

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と  
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究  
（分担研究報告書）

十二指腸癌診療ガイドラインにおける薬物療法の項の策定と、十二指腸癌を含む切除不能EGFR  
遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムバムの第II相バスケット試験

研究分担者 室 圭 愛知県がんセンター 副院長 兼 薬物療法部 部長  
研究協力者 成田有季哉 同 薬物療法部医長（十二指腸がん診療ガイドライン）  
研究協力者 舛石俊樹 同 薬物療法部医長（第II相バスケット試験）

研究要旨

1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）策定と英語版（論文）の公表

2021年8月金原出版から発刊された、「十二指腸癌診療ガイドライン」は、希少癌である十二指腸癌の適切な医療を提供する上で、大きく貢献し得る成果物であり、診療指針である。さらに、その作成において、次世代を担う若手腫瘍内科医複数名にもシステマティックレビュー等を担当し、密接に関与したことは、次世代を担う希少がん領域の人材育成に大きく寄与するものとする。また、2022年10月、日本消化器病学会の機関誌であるJournal of Gastroenterology誌にpublishしたことは、国内外へのアピールに貢献するものとする。

2) 切除不能EGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムバムの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

EGFR遺伝子増幅陽性固形癌は希少フラクションであり、かつ癌種横断的に存在することから、現在のところ第III相試験で有効性が示された治療法はない。EGFR遺伝子増幅を有する固形癌の治療はアンメットメディカルニーズであり、治療開発の意義は極めて高いと考える。そこで、奏効割合を主要評価項目とし、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合等を副次的評価項目としたバスケット型第II相試験を計画した。本試験は、抗EGFR抗体薬であるネシツムバムの有効性・安全性・proof of concept（POC）を評価し、検証的な試験に進むべきかどうかの判断をすることを目的とした、先進医療Bの特定臨床研究であり、WJOG関連施設で行う多施設共同試験（WJOG 15021M）である。本試験では、安全性評価のため最初の3例を臨床研究中核病院から登録すること、安全性確認後には、全国12施設で登録を行う予定とする多施設共同研究である。2022年11月30日に第1例目登録、2023年1月16日第2例目、1月30日第3例目が臨床研究中核病院から登録された。2023年3月24日WJOG効果安全性評価委員会での審議の結果、研究の継続が認められた。3月28日WJOG効果安全性評価委員会の結果

を厚生労働省医政局研究開発政策課に提出、3月29日先進医療技術審査部会にて先進医療Bの継続可と判断され、同日、臨床研究中核病院4施設で登録再開となった。4月20日先進医療技術審査部会にて協力医療機関（臨床研究中核病院以外8施設）が追加承認され、5月末頃から全国12施設での登録が可能となる予定である。

## A. 研究目的

### 1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

消化器悪性腫瘍では胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌、食道癌、胆道癌の診療ガイドラインが整備されている。

また、発症頻度は低いものの、領域横断的に発生するため標準治療が確立した消化管間質腫瘍

（Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST）や膵・消化管神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine Neoplasm: NEN）ではガイドラインがすでに作成されている。消化器悪性腫瘍における代表的な希少がんである十二指腸癌は、臨床病理学的に小腸癌の一部と考えられるが、本邦では十分な科学的根拠を元に確立された診療ガイドラインはなく、その基盤となる疫学データや第III相臨床試験のようなエビデンスも不足している。そのため、日常診療においては、各医師の経験に基づいて胃癌や大腸癌に準じた治療が行われてきた。しかしながら、消化管内視鏡検査技術や画像検査など診断モダリティの進歩により、今後さらに発見される機会が増加していくことが予想される。患者に適切な医療を提供する上で医療者・患者双方からのニーズが高い疾患であると考えられるため、十二指腸癌診療ガイドライン作成に着手した。とくに薬物療法に関して、十二指腸癌を対象にした臨床試験は皆無に等しく、小腸癌を含めてケースシリーズや症例報告レベルのエビデンスに留まっている状況であり、現場の医療者が適切な薬物療法を施すことが困難な状況であった。まさに希少がんが抱える問題の象徴とも言えるような状況にあるなかで、ある程度の確かな治療指針を示す必要があると考え、十二指腸癌（小腸癌を含む）

