CTD 第 2 部

2.2　緒言

MSD 株式会社

略号及び用語の定義

略号	定義	
PD-1	Programmed cell death 1	プログラム細胞死1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2	プログラム細胞死リガンド2
rrDLBCL	Relapsed or Refractory Diffuse large B-cell lymphoma	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫
rrPMBCL	Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma	再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫
rrRS	Relapsed or Refractory Richter Syndrome	再発又は難治性のリヒター症候群

2.2　緒言

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ®、MK-3475）は、PD-1経路の受容体であるPD-1と、そのリガンドである PD-L1及び PD-L2との結合を直接阻害する、強力かつ高い選択性を有する免疫グロブリン G4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体である。この阻害により、標的リンパ球の機能を活性化し、腫瘍を退縮させ、最終的には免疫拒絶反応を高める。

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme LLC が2011年4月に開始し、国内外で悪性黒色腫、非小細胞肺癌をはじめ複数のがんに対する治療薬として承認されている[1.8.1 項]。

本申請の目標適応症である再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫（rrPMBCL）に対する標準治療に関するデータは限られている。PMBCL 患者の10%～30%は再発又は難治性となり、一次治療に無効又は治療後に再発した患者での2年生存率は15%と予後は不良である。本邦での rrPMBCL に対する治療アプローチは、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（rrDLBCL）に対する治療を用いることが一般的である。すなわち、救援化学療法に引き続き自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法、又は自家造血幹細胞移植が不適格な患者に対する救援化学療法である。しかしながら、自家造血幹細胞移植が不適格あるいは無効な rrPMBCL 患者は一定の割合で存在する。同種造血幹細胞移植については、造血器腫瘍ガイドライン（2018年版補訂版）において化学療法に抵抗性の患者では適応とならず、また治療関連死亡が多く、有用性を示すエビデンスが乏しいため、臨床試験での実施が推奨されていると記載されている。近年、本邦において CAR-T 療法（アキシカブタゲン シロルユーセルやリソカブタゲン マラルユーセル）が rrPMBCL に対して承認されているが、輸注後に重篤な有害事象を認めることがあること、製品製造に一定期間を要すること、高度な専門性を有する施設でしか実施できないことなどから、実際に投与される患者は未だ限定的である。そのため、rrPMBCL における治療のニーズは満たされておらず、新たな薬剤の開発が求められている[2.5.1.2.3 項]。

海外では、再発又は難治性の造血器悪性腫瘍患者を対象に MK-3475単独療法の安全性及び有効性を評価するための後期第 I 相試験（KEYNOTE-013試験：013試験）を実施した。その予備的な結果から rrPMBCL 及び再発又は難治性のリヒター症候群（rrRS）患者を対象として、MK-3475の有効性及び安全性を評価するための第Ⅱ相試験（KEYNOTE-170試験：170試験）を実施した。その結果、複数の治療歴のある rrPMBCL 患者において、臨床的に意味のある抗腫瘍効果が免疫療法で初めて示された。また、MK-3475単独療法の忍容性は概して良好であった。rrPMBCL 患者に対して海外臨床試験成績から MK-3475の臨床的有益性が認められていること、及び本邦における PMBCL の治療における高いアンメット・メディカル・ニーズを考慮し、日本人 rrPMBCL 患者を対象として、MK-3475の有効性及び安全性を検討するための国内第 I 相試験（KEYNOTE-A33試験：A33試験）を実施した。その結果、日本人に対しても A33試験の最終解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて良好な結果が得られたことから、本邦でも170試験及び A33試験成績を評価資料とする臨床データパッケージに基づく製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

なお、2018年6月、米国において、難治性又は2種類以上の前治療後に再発が認められた成人及び小児の rrPMBCL 患者に対する治療法として MK-3475が迅速承認され、2020年10月に正式承認された。2022年10月現在では、当該適応において、米国を含む22の国又は地域で承認されている。