

免疫チェックポイント阻害剤 Pembrolizumabの臨床開発における バイオマーカーの現状と課題

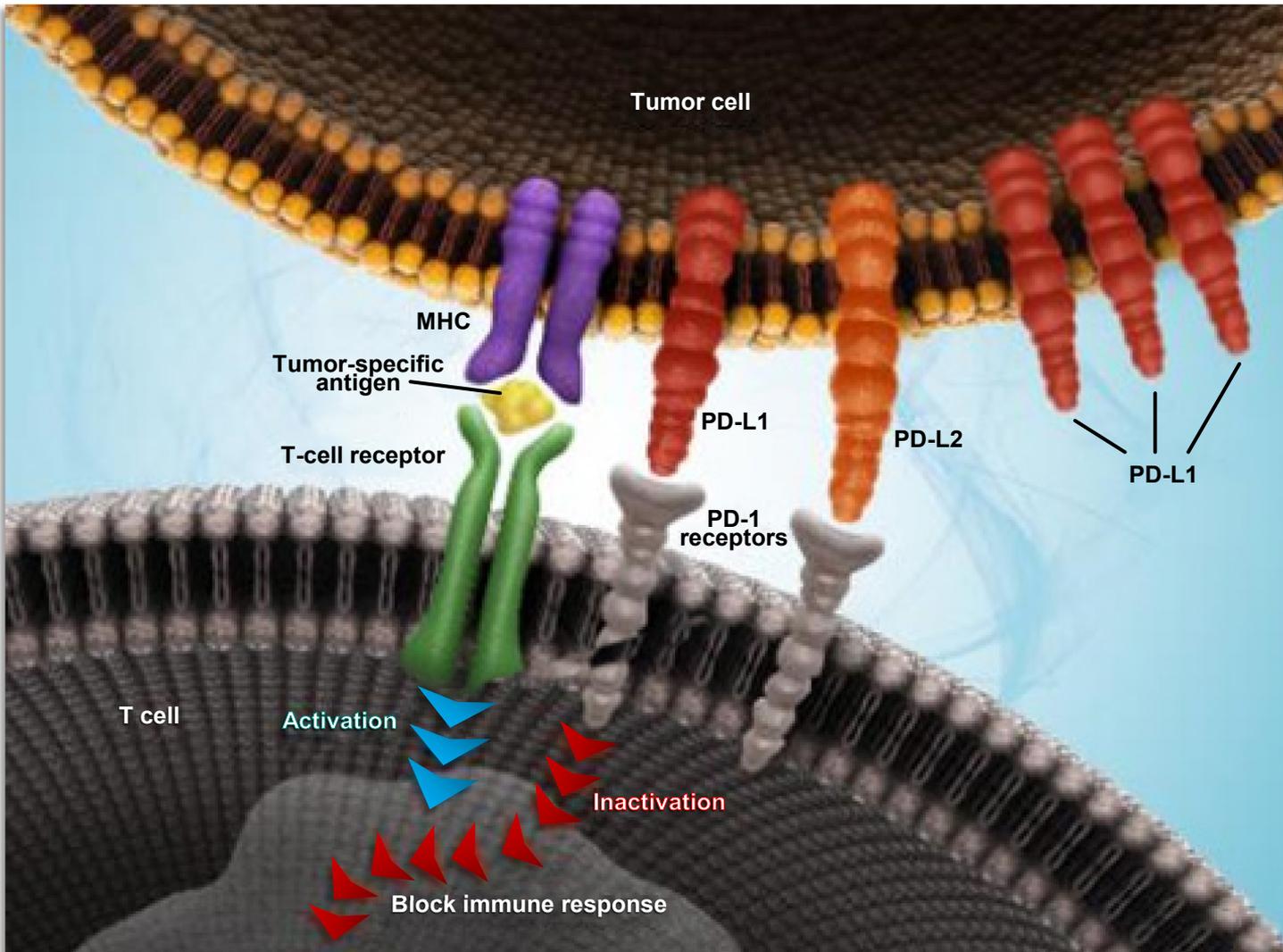
嶋本 隆司

