

## 先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B101）

評価委員 主担当：真田  
副担当：柴田 副担当：佐藤 技術専門委員：－

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
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>遠隔リンパ節転移や遠隔臓器転移を有するIV期悪性黒色腫は、5年生存率が10%と予後不良な疾患である。一方で、日本人悪性黒色腫に多いacral型やmucosal型においてはKIT遺伝子変異の割合が比較的多いとされており、治療標的と考えられてきたが、本邦ではKIT阻害剤（イマチニブ）が保険診療で使用可能となっていない。また、イマチニブは単剤での治療効果が限られているが、近年、免疫チェックポイント阻害剤の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遺伝子変異を有する悪性黒色腫症例に対する新たな治療戦略として期待されている。</p> <p>本先進医療では、KIT遺伝子変異を有する進行期悪性黒色腫症例のうち、既存治療に抵抗性を示すものに対して、イマチニブおよび抗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）、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。</p> <p>○主要評価項目：①第I相：各用量群での用量制限毒性の発現割合、②第II相：推奨用量での奏効率</p> <p>○副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、最良総合効果、有害事象の種類、頻度及び重症度</p> <p>○予定試験期間：～2025年10月（登録期間は～2022年10月）</p> <p>○予定症例数：目標評価対象症例として22例（第I相：3-6例/Level※、第II相：16例）</p> <p>※推奨用量で投与された第I相部分の症例は第II相部分の解析対象に加える。</p>

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>計画書中の症例組み入れダイアグラムやその実数等を含む不明瞭な規程や定義の明確化、希少疾患であることによる多施設研究への展開如何等の照会事項に対し、対応方針の表明を含め、全て妥当に対応されたと考える。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>説明文書には、本研究で確かめる対象である腫瘍の縮小効果が利益として書かれていたが、2剤を併用したデータがないこと、縮小効果は可能性であること、が記載された。相談体制については適切に記載されている。補償は、健康被害のうち、本試験に起因するものもしくは因果関係が否定できないもので、かつ未知のものに限定されている（これ以外のものは保険診療による対応）が、本研究においては抗がん剤の副作用や腫瘍の増大など、当然に発生しうるものが含まれるため、許容されるものとする。</p>		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>先行事例がなく、現時点ではあくまで臨床試験として実施されるべき治療であること（「先進医療」という名称により標準治療以上の効果が確定したものであるとの誤認がなされないようにするべきこと）について注意が必要と考える。ただし、第Ⅱ相部分で早期無効中止の判断をするデザインが選択されていることも含め、臨床試験計画については適切なものと判断した。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	目標評価対象症例として 22例（第Ⅰ相：3-6例 /Level、第Ⅱ相：16例）	予定試験期間	予定試験期間：2025年10月まで（登録期間は2022年10月まで）	
実施条件：				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
<p>本技術はⅠ/Ⅱ相の臨床研究だが、事前評価にて挙げられた、先行研究がない状態で実施されることに伴うより慎重な対応や、計画書中の不明瞭な規程・定義の明確化等を含めた照会事項に対し、全て妥当に対応されと考え「適」と判断した。</p>				

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：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

2019年11月29日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科学教室・船越 建

1. 説明文書 8 ページの「利益」ですが、がんの縮小効果を確かめることはまさにこの研究で確かめることですので、利益として書くのは適切でないと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。縮小効果を得られるかどうかについては不明ですので、その旨を記載しました。

2. 説明文書の 11-12 ページ、補償のところですが、計画書によると、臨床研究保険の対象になるならないとを問わず保険診療で適切な診断と処置を行うとあります。説明文書でも、(補償の対象とならない場合であっても) このような対応がとられることを記載する必要がないか、ご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。保険診療で適切な診断と処置を行うことについては、「4 研究対象者にもたらされる利益および不利益」の(10 ページ)【副作用が生じた場合の対応】に「もしもこの臨床試験に参加している間に、あなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、副作用に対する適切で十分な治療が保険診療として受けられます。」と記載しておりますが、補償のところには文末に「・・・、補償の対象となりません」と記載しており、この書き方は患者さんの不安要素になり得ますし、十分な記載とは言えませんので、ご指摘に沿って追記いたします。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：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