薬物療法のガイドライン策定を企図した。さらに、国内外への啓発とアピールを目的に、本ガイドラインの英語版（英語論文）作成を企図した。

### 2) 切除不能EGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

本邦での2018年のがん死亡者数は373,584人であり死因の1位である。臓器別では、多い順に肺、大腸、胃、膵臓、肝臓、胆道である。世界的に、がんによる死亡は今後も増え続けるものと予測されており、2030年には131,000,000人に達すると推定されている。固形癌は白血病や悪性リンパ腫、骨髄腫等の造血器から発生する癌（以下、「血液悪性腫瘍」という）を除き、肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、卵巣癌、頭頸部癌等の上皮細胞から発生する癌、また骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫等の、非上皮性細胞である骨や筋肉から発生する癌を含み、血液悪性腫瘍と治療体系が大きく異なる。

治癒切除可能固形がんでは、外科的切除±周術期化学療法もしくは化学放射線療法等が標準治療であり、治癒が期待できる。一方で、治癒切除不能な進行・再発の固形癌は致死的な疾患であり、臓器別に確立された標準的な全身薬物療法が施行される。新規治療薬の開発により、悪性固形腫瘍の予後は徐々に改善してはきているものの、薬物療法による治癒は困難であり、ほぼ全ての治癒切除不能な進行・再発の固形癌は難治的な疾患である。したがって治癒切除不能な進行・再発の固形癌に対する治療開発が

必要不可欠である。

切除可能例では根治切除により治癒が期待できる一方、切除不能な進行・再発例では臓器別に薬事承認された抗悪性腫瘍薬による全身化学療法が標準治療であるものの、その生存期間中央値は8-30か月程度と予後不良である。

Epidermal growth factor receptor (EGFR or ERBB1) は細胞表面に存在する約170kDaの膜貫通型受容体型チロシンキナーゼであり、EGFを含むリガンド結合によってホモもしくはヘテロ二量体化し活性化される。そして、細胞内ドメインがチロシンリン酸化され、MAPK経路、PI3K-Akt 経路、 JAK-STAT経路を介して細胞が増殖・生存する。非臨床試験結果から、EGFR遺伝子増幅を有する食道扁平上皮癌、胃腺癌、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) の細胞株は、異常活性により増殖すること、さらに、尿路上皮癌を加えた4癌種において、EGFR阻害薬により細胞増殖が阻害されることが示されている。

Guardant360によるctDNAの解析では、EGFR遺伝子増幅は全固形腫瘍の8.5%に認められ、大腸癌 (16%)、非小細胞肺癌 (9%)、泌尿器癌 (8%)、皮膚癌/悪性黒色腫 (7%)、乳癌 (7%)、頭頸部癌 (6%)、食道癌・胃癌 (4-6%)、小細胞肺癌 (5%)、婦人科癌 (2%) などで頻度が高い。なお、小腸癌における頻度 (腫瘍組織の解析) は1.3%と報告されている。また、SCRUM-Japan GI-SCREENでは、腫瘍組織検体に対するNGS (Oncomine Comprehensive Assay) でEGFR遺伝子増幅 (copy number cut-off, 8) が食道癌 4.2% (15/356)、胃癌2.1% (24/1121)、小腸癌1.1% (1/91) で認められた (未公開データ)。以上より、EGFR遺伝子増幅は希少であり、いずれの癌種においても非常に頻度が低い、希少フラクションと言える。EGFR遺伝子増幅陽性の食道・胃・乳癌は増幅陰性例に比べて予後不良であることが示唆されている。切除不能胃癌では、ハザード比 (hazard ratio: HR)

1.68 (p=0.07)、切除可能胃癌では、HR 1.67 (p=0.03)、HR 2.46 (p<0.001)、HR 2.64 (p=0.03)、切除可能食道扁平上皮癌では予後不良な傾向が複数の報告から示唆されている。また、切除可能TNBCではEGFR copy number高値例は低値例に比べて予後不良 (p=0.027) であることが示唆されている。なお、食道・胃癌以外の癌種でも同様にEGFR遺伝子増幅陽性例は予後不良であることが示唆されている。しかし、前述のとおり、EGFR遺伝子増幅陽性固形癌は希少フラクションであり、かつ癌種横断的に存在することから、現在のところ第III相試験で有効性が示されたEGFR遺伝子増幅陽性例に対する治療法はない。

