

## 日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

### I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 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

(英語) Imatinib in combination with Pembrolizumab in patients with advanced KIT-mutant melanoma following progression on standard therapy: a phase I/II trial (IMPAKT trial)

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 船越 建  
(英語) Takeru Funakoshi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 学校法人慶應義塾・慶應義塾大学医学部・准教授  
(英語) Associate Professor, Keio University School of Medicine, Keio University

### II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

悪性黒色腫は、米国では新規がん患者の5%を占める患者数の多い悪性腫瘍であるのに対し、日本における罹患率は1-2人/10万人であり希少がんにあたるものの、発生頻度および死亡者数は年々増加傾向にある。進行期の標準治療として本邦で承認され、かつ一般的に用いられている薬剤は、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor, ICI) である抗 PD-1 抗体や抗 CTLA-4 抗体のほか、BRAF 遺伝子変異を有する場合は BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法が適応となる。特に、抗 PD-1 抗体は平成26年に上市されて以降、殺細胞性抗がん剤であるダカルバジン (DTIC) に代わる進行期治療の一次治療として席卷したが、国内における実臨床での単剤の治療成績は奏効率19%、全生存期間 (OS) 中央値13ヶ月と、海外試験のデータを下回るものであった。抗 PD-1 抗体の治療予測因子の一つとして、がん細胞の DNA 突然変異数 (total mutation burden, TMB) があげられ、悪性黒色腫において TMB はその臨床病型と関連することが示されている。欧米では頻度の高い chronic sun-induced damage 型と比べて、acral 型や mucosal 型は TMB が著しく低いことが報告されているが、国内ではこれらの病型の割合が Caucasians と比べて高いため (56%)、抗 PD-1 抗体単剤が有効な患者が欧米と比して少ないと予想される。その後、抗 PD-1 抗体と抗 CTLA-4 抗体併用療法の第 III 相試験が奏効率 (RR) 58%、無増悪生存期間中央値 (PFS) 11.5ヶ月と、抗 CTLA-4 抗体単剤療法を上回る成績を示し、本併用療法は国内でも2018年に薬価収載された。新たな一次治療として期待された一方、Grade 3/4 の有害事象の有意な増加が報告されており、実臨床での使用には効果対安全性の観点で一考を要する。

特に、日本人黒色腫の73%を占める BRAF 遺伝子変異のない症例においては、前述の ICI 併用ないし単独療法に無効な場合、二次治療以降の選択肢は狭まり、従来使用されてきた DTIC を含む殺細胞性抗がん剤療法に限られる。すなわち、ICI 不応後の BRAF 遺伝子野生型の症例における新たな化学療法の確立は急務である。

悪性黒色腫の変異遺伝子として BRAF 以外に NRAS、KIT、MTOR、PTEN、NF1 などが知られているが、日本人悪性黒色腫の半数以上を占める acral 型や mucosal 型においては KIT 変異の割合が比較的多く（15-25%）、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 遺伝子の支配を受ける KIT タンパクは治療標的として期待されてきた。国外ではこれまでに KIT 阻害薬単剤の第 II 相試験までのデータがあり、RR 16~26.2%、PFS 3~4.2 ヶ月と報告され、NCCN ガイドラインではイマチニブ単剤が二次治療に位置付けられているものの、国内での開発は進まず未承認である。一方、単剤療法における効果の持続性は十分とはいえず、海外においても検証的試験は行われていない。そのような中、近年、KIT 阻害薬と他の免疫療法との併用療法に期待が寄せられている。