2019 年 12 月 16 日

所属・氏名：慶応義塾大学病院・船越 建

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本研究の症例選択基準には、根治不能「または」遠隔転移がある、と記載されていますが、一方で本研究の目的とも解される「期待される適応症」には「転移巣の縮小」と記載されています。進行性の悪性黒色腫が対象ですので、転移巣は必発と考えることもできますが、あくまで定義上は根治不能で転移巣がない、あるいは可視化できない症例も対象にはなると思いますので、評価を転移巣のみに限定する表現では当てはまらない症例が生じる可能性があります。この点、関連各箇所を含めて適切に齟齬を修正した表現にして下さい。

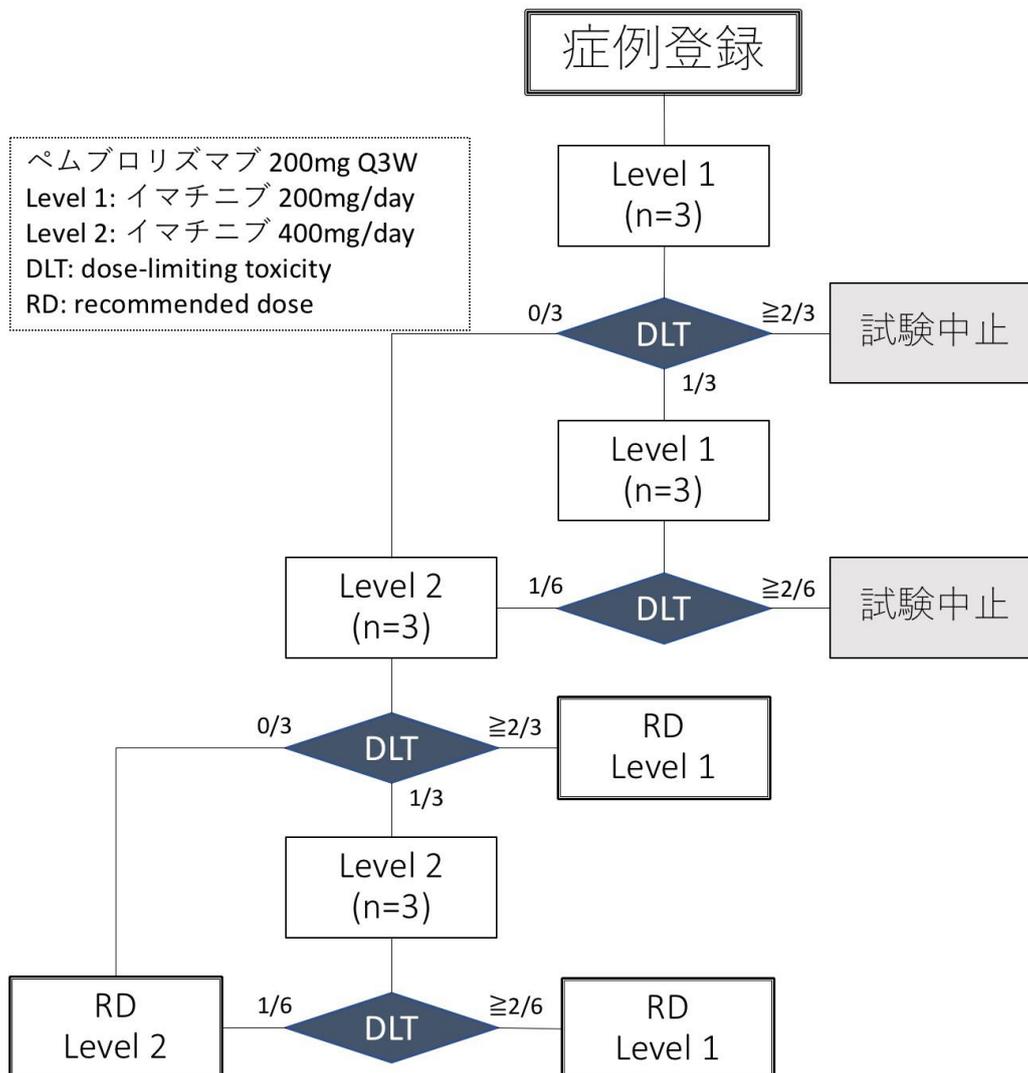
### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘頂いたように、「転移巣の縮小」という記載が不適切でした。先進医療実施届出書の該当する箇所を「腫瘍の縮小」に訂正いたします。本治療の対象には、根治不能で転移巣がない患者さんも、適格・除外基準を満たせば含まれます。