以上より、EGFR遺伝子増幅を有する固形癌の治療はアンメットメディカルニーズであり、癌種横断的に治療を開発することは臨床的な意義が極めて高いと考えられる。以下、各種癌における抗EGFR阻害薬の非臨床・臨床の有効性データを示す。

#### ・EGFR遺伝子増幅陽性食道癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、EGFR遺伝子増幅陽性食道扁平上皮癌のPDXモデルに対し、ゲフィチニブなどのEGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が抗腫瘍効果を認めたことが報告されている。臨床データとしては、1レジメン以上の化学療法歴のある食道がん (扁平上皮癌、約25%; 腺癌、約75%) に対するゲフィチニブ vs. プラセボの第III相試験が行われ、OSは中央値3.7 vs. 3.7か月 (HR, 0.90; p=0.29) であり、ゲフィチニブの優越性を示すことができなかったことが報告されている。しかし、EGFR-FISH陽性におけるOSは中央値4.2 vs. 3.3か月 (HR, 0.59; p=0.05)、PFSは中央値1.9 vs. 1.1か月 (HR, 0.55; p=0.03)、FISH陰性におけるOSは中央値4.1 vs. 3.0か月 (HR, 0.90; p=0.46)、PFSは中央値1.6 vs.

1.1か月 (HR, 0.86; p=0.28) であり、有意に *EGFR*-FISH陽性例においてゲフィチニブのOSとPFSが延長した。さらに、*EGFR*増幅陽性例に限ると、OSは中央値4.2 vs. 1.7か月 (HR, 0.21; p=0.006)、PFSは中央値1.9 vs. 1.0か月 (HR, 0.29; p=0.021) であり、有意に *EGFR*増幅陽性例においてゲフィチニブのOSとPFSが延長した。また、*EGFR*増幅陽性食道扁平上皮癌 (N=20) に対するicotinibの第II相試験では、奏効割合20%、病勢制御割合45%、PFS中央値60日、OS中央値218日であった。以上の非臨床・臨床データより、*EGFR*-TKIではあるものの、*EGFR*遺伝子増幅陽性食道癌に対して*EGFR*阻害薬が有効である可能性が示唆された。

#### ・*EGFR*遺伝子増幅陽性胃癌に対する抗*EGFR*阻害薬の有効性

非臨床試験において、*EGFR*遺伝子増幅陽性胃腺癌のPDXモデルに対し、抗*EGFR*抗体薬であるセツキシマブが抗腫瘍効果を認める一方で、*EGFR*遺伝子増幅陰性胃腺癌のPDXモデルでは抗腫瘍効果を認めないことが報告されている。臨床データとしては、以下の複数の報告がある。*EGFR*遺伝子増幅陽性胃腺癌もしくは食道腺癌7例に対する抗*EGFR*抗体薬単剤もしくは抗*EGFR*抗体薬+FOLFOX/FOLFIRIでは、5例 (57%) に奏効を認めた。抗*EGFR*抗体薬単剤 (全てセツキシマブ) 3例に限ると、CRとPR各1例の2例 (67%) に奏効を認めた。同2例のPFSは、CR例12か月以上、PR例4か月であった。1例がPDであったことに加えPR1例のPFSが短かった理由として、MAPK経路における*EGFR*の下流である*KRAS*の増幅が共存していたことが原因と考えられた。一方で、CR例はMAPK経路関連遺伝子異常を有していなかったことが長期PFSに寄与したものと考えられた。また、*EGFR*遺伝子増幅陽性胃腺癌1例の報告では、セツキシマブ単剤開始後、CEA/CA19-9の著減、PET-CTにおける多発骨転移の

