

様式第 5 号

先進医療の内容(概要)

先進医療の名称:KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法
適応症:悪性黒色腫 (KIT 遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例)
内容: (先進性) 進行期悪性黒色腫に対する治療は、2014 年以降の相次ぐ新薬承認により大きく改善されてきている。現在国内では抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体に加えて BRAF 遺伝子変異症例に対しては BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬が保険適応を取得している。しかし、BRAF 遺伝子変異が検出される患者の割合は、日本人患者の 27%ほどであり、大半の患者にこの薬剤は適応とならない現状がある。これまでに、露光部や掌蹠・爪および粘膜原発の悪性黒色腫は、非露光部原発型に比べて高率に KIT 変異を認めることが示されている。また、多くの症例において KIT 変異は BRAF や NRAS などの他の変異と重複しないため、KIT は治療標的として期待されてきた。KIT 変異例における KIT 阻害薬療法の海外臨床試験では、既に複数の第Ⅱ相試験までのデータがあり、奏効率は 16～26%と報告され、米国においては NCCN ガイドラインにおいて二次治療として記載され、イマチニブがオフラベルで使用可能となっている。このため、新規の検証的試験は計画されていない。日本においては海外の状況に加え、日本における悪性黒色腫は希少がんに該当することから企業主導の国内での開発は行われにくい現状があり、そのため医師主導での臨床試験が必要な疾患・治療薬である。イマチニブは、単剤での治療効果は限られているが、近年、免疫チェックポイント阻害薬併用による相乗効果を示す前臨床データが集積され、併用療法が KIT 遺伝子変異症例に対する治療戦略として期待されている。日本人の悪性黒色腫は欧米人に比して掌蹠・爪原発型、粘膜型が多いこと、また、既述のごとく BRAF 変異を有さない進行期症例においては抗 PD-1 抗体、抗 CTLA4 抗体療法不応例の治療選択肢が限られることを勘案すると、本治療は先進性がある治療である。本試験で有効性が確認されれば、承認申請を目指した医師主導治験につながると考える。 (概要) KIT 遺伝子変異を有する進行期悪性黒色腫患者のうち、既存治療に抵抗性を示す患者に対して KIT 阻害薬 (イマチニブ)、抗 PD-1 抗体 (ペムブロリズマブ) を併用した治療を行い、ペムブロリズマブ投与量を固定した際のイマチニブ の用量を検討し、推奨用量を決定する(第Ⅰ相試験)。さらに、推奨用量の併用療法の症例集積を継続し、その有効性と安全性を検討する(第Ⅱ相試験)。22 例を対象とした単群・オープン試験である。なお、無効でない症例に関しては継続投与を許容する。 (先進医療にかかる費用) 本技術に係る総費用は 6 サイクルあたり 9,252,386 円である。先進医療にかかる費用は 9,198,594 円で全額企業負担のため、患者負担額は 16,138 円である。

様式第 3 号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法					
2 - 1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用の該当 (注2)
②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品					
(未承認又は適応外のものから記載すること。)					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の該当 (注2)
イマチニブ®(イマチニブ)	大原薬品工業株式会社	100mg	22600AMX01063000	慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	適応外
キイトルーダ®(ペムブロリズマブ)	MSD 株式会社	100mg	22800AMX00696000	悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪し	適応内

				た進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）	
--	--	--	--	---	--

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
イマチニブ	悪性黒色腫への使用のための適応拡大申請はなされていない。

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

イマチニブ

第Ⅰ相試験

Level1：200mg/day を2サイクル（1サイクル＝21日間）投与

Level2：400mg/day を2サイクル（1サイクル＝21日間）投与

第Ⅱ相試験

Level1 推奨用量の場合：200mg/day を4サイクル（1サイクル＝21日間）投与

Level2 推奨用量の場合：400mg/day を4サイクル（1サイクル＝21日間）投与

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2－2．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

イマチニブ：適応外（他の疾患に対しては承認されている）

但し、NCCN ガイドラインでは進行期悪性黒色腫の 2 次治療以降の選択肢として推奨され実診療で使用されている

ペムブロリズマブ：適応内

欧州での薬事承認の状況

イマチニブ：適応外（他の疾患に対しては承認されている）

ペムブロリズマブ：適応内