2. 第 I 相レベル 1 とレベル 2 を説明するフローチャートの下部説明文の記載において、同じ矢印が使用されている為に、各記載が「3 例中」の表現なのか「6 例中」の表現なのか、判別しがたい部分があります。誤解を招かない表現方法としてください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。文章自体は誤りではないものの、分かりにくい表現になっていると認識致しました。新規に第 I 相レベル 1 とレベル 2 を説明する図（次頁）を作成し、研究実施計画書の該当箇所に挿入致しました。



3. 「症例数設定の根拠」の記載において「悪性黒色腫の新規発症率は10万人あたり1.12人/年と低く、遠隔転移症例9%前後、すなわち120人/年程度とするデータがある。」と、「一方で、ニボルマブ発売から3年での使用実績が2,000例であり、発売時に多くの患者に用いられたことを加味しても、500例/年程度の進行期症例がいるものと考えられる。」との記載で予測値が互いに大きく乖離している為、それに続く「KIT変異症例の割合が5%ほどと仮定すると、対象症例は25人/年程度と推定される。」という推定に妥当性があるのか、懸念があります。仮に前者に基づく計算では、3年間でも全国で最大18名しか対象症例が発生しません。先行試験においてがん拠点病院からの患者紹介が多数あったとしても、症例を確保するために早急に全国的多施設研究に展開が必要なのではないでしょうか？方針についてご説明下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。前者の「悪性黒色腫の新規発症率は10万人あたり1.12人/年と低く、遠隔転移症例9%前後、すなわち120人/年程度とするデータがある。」に基づく計算を頂いておりますが、この文献2は、WHOが2001年に公表したデータより引用した罹病率(1.12人/10万人)と皮膚悪性腫瘍学会が2009年に公表した遠隔転移症例9%前後を示したものになります。悪性黒色腫は希少ながんであり、参照可能なデータが少ないため、転移症例の正確な実数については不明です。しかしながら、2014年のニボルマブ発売に伴い、2,000例/3年の使用実績があることから考えますと、文献2に基づく試算は正確ではないと考えております。また、2017年2月にキイトルーダが発売されておりますので、ニボルマブの使用実績のみでは推し量ることができません。

また、症例数の確保のため、全国的多施設研究に展開することについてです。第Ⅰ相については単施設で実施する計画でおります。第Ⅰ相試験の進捗によっては、第Ⅱ相においては被験者登録の加速化を考慮し、多施設に展開する方針でおります。具体的には中京医療圏、関西医療圏、九州医療圏より1施設ずつ追加することを計画しております。

4. 必要症例数22例の算出経緯がわかりにくい記載となっております。本来的には第Ⅰ相レベル1で最大6例、第Ⅰ相レベル2で最大6例、第Ⅱ相推奨レベルでさらに(第Ⅰ相推奨レベルの投与症例を含めて)16例まで集積する為「22例」という計算となっておりますと理解しましたが、おそらく誤解を生む元となっているのが第Ⅱ相を説明するフローチャートの下部説明文に、「(第Ⅰ相推奨用量投与例含む)7例中」あるいは「(Stage1の7例とあわせた)16例を登録」など、「7例」という記載がある為と思われます。事務局経由で入手した追加説明図から、「登録は最大16例」で2例の脱落を考慮し、実際の解析対象は14例と見込んでいるとの趣旨と理解しました。

「実際に必要な解析対象数」と「実際に組み入れる最大症例数」の記載を混同して記載していることは好ましくなく、脱落が必ず2例で収まるとの保証もないため、「14例の有効解析対象を確保するまで登録を続ける」趣旨か、「16例を確保しそこから脱落した症例を除いて解析する」趣旨か、いずれかに統一した記載として頂いたほうが良いと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。14例の有効解析対象を確保するまで登録を続ける趣旨です。

「実際に必要な解析対象数」と「実際に組み入れる最大症例数」のいずれを「必要症例数」として記載するべきなのかによりますが、後者である前提で22例と記載しております。前者である前提で仮に必要症例数に20例と記載しますと、脱落した症例により21例目の登録を行うことは、手続き上容易ではないと考えております。もしも、2例を超える脱落があった場合には、「必要症例数」追加のための修正申請を行うことを想定しております。

