもかかわらず、統計的に有意な延長を示した。また、MK-3475の安全性プロファイルは標準化学療法と比べて良好であった。日本人集団解析においても、有効性について全集団との一貫性が認められた。MK-3475の安全性プロファイルはこれまでに報告されている結果と同様であり、標準化学療法と比較して良好であった。024試験の日本人集団に対するMK-3475の安全性プロファイルは全集団と比べても大きな差異は認められなかった。

以上の試験成績から、MK-3475は PD-L1発現陽性／PD-L1高発現の非小細胞肺癌患者に対して良好なリスク・ベネフィットのバランスを示すと考えた。したがって、国内外の臨床試験成績（001試験、010試験、024試験、011試験及び025試験）を評価資料とし、国内において「切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌」を効能・効果としてMK-3475の製造販売承認申請を行うこととした。

C Confidential