FDG取り込み低下が示された。一方でセツキシマブ開始9-10週ころよりCA19-9の再増加を認め、ctDNAより*EGFR*変異とMET増幅が検出されており、抗*EGFR*抗体薬の耐性機序と考えられた。同症例は、セツキシマブ開始前のctDNAにおいてMAPK経路における*EGFR*の下流である*BRAF*増幅が共存しており、PFSが短かった一因となった可能性がある。さらに、*EGFR*遺伝子増幅陽性食道胃接合部腺癌1例報告では、セツキシマブ+エルロチニブ (*EGFR*チロシンキナーゼ阻害薬, *EGFR*-TKI) により70%程度の腫瘍縮小、18か月のPFSが得られた。本症例は、MAPK経路関連遺伝子異常を有していなかったことが長期PFSに寄与したものと考えられた。一方で、食道胃腺癌に対するエピルビシン+オキサリプラチン+カペシタビン (EOX) vs. EOX+パニツムマブの第III相試験におけるpost-hoc解析では、*EGFR*遺伝子増幅例におけるパニツムマブの上乗せ効果は認められなかった (奏効割合, 78% vs. 50%; 6か月PFS, 71% vs. 40%, p=0.48)。食道胃腺癌のオルガノイドを用いた非臨床試験において、*EGFR*増幅陽性食道胃腺癌オルガノイドでは、エピルビシン単独では腫瘍が縮小するものの、エピルビシンにセツキシマブもしくはゲフィチニブを加えると腫瘍がむしろ増大した。一方で、*EFGR*-diploid食道胃腺癌オルガノイドでは、エピルビシンにセツキシマブもしくはゲフィチニブを加えても、エピルビシン単独と同程度の抗腫瘍効果が示されたことから、*EFGR*増幅陽性例においてエピルビシンの併用がEOXの抗腫瘍効果を低下させたことが、原因と考えられた。また、パニツムマブ併用群では非併用群に比べて、EOXのオキサリプラチンとカペシタビンの用量が減量されていることからパニツムマブの上乗せが正確に評価できていないことも一因と考えられる。さらに、*EGFR*増幅陽性固形がんに対するゲフィチニブのパイロット試験における胃癌3例では奏効割合0%、腫瘍制御割合67%であ

った。SD1例とPD1例に*EGFR*変異が共存していたことが低い有効性の原因であった可能性があるが、総じて*EGFR*増幅陽性胃腺癌に対するEGFR阻害薬は、EGFR-TKIより抗EGFR抗体薬で有効例が報告されており、抗EGFR抗体薬の有効性がより高い可能性が示唆される結果であった。以上の非臨床・臨床データより、*EGFR*遺伝子増幅陽性胃癌に対してEGFR阻害薬、特に抗EGFR抗体薬が有効である可能性が示唆された。

#### ・EGFR遺伝子増幅陽性乳癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、*EGFR*遺伝子増幅陽性トリプルネガティブ乳癌（TNBC）の細胞株に対し、抗EGFR抗体薬であるセツキシマブ・パニツムマブによる抗腫瘍効果を認めたことが報告されている。臨床データは限られているが、以下の複数の報告がある。乳癌（TNBC）において、*EGFR*遺伝子増幅陽性例に対する抗EGFR抗体薬+EGFR-TKIの有効性に関する報告がある。3次治療におけるペムブロリズマブ単剤に不応となり、その時点でのctDNAにおいて*EGFR*遺伝子増幅が認められたため、セツキシマブとエルロチニブが投与された。治療開始後2か月でctDNAにおける*EGFR*遺伝子増幅は陰転化し、4か月時点でSDを維持しているとの報告であった。抗EGFR抗体薬単剤の治療ではないものの、*EGFR*遺伝子増幅陽性乳癌にEGFR阻害薬が有効である可能性を示唆する症例と考えられた。以上の非臨床・臨床データより、*EGFR*遺伝子増幅陽性乳癌に対してEGFR阻害薬が有効である可能性が示唆された。

#### ・EGFR遺伝子増幅陽性尿路上皮癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、*EGFR*遺伝子増幅陽性尿路上皮癌の細胞株に対し、抗EGFR抗体薬であるセツキシマ

ブによる抗腫瘍効果を認め、一方で*EGFR*遺伝子増幅陰性尿路上皮癌の細胞株に対しては抗腫瘍効果を認めなかったことが報告されている。臨床データに関する報告はない。

