

様式第1-1号

別紙1

先進医療実施届出書 (新規・既存)  
(先進医療A・先進医療B)  
(申請医療機関) ・ 協力医療機関)

先進医療技術の名称	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		
実施医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院		
特定機能病院の承認有無	<input checked="" type="checkbox"/> (平成7年2月1日承認) ・ 無		
管理者の役職及び氏名	病院長 小寺 泰弘		
病 床 数	1,080 床		
実施責任医師	所属部署及び役職	消化器外科二 診療科長	
	氏 名	小寺 泰弘	
	電 話 番 号	052-744-2232	FAX 052-744-2255
	E - m a i l	ykodera@med.nagoya-u.ac.jp	
事務担当者	所属部署及び役職	経営企画課 研究支援係	
	氏 名	高橋 知里	
	電 話 番 号	052-744-2946	FAX 052-744-2881
	E - m a i l	iga-rinsyou4@adm.nagoya-u.ac.jp	
被験者等への同意	手 続	文書をもとに口頭による説明を行い、文書で同意を得る	
	説 明 事 項	別添の同意説明文書のとおり	
補 償	補 償 の 有 無	補償金 有・ <input type="checkbox"/> 無	医療費 有・ <input type="checkbox"/> 無
	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ 無	
	その他の措置の内容	健康被害に対して保険診療の範囲で最善の医療を提供する	
実施科及び実施体制 (協力医療機関を含む。)	先進医療実施届出書様式第2号のとおり		
試験実施計画書 (プロトコール)	先進医療実施届出書様式第3号のとおり		
倫理委員会の名称及び ID	愛知県病院事業庁愛知県がんセンター臨床研究審査委員会 (CRB4200002)		
倫理委員会の承認日	2021年 11月 15日		
臨床研究法又は再生医療等安全性確保法の適用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究法 ・ 再生医療等安全性確保法 ・ 無		
j R C T 登 録 I D 番 号			
備 考	宣誓書、文献を添付します		

上記のとおり、申請します。

年 月 日

医療機関の所在地 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地

医療機関の名称 名古屋大学医学部附属病院

開設者の役職及び氏名 病院長 小寺 泰弘

厚生労働大臣 殿

## 様式第2号

## 先進医療の実施診療科及び実施体制

(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)

## 1. 申請医療機関

医療機関名	名古屋大学医学部附属病院		
実施診療科名	消化器外科（消化器外科二）		
常勤医師数	720人	病床数	1,080床
実施科の常勤医師数	55人	実施科の病床数	55床
当直体制	各分野 夜間1名配置、休日の昼間1名配置		
医療安全対策	医療の質・安全管理部部长：長尾 能雅教授 医療の質向上と安全推進委員会を毎月1回定期開催し、医療事故の防止及び医療安全推進に関する事項、医療上の紛争処理に関する事項、医療の質向上に関する事項について審議をおこなっている。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任医師	消化器外科	診療科長	小寺 泰弘	34年	0年
実施者	消化器外科	医師	田中 千恵	21年	0年
	消化器外科	医師	神田 光郎	18年	0年
	消化器外科	医師	清水 大	15年	0年
	消化器外科	医師	中西 香企	10年	0年

## 2. 調整医療機関

該当なし

## 3. 協力医療機関（予定）

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

## 4. 倫理委員会の構成員及び承認年月日

臨床研究法適用のため記載対象外

## 様式第3号

## 先進医療の実施計画

## 1. 先進医療技術の名称

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

## 2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

## ①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品  
（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
ポーターザ点滴静注液（ネシツムマブ）	日本化薬株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号 03-6731-5454	800mg/50mL	30100AMX00019	切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌	適応外

## ③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当

			(16桁)		(注2)

- ④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
ポートルーザ点滴静注液	なし

- ⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

第1日と第8日にネシツムマブ 800 mg を点滴静注し、21日間を1コースとして繰り返す。第15日は休薬する。

- ⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

## 2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

承認年月：2015年11月

効能又は効果：肺扁平上皮癌

ゲムシタビン及びシスプラチン併用において、転移を有する肺扁平上皮癌患者に対する一次治療に適用される。

欧州での薬事承認の状況

承認年月：2016年2月

効能又は効果：

ゲムシタビン及びシスプラチン化学療法との併用において、以前に同疾患に対して化学療法を

受けたことのない成人の局所進行又は転移を有する EGFR 陽性肺扁平上皮癌患者に適用される。

### 2-3. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品の入手方法及び管理方法

他者からの提供の有無：(  ・ 無 )