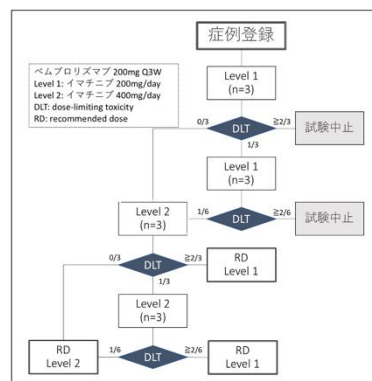
イマチニブは in vivo では、NK 細胞の活性化、STAT3 や STAT5 の阻害による Treg の抑制、KIT の阻害による IDO の発現抑制など、腫瘍免疫応答増強に働くことが報告されている。このため、KIT 阻害薬と免疫療法の併用は、互いの抗がん作用の相加効果以上に抗腫瘍免疫応答増強に関して相乗効果をもたらす可能性に期待が寄せられている。いくつかの前臨床データは、KIT 阻害薬と ICI のような免疫動員剤の併用が分子標的治療中に生じうる薬剤耐性を克服する可能性を示している。マウスモデルにおいて KIT 阻害薬が ICI の抗腫瘍活性を増強し、骨髄由来抑制性細胞を選択的に減少させ、CD8+および CD4+T 細胞集団を増加させることによって免疫応答を促進したという報告がある。また、ヒト GIST cell line を用いた研究で、KIT 阻害は腫瘍細胞の INF- $\gamma$  誘導性 PD-L1 発現を低下させ、PD-1 あるいは PD-L1 阻害薬と併用することで腫瘍細胞をアポトーシスへ導き、サイトカイン産生 CD8+T 細胞を賦活化したと報告している。臨床においては、KIT 変異悪性黒色腫患者に対し抗 PD-1 抗体無効後に順次、KIT 阻害薬を投与したことで転移巣縮小を示した症例報告がある。米国にて抗 PD-1 抗体とイマチニブ併用療法の第 II 相試験が計画されたことがあるなど、併用療法の開発のニーズがあるものの、国内外ともに完遂された介入試験がない。

本課題は、KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用の非臨床データを根拠として、標準治療無効後の日本人 KIT 変異型黒色腫のアンメット・メディカルニーズを解決するために計画した、イマチニブ、ペムブロリズマブによる併用療法の第 I/II 相臨床試験である。研究開発期間内に、本併用療法の臨床 POC 取得および本邦希少がん治療のエビデンス創出を目標として、先進医療 B（特定臨床研究）として実施することを計画した。

先進医療 B での実施に向けて、令和元年 5 月 28 日に国家戦略特区における保険外併用療法に関する特例関連事業である厚生労働省の特別事前面談を経て、KIT 変異の検出法について 7 月 9 日に PMDA 体外診断用医薬品全般相談を受け、これを踏まえて先進医療として実施する計画を立てた。同年 11

## 第 I 相試験

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（内服）を以下の 2 つの Level を設定し、3+3 試験デザインに基づいて試験を進める。



## 第 II 相試験

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 12 週時点での奏効率) し、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。

**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 例とあわせて) 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。

月 8 日に本学認定臨床研究審査委員会 (CRB) で承認され、令和 2 年 1 月 31 日に先進医療 B として告示され、2 月 5 日に jRCT 届出を行った。その後、試験薬ペムブロリズマブの提供元である MSD 株式会社、イマチニブの提供元である大原薬品工業株式会社との契約を経て、9 月末より症例登録を開始し、12 月に FPI となった。令和 3 年に第 I 相試験 Level 1 の実施 3 例とその用量制限毒性 (DLT) 評価を経て効果安全性評価委員会の意見を提出後、先進医療技術審査部会にて先進医療継続の許可を得た。令和 4 年に実施施設 (国立がん研究センター中央病院、九州がんセンター) の先進医療届が受理され、各実施施設長の許可と jRCT 改訂を経て、3 施設体制で第 I 相試験 Level 2 へと移行した。同年度内に Level 2 の DLT 評価が終了し、効果安全性評価委員会によるイマチニブの推奨用量の評価を経て、第 II 相試験へ移行した。症例登録を進め、令和 5 年に第 II 相試験 stage 1 の 7 例の評価まで終了し、主要評価項目である奏効率の評価を経て試験の継続の可否に関する中間評価を行った。また、この間に登録促進のためにさらに実施施設を追加 (北海道大学病院、東北大学附属病院、静岡県立がんセンター静岡病院、名古屋大学附属病院、大阪国際がんセンター) した。令和 6 年 10 月末時点で目標症例数の 19 例のうち 18 例の登録がなされた。有効性の解析に必要な症例数が 17 例以上であることを鑑み、10 月末で症例登録は終了したが、現在も試験治療は継続中である。

