

先進医療合同会議(令和4年6月9日)
(第111回先進医療会議、第134回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
162	EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法	EGFR増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん	ポートラーザ点滴静注液 (ネシツムマブ)	名古屋大学医学部附属病院	281万1千円 (6コース分)	12万1千円 (6コース分)	5万2千円 (6コース分)	適	別紙資料1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B128)

評価委員 主担当：真田
副担当：上村（夕） 副担当：佐藤 技術専門委員：長瀬

先進医療の名称	EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>複数がん種において、EGFR(Epidermal growth factor receptor) 遺伝子増幅により EGFR が異常活性し腫瘍が増殖すること、EGFR 阻害薬の有効性を示した非臨床・臨床データが複数報告されていることから、EGFR 遺伝子増幅はがん種横断的にドライバー遺伝子かつ EGFR 阻害薬による治療標的になることが示唆されている。しかし、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの頻度は低いことから、現在までに第 III 相試験で有効性が示された EGFR 遺伝子増幅を標的とした治療法がなく、がん種毎の標準治療が行われている。本研究では、標準治療に不応もしくは不耐である EGFR 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんを対象として、肺がんの治療薬であるネシツムマブを用いた多施設共同第 II 相バスケット試験を行い、その有効性および安全性について評価する。</p> <p>○主要評価項目： 客観的奏効割合</p> <p>○副次評価項目： 1) 奏効期間 2) 無増悪生存期間 3) 全生存期間 4) 治療成功期間 5) 腫瘍制御割合 6) 腫瘍縮小割合 7) 治療開始前 EGFR copy number (CN) と有効性の関連 8) EGFR CN の変化（治療開始前と 2 コース開始前）と有効性の関連</p> <p>○安全性評価項目： 有害事象発生割合</p> <p>○予定試験期間： 先進医療告示日～2024 年 12 月（登録期間：～1 年 6 か月）</p> <p>○目標症例数： 22 例</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。） 実施体制等につき指摘事項を照会し、妥当に修正されたと考え「適」と判断した。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者： 長瀬

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。）		
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。） 撤回に関する説明が若干わかりにくい（これまでのデータの利用を不可とするオプションが取れることが読み取りにくい）が、医師から説明があるであろうこと、同意撤回書には選択肢として示されていることから、許容されると判断した。補償は原則としてはないことになっている（医師の判断で臨床研究保険を用いることができることにはなっている）が、本研究計画の内容から、これも許容されると判断した。その他は適切と判断した。		
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： 上村（夕）

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験は希少フラクションを対象としていること、がん種横断的に固形がんで有効性が期待できることから、複数のがん種を含む単アーム第Ⅱ相バスケット試験としての実施は適切と考える。また、Simon' s Two-Stage design を用いた 1st stage と 2nd stage に大別した試験デザインであり、1st stage で適格例 13 例中 2 例以上の奏効例が認められれば 2nd stage に進むことが計画されています。本試験の結果に基づき適切な開発対象等を検討し、薬事承認を目指した次治験につなげる試験として適切な研究計画であると考えます。</p>		
<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。）</p>		

【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	22 例	予定試験期間	先進医療告示日 ～2024 年 12 月 (登録期間：～1 年 6 か月)
実施条件：			
<p>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。） 希少がん種を対象に固形がんでがん種横断的に有効性を期待して複数のがん種を含む単群第Ⅱ相バスケット試験として計画されている。 各構成員からの照会事項に対しいずれも適切に修正されたと判断し、「適」とした。</p>			

評価者 構成員：山口 俊晴 先生

先進技術としての適格性	
先進医療の名称	EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" 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="text-align: center; margin: 10px 0;"> [] </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： ネシツムマブの適正使用につながる可能性のある重要な試験と位置づけられる

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：*EGFR* 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法

適応症：*EGFR* 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん

内容：(先進性)