MSD K.K. Oncology Science Unit

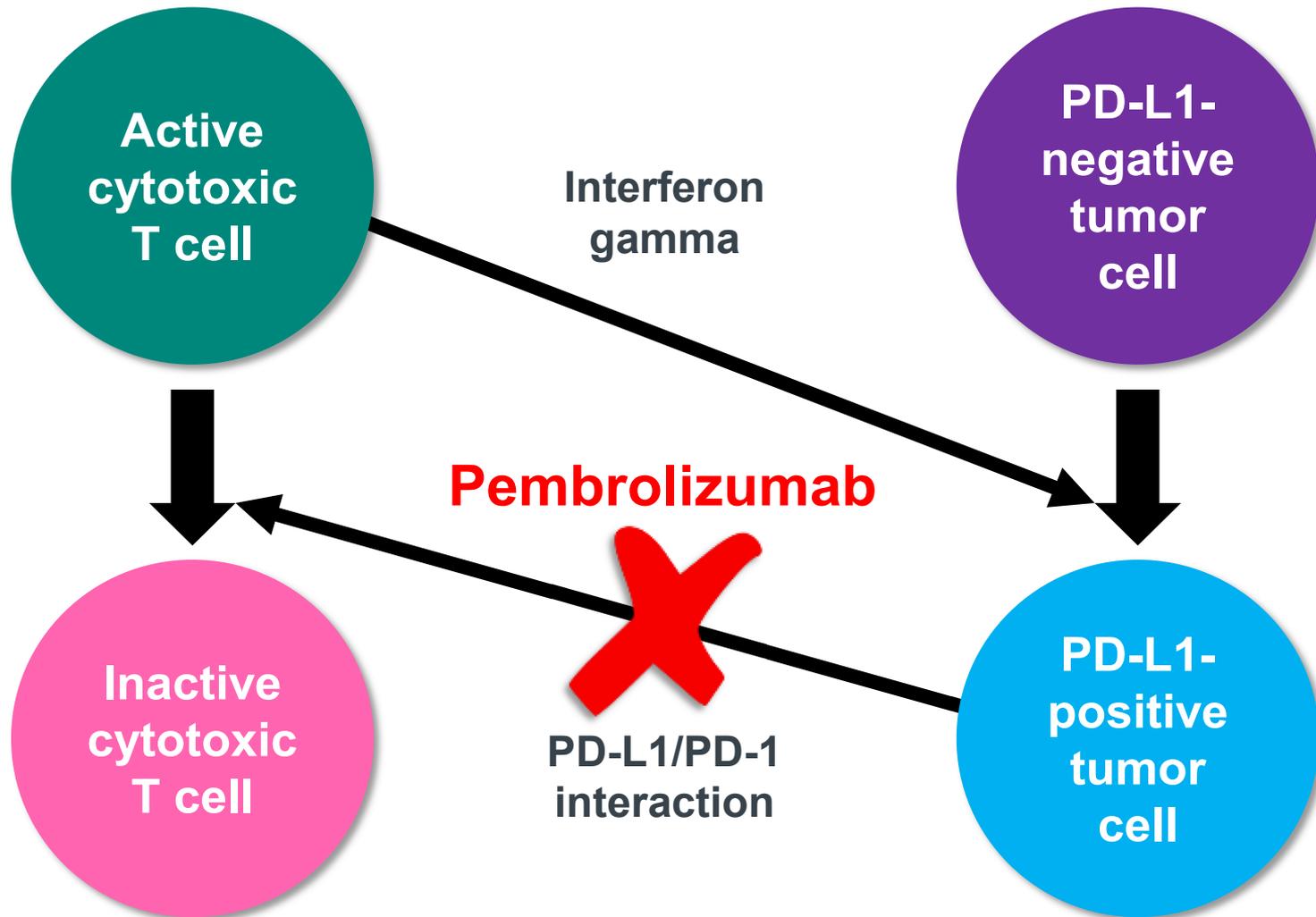
第21回 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