(有の場合) 提供者名及び連絡先：

日本化薬株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

入手及び管理方法の詳細：

本試験で使用する医薬品は日本化薬株式会社から無償提供を受ける。

管理方法は、「本試験薬の管理に関する手順書」参照。

### 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ピン+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ピ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、ゲムシタピン+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±ベ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+ペムプ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次治療はペムプロリズマブが標準治療である。以上より、切除不能尿路上皮がんは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）活性を持つ点が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。

#### 4. 予測される安全性情報

本邦で行われた切除不能固形がんに対するネシツムマブの第1相試験における有害事象発生割合（本試験と同様の投与量、投与スケジュールのコホートに限る、N=6）を示す。Grade3以上の有害事象は認めなかった。Grade1-2の有害事象は、皮膚乾燥（83%）、頭痛（67%）、掻痒（50%）、発熱（50%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（50%）、ざ瘡様皮疹（50%）、食欲不振（50%）、悪心（50%）、皮疹（33%）、口腔粘膜炎（33%）、顔面紅潮（33%）、低マグネシウム血症（33%）、嘔吐（33%）であった[22]。これらは、抗EGFR抗体薬単剤で薬事承認されているセツキシマブやパニツムマブで皮膚毒性、消化器毒性、低マグネシウム血症が発現すること同様であり、かつ発現頻度は同程度である。また、Infusion reactionや間質性肺疾患が発現する可能性があるものの、ネシツムマブ添付文書による発現頻度は1.1%と0.6%であり、まれな有害事象と考えられる。本試験でも主に皮膚毒性、消化器毒性、低マグネシウム血症が発現することが予測されるが、それらの頻度および重篤度は認容かつ管理可能な範囲内であることが推測される。

#### 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

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  $\geq 8$  (equivocal と判定される、 $8 >$  copy number  $\geq 6$  は不適格)

Guardant360: plasma copy number  $\geq 4$  (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

## 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

●：プロトコー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。

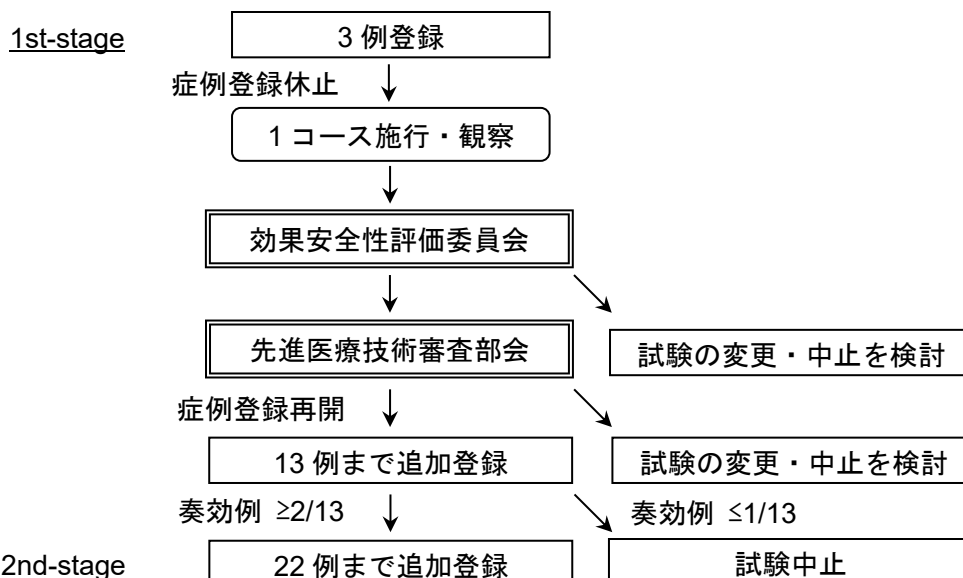
□：8 週間±2 週間おきに実施

■：無効以外の理由でプロトコー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で審議された結果を先進医療技術審査部に報告し、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、 $\gamma$  GTP 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 verion1.1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、 $\gamma$ -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。

### 6.5.2. 同意撤回に関する注意

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、プロトコール治療継続の拒否（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。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコールに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該研究対象者のデータをデータベースから削除する。

- 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）。
- ② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- 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. 試験治療の投与方法

