

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 42）

評価委員 主担当： 蓮沼

副担当： 山本

先進医療 の名称	ネシツムマブ静脈内投与療法
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（objective response rate: ORR）</p> <p>① 腫瘍縮小効果判定を「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン）改訂版version 1.1—日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group: JCOG）版—：Revised RECIST guideline（version 1.1）」に従って行う。</p> <p>② 最良総合効果のcomplete response（CR）、partial response（PR）の判定には、4週以上の効果持続期間による確定を必要とする。最良総合効果のstable disease（SD）の判定には、登録時から6週時の判定まで総合効果がSDであることを必要とする。</p> <p>1st～2nd stageで適格例19例中5例以上（22例全例が適格の場合は6</p>

	<p>例以上)の奏効例が認められれば、ネシツムマブは EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対して有効であると判断する。ただし、開発を継続すべき有効集団は、translational research (TR) 研究結果も含めて判断する。</p> <p>○副次評価項目：</p> <p>有効性評価基準：</p> <p>奏効期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間、病勢制御割合、腫瘍縮小割合、用量強度、治療開始前の EGFR copy number (CN) と有効性の関連、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>安全性評価基準：</p> <p>有害事象発生割合</p> <p>○目標症例数：</p> <p>22 例(登録症例数：22 例)</p> <p>○試験期間：</p> <p>令和 4 年 8 月～令和 7 年 8 月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>FAS (22例)の客観的奏効割合について、奏効例数、割合は、5例、22.7% (9.6%) であり、22例全例が適格の場合は6例以上の奏効例が認められれば、ネシツムマブはEGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対して有効であると判断することとしていたことから、有効性は示されなかった。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 奏効期間中央値 (95%信頼区間) は、0.46年 (0.06, 0.805)、奏効割合 (95%信頼区間) は「1年」が14.3% (0.7, 46.5) であった。 ・ 無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間) は、0.249年 (0.194, 0.468)、無増悪生存割合 (95%信頼区間) は「1年」が9.1% (1.6, 25.1) であった。 ・ 全生存期間中央値 (95%信頼区間) は、0.561年 (0.309, 1.133)、全生存割合 (95%信頼区間) は「1年」が34.6% (15.6,

	<p>54.6) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療成功期間中央値 (95%信頼区間) は、0.246年 (0.194, 0.342)、治療成功割合 (95%信頼区間) は「1年」が4.5% (0.3, 18.9) であった。 ・ 病勢制御例数、割合 (95%信頼区間) は、15例、68.18% (45.13, 86.14) であった。 ・ 腫瘍縮小割合のwaterfall plot及びspider plotを「11.4.2.6腫瘍縮小割合」に示した。 ・ 実投与DIの平均値±標準偏差は479.80±69.15 mg/week、中央値 (最小値－最大値) は496.85 mg/week (266.67–539.76) であった。RDIの平均値±標準偏差は89.96±12.97%、中央値 (最小値－最大値) は93.16% (50.00–101.20) であった。 ・ 治療開始前EGFR CNに対する奏効割合のオッズ比 (95%信頼区間) は「食道がんを除く全がん種」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.22、「胃がん」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.28であった。 <p>治療開始前EGFR CNに対する無増悪生存期間のハザード比 (95%信頼区間) は「全がん種」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.63、「食道がん」で0.86 (0.68, 1.10)、P = 0.23、「胃がん」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.60であった。</p> <p>治療開始前EGFR CNに対する全生存期間のハザード比 (95%信頼区間) は「全がん種」で0.99 (0.97, 1.01)、P = 0.26、「食道がん」で0.90 (0.71, 1.13)、P = 0.35、「胃がん」で0.98 (0.95, 1.01)、P = 0.26であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療開始前と2コース開始前のEGFR CNの変化に対する奏効割合のオッズ比 (95%信頼区間) は「全がん種」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.23、「食道がん」で0.59 (0.14, 2.46)、P = 0.47、「胃がん」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.33であった。 <p>治療開始前と2コース開始前のEGFR CNの変化に対する無増悪生存期間のハザード比 (95%信頼区間) は「全がん種」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.66、「食道がん」で1.55 (0.32, 7.35)、P = 0.58、「胃がん」で1.00 (1.00, 1.00)、P = 0.68であった。</p> <p>治療開始前と2コース開始前のEGFR CNの変化に対する全生存期間のハザード比 (95%信頼区間) は「全がん種」で1.03 (0.99, 1.07)、P = 0.19、「食道がん」で1.74 (0.09, 32.04)、P = 0.71、「胃がん」</p>
--	---

	<p>で1.02 (0.98, 1.05)、P = 0.36であった。</p> <p>○安全性の評価結果</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <p>早期死亡例数及び割合（95%信頼区間）は4例、18.18%（5.19, 40.28）でいずれも死因は「原病死」であった。治療関連死亡発生例数及び割合（片側97.5%信頼区間の上限）は0例、0%（21.8）であった。</p> <p>プロトコール治療との因果関係ありと判断されたGrade4の非血液毒性発現例数及び割合（95%信頼区間）は0例、0%（0, 15.44）であった。</p> <p>○結論</p> <p>EGFR 増幅陽性固形がんに対するネシツムマブは主要評価項目を達成できなかった。しかし、食道がんと胃がんにおいて、治療開始直前の ctDNA から EGFR 増幅が検出された症例に対するネシツムマブは有望な抗腫瘍効果を認め、同対象に対してさらなる治療開発を支持する結果であった。忍容性は良好であった。</p>
臨床研究 登録ID	jRCTs041220070

主担当： 蓮沼

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 Ⓔ 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： FAS（22例）の客観的奏効割合について、奏効例数、割合は、5例、22.7%であり、22例全例が適格の場合は6例以上の奏効例が認められれば有効である、としていたことから、本試験での有効性は示されなかった。ただし、部分集団の評価項目の治療開始前EGFR遺伝子増幅陽性例／陰性例別の客観的奏効割合について、治療開始前EGFR遺伝子増幅「陰性」9例の奏効例数、割合（95%信頼区間）は0例、0.00%、「陽性」13例はそれぞれ5例、38.46%と、EGFR遺伝子増幅陽性に奏効例を認めた。 またがん種別では、客観的奏効割合について、「食道がん」8例の奏効例数、割合は2例、25.00%、「胃がん」10例はそれぞれ3例、30.00%、「乳がん」及び「尿路上皮がん」2例はいずれも0例、0.00%と、乳がん及び尿路上皮がんは奏効例を認めなかったが、食道がん及び胃がんでは奏効例を認めた。 以上より、EGFR 増幅陽性固形がんに対するネシツムマブは主要評価項目を達成できなかったが、食道がんと胃がんにおいて、治療開始直前の ctDNA(circulating tumor DNA) から EGFR 増幅が検出された症例に対するネシツムマブは有望な抗腫瘍効果を認めたため、特定の集団に絞った患者に対してはある程度有効であると判断した。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） Ⓔ あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： 死亡、その他の重篤な有害事象発生割合は、早期死亡例数及び割合は4例、18.18%でいずれも死因は「原病死」であり、治療関連死亡発生例数及び割合は0例、0%であった。また、プロトコル治療との因果関係ありと判断されたGrade4の非血液毒性発現例数及び割合は0例、0%であった。	

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）