帰：後遺症）を除くすべての休薬に至った副作用（好中球減少症、心膜炎、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇及び腫瘍フレア）はデータカットオフ日時点で回復又は軽快していた（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.8項）。

国内 A33試験

- 休薬に至った有害事象は1/7例（14.3%、好中球減少症）に発現し[表 2.7.4-26]、副作用と判定された[表 2.7.4-27]。好中球減少症はデータカットオフ日時点で回復していた（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.7.1.8項）。

2.5.5.3.3.3　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

AEOSI として、MK-3475との関連が知られる免疫関連の有害事象及び Infusion reactions を評価した。rrPMBCL 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。

海外170試験（rrPMBCL 患者）

- AEOSI は6/53例（11.3%）に発現した[表 2.7.4-28]。2例以上に発現した AEOSI は、甲状腺機能低下症（4例、7.5%）及び甲状腺機能亢進症（2例、3.8%）であった[表 2.7.4-29]。これらの事象はすべて副作用と判定された（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.11項）。データカットオフ日時点で甲状腺機能低下症は4例とも未回復であり、甲状腺機能亢進症の2例は回復していた。
- Grade 3以上の AEOSI は1例（1.9%、肺臓炎）のみであり、その他の AEOSI は Grade 1又は2であった。
- 重篤な AEOSI は1例（1.9%、肺臓炎）に発現し、治験薬との因果関係は関連なしと判定された（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.11項）。Grade 3以上と判定された肺臓炎と重篤と判定された肺臓炎は、同一の事象である。データカットオフ日時点で、肺臓炎は全身性ステロイドによる治療により回復した（[5.3.5.2.2: P170V04] 16.2.7.1.12項）。
- 死亡に至った AEOSI 及び投与中止に至った AEOSI は認められなかった。

国内 A33試験

- AEOSI は2/7例（28.6%）に発現した[表 2.7.4-30]。発現した AEOSI の内訳は、副腎機能不全及び過敏症（各1例）であった[表 2.7.4-31]。いずれの事象もデータカットオフ日時点で回復していた（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.7.1.9項）。
- Grade 3以上の AEOSI は1例（14.3%、副腎機能不全）に認められた。副腎機能不全は、重篤で治験薬との因果関係は関連なしと判定された。
- 死亡に至った AEOSI 及び投与中止に至った AEOSI は認められなかった。

2.5.5.3.3.4　その他の注目すべき有害事象

2.5.5.3.3.4.1　好中球減少症

- 好中球減少症の発現割合は、170試験では28.3%（15/53例）、A33試験では42.9%（3/7例）で、副作用は、170試験では18.9%（10/53例）、A33試験では28.6%（2/7例）であった。Grade 3以上の好中球減少症の発現割合は、170試験では17.0%（9/53例）、A33試験では42.9%（3/7例）で、Grade 3以上の副作用は、170試験では13.2%（7/53例）、A33試験では28.6%（2/7例）であった。いずれの試験でもGrade 5又は重篤と判定された好中球減少症は認められなかった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-8、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-3）。
- 発熱性好中球減少症の発現割合は、170試験では3.8%（2/53例）、A33試験では14.3%（1/7例）で、170試験の1例を除き、副作用（2例ともGrade 3）と判定された（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-16、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-5）。いずれの試験でもGrade 5の発熱性好中球減少症は認められなかった。170試験で副作用と判定された発熱性好中球減少症は重篤と判定され、治験薬に対する処置なく、データカットオフ日時点で回復していた。
- 臨床検査値の好中球減少のGradeがベースラインより悪化し、Grade 3又は4となった患者の割合は、170試験では11.6%（5/43例）、A33試験では28.6%（2/7例）であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-45、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-25）。

rrPMBCL患者で発現した好中球減少症の発現割合は、MK-3475単独療法の既承認の効能又は効果での臨床試験で認められた発現割合より高かった。要因としては、複数の骨髄毒性を有する治療薬を前治療として実施し、前治療の中にリツキシマブが含まれていたことが影響したと考えられる。リツキシマブが遅発性の好中球減少をしばしば引き起こすことは知られており、本邦のリツキサン®点滴静注の添付文書では、好中球減少は重大な副作用の1つで（発現割合43.9%）、「リツキサンの最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている」旨が示されている[5.4: 514]。実際、170試験及びA33試験のrrPMBCL患者は、前治療の一部として全例がリツキシマブの投与を受けていた。