なお、CRB初回申請の際には、当該箇所「実際に必要な解析対象数」を記載しております

したが、審査の過程でⅠ相、Ⅱ相を通じた予定症例数 22 例に対する記載変更を行うよう指摘があり、「実際に組み入れる最大症例数」に記載変更しております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名：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

2019 年 12 月 24 日

所属・氏名：慶應義塾大学病院・船越 建

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. ロードマップ上に、「ガイドライン記載：(有)→概要：NCCN2019ver. 2 に 2 次治療として記載」との記載がなされているが、これは今般申請されている併用療法ではなくイマチニブ単剤療法に関する記載であることを明示すること。

なお、先進医療実施届出書・試験実施計画書にイマチニブについて NCCN ガイドライン 2.2019 に言及がある旨の記載があるが、本申請において重要な位置づけの情報であるため正式名称を記載すること。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘頂いたように、ロードマップに記載した内容はイマチニブ単剤療法に関する記載であるため、「イマチニブ単剤療法に関して、」と追記致しました。また、NCCN ガイドラインの正式名称を記載することをご指摘頂きました。それぞれの文書において初出の箇所、先進医療実施届出書の p.6・試験実施計画書 p.14 の双方に「全米総合癌センターネットワーク(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)ガイドラインの悪性黒色腫 2.2019 版」と正式名称を記載しました。

2. 先進医療実施届出書 p13 に患者の個人識別情報の管理について記載されているが、試験実施計画書の記載と乖離が見られる。統一が必要。

また、そもそも試験実施計画書「被験者の登録及び症例報告書における被験者の管理は研究責任者医師が匿名化を行なう」とあるが、研究分担医師が登録する際に逐一研究責任医師が匿名化を行うという手順が取られるという理解で良いか確認したい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。先進医療実施届出書 p13 の記載と試験実施計画書 5.6 個人情報取り扱いと匿名化の方法の記載を統一するようというご指摘を受けまして、先進医療実施届出書の記載を変更致しました。また、匿名化の管理については、研究責任医師が実施するため、記載変更しました。

以上

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生      技術委員： \_\_\_\_\_

先進技術としての適格性

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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">             本試験の結果だけで直ちに保険収載につながるものではないが、今後本療法の臨床的な検証を進めるためにも必要な研究と考える。           </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本試験の結果だけで直ちに保険収載につながるものではないが、予後不良な疾患に対する新しい治療として、さらに臨床的に検討を進めるために必要な重要な知見をもたらすことが期待される。

## 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療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。

# 概要図

## 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

### 対象症例

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)

### 化学療法

第I相試験

第II相試験

20歳以上の標準療法抵抗性の  
KIT変異陽性悪性黒色腫

20歳以上の標準療法抵抗性の  
KIT変異陽性悪性黒色腫

	Level 1	Level 2
イマチニブ	200 mg/day 1-42 day	400 mg/day 1-42 day
ペムブロリズマブ	200 mg/body 1, 22 day	200 mg/body 1, 22 day

イマチニブ、ペムブロリズマブ（第I相試験での推奨用量）  
症例数数:n=14（第I相推奨用量投与例含む）  
4 サイクル（1 サイクル = 21日間）で効果判定

進行または安全性などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する（最長2年間）

21 日間を 1 サイクルとし、2 サイクル後までのDLTの発現の有無によりRDを決定する  
進行または安全などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する（最長2年間）

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).

- ・試験期間 先進医療承認から5.5年
- ・予定症例数 22例(第I相6-12例、第II相16例:但し第I相の推奨用量での治療例を含む)
- ・参加施設 慶應義塾大学のみ
- ・主要評価項目  
各用量群の用量制限毒性(DLT)発現割合(第I相部分), 推奨用量(RD)での奏効率(第II相部分)
- ・副次的評価項目  
無増悪生存期間, 全生存期間, 最良総合効果, 有害事象の種類、頻度及び重症度(CTCAEver. 5.0)

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：イマチニブ（製品名：イマチニブ錠「オーハラ」），ペムブロリズマブ（製品名：キイトルーダ）