### 6.6.1. 使用薬剤情報

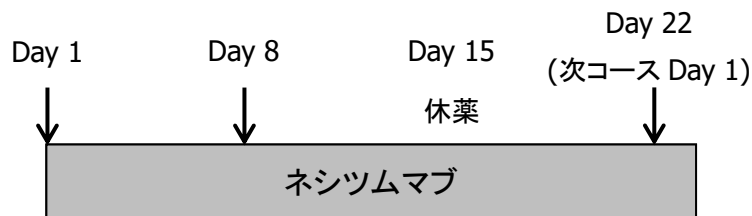
一般名： ネシツムマブ

商品名： ポートラーザ

剤型・用量：注射剤・800mg 1瓶

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、有効性およ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。

### 6.6.2. 投与スケジュール



- ネシツムマブ：800 mg（固定量）を day1, 8（day 15 は休薬）  
上記を 3 週間毎に繰り返す。

### 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：プロトコー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。

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	
	Grade 3 or 4	1回目	中止
注入に伴う反応** (infusion related reaction)			
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。

### 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 プロトコール治療終了日は終了と判断した日とする。

③ プロトコー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

## 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。

#### 8. モニタリング体制及び実施方法

本研究のモニタリングは、試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認することを目的とした、中央モニタリングとして実施する。実施医療機関の原資料等を確認する必要があるような問題点を特定した場合には、実施医療機関を訪問するOn-siteモニタリングを実施する。モニタリング実施方法の詳細は、「モニタリング手順書」に定める。

##### モニタリングの項目

###### 【試験実施前】

認定臨床研究審査委員会の審査結果に基づく、施設の長による本試験実施許可各参加施設の研究責任医師ならびに分担研究医師の確認

###### 【試験実施中】

登録状況

CRF 入力状況

クエリーの発生状況ならびに回答状況

背景因子の検討

登録症例の適格性

治療実施状況

治療中止症例の詳細

安全性の評価

プロトコル逸脱の可能性

##### モニタリング実施者

EP クルーズ株式会社 事業本部 データソリューションセンター

なお、研究代表医師、研究事務局、研究責任医師、研究分担医師、CRC 等を対象とした本試験固有の WEB 会議を月 1 回の頻度で開催し、先進医療実施医療機関間でプロトコルの有効性や有害事象の発生状況の情報を共有することでより安全に試験を進行し、症例登録状況や候補患者の状況について情報を共有することで試験の進捗管理を行う。

#### 9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

補償金の有無：(有・) 医療費の有無：(有・) 医療手当の有無：(有・)

保険への加入の有無：(  ・ 無 )

その他の措置の内容：

健康被害に対して保険診療の範囲で最善の医療を提供する。

#### 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

各実施医療機関の管理者、研究責任医師、WJOG は臨床研究法が定める保存すべき臨床研究に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。記録の保存期間は、研究は終了した日から 5 年が経過した日までとし、保管責任者は実施医療機関と研究責任医師とする。保管期間終了後の記録については各医療機関の定めにより廃棄する。

有効性、安全性の評価等を行うための記録の入力・閲覧は、ID 及びパスワードの入力が必要な EDC システムを用いて、研究責任医師、研究分担医師、CRC が実施する。EDC システムは名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部が構築し、データマネジメント業務は EP クルーズ株式会社が担当する。

#### 11. 患者負担について

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。

#### 12. 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

(再生医療等安全確保法及び臨床研究法が適用される研究においては、本項の記載は利益相反管理基準及び利益相反管理計画の添付をもって替える)

#### 13. 個人情報保護の方法

各実施医療機関の管理者、研究責任医師、WJOG は臨床研究法が定める保存すべき臨床研究に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。試験結果を公表する際は、個人を特定できる情報は使用しない。本試験で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することがあるが、その場合も個人を特定できる情報は使用しない。

#### 14. 試験計画の公表方法 (下記のいずれかへの登録の有無)

- ・厚生労働省が整備するデータベース (jRCT) (有・無・) 「登録 ID 番号： 」
- ・大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) 「臨床試験登録システム」 (有・・) 「登録 ID 番号： 」
- ・(財) 日本医薬情報センター (JAPIC) 「臨床試験情報」 (有・・) 「登録 ID 番号： 」

- ・(社) 日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」 (有・~~無~~・予定)  
「登録 ID 番号 : \_\_\_\_\_」
- ・その他 ( \_\_\_\_\_ )  
(複数のデータベースに重複して登録しないよう注意すること)