骨髄毒性を有する治療薬での前治療を複数回実施し、その前治療に好中球減少をしばしば引き起こすリツキシマブが含まれていたことが、rrPMBCL患者での好中球減少症の発現割合に影響を与えた可能性があると考えられる。

2.5.5.3.3.4.2　MK-3475治療後に発現した同種造血幹細胞移植後の移植関連合併症

海外170試験（rrPMBCL患者）

- 2/53例（3.8%）がMK-3475治療後に同種造血幹細胞移植を受けた（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-44）。
- 1例は急性移植片対宿主病を発現し、回復後、慢性移植片対宿主病へと移行した。その後

疾患進行により死亡した[2.7.4.2.1.4.4.2 項]。

- もう1例は MK-3475の最終投与約1ヵ月後に同種造血幹細胞移植を受け、移植関連の合併症は認められなかった。

国内 A33試験

- 1/7例（14.3%）が MK-3475治療後に同種造血幹細胞移植を受けた（[5.3.5.2.3: PA33V01] 16.2.4.4項）。
- 当該患者は急性移植片対宿主病を発現し（転帰：未回復）、その後疾患進行により死亡した[2.7.4.2.1.4.4.2 項]。

2.5.5.4　臨床検査の評価

170試験及び A33試験の rrPMBCL 患者において、臨床検査値異常に関する新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- ベースライン及び投与後の測定値があり、投与後の臨床検査値の Grade がベースラインより悪化し、Grade 3又は4となった主な臨床検査値異常は、170試験ではリンパ球減少（16.3%、7/43例）、血中リン減少（12.8%、6/47例）及び好中球減少（11.6%、5/43例）であり、A33試験では白血球減少（42.9%、3/7例）及び好中球減少（28.6%、2/7例）であった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-45、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-25）。
- 170試験及び A33試験において、治験実施計画書で規定した薬物性肝障害の基準を満たす肝機能検査値異常を示した患者は認められなかった（[5.3.5.2.2: P170V04] Table 14.3-47、[5.3.5.2.3: PA33V01] Table 14.3-24）。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

rrPMBCL 患者における「特別な患者集団及び状況下における安全性」は、170試験の成績により評価した。rrPMBCL 患者において、内因性要因として性別（男性、女性）別、外因性要因として地域（米国、米国以外）別の安全性結果から新規の安全性の懸念は認められなかった[2.7.4.4 項]。なお、170試験に参加した患者は全例65歳未満であったため、年齢（65歳未満、65歳以上）別の安全性結果は示していない。

2.5.5.6　その他の安全性

その他の安全性に関する事項（免疫原性、薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、並びに自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害）については[2.7.4.4.3 項]から[2.7.4.4.9 項]に示す。

2.5.5.7　市販後の使用経験

2022年3月3日現在、MK-3475は、米国をはじめとする世界各国において悪性黒色腫、非小細胞肺癌、尿路上皮癌等の様々な効能又は効果で承認されている。販売開始から2022年3月3日までの推定使用患者を販売されたバイアル数を基に算出すると、約[redacted]人年であった。

販売開始から2022年3月3日までに集積された市販後データにおいて、新たな安全性上の懸念や重要な特定されたリスクの傾向に変化はなかった。

2.5.5.8　安全性のまとめ

rrPMBCL 患者での安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルの結果と大きく異ならず、安全性に新たな懸念が生じることはなかった。好中球減少症の発現割合は、MK-3475単独療法の既承認の効能又は効果での臨床試験で認められた発現割合と比較して高かったが、これは、遅発性の好中球減少をしばしば引き起こすリツキシマブと骨髄毒性を有する治療薬を組み合わせた前治療が影響したと考えられる。また、170試験の安全性プロファイルと A33試験の安全性プロファイルは大きく異ならず、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

PMBCL は、NHL のうち組織学的に DLBCL と類縁の病型とされるが、病理組織学的には軽度の線維化を背景として淡明な胞体を有する中型～大型細胞からなり、ホジキンリンパ腫と類似しており鑑別が困難なこともある。PMBCL はまれな疾患であり国内の全悪性リンパ腫のわずか約0.35%と報告されている。PMBCL は、3分の2を超える患者で、前縦隔に巨大な腫瘤を認め、しばしば上大静脈症候群や気道閉塞を伴う。発熱、盗汗、体重減少のような B 症状は約3分の1の患者で認められる。骨髄浸潤は1%～5%程度で認められ、他にも胸水や心嚢液貯留を認め生活の質を低下させる一因となっている[2.5.1.2.2 項]。