全症例の主要評価を踏まえて IIS 支援制度を受けているペムブロリズマブ提供元の MSD 米国本社と国際共同治験の可能性など、本併用療法の今後の開発パイプラインについて協議する予定である。維持投与期 (最長 2 年) へ進む被験者の試験治療を継続し、全登録患者の維持投与期含めた観察終了後にデータ固定し、先進医療告示の取下げ、CSR 作成と提出および特定臨床研究の終了報告を行う予定である。

Malignant melanoma is a common cancer that accounts for 5% of all new cases diagnosed in the U.S. each year. In Japan, the incidence rate is 1–2/100,000 people, making it a rare cancer, but the frequency of occurrence and the number of deaths are increasing every year. Drugs approved and commonly used in Japan as standard therapy for advanced disease include immune checkpoint inhibitors (ICIs), such as anti-PD-1, and anti-CTLA-4 antibodies, as well as *BRAF* inhibitors and MEK inhibitors for patients with *BRAF* mutations. In patients without *BRAF* mutations, which account for 73% of Japanese melanoma patients, secondary treatment options are limited to the previously used cytotoxic chemotherapy, including DTIC, if the aforementioned combination therapy with ICI or monotherapy is ineffective. In other words, there is an urgent need to establish a new chemotherapy regimen for patients with the wild-type *BRAF* gene after ICI failure. In addition to *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, *MTOR*, *PTEN*, and *NFI* are known mutated genes associated with malignant melanoma. *KIT* mutations are relatively common (15–25%) in the acral and mucosal types, which account for more than half of Japanese malignant melanomas, and they are regarded as a potential therapeutic target. Although the NCCN guidelines position imatinib monotherapy as a second-line treatment, the drug has not yet been developed and approved in Japan. However, the efficacy of imatinib as a monotherapy has not been sustained long enough. In recent years, a combination therapy with *KIT* inhibitors and other immunotherapies has shown promise.

This research project encompasses Phases I and II of a clinical trial of a combination therapy with imatinib and pembrolizumab designed to address the unmet medical needs of Japanese patients with *KIT*-mutant melanoma after the failure of standard therapy, which is based on preclinical data on a *KIT* inhibitor and anti-PD-1 antibody combination. The study was planned to be conducted as an Advanced Medical Treatment B, with the goal of obtaining a clinical POC for this combination therapy and generating evidence for the treatment of rare cancers in Japan within the research and development period. The plan for implementation as Advanced Medical Care B was made based on a PMDA in vitro diagnostics general consultation held on July 9, 2019 regarding the detection method of *KIT* mutations after a special preliminary interview with the MHLW, which was held on May 28, 2019. The plan was approved by the Clinical Research Review Committee on November 8, 2020 and announced as Advanced Medical Care B on January 31, 2020. A jRCT notification was submitted on February 5, 2021. In 2021, three Level 1 cases in the Phase I study and its dose-limiting toxicity evaluation were completed; in 2022, two additional sites were added and the transition to Level 2 proceeded. The DLT evaluation of Level 2 was completed by the end of FY2022, and the study moved to Phase II. The evaluation of seven patients in Stage 1 of the Phase II trial was completed in 2023. An interim evaluation on whether to continue the study was conducted after the evaluation of the response rate, the primary endpoint of the study. During this period, additional sites were added to promote enrollment. As of the end of October 2024, 18 cases were enrolled out of the target number of 19. Considering that the number of patients required for efficacy analysis is at least 17, enrollment was terminated at the end of October, but the study treatment is still ongoing. The data will be fixed and a summary report will be prepared after the completion of all observations, including the maintenance period for all enrolled patients.

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度