### 1.5. 技術的成熟度

ネシツムマブ単独療法はいずれのがん種に対しても薬事承認されていないものの、本試験と同様の投与方法であるネシツムマブを含むゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ療法は切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する標準治療の一つと位置付けられ、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているだけではなく、日常臨床で広く用いられている安全性が確立された治療法である。また、同様かつ同程度の副作用を有する同じ抗EGFR抗体薬である、セツキシマブ単独療法は *RAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、パニツムマブ単独療法は *KRAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんが薬事承認されており、抗EGFR抗体薬単独療法は申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているだけではなく、日常臨床で広く用いられている治療法である。

本試験の対象である *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を検討する臨床試験は行われていないものの、同対象に対する *EGFR* 阻害薬の有効性を検討する臨床試験は、以下の表に記載したとおり、複数行われている。

申請医療機関である名古屋大学医学部附属病院において、本試験と同一の対象に対してプロトコール治療と全く同一の治療レジメンを用いた経験はない。協力医療機関である国立がん研究センター東病院では、本試験の対象である *EGFR* 遺伝子増幅陽性胃腺がんに対して、プロトコール治療と同じ抗EGFR抗体薬であるセツキシマブの有効例の経験がある[17]。本症例は、全ての胃腺がんの標準治療に不応となり、多発骨転移、多発リンパ節転移を有し、DIC を合併していた。*EGFR* plasma copy number 107.9 と高値であり、セツキシマブの投与が開始された。Day21 にPET-CT でFDGの著明な取り込み低下と腫瘍マーカーの著減が得られた。しかし、Day63 に骨転移が再増悪し、治療中止となった。治療中止後 *EGFR* plasma copy number は8.9まで著減している一方で、*EGFR* 変異と *MET* 増幅が出現したことが、不応となった要因と考察され、短期間ではあったものの、セツキシマブが著効した症例であった。セツキシマブの安全性は問題なかった。

表 *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する *EGFR* 阻害薬の臨床試験

ID	薬剤	相	対象がん種
NCT04429542	BCA101 (抗EGFR/TGF $\beta$ 抗体薬)	第1相	<i>EGFR</i> 増幅陽性固形がん
NCT04136600	セツキシマブ or Nimotuzumab	第2相	<i>EGFR</i> 増幅陽性胃がん
NCT03940976	アフアチニブ	第2相	<i>EGFR</i> 増幅/ <i>EGFR</i> 発現陽性食道扁平上皮がん
NCT03888092	Larotinib	第1/2相	<i>EGFR</i> 増幅/ <i>EGFR</i> 発現陽性食道扁平上皮がん
NCT03618667	GC1118	第2相	<i>EGFR</i> 増幅陽性神経膠芽腫
NCT02573324	ABT-414	第2相	<i>EGFR</i> 増幅陽性神経膠芽腫
NCT02447419	ゲフィチニブ	第2相	<i>EGFR</i> 増幅陽性固形がん

NCT01520870	ダコミチニブ	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT00748709	アフアチニブ	第2相	EGFR増幅陽性固形がん

#### 1 6. 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)

これまで EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対して、抗 EGFR 抗体薬を含む EGFR 阻害薬であるネシツムマブの有効性を示した報告はない。これまでの報告の大半は、少数例の抗 EGFR 抗体薬、EGFR-TKI、その併用療法の報告であった。非臨床試験の結果、EGFR 遺伝子増幅は複数のがん種において異常活性により増殖すること、さらに複数のがん種において EGFR 阻害薬により細胞増殖が阻害されることが示されており、EGFR 遺伝子増幅は複数のがん種において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。非臨床試験における抗 EGFR 抗体薬と EGFR-TKI 併用の相乗効果の報告は少なく、現時点では EGFR 阻害薬単独、さらには臨床において抗腫瘍効果が複数例で示されている抗 EGFR 抗体薬を用いることが最良の選択肢と考える。

また、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは、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%) [33] (食道と胃は SCRUM-Japan データベースからの日本人頻度、unpublished data) 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、予後不良であることが複数のがん種で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 [30]、本試験を実施する社会的意義があると考えられる。

#### 1 7. 現時点での普及性

現時点で本試験の対象である EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する EGFR 阻害薬は、「1 5. 技術的成熟度」に記載した複数の臨床試験のプロトコール治療としてのみ行われている。

本邦では、ネシツムマブのみならず、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対し医薬品医療機器等法上承認されている薬剤はなく、普及していない。ただし、ネシツムマブ療法自体はゲムシタビン+シスプラチンとの併用において、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する標準治療の一つと位置付けられ、広く普及している。