#### ・その他のEGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR阻害薬の有効性

抗EGFR抗体薬は、本邦において切除不能大腸癌、扁平上皮非小細胞癌、頭頸部癌で薬事承認されており、*EGFR*遺伝子増幅陽性が抗EGFR抗体薬の効果予測因子であることが報告されている。進行大腸癌では*EGFR* copy number高値例が低値例に比べて抗EGFR抗体薬単剤（セツキシマブもしくはパニツムマブ）の奏効割合が高かった（89% vs. 5%）。扁平上皮非小細胞癌では、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が、*EGFR*FISH陽性例で高かった（HR 0.58, p=0.007）。また、ゲムシタビン+シスプラチンへのネシツムマブの全生存期間における上乗せ効果が、*EGFR* FISH陽性例で高かった（HR 0.45, p=0.03）。頭頸部癌に関して、頭頸部扁平上皮癌細胞株において、*EGFR* copy numberと抗EGFR抗体薬であるセツキシマブもしくはEGFR-TKIであるゲフィチニブの抗腫瘍効果に関連があることが報告された。以上の非臨床・臨床データより、複数の*EGFR*遺伝子増幅陽性固形癌においてEGFRの異常活性により細胞増殖すること、さらには抗EGFR阻害薬（抗EGFR抗体薬、EGFR-TKI）により細胞増殖が阻害されることが示されていることから、癌種横断的に*EGFR*遺伝子増幅を有する症例に対して抗EGFR阻害薬の抗腫瘍効果が期待できると考えられた。本試験では*EGFR*遺伝子増幅陽性に対する抗腫瘍効果として多数の非臨床・臨床データを有する抗EGFR抗体薬を選択した。

## B. 研究方法

### 1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

本ガイドラインは非乳頭部十二指腸上皮性悪性腫瘍（腺腫・粘膜内癌を含む）の存在が疑われる患者、非乳頭部十二指腸上皮性悪性腫瘍と診断された患者を対象集団として編集した。対象の性別や年齢は特に限定せず、実臨床での使用を想定し指針を作成した。また、本ガイドラインの利用対象者は、専門医のみならず十二指腸癌診療に携わるすべての臨床医とし、広く十二指腸癌診療の指標となるようにこころがけた。

作成はMinds 診療ガイドライン作成マニュアル2017に準拠した。マニュアルに沿って、診療アルゴリズムの作成、疫学・診断、内視鏡治療、外科治療、薬物（化学・放射線）療法の領域ごとに Clinical Question (CQ)を設定した。PubMed や医中誌を使用して文献検索を行い、システマティックレビューを経て、各 CQを担当するガイドライン委員が草案を記載し、推奨決定会議を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成した。

最終的に、「十二指腸癌診療ガイドライン」として、2021年8月金原出版から発刊された、希少癌である十二指腸癌の適切な医療を提供する上で、大きく貢献し得る成果物であり、診療指針である。さらに、その作成において、次世代を担う若手腫瘍内科医複数名にもシステマティックレビュー等を担当し、密接に関与したことは、次世代を担う希少がん領域の人材育成に大きく寄与するものと考えられる。また、2022年10月、日本消化器病学会の機関誌である Journal of Gastroenterology誌にpublishした。

### 2) 切除不能EGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験 (WJOG 15021M)

現在、本邦で承認されている抗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、IgG1モノクローナル抗体であり、EGFRの細胞外ドメインIIIに結合することで受容体とリガンドの結合が阻害され、抗腫瘍効果を呈する。抗EGFR抗体薬の中でも、ネシツムマブは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、完全ヒト抗体である点がセツキシマブに対する長所である。このように、セツキシマブとパニツムマブの長所を共に有することから、ネシツムマブを選択した。ネシツムマブは、800 mgをday1, 8に投与する。day 15は休薬して、21日おきに反復する。

本試験の臨床的仮説は、「EGFR遺伝子増幅陽性切除不能固形癌に対するネシツムマブは有効である」である。本試験は、EGFR遺伝子増幅陽性切除不能固形癌を対象としてネシツムマブの有効性・安全性・proof of concept (POC) を評価し、検証的な試験に進むべきかどうかの判断をすることであるため、単アーム第II相試験とした。また、希少フラクションを対象としていること、癌種横断的な固形癌で有効性が期待できることから、複数の癌種を含むバスケット試験とすることが適切と考えられたため、単アーム第II相バスケット試験とした。

