

## 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> |
| ○主要評価項目：  |  |
| 客観的奏効割合 (objective response rate: ORR)<br>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。<br>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  |  |

|               |   |
|---------------|---|
|               | <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>    <b>有効性評価基準 :</b><br/>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>    <b>安全性評価基準 :</b><br/>有害事象発生割合</p> <p>○目標症例数 :<br/>22 例(登録症例数 : 22 例)</p> <p>○試験期間 :<br/>令和 4 年 8 月～令和 7 年 8 月</p>   |
| 医療技術<br>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"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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,</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>54. 6) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。RD1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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> <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"> <li>・ 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。</li> </ul> <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 増幅陽性固体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。<br>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。<br>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。<br>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。<br>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つたが、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つたが、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）<br>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）<br>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）<br>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は0例、0%であった。

主な有害事象は、発現割合が多い順に、「低アルブミン血症Grade1」が12例（55%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase: AST) 増加Grade1」が10例（45%）、「貧血（ヘモグロビン）Grade1」が9例（41%）、「ざ瘡様皮疹Grade1」が8例（36%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: ALT) 増加Grade1」及び「低マグネシウム血症Grade1」がそれぞれ7例（32%）、「低ナトリウム血症Grade1」及び「そう痒症Grade1」がそれぞれ6例（27%）、「高カリウム血症Grade1」、「低カルシウム血症Grade1」及び「皮膚乾燥Grade1」がそれぞれ5例（23%）であった。Grade4の有害事象は「感染」、「肺臓炎」、「腫瘍出血」、「消化管穿孔」及び「低酸素血症」がそれぞれ1例（5%）であった。

いずれも既知で対応可能な有害事象であることから安全性についてはほぼ問題ないと判断した。

|        |  |
|--------|--|
| 技術的成熟度 | A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。<br>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。<br>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。<br>D. その他 |
|--------|--|

コメント欄：

がん治療に習熟している医師であれば実施可能と判断する。

|           |   |
|-----------|---|
| 総合的なコメント欄 | 本試験では、EGFR增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つたが、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。<br>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。 |
|-----------|---|

|            |                              |
|------------|------------------------------|
| 薬事未承認の医薬品等 | 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 |
|------------|------------------------------|

|  |   |
|--|---|
| を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄 | 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。 |
|--|---|

副担当： 山本

|     |  |
|-----|--|
| 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。<br>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。<br>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。<br>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。<br><input checked="" type="checkbox"/> E. その他 |
|-----|--|

コメント欄： 本試験は主要評価項目である ORR について、Simon's two-stage デザイン (Minimax 法) を用いて有効性判定を行う計画である。第 1 段階では 13 例中 3 例（1 例は第 2 段階移行検討会後に適格性が確認された）の奏効が確認されたため第 2 段階へ移行した。第 2 段階では累計 6 例以上の奏効が確認されればネシツムマブを有効と判断する基準であったが、奏効例は 5 例であったため基準は満たされなかった。したがって、本試験の主解析からはネシツムマブの有効性は確認できなかつたと判断せざるを得ないが、サブグループ解析では食道がん及び胃がんで奏効例を認め、有効な集団（対象）がある可能性が示唆されたと考えられるため、有効性の評価としてはその他と判断した。

|     |   |
|-----|---|
| 安全性 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）<br>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）<br>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）<br>D. その他 |
|-----|---|

コメント欄： 早期死亡例が 4 例（いずれも原病死）、治療関連死亡例は 0 例、プロトコル治療との因果関係ありと判断された Grade4 の非血液毒性発現は 0 例であった。その他の有害事象においても既報の抗 EGFR 抗体薬の単独療法と同程度であり、新たに懸念される有害事象は認められなかつたことから、安全性については問題なしと判断した。

|        |                            |
|--------|----------------------------|
| 技術的成熟度 | A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の |
|--------|----------------------------|

|   |   |
|---|---|
|   | <p>指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p> |
| コメント欄：本試験における技術については当方では判断できないため主担当の評価に委ねる。 |   |