2016年6月25日

PD-L1 and PD-L2 Downregulate Effector (Cytotoxic and Natural Killer) T-Cell Function



PD-L1 Expression on Tumor Cells Is Part of a Negative Feedback Loop That Attenuates Immune Response



そもそもなぜバイオマーカーによる開発を行うのか？

- 医薬品開発の困難な現状
 - 医薬品開発の成功確率の低下
 - 開発コストの高額化
 - 高額な薬価に見合った、よりrobustなefficacyが求められる傾向（日本においてもHTAの議論）
- バイオマーカーによる開発により
 - 少数例での承認の可能性（場合によってはsingle armでの承認）
 - 開発timelineの短縮
 - 開発コストの軽減
 - Right drug for right patient (個別化医療の推進)

多くのChallenge-1

- 開発戦略の観点
 - 治療薬開発メーカーと診断薬開発メーカーの考え方の相違（Risk takeに対する考え方、開発方法の相違、承認システムの違い）
 - 共同開発の際の資金の問題
 - Business Developmentの重要性
- Operation Feasibilityの観点
 - がん腫による違い、細胞や組織による違い
 - 追加生検必須の場合のfeasibility（組織採取の困難さ）
 - アーカイブを許容する場合のvalidation
 - Internal Assay（各施設ごと）か Central Assay（Central Labo）か
 - 施設間格差
 - Screening Failureの高さ（SCRUM Japanとのcollaboration）

多くのChallenge-2

- Regulatory Pathwayの観点
 - Companion DiagnosticsかComplementary Diagnosticsか（USのケース、日本では現状CoDxのみ）
 - 診断薬の精度管理 / 臨床性能試験
 - 適応症に“〇〇陽性”とつした場合のアクセス制限の問題
 - 治療薬の承認より早いtimingでの承認の必要性
- Marketingの観点
 - 個別化医療 vs マーケットサイズ
 - 複数ファーマが競合的に開発しているケース（棲み分け戦略？ Direct Competition？ バイオマーカー戦略が差別化？）
 - 複数の診断薬（標準化の問題）
- Future Biomarker Analysisの観点
 - どこまで探索的なアッセイを組み込むか（Commercializationの可能性）？
 - Bankingしておき、将来に備える？



Published on *Merck Newsroom Home* (<http://www.mercknewsroom.com>) on 6/16/16 6:45 am EDT

Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) Demonstrates Superior Progression-Free and Overall Survival Compared to Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Release Date:

Thursday, June 16, 2016 6:45 am EDT

Dateline City:

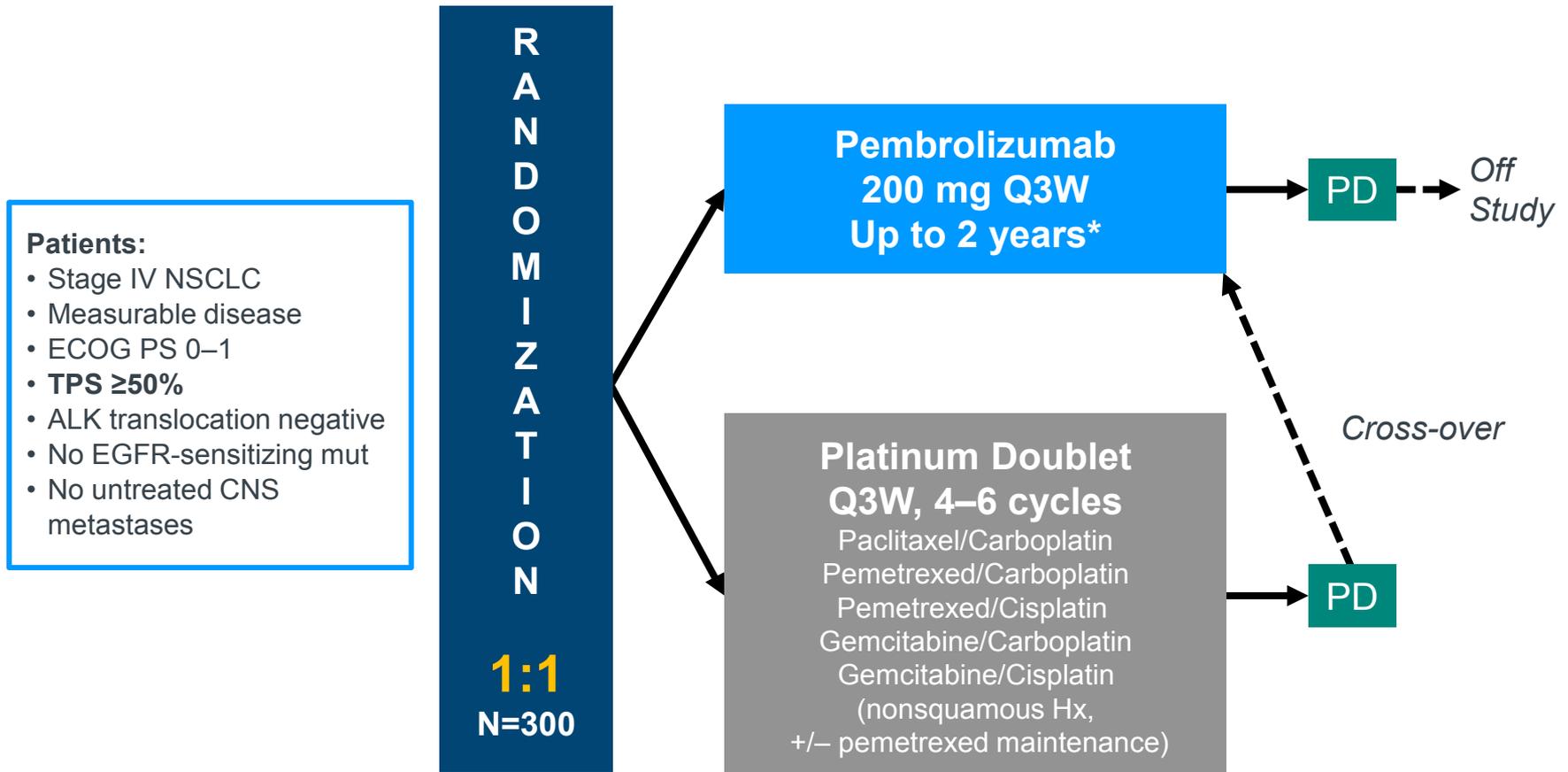
KENILWORTH, N.J.

KEYNOTE-024 Studied Patients Whose Tumors Expressed High Levels of PD-L1

KENILWORTH, N.J.--(BUSINESS WIRE)--Merck (NYSE:MRK), known as MSD outside the United States and Canada, today announced that the KEYNOTE-024 trial investigating the use of KEYTRUDA® (pembrolizumab), in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors expressed high levels of PD-L1 (tumor proportion score of 50 percent or more), met its primary endpoint. In this trial, KEYTRUDA was superior compared to chemotherapy for both the primary endpoint of progression-free survival (PFS), and the secondary endpoint of overall survival (OS). Based on these results, an independent Data Monitoring Committee (DMC) has recommended that the trial be stopped, and that patients receiving chemotherapy in KEYNOTE-024 be offered the opportunity to receive KEYTRUDA.



KN024: Phase III Study Comparing Pembrolizumab vs Platinum-Based Doublet in First Line, TPS ≥50% Stage IV NSCLC



Primary Endpoint: PFS

Secondary Endpoints: OS, ORR



* Positive defined as ≥50% tumor PD-L1 expression determined centrally.