2.5.6.1.2　現行の治療

PMBCL に対する標準治療は確立しておらず、造血器腫瘍診療ガイドラインに記載されている R-CHOP 療法を実施した場合でも、必ずしも治癒が得られるわけではない。近年では dose-adjusted EPOCH-R 療法が PMBCL に対して良好な治療成績を示しているが、R-CHOP 療法よりも有害事象の発生率が高い可能性も示唆されている。また、PMBCL 患者の10%～30%は再発又は難治性となることが報告されている。

rrPMBCL の予後は不良であり、2年生存率は15%と報告されている。rrPMBCL に対する標準治療に関するデータは限られており、DLBCL に準じた自家造血幹細胞移植併用大量化学療法以外のエビデンスが存在しない。近年、本邦において CAR-T 療法が DLBCL や PMBCL に対して承認されたものの、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。以上より、PMBCL 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]。

2.5.6.2　ベネフィット

170試験には、自家造血幹細胞移植が無効、あるいは自家造血幹細胞移植が不適格で2種類以上の前治療を受けた rrPMBCL 患者が組み入れられた。患者は MK-3475 200 mg Q3W の投与を PD が認められるまで又は治験薬の投与中止基準のいずれかに該当するまで、最大35コース（約2年間）受けた[2.5.4.1.1 項]。

170試験では、有効性解析対象集団53例の ORR（中央判定）は45.3%（24/53例、95%CI：31.6～59.6）であり、臨床的に意味のある ORR を示した。53例中10例（18.9%）が CR、14例（26.4%）が PR であった。DOR（中央判定）の中央値は未到達（範囲：1.1+～46.9+ヵ月）（95%CI：未到達）であった。データカットオフ時点で、13例（54.2%）は奏効が継続していた。PFS（中央判定）の中央値は5.5ヵ月（95%CI：2.7ヵ月～15.1）であり、24ヵ月及び36ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ36.3%及び34.2%であった。OS の中央値は22.3ヵ月（95%CI：7.3～未到達）であり、24ヵ月及び36ヵ月時点の OS 率はそれぞれ49.1%及び45.3%であった[2.5.4.1.3 項]。

一般に、一次治療が無効又は治療後に再発した PMBCL 患者の予後は不良である。rrPMBCL 患者12例に対して従来の化学療法を行った報告では、ORR は16.7%であった[5.4: 515]。さらに既報によると2年生存率は15%と報告されている[5.4: 07XKVW]。これらの報告と比較すると、170試験の結果から、MK-3475単独療法は、rrPMBCL 患者に対して良好な ORR と OS の延長傾向を示し、得られた奏効は持続的である可能性が示された。

そして170試験及び A33試験の有効性の主要評価項目である ORR（中央判定）は、それぞれ45.3%（24/53例、95%CI：31.6～59.6）及び42.9%（3/7例、95%CI：9.9～81.6）であり、両試験で類似していた。170試験及び A33試験の OS の中央値は、それぞれ22.3ヵ月（95%CI：7.3～未到達）、17.5ヵ月（95%CI：算出不能）であった[2.5.4.1.3 項] [2.5.4.2.3 項]。A33試験の症例数及びフォローアップ期間は限られているものの、日本人患者においても、170試験と同様に良好な ORR 及び生存期間の延長傾向が認められた。

PMBCL 患者において奏効が得られることには、高い臨床的有用性があると考えられる。FDA が発行している「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry」では、ORR を CR と PR を合わせたものと定義し、SD は ORR には含まないとしている

[5.4: 03TNY8]。ORR は薬剤の抗腫瘍活性の直接的な指標となり、単群試験での評価が可能である。ORR で評価される治療効果は承認のための代替エンドポイントとなり、臨床的有用性を表すことができる。さらに単群試験ではOS やPFS などのエンドポイントを適切に評価することはできず、FDA は単群試験で観察された ORR を承認の根拠として認めることができるとしている。

rrDLBCL を対象として行われた CORAL 試験によると、rrDLBCL において奏効が得られることにより腫瘍を縮小させ、随伴症状の改善も期待でき、さらに再発や疾患進行が遅れることで OS の延長も期待できる可能性が示唆されている[5.4: 04H849]。本邦からの報告でも PMBCL において、急速な胸水の貯留に伴い急性循環呼吸不全に陥った患者に対しても、奏効が得られることにより全身状態の改善を認め、長期生存も期待できた[5.4: 516]。さらに前縦隔に存在する腫瘍はしばしば巨大病変であり、肺、胸膜、心膜などの周辺臓器に浸潤することや、縦隔腫瘤に伴う上大静脈症候群や横隔神経麻痺を来すことも知られており、奏効が得られることで、オンコロジックエマージェンシーの回避及び身体機能や生活の質の維持にも繋がることが期待される[5.4: 502]。