現時点（2023年4月）で、本邦の実地臨床では、腫瘍組織を用いた次世代シーケンサー (NGS) -based assayであるFoundationOne CDxまたは NCC オンコパネルシステムが実施され、EGFR遺伝子増幅陽性患者が同定される。FoundationOne CDxにおけるEGFR遺伝子増幅は、copy number (CN)  $\geq 6$ で陽性と判定され、CN $<8$ はequivocalと判定されるため、本試験ではCN $\geq 8$ を陽性と判断して組み入れることとする。NCCオンコパネルシステムにおけるEGFR遺伝子増幅は、CN $\geq 8$ もしくはCN比 $\geq 4$ で陽性と判定される。報告書にはCN比が記載されるため、本試験ではCN比 $\geq 4$ を陽性と判断して組み入れることとする。

一方で、血中循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA ; ctDNA) の解析は、非侵襲的に不均一な遺伝子異常を有する腫瘍全体の遺伝子異常を抽出できる手法として開発が進められ、FoundationOne Liquid CDxが既に承認、Guardant360も承認され、薬価収載待ちの状況である。Guardant360は、Guardant Health社の解析によると、plasma CN (pCN)  $\geq 4$ をcutoffとすることで、ほとんどのnon-focal amplificationを除外することが判明しているため（未公開データ）、本試験ではpCN $\geq 4$ を陽性と判断して組み入れることとする。FoundationOne Liquid CDxに関しては、適切なcutoffに関するデータがないため、Guardant360と同様にpCN $\geq 4$ を陽性と判断して組み入れることとする。

切除不能大腸癌において、抗EGFR抗体薬に対する負の効果予測因子としてKRAS変異、NRAS変異、BRAF<sup>V600E</sup>変異が報告されている。また、抗EGFR抗体薬不応時には、それらの遺伝子変異だけではなく、EGFR/MAP2K変異、KRAS/BRAF/ERBB2増幅が出現し、抗EGFR抗体薬における獲得耐性としての遺伝子異常であり、負の効果予測因子と考えられる。さらに、HER2陽性も抗EGFR抗体薬の不応因子であることが報告されている。以上より、上記の遺伝子異常もしくはタンパク発現を有する症例は、ネシツムマブの効果が期待できない可能性が高く、除外することとした。

他の希少がんや臓器横断的な固形癌の希少遺伝子フラクションの事例—2019年6月、極めてまれなNTRK融合遺伝子陽性進行・再発固形腫瘍に対するエヌトレクチニブが、NTRK融合遺伝子陽性進行・再発固形腫瘍を対象とした第II相試験の奏効割合の結果に基づき、薬事承認された—を鑑みて、本試験でも、低頻度の遺伝子異常を有する進行・再発固形腫瘍を対象としており、第III相試験の実施が困難であることから、奏効割合を主要評価項目としたバス

ケット試験とすることが妥当であると考えた。以上から、主要評価項目をRECIST ver1.1に基づき担当医師によって判定された客観的奏効割合（確定あり）とする第II相試験とし、副次評価項目を奏効期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、全生存期間、有害事象発生割合と設定した。

主要な適格基準と除外基準を以下に示す。

#### <選択基準>

1. 年齢20歳以上
2. 組織学的もしくは細胞学的に食道・胃・小腸・尿路上皮・乳癌と診断されている
3. 切除不能な進行・再発の食道・胃・小腸・尿路上皮・乳癌である
4. 腫瘍組織もしくは血液を用いたNGS法によりEGFR遺伝子増幅陽性と診断されている
5. 少なくとも、食道・小腸・尿路上皮癌は1レジメン以上、胃癌は2レジメン以上に不応・不耐、アンストラサイクリンとタキサン治療歴のある乳癌
6. RECIST version 1.1に基づく測定可能病変を有する
7. ECOG Performance Statusが0または1である
8. 3ヶ月以上の生存が期待される
9. 主要臓器機能が保たれている
10. 妊娠可能な女性のうち、投与開始に先立ち、同時点における妊娠リスクを最小限に抑えるため、試験が規定する適切な避妊法のいずれか1つを適切な期間（製品ラベル及び所定の治験薬概要書の記載に基づく）使用することに同意する女性
11. 文書同意が得られた患者