複数がん種において、*EGFR* 遺伝子増幅により *EGFR* が異常活性し腫瘍が増殖すること、*EGFR* 阻害薬の有効性を示した非臨床・臨床データが複数報告されていることから、*EGFR* 遺伝子増幅はがん種横断的にドライバー遺伝子かつ *EGFR* 阻害薬による治療標的になることが示唆されている。しかし、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんの頻度は低いことから、現在までに第 III 相試験で有効性が示された *EGFR* 遺伝子増幅を標的とした治療法がなく、がん種毎の標準治療が行われている。一方で、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんは、がん遺伝子パネル検査が保険償還される本邦においては実地臨床で一定の割合で検出されること、複数のがん種で予後不良であることが示されていることから **unmet medical needs** であること、ドライバー遺伝子を標的とした治療はがん種毎の標準治療と比べて有効性が高いとの報告があることから、本試験を実施する社会的意義があると考えられる。

本試験では *EGFR* 遺伝子増幅陽性例に対する抗腫瘍効果としてより多くの非臨床・臨床データを有する抗 *EGFR* 抗体を選択した。抗 *EGFR* 抗体薬の中でもネシツムマブは *EGFR* 発現細胞において抗体依存性細胞傷害活性を持ち、完全ヒト抗体のため注入に伴う反応の出現頻度が低く前投薬が不要であること、他の抗 *EGFR* 抗体薬不応時に出現する獲得耐性変異を克服できる可能性が示唆されることから、ネシツムマブを選択した。

(概要)

EGFR 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんを対象とした多施設共同第 II 相バスケット試験である。ネシツムマブ: 800 mg (固定量) を day1, 8 (day 15 は休薬) に投与し、3 週間毎に繰り返す。主要評価項目は客観的奏効割合、副次的評価項目は奏効期間、無増悪生存期間、安全性、治療開始前 *EGFR* copy number (CN) やその変化と有効性の関連等である。登録期間 1 年 6 か月で登録症例数 22 例を予定する。

(効果)

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの予後は不良であり、がん種毎の標準治療のみでは予後改善は不十分である。*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性に関する報告は、扁平上皮非小細胞肺癌における化学療法へのネシツムマブの上乗せ効果が *EGFR* 増幅陽性例で高いことのみであるが、他の抗 *EGFR* 抗体薬による有効例の報告が複数ある。本試験でネシツムマブの有効性が示されれば、予後不良な *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんの予後改善に寄与する可能性がある。

(先進医療にかかる費用)

ネシツムマブは日本化薬株式会社より無償提供される。予想される投与回数である 6 コースが投与された場合は、ネシツムマブ投与に使用する医療材料などの費用 (36,600 円) は患者の自己負担となる。その他の外来診療に係る費用は保険診療である。先進医療に要する総費用は 2,983,420 円、先進医療に係る患者負担費用は 88,434 円である。

EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・ 尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法

主な適格・除外基準（予定：22名）

- 遺伝子パネル検査によりEGFR遺伝子増幅陽性と診断
- 食道がん・小腸・尿路上皮がんは1レジメン以上、胃がんは2レジメン以上に不応・不耐、乳がんはアントラサイクリン系・タキサン系抗腫瘍薬による治療歴がある
- ECOG Performance Statusが0もしくは1（全身状態が良好である）
- RECIST 1.1版に基づく測定可能病変を有する（基準を超える大きさの病変がある）
- 除外：EGFR（増幅除く）、RAS、BRAF、MAP2K、ERBB2に遺伝子異常を有する
- 除外：HER2陽性胃・乳がん（IHC 3+もしくはIHC 2+かつISH+）