#### 1 8. 将来の保険収載の必要性

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは極めて希少な集団ではあるものの、その予後は不良であり、現在各がん種で薬事承認されている標準治療の投与のみでは予後改善効果は十分とは言えない。扁平上皮非小細胞肺癌においては、すでに切除不能な進行・再発例への全身化学療法として、ゲムシタビン+シスプラチンとの併用においてネシツムマブの有用性が実証され、薬事承認されたことでその予後改善に寄与している。本先進医療において 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が明らかになれば、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ことが想定され、保険収載は必要と考える。

#### 1 9. 文献情報

- ・先進医療の内容を論述した論文  
(実施結果の分析について言及しているものであること)  
該当なし
- ・先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文  
(著者自らの研究結果に基づく論文をいう)  
該当なし



- ・当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書  
(実施結果の評価について言及しているものであること)

該当なし

- ・その他参考となる論文

1. Smyth EC, Vlachogiannis G, Hedayat S et al. EGFR amplification and outcome in a randomised phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers. *Gut* 2020.
2. Birkman EM, Algars A, Lintunen M et al. EGFR gene amplification is relatively common and associates with outcome in intestinal adenocarcinoma of the stomach, gastro-oesophageal junction and distal oesophagus. *BMC Cancer* 2016; 16: 406.
3. Higaki E, Kuwata T, Nagatsuma AK et al. Gene copy number gain of EGFR is a poor prognostic biomarker in gastric cancer: evaluation of 855 patients with bright-field dual in situ hybridization (DISH) method. *Gastric Cancer* 2016; 19: 63-73.
4. Dahle-Smith A, Stevenson D, Massie D et al. Epidermal Growth Factor (EGFR) copy number aberrations in esophageal and gastro-esophageal junctional carcinoma. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 78.
5. Lin G, Sun XJ, Han QB et al. Epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene amplification are associated with aggressive biological behaviors of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 901-906.
6. Park HS, Jang MH, Kim EJ et al. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2014; 27: 1212-1222.
7. Kato S, Okamura R, Mareboina M et al. Revisiting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification as a Target for Anti-EGFR Therapy: Analysis of Cell-Free Circulating Tumor DNA in Patients With Advanced Malignancies. *JCO Precis Oncol* 2019; 3.
8. Normanno N, De Luca A, Bianco C et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16.
9. Kuenen B, Witteveen PO, Ruijter R et al. A phase I pharmacologic study of necitumumab (IMC-11F8), a fully human IgG1 monoclonal antibody directed against EGFR in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1915-1923.
10. Samakoglu S, Deevi DS, Li H et al. Preclinical rationale for combining an EGFR antibody with cisplatin/gemcitabine for the treatment of NSCLC. *Cancer Genomics Proteomics* 2012; 9: 77-92.
11. Genova C, Socinski MA, Hozak RR et al. EGFR Gene Copy Number by FISH May Predict Outcome of Necitumumab in Squamous Lung Carcinomas: Analysis from the SQUIRE Study. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 228-236.
12. Fukuoka S, Kojima T, Koga Y et al. Preclinical efficacy of Sym004, novel anti-EGFR antibody mixture, in esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Oncotarget* 2017; 8: 11020-11029.
13. Zhang L, Yang J, Cai J et al. A subset of gastric cancers with EGFR amplification and overexpression respond to cetuximab therapy. *Sci Rep* 2013; 3: 2992.

14. El Guerrab A, Bamdad M, Kwiatkowski F et al. Anti-EGFR monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors as combination therapy for triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 73618-73637.
15. Black PC, Brown GA, Inamoto T et al. Sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitor requires E-cadherin expression in urothelial carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1478-1486.
16. Maron SB, Alpert L, Kwak HA et al. Targeted Therapies for Targeted Populations: Anti-EGFR Treatment for EGFR-Amplified Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018; 8: 696-713.
17. Nakamura Y, Sasaki A, Yukami H et al. Emergence of Concurrent Multiple EGFR Mutations and MET Amplification in a Patient With EGFR-Amplified Advanced Gastric Cancer Treated With Cetuximab. *JCO Precis Oncol* 2020.
18. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279-286.
19. Herbst RS, Redman MW, Kim ES et al. Cetuximab plus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab versus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab in advanced NSCLC (SWOG S0819): a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 101-114.
20. Patel D, Saxena B, Zhou Q et al. Differential induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against human EGFR-expressing NSCLC cell lines by necitumumab, cetuximab, and panitumumab. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: e21075-e21075.
21. Bagchi A, Haidar JN, Eastman SW et al. Molecular Basis for Necitumumab Inhibition of EGFR Variants Associated with Acquired Cetuximab Resistance. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 521-531.
22. Tamura Y, Nokihara H, Honda K et al. Phase I study of the second-generation, recombinant, human EGFR antibody necitumumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78: 995-1002.
23. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 1506-1517.
24. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437-1448.
25. Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-2471.
26. Zaanan A, Gauthier M, Malka D et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel

adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer* 2011; 117: 1422-1428.

27. Overman MJ, Adam L, Raghav K et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 139-144.

28. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015-1026.

29. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-923.

30. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6373-6383.



## 宣 誓 書

(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)

名古屋大学医学部附属病院は、下記の事項を宣誓します。

## 記

1. 申請医療機関が提出する先進医療に係る申請等（添付書類を含む。）に則り、適切に実施すること。
2. 先進医療に関する重篤な有害事象・不具合等が発生した場合には、適切に対応すること。
3. 試験実施中のプロトコール、症例記録の確認、臨床研究に関する倫理指針に規定する要件への適合状況の確認等のため、厚生労働省が事前の通告なく行う実地調査等に応じること。
4. 厚生労働省担当部局の者の求めに応じて必要な事項を報告すること。
5. 求められた報告をせず、若しくは虚偽の報告をし、立入調査を拒み、妨げ、若しくは忌避し、又は質問に対して、正当な理由なしに答弁せず、若しくは虚偽の答弁をする等の不適切な対応をしないこと。
6. 上記に反した場合には、厚生労働省の行う措置に従うこと。

年 月 日

医療機関の所在地 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地  
医療機関の名称 名古屋大学医学部附属病院  
開設者の役職及び氏名 病院長 小寺 泰弘

厚生労働大臣 殿

## 様式第 5 号

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称： <i>EGFR</i> 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： <i>EGFR</i> 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>複数がん種において、<i>EGFR</i> 遺伝子増幅により <i>EGFR</i> が異常活性し腫瘍が増殖すること、<i>EGFR</i> 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、<i>EGFR</i> 遺伝子増幅はがん種横断的にドライバー遺伝子かつ <i>EGFR</i> 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、<i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> 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、<i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> 抗体を選択した。抗 <i>EGFR</i> 抗体薬の中でもネシツムマブは <i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> 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。</p> <p>(概要)</p> <p><i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> 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。</p> <p>(効果)</p> <p><i>EGFR</i> 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。<i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> 増幅陽性例で高いことのみであるが、他の抗 <i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> 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。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>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。</p>

## 様式第 6 号

先進医療に要する費用									
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								
治療の概要 (様式第3号より典型的な症例を1つ選び出し記入すること)	<table border="1"> <tr> <td>症例の整理番号</td> <td>入院 0 日間・通院 15 日間</td> </tr> </table> <p>※本技術の症例実績はないため、実施想定症例を記載。 内視鏡・生検で胃癌と診断し、CTで肝転移を認めた。1次治療SOX+ニボルマブ、2次治療パクリタキセル+ラムシルマブに不応。2次治療中に施行した遺伝子パネル検査でEGFR遺伝子増幅が認められ、本試験に同意され、ネシツムマブ療法を受けた。重篤な有害事象は認めず、初回CTで奏効が得られたが、6コース施行後のCTで腫瘍増悪を認めたため、試験治療を終了した。</p>	症例の整理番号	入院 0 日間・通院 15 日間						
症例の整理番号	入院 0 日間・通院 15 日間								
保険者負担	<table border="1"> <tr> <td>保険外併用療養費分 ①</td> <td>           外来 172,780円 × 0.7 = 120,946円             120,946円 (6コース分)         </td> </tr> </table>	保険外併用療養費分 ①	外来 172,780円 × 0.7 = 120,946円  120,946円 (6コース分)						
保険外併用療養費分 ①	外来 172,780円 × 0.7 = 120,946円  120,946円 (6コース分)								
被保険者負担	<table border="1"> <tr> <td>先進医療にかかる費用</td> <td>           1回あたり234,220円×12回 = 2,810,640円(6コース分)            (1回あたり薬剤費231,176円は無償提供、患者負担は1回3,050円)         </td> </tr> <tr> <td>保険外併用療養費分に係る一部負担金</td> <td>           外来 172,780円 × 0.3 = 51,834円             51,834円 (6コース分)         </td> </tr> <tr> <td>その他 [ ]</td> <td>0 円</td> </tr> <tr> <td>計 ②</td> <td>2,862,474 円</td> </tr> </table>	先進医療にかかる費用	1回あたり234,220円×12回 = 2,810,640円(6コース分) (1回あたり薬剤費231,176円は無償提供、患者負担は1回3,050円)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	外来 172,780円 × 0.3 = 51,834円  51,834円 (6コース分)	その他 [ ]	0 円	計 ②	2,862,474 円
先進医療にかかる費用	1回あたり234,220円×12回 = 2,810,640円(6コース分) (1回あたり薬剤費231,176円は無償提供、患者負担は1回3,050円)								
保険外併用療養費分に係る一部負担金	外来 172,780円 × 0.3 = 51,834円  51,834円 (6コース分)								
その他 [ ]	0 円								
計 ②	2,862,474 円								
その他 [ ] ③	0 円								
合計 ①+②+③	2,983,420 円								