さらに国内の PMBCL 患者数は極めて少なく[2.5.1.2.2 項]、特に本試験で対象としている、自家造血幹細胞移植が無効、あるいは自家造血幹細胞移植が不適格で2種類以上の前治療を受けた rrPMBCL 患者に対しては、実薬対照群として設定可能な標準治療も国内では存在しない。そのため、対照群を設定するような臨床試験の実施は現実的に困難であり、170試験及び A33試験の試験デザインは適切であると考えられる。さらに公表された臨床試験に無作為化比較試験はなく、rrPMBCL 患者の予後は不良であり、OS の延長を明確に示した標準的な治療法は確立されていないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考える。そして PMBCL の疫学や治療体系に国内外差はなく、内因性及び外因性民族的要因の国内外差もないことから、A33試験の症例数及びフォローアップ期間は限定的であるものの170試験の結果も踏まえると、日本人 rrPMBCL 患者に対して MK-3475を使用することには臨床的意義があると考える。

2.5.6.3　リスク

170試験及び A33試験の安全性の結果は、それぞれ[2.5.5 項]に詳述した。

170試験において発現割合が20%以上の有害事象は、発熱（16例、30.2%）、好中球減少症（15例、28.3%）及び呼吸困難（11例、20.8%）であった。重篤な AEOSI（肺臓炎）は1例（1.9%）に発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。治験薬投与に関連する死亡は報告されていない。

A33試験において2例以上に発現した有害事象は、好中球減少症及び発熱（各3例、42.9%）、ALT 増加、AST 増加及び下痢（各2例、28.6%）であった。重篤な AEOSI（副腎機能不全）は1例（14.3%）に発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判定された。治験薬投与に関連する死亡は報告されていない。

rrPMBCL 患者での安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルの結果と大きく異ならず、安全性に新たな懸念が生じることはなかった。好中球減少症の発現割合は、既承認の効能又は効果での発現割合と比較して高かったが、これは、遅発性の好中球減少症をしばしば引き起こすリツキシマブと骨髄毒性を有する治療薬を組み合わせた前治療が影響したと考えられる。また、170試験の安全性プロファイルと A33試験の安全性プロファイルは大きく異ならず、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。

以上より、MK-3475の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、MK-3475と関連のある新規の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、MK-3475の単独投与は海外及び国内の rrPMBCL 患者に対し、臨床的に許容可能な安全性プロファイルを有することが確認された。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

重篤かつアンメット・メディカル・ニーズの高い rrPMBCL 患者に対し、MK-3475は、170試験において臨床的に意味のある ORR（中央判定）（45.3%）を示した。また、A33試験において日本人 rrPMBCL 患者に対しても、170試験と同様の ORR（中央判定）（42.9%）を示した。rrPMBCL 患者に対する MK-3475単独療法の忍容性は良好で、rrPMBCL 患者での安全性プロファイルは、これまでに得られている MK-3475の安全性プロファイルの結果と大きく異ならず、MK-3475と関連のある新規の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、170試験の安全性プロファイルと A33試験の安全性プロファイルは大きく異ならず、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。

MK-3475は、米国では170試験の結果に基づき、2種類以上の前治療後に再発した PMBCL に対して2018年6月に迅速承認、2020年10月に正式承認されている。rrPMBCL の患者数は著しく限定されるため、rrPMBCL 患者を対象とした試験は非盲検、単群の試験で実施されたが、170試験において海外での有効性が確認され、A33試験において日本人でも同様の傾向を示した。

これらのことから MK-3475のベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられ、本剤の rrPMBCL に対する医療上の有用性は極めて高いと判断した。MK-3475の単独投与は rrPMBCL 患者に対し新たな治療選択肢を提供することが可能と考える。

2.5.7　参考文献

参考文献は、[1.12 項]の「5.4参考文献」に示した。