#### <除外基準>

1. EGFR 阻害薬の投与歴がある
2. EGFR (増幅除く)、RAS、BRAF、MAP2K、ERBB2に遺伝子異常を有する
3. HER2 陽性胃・乳癌 (IHC 3+もしくは IHC 2+かつ ISH+) と診断されている

4. 症状のある脳転移や髄膜播種を有する
5. 臨床的に問題となる心疾患の既往を有する
6. 登録時に同時性重複癌又は無病期間が3年以内の異時性重複癌を有する。
7. ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変、全身治療を必要としない非転移性前立腺癌、その他の治療を必要としない又は本プロトコール治療が不利益とならないと予想される固形癌については、しかるべき委員会等で協議の上、患者の予後に影響しないと判断された場合は組み入れ可能である。
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
  - 殺細胞性抗がん剤の最終投与が登録前2週間以内である
  - 登録前4週間以内に、生物製剤、免疫療法、又は未承認の抗癌剤を投与した
  - 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. HIVの感染が確認されている（HIV抗体検査は未検でも登録可能）
10. 妊娠中、授乳中である
11. その他重篤、急性、慢性の医学的に重大な異常を持つ患者

#### （倫理面への配慮）

本試験は、認定特定非営利活動法人西日本がん研究機構（WJOG）を母体として研究管理・プロトコール管理を行い、名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部がARO機能を担ってEDC構築・維持、統計解析を行い、愛知県がんセンターの認定臨床研究審査委員会（CRB）の承認を得た上で行う、第3項先進医療（先進医療B）、特定臨床研究である。各機関で厳正な

る審議を経ることから、研究対象者への人権擁護上の配慮は十分なされるものと考ええる。すでに、2021年7月22日WJOG理事会承認、同年8月23日Guardant Health社においてTR研究承認、同年9月3日先進医療事前相談（厚労省）、同年11月15日愛知県がんセンターのCRB承認が得られた。同年4月4日先進医療申請書類の厚労省事前確認を終了、4月13日申請医療機関である名古屋大学先進医療審査委員会承認、4月19日開発戦略につき、PMDA（審査マネージメント部）に相談、4月28日厚労省へ先進医療申請書類を提出した。

研究対象者の予想される利益は、本試験への参加によりネシツムマブ療法を行うことで、標準治療より優れた生存期間延長効果や症状緩和効果を得られることが期待される。なお、本試験で用いる薬剤は、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する承認、保険償還が得られているものの、本試験の対象には承認、保険償還が得られていない薬剤であり、製造販売元である日本化薬株式会社より無償提供される。

一方、予想される不利益は以下の通りである。本試験対象に対するネシツムマブ療法の安全性に関する十分なデータは存在しない。また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ併用療法の第III相試験結果から同併用療法の安全性データは十分にあるもののネシツムマブ単独療法の安全性データはない。しかし、ゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ併用療法よりネシツムマブ単独療法の有害事象が高頻度となる可能性は低い。また、全固形癌を対象としたネシツムマブ単独療法の第I相試験が海外、本邦で実施済みであることから、本試験対象における有害事象に関する特別な懸念はないと考えられる。一方で、有害事象による不利益を最小化するため、患者選択基準・治療変更基準・

併用支持療法などを慎重に検討して本試験を計画した。重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には効果安全性評価委員会への報告、参加施設への周知など必要な対策が講じられる体制がとられている。

## C. 結果

### 1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

既に出版物として、「十二指腸癌診療ガイドライン」が2021年8月金原出版から刊行され、英語版（英語論文）が、2022年10月、日本消化器病学会の機関誌であるJournal of Gastroenterology誌に公表された。

