

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	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。 ○主要評価項目： 客観的奏効割合 ○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 ○安全性評価項目： 有害事象発生割合 ○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） ○目標症例数： 22 例

【実施体制の評価】 評価者： 真田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 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（タ）

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 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	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 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	☒ 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。） 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。		
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	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：			
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。			

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：

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

2022 年 5 月 30 日

所属・氏名： 愛知県がんセンター 舩石 俊樹

※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. 試験実施計画書(9.2.1, 9.4)

9.2.1 の安全性評価項目に、各コースの day1 の投与前日から投与前までに以下の項目(ECOG PS ならびに自他覚症状)について評価を行う旨の記載がありますが、9.4-1 スケジュール表の ECOG PS、理学所見(有害事象を含む)の行に提示されておりますとおり、コース中の評価となりますでしょうか。ご確認ください。

【回答】

重要なお指摘をいただき、ありがとうございます。ご指摘いただきましたとおり、実施計画書 p59 「9.2.1 安全性評価項目」では「各コースの day1 の投与前日から投与前までに以下の項目について評価を行う。」と記載されていますが、実施計画書 p61 「9.4-1 スケジュール表」では、「各コースの day1 と day8」に評価を行う(表中の○)ことになっており、齟齬がございました。

「9.4-1 スケジュール表」の記載が正しいため、「9.2.1 安全性評価項目」の「各コースの day1 の投与前日から投与前までに以下の項目について評価を行う。」を「各コースの day1 および day8 の投与前日から投与前までに以下の項目について評価を行う。」と修正(「および day8」を追記)しました。

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：

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

2022 年 5 月 30 日

所属・氏名： 愛知県がんセンター 舩石 俊樹

※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. 試験実施計画書 28 ページ末尾

「本試験は、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 に進み、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 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・小腸がんに対して有効であると判断する」と記載されていますが、残りの尿路上皮・乳がんに対しては、この条件を満たした場合の考え方においても、あくまで探索的な結論としか解釈できないという主旨であるとの理解でよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。ご指摘いただきましたとおり、「尿路上皮・乳がん」の記載が抜けていたものであり、「尿路上皮・乳がん」を含めて有効であると判断いたします。試験実施計画書 p28 「2.4.7. 登録数設定根拠」につきまして、以下のとおり修正いたしました。

また、試験実施計画書、先進医療実施届出書、統計解析計画書における他の該当箇所につきましても、同様に追記いたしました。

(修正前)

「ネシツムマブは EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸がんに対して有効であると判断する。」

(修正後)

「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。」

2. 試験実施計画書 79 ページ下段、実施届出書様式第9号

実施責任医師の要件が「消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科」、実施診療科の要件も「消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科」と記載されています。実施責任医師においては1名ですので、「このうちいずれか」との理解は容易ですが、実施診療科について、これら「すべて」ではなく、これらの「いずれか」という意図でしょうか。様式8-1号では実施責任医師・実施者として登録されているのは消化器外科の医師のみですが、今回は領域の異なる腫瘍を扱う研究であるがゆえに、可能性のある診療科の医師が全て実施体制に含まれている必要はないのでしょうか。

【回答】

ご指摘いただき、ありがとうございます。ご指摘いただきましたとおり、対象となるすべてのがん種(食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん)に対する薬物療法を実施可能な診療科が実施体制に含まれている必要があると存じます。腫瘍内科は、すべてのがん種に対する薬物療法の実施が可能です。そこで、実施診療科の要件(先進医療実施届出書の様式第9号等)を以下のとおり修正します。

(修正前)

「消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科」

(修正後)

「消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科のすべてを含むこと。または腫瘍内科。」

また、申請医療機関である名古屋大学医学部附属病院では、現在消化器外科の医師のみが「実施者」となっておりますが、化学療法部・乳腺内分泌科・泌尿器科の医師を、「実施者」として追記いたしました。

以上

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)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☐ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☐ 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。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: ☒ 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+）

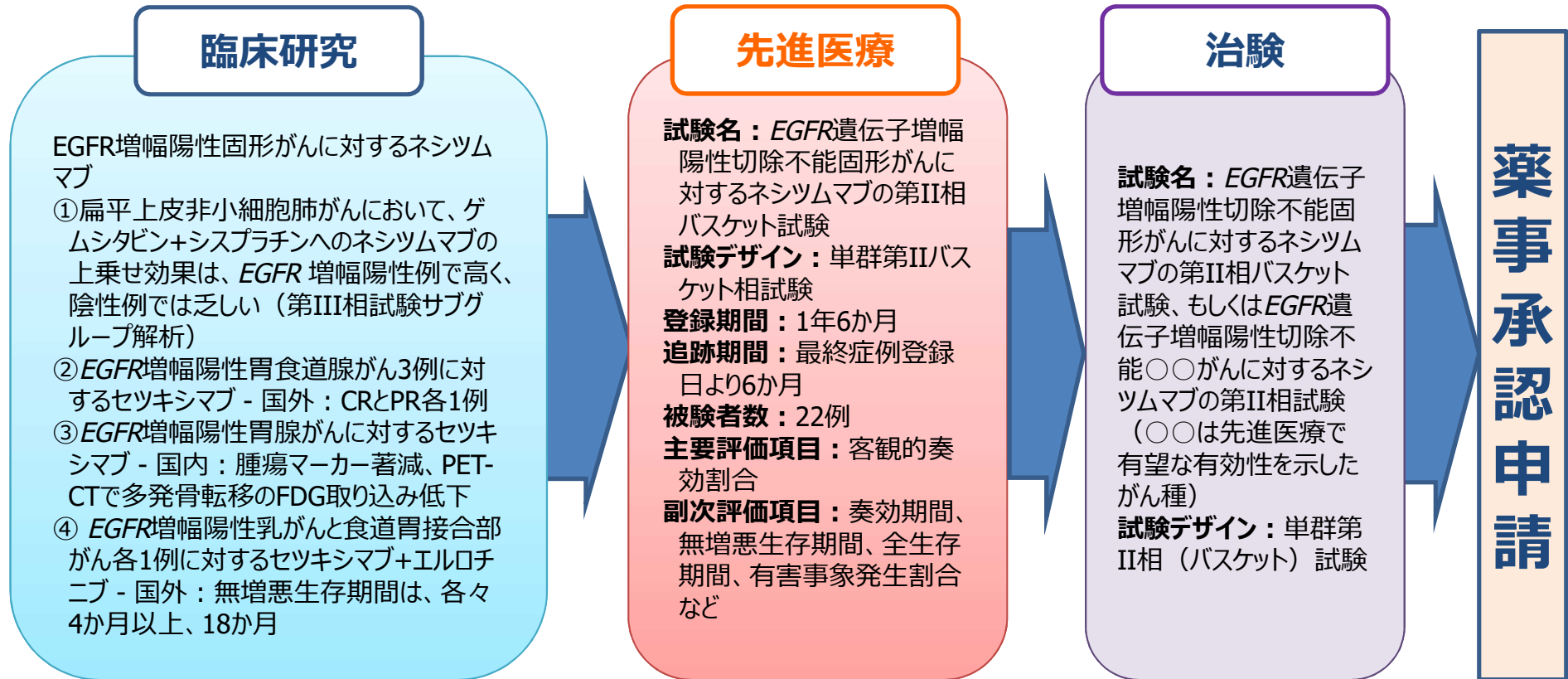
治療法
ネシツムマブ（注射剤）
800 mg（固定量）を
1日目, 8日目に投与
（15日目は休薬）
上記を3週間毎に繰り返す

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、②*EGFR*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）

【別添 1】「*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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・名古屋大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・愛知県がんセンター
- ・聖マリアンナ医科大学病院
- ・国立がん研究センター東病院
- ・虎の門病院
- ・埼玉県立がんセンター
- ・静岡県立静岡がんセンター
- ・京都大学医学部附属病院
- ・広島大学病院
- ・九州がんセンター
- ・慶應義塾大学病院
- ・近畿大学病院

【別添 2】「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」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：EGFR 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん

効能・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ゲムシタビン+シスプラチンへのネシツムマブの上乗せ効果が EGFR 増幅陽性例で高く、陰性例では乏し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非臨床・臨床ともに癌種横断的に複数ある。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。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの予後とネシツムマブの有効性

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは増幅陰性例に比べて予後不良であることはがん種横断的に再現性があり [1-6]、後述する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の頻度は低いものの（食道 4%、胃 2%、尿路上皮 4%、乳腺 4%）[7]（食道と胃は SCRUM-Japan データベースの日本人頻度）、日常臨床で遺伝子パネル検査が実施される本邦では、EGFR 遺伝子増幅陽性であること、また予後不良であることが判明する。EGFR 遺伝子増幅はがん化、増殖に関わること、EGFR 阻害薬が抗腫瘍効果を示し治療標的となり得ることが非臨床データで報告されている [8] ことから、がん種毎とは異なる EGFR 遺伝子増幅を標的とした治療開発が望まれる。

ネシツムマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、EGFR の細胞外ドメイン III に対して高い親和性により結合することでリガンド結合が引き起こす EGFR リン酸化を無効化し、下流シグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を呈することが複数がん種の細胞株やゼノグラフトモデルにおいて示されている [9, 10]。ネシツムマブはゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において EGFR 遺伝子増幅の有無に関わらず扁平上皮非小細胞肺癌において薬事承認されているが、ゲムシタビン+シスプラチンへのネシツムマブの上乗せ効果は、EGFR 増幅陽性例で高く、陰性例では乏しいことが第 III 相試験のサブグループ解析で示されており、ネシツムマブは EGFR 遺伝子増幅陽性例に有効であることが示唆される [11]。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する他の抗 EGFR 抗体薬（セツキシマブ、パニツムマブ）の有効性

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する抗 EGFR 抗体薬の有効性を示唆する非臨床、臨床データが複数報告されている。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに関する非臨床データとしては、食道扁平上皮がん細胞株においてセツキシマブやパニツムマブの抗腫瘍効果を認めること [12]、胃腺がんの PDX モデルにおいてセツキシマブが抗腫瘍効果を認め、増幅陰性例では抗腫瘍効果を認めないこ

と[13]、トリプルネガティブ乳がん細胞株においてセツキシマブとパニツムマブが抗腫瘍効果を認めたこと[14]、尿路上皮がん細胞株においてセツキシマブによる抗腫瘍効果を認め、増幅陰性例では抗腫瘍効果を認めなかったこと[15]が報告されている。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに関する臨床データとしては、胃腺がん/食道腺がんに対するセツキシマブ単独療法で3例中CRとPR各1例の2例(67%)に奏効[16]、胃腺がんに対してセツキシマブ単剤療法開始後にPET-CTで多発骨転移のFDG取り込み低下が得られた1例[17]、食道胃接合部腺がんと乳がんに対してセツキシマブ+エルロチニブが有効であった各1例[7]の報告がある。また、大腸がんに対するセツキシマブもしくはパニツムマブの奏効割合(89% vs. 5%) [18]、扁平上皮非小細胞がんに対するカルボプラチン+パクリタキセル±ペバシズマブへのセツキシマブの全生存期間における上乗せ効果(HR 0.58, $p=0.007$) [19]が*EGFR* 遺伝子増幅陽性例で高いことが報告されている。

以上より、がん種横断的に*EGFR* 遺伝子増幅陽性例に対し抗*EGFR* 抗体薬の有効性が期待され、予後不良な同対象の予後改善への寄与が期待される。

対象がん種に対する標準治療と開発対象

食道がん：1次治療は5-FU+シスプラチン+ペムブロリズマブが標準治療、2次治療はパクリタキセル、ドセタキセルもしくはBSCがみなし標準治療である。以上より、切除不能食道がんは2次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1レジメン以上に不応・不耐となった切除不能食道がんを本試験の対象とする。

HER2陰性胃がん：1次治療は5-FU+レボホリナート/カペシタビン/S-1+オキサリプラチン+ニボルマブ、2次治療はパクリタキセル+ラムシルマブが標準治療である。3次治療はトリフルリジン・チピラシルが標準治療であるが、奏効割合は低い。以上より、HER2陰性切除不能胃がんは3次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、2レジメン以上に不応・不耐となった切除不能胃がんを本試験の対象とする。

小腸がん：ランダム化比較試験が行われていない。1次治療はFOLFOXがみなし標準治療であり、2次治療以降の標準治療はない。標準治療のない固形がん(小腸がん含む)は1-2次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1レジメン以上に不応・不耐となった切除不能小腸がんを本試験の対象とする。

HER2陰性乳がん：1次治療はアントラサイクリン系またはタキサン系抗悪性腫瘍薬が標準治療である。しかし、それらの薬剤は周術期化学療法で使用されている症例が多く、その場合はS-1、カペシタビン、エリブリン、PD-L1陽性例ではアテゾリズマブ+ナブパクリタキセルが標準治療であるが、奏効割合が低い薬剤が多い。ホルモン受容体陽性例は、内分泌療法不応後に前述の化学療法が選択される。以上より、HER2陰性切除不能乳がんはアントラサイクリン・タキサン既治療例が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、アントラサイクリン・タキサン治療歴のある(ホルモン受容体陽性例は内分泌療法も含む)HER2陰性切除不能乳がんを本試験の対象とする。

尿路上皮がん：1次治療はゲムシタビン+シスプラチンでSD以上が得られればアベルマブ維持療法を行うことが標準治療である(90%以上の症例が該当)。ゲムシタビン+シスプラチン初回PD例の2次治療はペムブロリズマブが標準治療である。以上より、切除不能尿路上

上皮がんは 2 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1 レジメン以上に不応・不耐となった切除不能尿路上皮がんを本試験の対象とする。

本試験における *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する治療開発

以上より、*EGFR* 遺伝子増幅陽性例に対する抗 *EGFR* 抗体薬は臓器横断的に有効性が期待される。本邦既承認の抗 *EGFR* 抗体薬は、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブの 3 剤である。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 (ADCC) 活性を持つ点、パニツムマブに対する長所であり [20]、完全ヒト抗体であることから注入に伴う反応の出現頻度が低く、かつ前投薬が不要である点がセツキシマブに対する長所である [9]。また、非臨床試験において、セツキシマブやパニツムマブ不応時に出現する *EGFR* S468R/S492R 変異を獲得した細胞にセツキシマブよりネシツムマブがより結合できる可能性が示唆されること、またその他複数の耐性機序としての *EGFR* 獲得変異を有する細胞においても同様の結果であったことが示された [21]。セツキシマブとパニツムマブの長所を共に有し、セツキシマブやパニツムマブ不応時の獲得耐性変異克服の可能性が示唆されることから、より有効性、安全性が優れることが期待されるネシツムマブを選択した。

【別添 3】「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」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 候補症例の中で、以下のすべての適格基準を満たし、かつ以下のすべての除外基準に該当しない症例を本試験の対象とする。 【適格基準】 1) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている 2) ctDNA 解析のための血液採取に関して、十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である 4) 組織学的もしくは細胞学的に食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんと診断されている 5) 腫瘍検体を用いて FoundationOne CDx もしくは NCC オンコパネルシステムにより、もしくは血液検体を用いて FoundationOne Liquid CDx もしくは Guardant360*により EGFR 遺伝子増幅陽性と診断されている。 ただし、FoundationOne CDx と Guardant360 については EGFR 遺伝子増幅陽性と報告された場合でも、以下の基準も満たす必要がある。 FoundationOne CDx: copy number ≥ 8 (equivocal と判定される、$8 > \text{copy number} \geq 6$ は不適格) Guardant360: plasma copy number ≥ 4 (plasma copy number < 4 は不適格) *Guardant360 は保険収載された後に対象とする 6) EGFR (増幅除く)、RAS、BRAF、MAP2K、ERBB2 に遺伝子異常を有さない 7) 切除不能な進行・再発の食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんである 8) 症状を有する中枢神経系（脳、脊髄、髄膜）への転移がない 9) RECIST ガイドライン version 1.1 に基づく測定可能病変を有する 10) 標準治療に不応もしくは不耐である。 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 ホルモン受容体陰性乳がん: アンスラサイクリンとタキサンの治療歴がある ホルモン受容体陽性乳がん: ホルモン療法不応かつアンスラサイクリンとタキサンの治療歴がある 11) ECOG Performance Status が 0 または 1 である 12) 3 ヶ月以上の生存が期待される 13) 登録前 7 日以内の最新の検査値（登録日の 1 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。ただし、登録用の血液検査前 7 日以内に輸血や G-CSF 投与的がないことが必要である（輸血、G-CSF と同一曜日の検査値は可）。 ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
--

- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑤ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ⑥ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、ただし血清クレアチニン $> 1.5 \text{ mg/dL}$ でもクレアチニンクリアランス (CCr) $\geq 40 \text{ mL/min}$ を満たせば適格とする

【除外基準】

1) 活動性の重複がん※1を有する

※1 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が3年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内がん) もしくは粘膜内がん相当の病変、基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、表在性膀胱がん、全身治療を必要としない非転移性前立腺がんを有する患者は、活動性の重複がんに含まないこととする

2) 処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する

3) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される

4) 以下の合併症を有する

①腎不全

②肝不全

③間質性肺炎/肺線維症

④不安定狭心症 (最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症) の合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往

⑤その他、担当医師が重篤と判断する合併症

5) HER2 陽性であることが判明している (HER2 検査未施行でも不適格としない)

胃がん・乳がん: HER2 検査必須 (HER2 陰性のみ適格)

食道がん・小腸がん・尿路上皮がん: HER2 検査未施行でも不適格としない

6) EGFR 阻害薬の投与歴がある

7) 重篤な過敏症の既往を有する

8) 本試験への登録前の規定の期間内に以下のいずれかの治療を受けている

- 登録前2週間以内に前治療 (化学療法、分子標的治療薬、抗体療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法) を受けた
- 登録前2週間以内に大手術 (リンパ節生検、針生検、ポート留置等の小手術は該当しない) を受けた

9) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない男女

10) その他、担当医師が不適当と判断した症例

【別添 4】「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」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

【主要評価項目】

・客観的奏効割合（Objective response rate: ORR）

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 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」に従って行う。ベースライン評価は、登録前の画像検査を用いて行う。

②最良総合効果の CR※1、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。

③最良総合効果が確定された CR もしくは PR となった症例を奏効と判定し、その割合を奏効割合として求めることとする。

※1：非標的病変の CR 判定

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー（CEA と CA19-9 に限る）が共用基準範囲上限以下となった場合。

【副次的評価項目】

・奏効期間（Duration of response: DoR）

RECIST ガイドライン version 1.1 による総合効果で初めて CR または PR が確認された日から、増悪（画像診断に基づく PD）と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

①増悪は、RECIST ガイドライン version 1.1 による総合効果における画像診断に基づく PD であり、画像検査日を増悪日とする。

②増悪と判断されていない生存例では規定の画像診断により増悪ではないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。（転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。）

③増悪と判断されず死亡した症例については、「死亡日でイベント」とするが、2 回連続して画像による腫瘍評価が行われず死亡した症例については、最後に画像上無増悪と判定した日で打ち切りとする。

・無増悪生存期間（Progression-free survival: PFS）

① 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、または、増悪が確認された画像検査日、あるいは、臨床的に増悪と診断した日のいずれか早い日までの期間とする。

② 増悪は、画像検査による明らかな増悪とする。研究対象者の症状、身体所見による明らかな悪化（臨床的増悪）の場合、原則画像検査施行を必須とし、画像による増悪日をイベントとする。何らかの理由により画像検査が行えなかった場合は、臨床的増悪確認日をイベントとする。

③ 解析を行う時点で死亡または増悪が確認されていない研究対象者や、これらのイベントに達した日が不明の研究対象者は、追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診療日をもって打ち切りとする。

④ 毒性や研究対象者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。初回増悪診断日をイベントとする。

⑤ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。

・全生存期間 (Overall survival: OS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。解析を行う時点で生存している研究対象者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

・治療成功期間 (Time to treatment failure)

① 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、または増悪と診断、または何らかの原因により治療中止を判断した日のいずれか早い日までの期間とする。

② プロトコル治療終了日は終了と判断した日とする。

③ プロトコル治療中の研究対象者のうち観察期間中の場合は最新の診療日で、研究対象者追跡期間中で増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

・腫瘍制御割合 (Disease control rate: DCR)

①CR もしくは PR の定義は「客観的奏効割合」の項参照。

②最良総合効果の 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。

③最良総合効果が CR、PR、SD となった症例を腫瘍制御と判定し、その割合を腫瘍制御割合として求めることとする。

※1：非標的病変の CR 判定

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー（CEA と CA19-9 に限る）が共用基準範囲上限以下となった場合。

・有害事象発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v5.0-JCOG による観察期間中の最悪の Grade の頻度を求める。

－ 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、貧血（ヘモグロビン）、血小板数減少、AST 増加、ALT 増加、ビリルビン増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、

－ 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚障害

－ 一般・全身障害：発熱、食欲不振、疲労、脱毛症

－ 感染症：発熱性好中球減少症、感染

－ 免疫系障害：皮膚障害：ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群（皮膚亀裂）、皮膚色素過剰、斑状丘疹状皮

－ 呼吸器障害：肺臓炎

－ その他：動静脈血栓塞栓症、注入に伴う反応（infusion related reaction）

－ 上記以外の有害事象については、血液毒性以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された

場合のみデータを収集する。

- ・腫瘍縮小割合

測定可能病変の腫瘍径和の最良変化割合を waterfall plot で示す。最良変化割合とは、ベースラインと比較したときの最大縮小割合または低下が認められなかった研究対象者についてはベースラインと比較したときの最小増加割合とする。

また、ベースライン時点からの腫瘍径和の変化割合の推移を spider plot で示す。このとき、plot の横軸である時間の原点をプロトコル治療開始日とする。

- ・治療開始前 EGFR copy number (CN) と有効性の関連

Guardant360 における治療開始前 adjusted plasma CN と有効性のエンドポイントとの関連につき解析する。

- ・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

Guardant360 における治療開始前と 2 コース開始前の*adjusted plasma CN の変化と有効性のエンドポイントとの関連につき解析する。

$$*Adjusted\ CN = [Observed\ plasma\ CN - 2*(1-T\%)]/T\%$$

$$T = 2*maxMAF$$

【別添 5】「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」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：試験期間：先進医療告示より 2024 年 12 月

登録期間：先進医療告示より 1 年 6 か月

追跡期間：最終症例登録日より 6 か月

解析期間：追跡期間終了後 6 か月

予定症例数：22 例

既の実績のある症例数：なし

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対する後方ライン薬物療法の奏効割合は、食道がん 2 次治療ニボルマブもしくは化学療法（タキサン等）19-22%[23]、胃がん 3 次治療 FTD/TPI 4%[24]、ニボルマブ 11%[25]、小腸がん FOLFIRI もしくはナブパクリタキセル 15-20%[26, 27]、尿路上皮がん 2 次治療ペムブロリズマブ 21%[28]、アンスラサイクリン/タキサン既治療乳がんエリブリン 12%[29]、である。遺伝子パネル検査施行のタイミングを考慮すると、上記より後方ラインで登録される症例が多数いることが想定されるため、閾値奏効割合は 10%とした。一方で、EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能胃がんに対する抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブ単剤の奏効割合は 67%であったが[16]、少数例の検討であること、確定されていない奏効割合（確定された奏効割合は 33%）であること、食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんの後方ライン治療として臨床的に意義のある奏効割合を考慮し、期待奏効割合は 33%とした。有意水準片側 5%、検出力 80%、Simon' s Two-Stage design（Minimax 法）として計算すると、必要症例数は 19 例（1st-stage, 13 例、2nd-stage, 6 例）と算出される。不適格例を考慮して、目標症例数は 22 例とする。

我々は、WJOG に所属する主要施設において、がん遺伝子パネル検査の実施件数を調査した。保険収載済みのがん遺伝子パネル検査は、2020 年 1 月から 3 月において、WJOG 主要 50 施設中の 30 施設で食道がん 25 件、胃がん 28 件、尿路上皮がん 11 件、乳がん 126 件が実施されていた。また、保険診療外もしくは研究におけるがん遺伝子パネル検査の実施件数は、2019 年 6 月から 2020 年 3 月において、食道がん 144 件、胃がん 167 件、尿路上皮がん 10 件、乳がん 96 件であった。同期間は SCRUM-Japan において遺伝子パネル検査を用いた研究が実施されていたため多くの症例でがん遺伝子パネル検査が研究で実施されていた。以上の全てのがん遺伝子パネル検査の実施件数を WJOG 主要 50 施設の年間件数に換算すると、食道がん約 480 件、胃がん約 540 件、尿路上皮がん約 60 件、乳がん約 792 件が実施されると推定される。EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・尿路上皮・乳がんの頻度を 4%、2%、4%、4% とすると、1.5 年間で 28 例、16 例、4 例、48 例の EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・尿路上皮・乳がん（計 90 例）が同定される。不適格例を考慮しても、1.5 年で 135 例の候補症例が見込まれることから、目標症例数 22 例の登録は可能であると考えられる。

【別添 6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

6. 1. 試験の種類

多施設共同第 II 相バスケット試験

6. 2. 症例毎の試験の進め方

(1) 同意取得

研究責任医師および研究分担医師は、患者の登録の前に、説明文書を用い十分な説明を患者本人に対して行う。また、患者および家族に対して質問する機会と研究に参加するか否かを判断するための十分な時間を与える。患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。研究責任医師および研究分担医師は、記名押印または署名し、同意書の写しを患者に速やかに手渡す。

(2) 適格性確認

研究責任医師および研究分担医師は、「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に記載したすべての適格基準を満たし、かつすべての除外基準に該当しないことを確認する。

(3) 症例登録

担当医師または協力者は、インターネット経由で本試験の WEB 登録システム（REDCap）にアクセスする。登録システムの指示に従い必要な情報を入力し、登録する。登録結果として、症例番号を入手する。登録はメンテナンス時を除き、24 時間受付可能である。

(4) 試験薬投与、試験治療終了後

「6. 6. 2. 投与スケジュール」に記載した治療スケジュールに従い試験薬を投与する。治療の継続は、「6. 6. 3. 各コース投与基準と治療変更基準」に記載の基準に従い治療継続の可否を判断する。試験薬投与期間中、終了後の診察、検査については、以下のスタディーカレンダーに従い実施する。

スタディーカレンダー

	治療開始前			プロトコール治療中*1 (1 コース 21 日間)				試験 治療 終了時	試験 治療 終了後
				1 コース		2 コース 以降			
Day	治療 開始 28 日 以内	治療 開始 21 日 以内	登録 7 日 以内	Day 1	Day 8	Day1	Day 8	終了時	
身長・体重			○						
ECOG PS			○	○	○	○	○	○	○
理学所見（有害事象を含む）			○	○	○	○	○	○	●
血液学的検査、生化学*2			○	○	○	○	○		

胸部/腹部/骨盤部 CT 検査	○					□		■
12 誘導心電図	○							
バイオマーカー採血		○				○	○	
後治療								○
転帰調査								○

○：実施

●：プロトコル治療最終コース開始日を Day1 として Day30 まで。Day30 までに後治療を開始した場合は、その開始日まで。

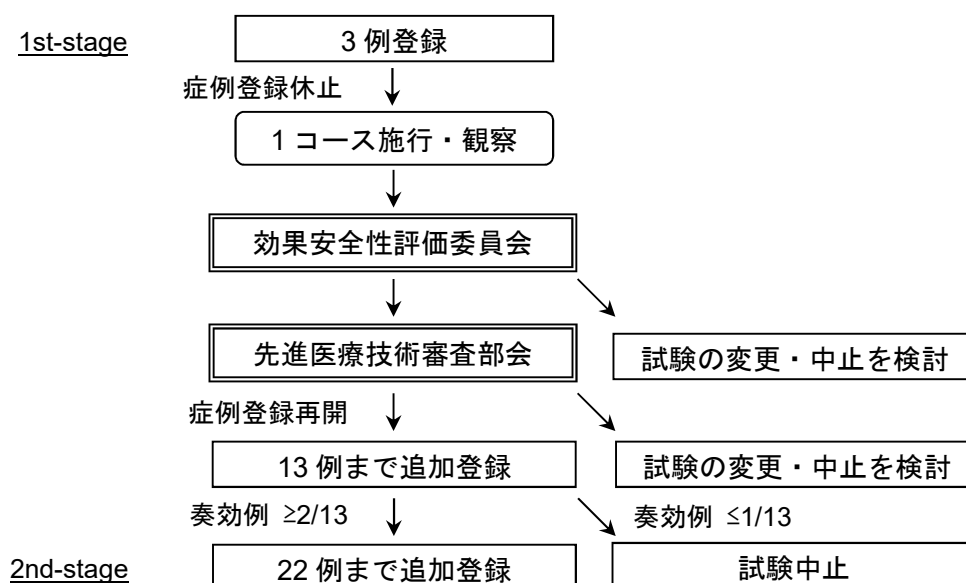
□：8 週間±2 週間おきに実施

■：無効以外の理由でプロトコル治療終了となった場合は 8 週間±2 週間おきに実施

*1：1 コース Day8 以降の許容範囲：-2 日～+3 日

*2：投与前日～投与前に実施

6.3. 試験の全体像



【初期安全性の評価】

- 本試験では、本対象に対するネシツムマブの安全性を確認するために、登録初期 3 例において、1 コース終了時点(2 コース開始直前)の初期安全性を評価する。
- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関で初期 3 例を登録する。
- 登録初期 3 例全例が 1 コースを終了した時点で、WJOG 効果安全性評価委員会に評価・議論(メールベース)を求める。
- 効果安全性評価委員会が審議された結果を先進医療技術審査部会に報告し、先進医療の継続可否について評価を受ける。
- 先進医療技術審査部会により登録初期 3 例の評価が終了するまで、症例登録を一時中断す

る。

効果安全性評価委員会が安全性評価を行うための評価基準

- 1) 発熱性好中球減少症
- 2) 7 日以上続く Grade 4 の好中球減少
- 3) Grade 4 の血小板減少または医師の判断により血小板輸血が施行された場合
- 4) プロトコル治療と因果関係がある Grade 3 以上の非血液毒性

ただし、血糖値、電解質、アルブミン、ALP、 γ TP の臨床検査値異常や支持療法によりコントロール可能な悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、疲労、末梢性運動/感覚ニューロパチー、皮膚障害は除く

- 5) 有害事象のため、2 コース目 Day1 開始予定日より 15 日以上(開始予定日を含まない)延期を要する

【1st-stage の評価】

- 本試験では、Simon' s Two-Stage design(Minimax 法)を用いて必要症例数を算出し、1st-stage, 13 例、2nd-stage, 6 例、不適格例を考慮して目標症例数を 22 例とする。登録初期 3 例は 1st-stage の 13 例に含まれる。
- 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。なお、1st-stage における適格例数が、同意取得等の理由でやむを得ず 13 例以外となった場合は、Minimax 法において expected sample size が最小となる場合の必要奏効例数を求め、それ以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進む。
- 適格例 13 例が登録された時点で、有効性評価が終了するまで症例登録を一時中断するが、13 例目の登録時点で 2 例以上の奏効例が認められている場合は症例登録を中断しない。

【1st～2nd stage の評価】

- 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 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、TR 研究結果も含めて判断する。

6. 4. 試験期間

試験期間：先進医療告示より 2 年 6 か月

登録期間：先進医療告示より 1 年 6 か月

追跡期間：最終症例登録日より 6 か月

解析期間：追跡期間終了後 6 か月

6.5. プロトコール治療終了基準

1) プロトコール治療無効*と判断した場合

*プロトコール治療無効：RECIST version1.1 の基準で progressive disease と判定もしくは臨床的に明らかな増悪と判定

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

(i) Grade4 の非血液毒性※が認められた場合

ただし、以下の有害事象を除く

ALP、 γ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症

(ii) Grade2 以上の肺臓炎が認められた場合

(iii) Grade3 以上の infusion related reaction が認められた場合

(iv) 最終投与日から 43 日以上、次の投与を延期する必要があるが生じた場合。ただし、祝祭日による遅延は許容する。

(v) 3 回目の減量が必要となった場合

(vi) 担当医師または研究責任医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合

3) 研究対象者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

(i) 有害事象との関連が否定できない理由により中止を希望した場合

(ii) 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合

(iii) 同意を撤回した場合

4) プロトコール治療中に死亡した場合

5) プロトコール治療の効果が得られ、治癒を目的とした手術や放射線療法を施行する場合

6) 登録後、不適格が判明しプロトコール治療続行が研究対象者の不利益になると判断された場合

7) プロトコール治療期間中の何らかの事情による転院

※非血液毒性

CTCAE v5.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

6.5.1. プロトコール治療完了の定義

本試験ではプロトコール治療終了基準に該当しない限りプロトコール治療は継続される。ただし、プロトコール治療開始から 2 年でプロトコール治療を完了とする。

試験参加の同意を得た後、研究対象者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに本試験のデータセンターに連絡すること。

① 研究対象者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否（フォローアップは続ける）。

③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

6.6.1. 使用薬剤情報

商品名：ポートルーザ

ネシツムマブは、本試験対象に対して「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」上、適応症として承認されておらず保険が適用されない。そのため、本試験では先進医療（先進医療 B）制度の下での試験となる。このため、予め締結した契約に基づいて、日本化薬株式会社より無償提供を受けて使用する。薬剤の入手方法・手順は別途「本試験薬の管理に関する手順書」に定める。

0. 1.



- ### 6.6.3. 各コース投与基準と治療変更基準

投与中止、休止には有害事象を基準とし、投与量の変更には有害反応を基準とする。

用語の定義は以下の通りとする。

中止：再開しない途中終了

休止：再開可能性がある、一時的中断

休薬：プロトコル治療として計画された休薬（各コース Day15）

6.6.4. 1 コース目 Day8 以降の投与基準

【コース開始基準】

- ① 1 コース目 Day8 以降は、投与日または投与前日に、以下の基準をすべて満たすことを確認後に当該コースを開始する。
- ② 「表 6.6.4-1 投与継続基準」を1項目でも満たしていない場合は、投与を延期し、「表 6.6.4-1 投与継続基準」をすべて満たすことを確認した後に投与を開始する。
- ③ 1 コース Day8 以降は、祝祭日や研究対象者都合により-2日～+3日の範囲で投与日を変更できる。投与日変更の次投与は、前投与で変更された投与日を起点として、変更された投与日がコースの Day1 であれば7日（-2日～+3日）後、Day8 であれば14日（-2日～+3日）後に投与する。
- ④ ネシツムマブの最終投与日から43日以上、次の投与が行えない場合は、「6.5. プロトコル治療終了基準」に該当するため、プロトコル治療を終了する。
- ⑤ 担当医師が安全性を考慮して延期が必要と判断した場合は延期できる。

表 6.6.4-1 投与継続基準

項目	コース開始基準（すべて満たす）
皮膚障害 （ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎）	≤Grade2
低マグネシウム血症*	≥0.9mg /dL（≤Grade2）
注入に伴う反応** （infusion related reaction）	≤Grade2（前コース投与時）
肺臓炎	Grade0
その他	担当医が安全性を考慮して延期が必要と判断した場合は延期できる（症例報告書に理由を記載）

*ネシツムマブによる Grade1-2 の低マグネシウム血症が出現した場合

血清マグネシウム濃度 正常上限未満～1.5mg /dL 未満を目安に、「6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、マグネシウム補充療法を行う。

**ネシツムマブによる Grade1-2 の注入に伴う反応が出現した場合

【出現時の対応】

「6. 7. 1. 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、投与速度の減速や投薬を行う。

【次コース以降の対応】

「6. 7. 1. 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、投与速度の減速や前投薬を強化すれば、ネシツムマブの次コース投与継続が可能である。

0. 1. 1. 1 コース目 Day8 以降 減量/休止/中止基準

【ネシツムマブの減量/休止/中止基準】

① 前回の投与において以下の有害反応が認められた場合は、「

表 6. 6. 4-2 ネシツムマブの減量/中止基準」に従い、次の薬剤投与の休止あるいは中止、次コースからの各薬剤の減量を「表 6. 6. 4-3 ネシツムマブの用量レベル」に従い行う。

② 一旦減量した薬剤の再増量(レベルを上げる)は行わない。また、一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。

③ 各薬剤との因果関係がない有害事象が発生しても減量や中止は行わない。

④ ネシツムマブを 3 段階減量する必要がある場合には、「6. 5. プロトコール治療終了基準」に該当するため、プロトコール治療を終了する。

⑤ 担当医師が安全性を考慮して減量/休止が必要と判断した場合は減量/休止できる。

表 6. 6. 4-2 ネシツムマブの減量/中止基準

有害事象名	減量/中止基準	有害事象出現回数	減量/中止基準
皮膚障害 (ご瘡様皮疹、皮膚乾燥、 爪囲炎)	Grade 3	1回目	減量しない
		2回目以降	-1レベル減量
	Grade 4	1回目	中止
注入に伴う反応** (infusion related reaction)	Grade 3 or 4	1回目	中止
肺臓炎	Grade 1	2回目	中止
	Grade 2-4	1回目	中止

表 6. 6. 4-3 ネシツムマブの用量レベル

用量設定	初回基準量	レベル-1	レベル-2
ネシツムマブ	800 mg/body	600 mg/body	400 mg/body

6. 7. 併用療法および支持療法

6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が強く推奨される。行わなくてもプロトコール不適合とはしない。

①皮膚障害の予防

皮膚障害の予防として、テトラサイクリン系抗菌薬（ミノサイクリン）やマクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン）の内服、保湿剤（ヘパリン類似物質）の塗布（特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足）を行う。

ただし、テトラサイクリン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬のいずれにも過敏症の既往歴を有する場合は、抗菌薬の内服は必須としない。

（処方例）

・ミノサイクリン 100mg/日 もしくは クラリスロマイシン 400mg/日 内服

・保湿剤 ヘパリン類似物質（特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足）

②皮膚障害の治療

皮膚障害出現時は、上記に記載した抗菌薬と保湿剤継続に加え、ステロイド含有軟膏（顔面・頸部：ロコイド®など medium rank、体幹・四肢：マイザー®など very strong rank）などの適切な処置を行うことが推奨される。Grade3 以上は皮膚科専門医の受診が勧められる。

（処方例）

・ミノサイクリン 100mg/日 もしくは クラリスロマイシン 400mg/日 内服

・保湿剤 ヘパリン類似物質（特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足）

・ステロイド含有軟膏

- 顔面・頸部：ロコイド®など medium rank
- 体幹・四肢：マイザー®など very strong rank

1日2回 塗布

③低マグネシウム血症

血清マグネシウム濃度の 1.5mg /dL 未満への低下を目安として、マグネシウムの点滴静注による補充をネシツムマブ投与日に行う。

（処方例）

硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL 20mL+生理食塩水 100mL 60 分かけて点滴静注

④ネシツムマブによる infusion related reaction

以下の表に従い、対応することを推奨する。

表 6.7-4infusion related reaction の発現当日の対処方法

Grade	発現当日の対処方法
Grade 1	投与速度を50%に減速する。 Grade0に回復するまで投与を中断し、回復後に投与速度を50%に減速して再開してもよい。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）＋ステロイド静注薬（例：ソル・コーテフ®）100mgを投与してもよい。
Grade 2	Grade1以下に回復するまで投与を中断する。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）＋ステロイド静注薬（例：ソル・コーテフ®）100mgを投与する。 回復後に投与速度を50%に減速して再開する。
Grade 3 or 4	直ちに投与を中止し、再投与しない。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）＋ステロイド静注薬（例：ソル・コーテフ®）100mgを投与する。 必要に応じて、エピネフリン0.3mg～0.5mg（1000倍希釈で0.3～0.5mL）を大腿前外側（外側広筋）に筋注する。

ネシツムマブによる infusion related reaction が出現した場合、次コースより以下のように対応する。

(1) 投与速度：50%に減速する

(2) 以下の前投薬を投与することを推奨する。

(処方例)

抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）＋デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デキサート®）6.6mg

なお、上記前投薬でも Grade1-2 の infusion related reaction が出現する場合は、

抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）＋デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（デキサート®）6.6mg＋ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（ソル・コーテフ®）500mg

④ HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体陽性例に対する対応

B 型肝炎治療ガイドライン（日本肝臓学会編）を参照し適切な処置とモニタリングを行う。

その他、有害事象に対する処置（発現した事象に対する予防的使用は可）、合併症に対する処置（試験登録前より施行しているもの）は原則として併用可能である。

6.7.2. 許容されない併用療法・支持療法

- 1) プロトコール治療以外の抗がん剤
- 2) 治験薬および未承認薬
- 3) 安全性、有効性評価に影響を及ぼすその他の療法（放射線療法※¹、ステロイド以外のホルモン療法、免疫療法、がんに対する手術療法、温熱療法等）。

※¹ 治癒を目的とした放射線療法を施行する場合は、プロトコール治療終了基準に該当する。

症状緩和を目的とした放射線療法を施行する場合は、プロトコール治療との同時併用は不可。プロトコール規定範囲内でプロトコール治療を休止して施行することは可。

6.8. 後治療

プロトコール治療終了後の治療は規定しない。

【別添 7】「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」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： 先進医療名：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	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科）・不要
資格	要（ ）・ ☒ 不要
当該診療科の経験年数	☒ （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [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）	
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科のすべてを含むこと。または腫瘍内科。）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：化学療法の経験を 5 年以上有する常勤医師が実施責任者または実施者に 1 名以上含まれている。
他診療科の医師数 注 2)	要・ ☒ 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （薬剤師）・不要
病床数	☒ （ 100 床以上）・不要
看護配置	☒ （11 対 1 看護以上）・不要
当直体制	☒ （内科系医師または外科系医師 1 名以上、オンコール体制も可）・不要
緊急手術の実施体制	要・ ☒ 不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	☒ ・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☒ ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： （再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）

医療安全管理委員会の設置	☒ 要・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）・ ☒ 不要
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）	なし
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 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」の欄を記載すること。

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。