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）（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。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は、海外ではMerck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.Whitehouse Station, N.J., U.S.Aが30種類以上の悪性腫瘍を対象に臨床開発を進めている。これまでにMK-3475は、国内外で悪性黒色腫、非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、尿路上皮癌を含む複数のがんに対する治療薬として承認されている。

これらに加え、米国では、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を示すがんに対する治療薬として、迅速承認を取得した。

MSI-High又はミスマッチ修復（MMR）欠損を示すがんとして代表的な結腸・直腸癌は、男性では世界で3番目、女性では世界で2番目に発生率の高いがんであり、2012年に世界で約1,360,000人（男性746,000人、女性614,000人）が結腸・直腸癌と診断されている[資料5.4: 2]。米国では、2016年の結腸・直腸癌罹患数は134,500人（男性70,800人、女性63,700人）[資料5.4: 3]、日本では、2013年の結腸・直腸癌罹患数は131,500人（男性75,000人、女性56,500人）と推定される[資料5.4: 4]。米国では、MSI-High結腸・直腸癌は、結腸・直腸癌全体の約15%であり、IV期の結腸・直腸癌の約5%と報告されている[資料5.4: 5] [資料5.4: 6] [資料5.4: 7]。このほか、米国において発生頻度が2%以上である11がん腫（子宮内膜癌、胃癌、小腸癌、結腸・直腸癌、子宮頸癌、前立腺癌、胆管癌、肝臓癌、神経内分泌腫瘍、子宮肉腫及び甲状腺癌）でのMSI-High癌患者の割合は、Stage IV期で5%であった[資料5.4: 8]。

局所進行性又は転移性のMSI-High又はMMR欠損を示すがん患者に対する既存の特異的な治療法はなく、各臓器別の標準的な治療が行われているが予後は不良である。このため、これらの患者に対する医療上のアンメットニーズは高く、新しい治療選択肢が望まれている。

そこで、MSI-High又はMMR欠損の結腸・直腸癌を対象とした国際共同第II相試験（KEYNOTE-164：164試験）、国際共同第III相試験（KEYNOTE-177：177試験）及びMSI-Highを含む複数のがん腫を対象とした国際共同第II相試験（KEYNOTE-158：158試験）を計画した。

164試験（コホートA）では、治療歴があり切除不能の局所進行又は転移性のMSI-High又はMMR欠損の結腸・直腸癌患者61例を対象に、MK-3475の有効性及び安全性を評価した。奏効率（ORR）は27.9%であり、病勢コントロール率（DCR）は50.8%であった。無増悪生存期間（PFS）の中央値は2.3ヵ月であった。データカットオフ日（2017年2月10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。また、MK-3475は良好な安全性プロファイルを示した。

158試験では、治療歴のあるMSI-High癌患者を含む進行性固形がん患者を対象に、MK-3475の有効性及び安全性を評価した。MSI-High癌患者94例のORRは37.2%であり、DCRは58.5%であった。PFSの中央値は、5.4ヵ月であり、OSの中央値は13.4ヵ月であった。また、良好な安全性が確

C Confidential

認された。

複数の臨床試験で MK-3475は、局所進行性又は転移性の MSI-High 癌に対する有用性が認められ、これらの結果を基に米国で Breakthrough Therapy の指定のもと、承認された。また、164試験（コホート A）及び158試験（MSI-High 癌患者）の日本人集団と全集団の有効性及び安全性に大きな差異がないことから、国内での局所進行性又は転移性の MSI-High 癌に対し、MK-3475は新たな治療選択肢となりうるものと考え、MK-3475の製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うこととした。

C Confidential