現在（2023年4月）、「十二指腸癌診療ガイドライン」の改訂版作成のための作業が開始され、CQについて議論している。

### 2) 切除不能FGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

本試験のプロトコールは、各種審議体において承認されている。予定登録数22例、研究施設数12施設、研究期間2年6か月、登録期間1年6か月、追跡期間を最終症例登録日より6か月、解析期間を追跡期間終了後6か月とした。2022年6月先進医療合同会議で承認され、同年8月先進医療技術審査部会にて協力医療機関（臨床研究中核病院3施設）の追加となった。9月厚生労働大臣告示適用開始となり、10月jRCT公開、臨床研究中核病院4施設で登録開始となった。11月30日に第1例目、2023年1月16日第2例目、1月30日第3例目がそれぞれ臨床研究中核病院から登録された。2月21日初期3例がすべて2サイクル目開始となり、全3症例の安全性評価期間が終了した。この期間の安全性情報をもとに、2023年3月24日WJOG効果安全性評価委員会で審議された結果、本研究の継

続が認められた。3月28日このWJOG効果安全性評価委員会の結果を厚生労働省医政局研究開発政策課に提出、3月29日先進医療技術審査部会にて先進医療Bの継続可と判断され、同日、臨床研究中核病院4施設で登録再開となった。同年4月20日先進医療技術審査部会にて協力医療機関（臨床研究中核病院以外8施設）が追加承認され、5月末頃から全国12施設での登録が可能となる予定である。

## D. 考察

### 1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

十二指腸癌診療ガイドラインはあくまでも作成時点での最も標準的な指針であり、ガイドラインに記載した適応と異なる診療方法を実施することを規制するものではない点に留意すべきである。個々の症例に応じて、施設の実情（人員、経験、機器など）や患者の特性を加味して対処法を患者・家族と診療に当たる医師やその他の医療者などと話し合いで決定することが大切である（Shared decision making）。十二指腸癌診療において、医師は患者とともに本ガイドラインを参照し、各診断・治療法の位置づけと内容を平易に説明して患者の理解を得るよう努めることが望ましい。先述したように、現在、改訂版作成中であり、さらにup-to-dateなエビデンスを収集し、委員によるvoting等をもとに各CQに対する推奨を決定して、「十二指腸癌診療ガイドライン（改訂版）」を策定していく予定である。

### 2) 切除不能FGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

本試験対象のような希少フラクションに対して、大規模な第III相試験を行うことは困難である。本試験で、全体として一定の有効性、もしくは特に有効性の高い集団が認められれば、単群での有効性評価

に基づく承認申請を目指した治験の計画につき、薬剤提供者である日本化薬と協議する予定である。

#### E. 結論

##### 1) 十二指腸癌診療ガイドライン（薬物療法）

2021年8月金原出版より十二指腸癌診療ガイドライン2021年版として刊行、2022年10月には、英語版をJournal of Gastroenterology誌に公表した。

##### 2) 切除不能FGFR遺伝子増幅陽性固形癌に対する抗EGFR抗体薬ネシツムマブの第II相バスケット試験（WJOG 15021M）

最短で2022年11月30日に第1例目が症例登録され、現在（2023年4月末）までに4例が登録されている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakagawa K, **Sho M** (著者29名中2番目), **Muro K** (著者29名中25番目), **Kodera Y** (著者29名中29番目). Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021 J Gastroenterol 57: 927-941, 2022

#### 2. 学会発表

1. **室 圭**: dMMR/MSI-H胃癌に対する周術期化学療法の課題と今後の展望. 第77回日本消化器外科学会総会. 横浜, 2022. 7.
2. Kawakami H, Kadowaki S, **Muro K** (著者16名中16番目), et al. Investigator-initiated phase II study of nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy for microsatellite instability-high advanced gastric or esophagogastric junction cancer (NO LIMIT, WJOG13320G/CA209-7W7). ESMO2022, Poster session, Paris, 2022.9.
3. 松原淳一、向井久美、**室 圭** (著者13名中9番目), 他. 化学療法未施行切除不能進行がんに対する遺伝子パネル検査の有用性を評価する臨床研究. 第60回日本癌治療学会学術集会. 神戸, 2022. 10月
4. 衣斐寛倫, 松原淳一, **室 圭** (著者14名中13番目), 他. 化学療法未施行切除不能進行がんに対するがん遺伝子パネル検査の有用性を評価する前向き臨床研究 (先進医療B: FIRST-Dx study). 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡, 2023. 3. 1-2.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし。