

令和7年11月20日

「ネシツムマブ静脈内投与療法（告示旧42）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

名古屋大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称： ネシツムマブ静脈内投与療法
適応症等： 切除が不可能なEGFR遺伝子増幅陽性固形がん（食道がん、胃がん、小腸がん、尿路上皮がん又は乳がんに限る。）
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（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。 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。
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、translational research (TR) 研究結果も含めて判断する。

○副次評価項目：

有効性評価基準：

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

安全性評価基準：

有害事象発生割合

○目標症例数：

22 例(登録症例数：22 例)

○試験期間：

令和 4 年 8 月～令和 7 年 8 月

医療技術の試験結果：

○有効性の評価結果

主要評価項目

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。

副次評価項目

- ・ 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, 54.6) であった。
- ・ 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。

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。

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。

・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。

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。

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」で1.02 (0.98, 1.05)、 $P = 0.36$ であった。

○安全性の評価結果

副次評価項目

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。

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。

○結論

GFR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。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和7年11月13日 (木) 16:00～

(第181回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

名古屋大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

○本試験では、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と判断した。

また安全性についてもがん治療に習熟した医師であれば通常の抗がん剤に対する配慮で問題ないと判断した。

○ネシツムマブのEGFR遺伝子が増幅された固形がん患者への適応拡大に資するかどうかについて、本試験結果から胃がん、食道がん患者に適応拡大できる可能性に期待は持てるが、今後の研究結果を待ちたい。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第 181 回先進医療技術審査部会 資料 1－1 参照

(評価技術の概要)

第 181 回先進医療技術審査部会 資料 1－2 参照