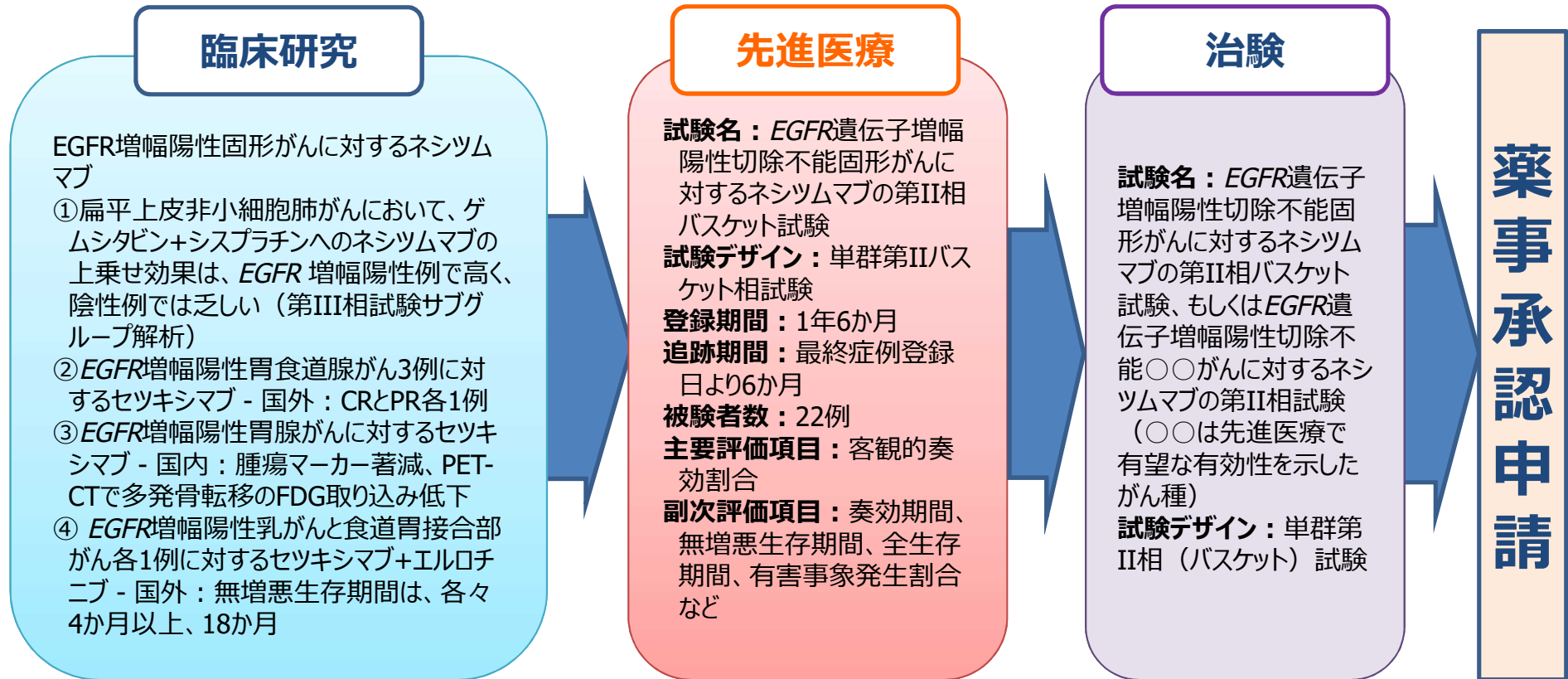
治療法
ネシツムマブ（注射剤）
800 mg（固定量）を
1日目, 8日目に投与
（15日目は休薬）
上記を3週間毎に繰り返す

目的	EGFR遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性、安全性を評価する ネシツムマブがEGFR遺伝子増幅を標的として有効性を示していることを確認する
評価項目	主要評価項目：確定された奏効割合（腫瘍が30%以上縮小する患者の割合）
試験期間	症例登録期間：18か月、観察期間：6か月
予定症例数	第一段階：13名（有効であることが確認できない場合は第一段階で終了） 第二段階：6-9名（第一段階と合わせて計19-22名）
施設数	全国12施設（予定）

薬事承認申請までのロードマップ (先進⇒治験)

試験薬または試験機器：ネシツムマブ (製品名：ポートルーザ)

先進医療での適応疾患：*EGFR*増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん



当該先進医療における
 選択基準：①FoundationOne CDxもしくはNCCオンコパネルシステム(腫瘍検体)、FoundationOne Liquid CDxもしくはGuardant360(保険収載後)(血液検体)によりEGFR遺伝子増幅陽性と診断、②PS 0-1、③測定可能病変を有する、④食道・小腸・尿路上皮がん：少なくとも1レジメン以上に不応・不耐、胃がん：少なくとも2レジメン以上に不応・不耐、乳がん：アントラサイクリンとタキサン治療歴がある、⑤臓器機能が保たれている
 除外基準：①HER2陽性であることが判明している、②EGFR阻害薬の投与歴がある、③重篤な合併症を有する
 予想される有害事象：皮膚障害(ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎)、低マグネシウム血症、注入に伴う反応

欧米での現状
 薬事承認：米国(無)
 欧州(無)
 ガイドライン記載：(無)
 進行中の臨床試験(無、他のEGFR阻害薬は有)