注1) 典型的な事例について、健康保険被保険者本人の場合を記入すること。  
 注2) 「保険外併用療養費分」の内訳を、必ず別紙として添付すること  
 (様式は問わない)。  
 また、手術当日にかかった費用とそれ以外の費用を区分して記入すること。  
 注3) 「先進医療にかかる費用」の精算根拠を別紙様式第7-1号及び第7-2号に記入すること。  
 注4) 「一部負担金」には、高額療養費該当分を含む。

## 様式第7-1号

## 先進医療に係る費用の積算根拠 (その1)

先進医療技術の名称	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
-----------	---

## 1 先進医療にかかる費用 (患者一人当たり)

投与1回あたり

(医療機器使用料) (人件費) (医療材料、医薬品、再生医療等製品等) (その他)

\_\_\_\_\_ 円 + 2,570 円 + 231,176 円 + 468 円 = 234,220 円

(四捨五入)

※1回あたり薬剤費231,176円は無償提供につき、患者負担は1回約3,050円

## 2 医療機器使用料の内訳

機 器 名	型 式	購入年月	耐用年数	償却費	年間使用回数
		購入価格	残存価格	年間償却費	1回の償却費
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円

(一人当たり医療機器使用料の積算方法)

\_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ 円

## 3 人件費の積算根拠

## 1) 当該医療に係る実施者、所要時間、人数、回数

医療従事者	所要時間	人数	時給単価	1回
医師	15分	1名	<u>4,212</u> 円	<u>1,053</u> 円
薬剤師	15分	1名	<u>2,093</u> 円	<u>523</u> 円
看護師	15分	2名	<u>3,964</u> 円	<u>991</u> 円
合計				<u>2,570</u> 円

※合計金額は、1円単位切り上げとする。

人件費1回あたり2,570円3週1コースとして、day1とday8に2回接種する。1コースの人件費は5,140円

注1) 本様式には、別紙1の様式第3号に記載した症例について記入すること。

注2) 別紙1の様式第5号及び第6号において記載した「先進医療にかかる費用」と一致した数値とすること。





## 様式第7-2号

## 先進医療に係る費用の積算根拠 (その2)

## 4 医療材料、医薬品及び再生医療等製品等の内訳

品目名称	製造販売 業者名	規格	数量	購入価	使用回数	1回当たり所要額
ポートラザ 点滴静注液800 mg	日本化薬株 式会社	ネツシマ ブ(遺伝 子組換 え)800mg	1	無償提供 (231,176 円)	1コース 2回使用	(231,176円)
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
合計	—	—	—	—	—	(231,176円)

注) 1回当たり所要額が1万円未満のものは一括して「その他」欄に記入すること。

## 5 その他の内訳

生理食塩液 250ml	162 円
生理食塩液 50ml	127 円
輸液セット	105 円
留置針	74 円
計 (1回あたり)	468 円

注) 本様式には、別紙1の様式第3号に記載した症例について記入すること。

## 様式第8-1号

## 先進医療の実施診療科及び実施体制（その1）

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
-------------	---

## 1 実施診療科

消化器外科（消化器外科二）
---------------

## 2 実施体制（実施責任医師及び実施者）

	所属科	役職	氏名	資格	当該診療科 経験年数	当該技術 経験年数	助手 としての 経験 症例数	術者 (実施者) としての 経験 症例数
実施責任医師	消化器外科	診療科長	小寺 泰弘	外科専門医	34 年	0 年	0例	0例
実施者	消化器外科	医師	田中 千恵	外科専門医	21 年	0 年	0例	0例
	消化器外科	医師	神田 光郎	外科専門医	18 年	0 年	0例	0例
	消化器外科	医師	清水 大	外科専門医	15 年	0 年	0例	0例
	消化器外科	医師	中西 香企	外科専門医	10 年	0 年	0例	0例
					年	年		
					年	年		

※実施責任医師と実施者全員が化学療法の経験を5年以上有する

## 3 関連する学会等

日本外科学会
--------

## 様式第8-2号

## 先進医療の実施診療科及び実施体制（その2）

## 4 実施体制（医療機関の体制）

病床数	1,080床
常勤医師数	720人
診療科別の常勤医師数	
先進医療の担当科（消化器外科）	55人
血液内科	14人
循環器内科	21人
消化器内科	34人
呼吸器内科	17人
糖尿病・内分泌内科	15人
腎臓内科	13人
消化器外科（再掲）	55人
血管外科	10人
移植外科	5人
乳腺・内分泌外科	6人
整形外科	53人
産科婦人科	28人
眼科	24人
精神科	22人
小児科	27人
皮膚科	24人
泌尿器科	16人
耳鼻いんこう科	17人
放射線科	32人
麻酔科	35人
歯科口腔外科	18人
脳神経外科	30人
老年内科	12人
脳神経内科	14人
呼吸器外科	11人
心臓外科	11人
形成外科	7人
小児外科	10人
検査部	5人
手術部	3人
放射線部	4人
輸血部	3人
病理部	6人
救急科	10人

救急・内科系集中治療部	5人
外科系集中治療部	5人
血液浄化部	1人
総合診療科	9人
総合周産期母子医療センター	19人
光学医療診療部	8人
リハビリテーション科	8人
先端医療・臨床研究支援センター	5人
親と子どもの心療科	2人
化学療法部	9人
メディカルITセンター	4人
重症心不全治療センター	2人
医療の質・安全管理部	0人
卒後臨床研究・キャリア形成支援センター	7人
中央感染制御部	6人
クリニカルシュミレーションセンター	1人
医療機器総合管理部	1人
小児がん治療センター	9人
医学部附属病院	1人
ゲノム医療センター	4人
地域連携・患者相談センター	2人
看護配置	一般病棟 7対1、精神病棟 10対1
その他の医療従事者の配置	薬剤師85名、臨床検査技師73名、臨床工学士40名、放射線技師74名、理学療法士35名、作業療法士8名、言語聴覚士7名
当直体制	各分野（外科系及び内科系含む） 夜間1名配置、休日の昼間1名配置
緊急手術の実施体制	有
院内検査（24時間体制）	有
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時）	無
医療機器の保守管理体制	有
倫理委員会の審査体制	有
医療安全管理委員会の設置	有（月1回開催）
医療機関としての実施症例数	0
その他	

## 様式第9号

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

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	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (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 ( )・ <input type="checkbox"/> 不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 ( ) 年以上・ <input type="checkbox"/> 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・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (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
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・ <input type="checkbox"/> 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・ <input type="checkbox"/> 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)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> ( 100 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (11 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (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・ <input type="checkbox"/> 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・ <input type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・ <input type="checkbox"/> 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(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)</i>
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・ <input type="checkbox"/> 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)・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カ)	なし

## 様式第9号

セツグの実施体制が必要 等)	
<b>Ⅲ. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要 ( 月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 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」の欄に記載すること。

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、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。



## 先進医療に関する同意文書について

注

下記については、同意文書に記載し被験者に対して説明した上で同意を得るべき事項であり、記載内容は、医療従事者でなくとも理解できるよう作成すること。また、同意については、文書により取得すること。

## 記

- ① 当該試験への参加が任意である旨。
- ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- ④ 被験者として選定された理由。
- ⑤ 先進医療の意義、目的、方法及び期間。
- ⑥ 実施者の氏名及び職名。
- ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。
- ⑯ 他の治療方法に関する事項。
- ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。
- ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- ⑲ 倫理委員会の種類、各倫理委員会において調査審議を行う事項その他当該先進医療に係る倫理委員会に関する事項。
- ⑳ 費用負担について