先進医療での適応疾患：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）

## 先進医療B

試験名：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、抗PD-1抗体併用療法の第I/II相臨床試験  
試験デザイン：単群、オープンラベル試験  
期間：承認日より5.5年間  
被験者数：22例（第I相6-12例、第II相16例：但し第I相の推奨用量での治療例を含む）  
主要評価項目：各用量群での用量制限毒性発現割合、推奨用量での奏効率  
副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、最良総合効果、有害事象の種類、頻度及び重症度（CTCAE ver. 5.0）

医療上の必要性の高い  
未承認薬・適応外薬  
検討会議

公知申請に至らなければ

公知申請  
検討

学会要望

## 治験

試験名：抗PD-1抗体未使用例を対象としたKIT阻害薬、抗PD-1抗体併用療法の第II相臨床試験  
試験デザイン：  
単群、オープンラベル試験

薬事承認  
申請

当該先進医療における

選択基準：KIT遺伝子変異がある悪性黒色腫患者、など

除外基準：免疫抑制状態の患者、など

予想される有害事象：血球減少、嘔気、下痢、浮腫など

## 欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無） ガイドライン記載：（有）

→概要：イマチニブ単剤療法に関して、NCCN2019ver.2に2次治療として記載

臨床試験（有）

→概要：Pembrolizumab and imatinib in patients with locally advanced metastatic melanoma with c-KIT mutation/amplification

(NCT02812693)：2017/11 試験中止（被験者集まらず）

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

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）

効能・効果：上記疾患に対し、腫瘍の縮小効果が期待される

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準：

- 1) 同意取得時に 20 歳以上
- 2) 病理組織学的に悪性黒色腫であることが証明されている
- 3) 根治的切除不能または遠隔転移を有し、腫瘍の KIT 遺伝子変異※がある  
※CLIA 認証及び CAP 認定などの国際規格等により認定を受けた臨床検査機関（以下、認定検査機関）で次世代シーケンシングによるゲノム検査が実施されており、KIT 遺伝子の pathogenic mutation あるいは gain-of-function mutation が検出されている患者。転移巣かつ直近の検体で実施することが望ましいが、検体採取ができない場合などを考慮し、原発巣での検査であっても許容される。Pathogenic、gain of function の判定は、ClinVar 等のグローバルデータベースや SnpEff のような蛋白機能予測ツールによる判定に基づく。最終的にはエキスパートパネルにて判定される。
- 4) 免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬等の既存の治療に抵抗性である
- 5) 前治療として KIT 阻害薬の治療が行われていない
- 6) 前治療の効果や有害事象の影響が持ち越されておらず、かつ、前治療から試験薬開始時まで 21 日以上のウォッシュアウト期間がある
- 7) 本試験への登録前 14 日以内の臨床的所見、画像診断において、RECIST ガイドライン 1.1 版に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者（測定可能病変に対する放射線療法を受けた患者は、放射線療法施行後の臨床的所見又は画像診断において進行が確認された患者）
- 8) 同意取得時に ECOG の Performance Status: PS が 0~1 の患者
- 9) 同意取得時に 90 日以上生存が見込まれる患者
- 10) 脳転移がない。あるいは脳転移を有する場合も下記の条件を満たせば許容される。
  - a) 脳転移治療後 28 日以上経過しており、磁気共鳴イメージング（MRI）で進行が認められない
  - b) 治療されていないが無症候性である
- 11) 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）の場合、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 120 日間の避妊に同意した患者。また、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 120 日間授乳しないことに同意した患者  
男性の場合、同意取得後から試験薬最終投与後少なくとも 120 日間の避妊に同意した患者
- 12) 登録前 14 日以内に実施した最新の臨床検査が下記の基準を満たす患者。ただし、検査日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF 製剤)の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする。
  - 白血球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上かつ好中球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上
  - 血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上
  - ヘモグロビンが 9.0g/dl 以上
  - AST (GOT)及び ALT(GPT)が 150 IU/L 以下
  - 総ビリルビンが 2.0mg/dl 以下
  - クレアチニンが 1.5mg/dl 以下
- 13) 説明文書に記載された内容を理解する能力を有し、書面により本人から同意の意思が確認できたもの

**【除外基準】**

1) HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者

HBs 抗原検査が陰性の場合、HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者

2) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性の患者

3) 進行中または活動性感染症、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、心臓不整脈、間質性肺炎または試験要件の遵守を制限する精神疾患/社会状況のある患者

4) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のある患者

5) 経口製剤の消化吸収を妨げる消化管状態である患者

6) CYP3A4 活性を阻害する薬剤又は CYP3A4 によって代謝される薬剤を内服中で継続を必要とする患者

7) 重複がんを有する患者(完全切除された基底細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、あるいは同意取得前 3 年以上再発が認められない他のがんを有する患者は登録可能とする)

8) 過去 2 年以内に全身性の治療を要した活動性の自己免疫疾患を有する患者

9) 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者

10) 慢性的な全身ステロイド療法を受けている患者。ただし、補充療法 (チロキシン、インスリンまたは副腎不全もしくは下垂体不全に対する生理的用量のコルチコステロイド補充療法など) は、この全身性の治療とみなさない。

11) 妊娠中、授乳中の患者。

12) その他、研究責任医師等が本試験の対象として不適切と判断した患者

選定方法：上記適格基準を満たし、除外基準にあたらない患者のうち、同意が得られた患者に対し、以下の検査を施行。

**【生理機能検査など】** 心電図/胸部 X 線所見

**【その他】** 抗癌剤使用の際の一般的な臨床検査

**【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）**

7-1. 有効性及び安全性の評価

安全性に関しては有害事象の種類、頻度および重症度（CTCAE 4.0）を評価し、推奨用量を決定する。有効性に関しては、主要評価項目として4サイクル後（1サイクル3週間）のRECIST 1.1の評価による奏効率を、副次的評価項目として無増悪生存期間、全生存期間を評価する。

**【先進医療の継続の可否の判定】**

第Ⅰ相 Level2 部分へ進む前に、第Ⅰ相 Level1 の安全性評価結果と効果安全性評価委員会の意見を踏まえて、厚生労働省（先進医療技術審査部会）へ報告する。

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

登録期間 告示日より 2022 年 10 月 31 日、総研究期間 告示日より 2025 年 10 月 31 日

予定症例数：22 例

第 I 相試験 3-6 例/Level<sup>※</sup>

第 II 相試験 16 例

※推奨用量で投与された第 I 相部分の症例は第 II 相部分の解析対象に加える。

【症例数設定の根拠】

悪性黒色腫の新規発症率は 10 万人あたり 1.12 人/年と低く、遠隔転移症例は 9%前後、すなわち 120 人/年程度とするデータがある。一方で、ニボルマブ発売から 3 年での使用実績が 2,000 例であり、発売時に多くの患者に用いられたことを加味しても、500 例/年程度の進行期症例がいるものと考えられる。KIT 変異症例の割合が 5%ほどと仮定すると、対象症例は 25 人/年程度と推定される。そのため、本試験期間内に 22 例の実施は、実現可能な範囲で最大数であり、臨床試験の実施可能性の観点から妥当であると考ええる。なお、皮膚癌に対する先行試験においては国立がんセンターをはじめとしたがん拠点病院からの患者紹介も多数あり、予定登録期間内における予定登録数は集積可能と考える。

次に、統計学的な根拠を示す。閾値奏効率については、本試験の対象となる集団は既存治療の不应例であり、この段階で比較対照となるのはプラセボ群と想定して 5%と設定した。期待値奏効率は、海外 II 相試験のイマチニブ 単剤療法の奏効率が 20%程度であることより、これに抗 PD-1 抗体 の上乘せ効果を期待して 30%と設定した。有意水準片側 5%の検定において検出力が 80%を超える最小の症例数は 14 例であり、第 I 相試験の症例数とあわせると最大 20 例が必要評価対象例数となる。脱落例を想定して、組み入れ目標症例数を 22 例と設定した。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

・本治療計画は多施設、オープンラベル、シングルアーム、第 I/II 相臨床試験である。

・**第 I 相試験**におけるペムブロリズマブの投与量は固定 (200 mg/body, 3 週間毎, 静脈内投与) し、イマチニブ (経口投与) を以下に示す用量の 3+3 試験デザインに基づいて試験を進める。

第 I 相試験

20歳以上の標準療法抵抗性の  
KIT変異陽性悪性黒色腫



	Level 1	Level 2
イマチニブ	200 mg/day 1-42 day	400 mg/day 1-42 day
ペムブロリズマブ	200 mg/body 1, 22 day	200 mg/body 1, 22 day

21 日間を 1 サイクルとし、2 サイクル後までの DLT の発現の有無により RD を決定する  
進行または安全などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する (最長 2 年間)

**Level 1 : イマチニブ 200 mg/day (day at 1-21), ペムブロリズマブ 200 mg/body (day at 1)**

3 例登録し、2 サイクルが終了した時点、すなわち治療開始 5 週間後までの有害事象を評価

⇒ 3 例全例で用量制限毒性 (dose limiting toxicity; DLT<sup>1</sup>) が認められない → Level 2 へ進む

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録 ⇒ 6 例中 1 例で DLT → Level 2 へ進む

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → 試験中止

⇒ 2 例で DLT が出現 → 試験中止

なお、Level 2 への移行の可否の評価を効果安全性評価委員会にて判断する

**Level 2 : イマチニブ 400 mg/day (day at 1-21), ペムブロリズマブ 200 mg/body (day at 1)**

3 例登録し、2 サイクルが終了した時点までの有害事象を評価

⇒ 3 例全例で DLT が認められない → Level 2 を推奨用量とする

⇒ 1 例で DLT が出現 → 3 例を追加登録 ⇒ 6 例中 1 例で DLT → Level 2 を推奨用量とする

⇒ 6 例中 2 例以上で DLT → Level 1 を推奨用量とする

⇒ 2 例で DLT が出現 → Level 1 を推奨用量とする

なお、推奨用量の評価等を効果安全性評価委員会にて判断する

注 1: 以下の毒性を DLT と定義し、試験薬投与を中止する。

・ Grade 3 以上の非血液毒性で試験薬に関連する可能性が考えられる場合

但し、以下を除く。

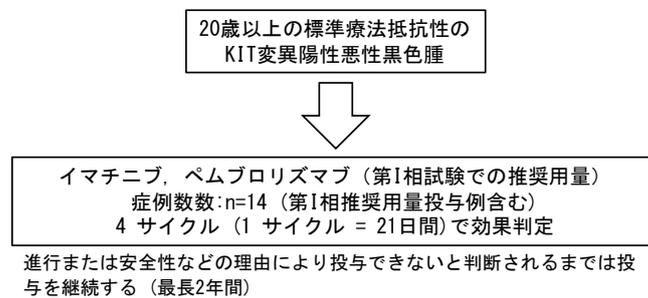
倦怠感、初回投与時の注射時反応、脱毛、

対症療法により7日以内に改善を認める悪心、嘔吐、下痢、電解質異常

- ・5日以上持続するGrade 4の血液毒性。但し、発熱性好中球減少症を除く。
- ・発熱性好中球減少症
- ・有害事象のために8日以上継続したイマチニブの投与中断が必要であった場合
- ・CTCAE v5.0に記載のないその他の重症あるいは生命を脅かす毒性で、試験薬に関連する可能性が考えられる場合

・**第II相試験**では、推奨用量のイマチニブを用いた併用療法を1サイクル21日間として4サイクル行い、有効性について評価(RECIST v1.1による奏効率)し、以下に示すSimonのMinimax法に基づいた2段階試験を進める。なお、有効性評価の対象は第I相試験において推奨用量の治療を受けた被験者も含まれる。

### 第II相試験



Stage 1 : (第I相推奨用量投与例含む) 7例中、奏効例数が0例 ⇒ 試験中止  
(第I相推奨用量投与例含む) 7例中、奏効例数が1例以上  
⇒ stage 2へ進み、新たに7例を集積する

Stage 2 : (Stage 1の7例とあわせた) 14例を登録する。

第II相では、解析に必要な症例数14例に脱落例を考慮し、最大16例を登録する。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症： 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）	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本皮膚科学会認定皮膚科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	悪性黒色腫に対する化学療法の経験を有すること
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：5名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：腫瘍内科2名、血液内科2名、消化器内科2名程度、呼吸器内科2名、内分泌内科2名
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師2名以上、臨床検査技師2名以上、診療放射線技師2名以上）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 20床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （ 7対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科当直又はオンコール体制）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	（臨床研究法適用試験のため記載不要）
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ <input type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	

### Ⅲ. その他の要件

頻回の実績報告	要（ 月間又は 1 症例までは、毎月報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が○名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。