

WJOG 15021M

EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対する
ネシツムマブの第 II 相バスケット試験

A phase II basket study of necitumumab
for *EGFR* amplification positive metastatic solid tumor

【WJOG 理事長】

中川 和彦
近畿大学医学部 腫瘍内科

【グループ代表者】

中川 和彦
近畿大学医学部 腫瘍内科

【研究代表医師】

氏名: 小寺 泰弘
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科 教授
住所: 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
Tel: 052-744-2250 Fax: 052-744-2255
E-mail: ykodera@med.nagoya-u.ac.jp

【研究事務局】

氏名: 舩石 俊樹
愛知県がんセンター 薬物療法部 医長
住所: 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
Tel: 052-762-6111 Fax: 052-764-2963
E-mail: tmasuishi@aichi-cc.jp

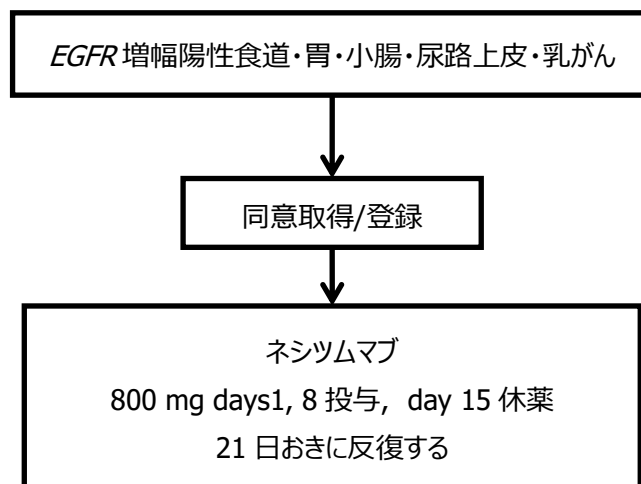
作成日 2021 年 9 月 10 日 Ver1.1

(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

jRCT 番号:jRCTs

0. 概要

0.1. シェーマ



【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(メールアドレス)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。

【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。

0.2. 目的

EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブの有効性・安全性・POC を評価すること。

【Primary endpoint】

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

【Secondary endpoints】

- 奏効期間 (Duration of response: DoR)
- 無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)
- 全生存期間 (Overall survival: OS)
- 治療成功期間 (Time to treatment failure)
- 病勢制御割合 (Disease control rate: DCR)
- 有害事象発生割合
- 腫瘍縮小割合
- 用量強度
- 治療開始前 *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

0.3. 対象

適格基準: 以下のすべての条件を満たすものとする。

【IC・年齢】

- 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

【がん種・組織型・遺伝子異常】

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
*対象となる組織型は「3.2 病理診断の定義」を参照

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、 $8 >$ copy number ≥ 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

【病巣の広がり】

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

【前治療】

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: アントラサイクリン系抗腫瘍薬とタキサン系抗腫瘍薬の治療歴がある

ホルモン受容体陽性乳がん: ホルモン療法不応かつアントラサイクリン系抗腫瘍薬とタキサン系抗腫瘍薬の治療歴がある

*1 次治療の定義は、「3.4 [切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義](#) 切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義」を参照

【全身状態・検査】

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 日以内に輸血歴や G-CSF 投与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 mg/dL
 - ⑤ AST(GOT) \leq 100 IU/L(肝転移を有する場合は \leq 200 IU/L)
 - ⑥ ALT(GPT) \leq 100 IU/L(肝転移を有する場合は \leq 200 IU/L)
 - ⑦ 血清クレアチニン \leq 1.5 mg/dL、ただし血清クレアチニン $>$ 1.5mg/dL でもクレアチンクリアランス(CCr)* \geq 40mL/min を満たせば適格とする
- *24 時間蓄尿による CCr の実測値、もしくは Cockcroft-Gault 推定式を用いて算出したいずれかの値を満たせば適格とする。
- 男性: CCr=(140-年齢) \times 体重(kg)/72/血清クレアチニン値(mg/dL)
 女性: CCr=0.85 \times (140-年齢) \times 体重(kg)/72/血清クレアチニン値(mg/dL)

除外基準: 以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

【重複がん】

- 1) 活動性の重複がん*を有する
 - * 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、活動性の重複がんを含めないこととする

【合併症】

- 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

【タンパク発現・遺伝子異常】

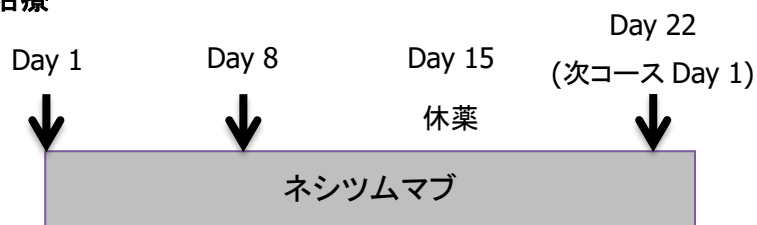
- 5) HER2 陽性*であることが判明している
 - 胃がん・乳がん: HER2 検査必須(HER2 陰性のみ適格)
 - 食道がん・小腸がん・尿路上皮がん: HER2 検査未施行でも不適格としない
 - *HER2 陽性の定義
 - ① IHC 3+の場合
 - ② IHC 2+かつ、ISH で HER2/CEP17(17 番染色体セントロメア) \geq 2.0 の場合

【併用薬・既往・妊娠・その他】

- 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
 - *避妊の期間: プロトコール治療期間中およびプロトコール治療最終投与から 6 か月間
- 10) その他、担当医師が不適当と判断した症例

0.4. 治療



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

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数:22 例 (各実施医療機関の登録予定症例数:1~2 例)

試験期間:2 年 6 か月

登録期間: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

0.6. 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局:舂石 俊樹(愛知県がんセンター 薬物療法部)

Tel:052-762-6111 Fax:052-764-2963 E-mail:tmasuishi@aichi-cc.jp

研究手続きに関する連絡先

研究事務局:粟野 秀人(EP クルーズ株式会社 事業本部 臨床研究推進センター)

Tel:06-7176-5731 Fax:06-6386-0522

E-mail: prj-wjog15021moffice@eps.co.jp

登録に関する連絡先と受付時間

15021M データセンター

Tel:055-225-5110 Fax:055-225-5116

E-mail: prj-WJOG15021M-epym@eps.co.jp

受付時間:月～金、10時～17時(祝祭日、年末年始 12/29-1/4を除く)

0.7. 試験運営費用

本試験は、

- 日本化薬株式会社より資金提供を受けて実施される。
 - 厚生労働省がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」において分配された厚生労働科学研究費補助金を用いて実施される。
 - 愛知県がんセンター薬物療法部の研究費を用いて実施される。
- また、ネシツムマブは日本化薬株式会社より無償提供を受けて実施される。

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	3
0.3. 対象	3
0.4. 治療	6
0.5. 予定登録数と試験期間	6
0.6. 連絡先	6
0.7. 試験運営費用	7
1. 目的	12
2. 背景と研究計画の根拠	13
2.1. 対象	13
2.2. 対象に対する標準治療	14
2.3. プロトコル治療	19
2.4. 試験デザイン	24
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	29
2.6. 本試験の意義	31
2.7. 予定登録数と試験期間	33
3. 本試験で用いる基準および定義	34
3.1. 期間の定義	34
3.2. 病理診断の定義	34
3.3. 病期分類の定義	37
3.4. 切除不能固形がんに対する1次治療の定義	37
3.5. HER2陽性の定義	38
3.6. ECOG PERFORMANCE STATUS (PS)	38
3.7. 効果判定の定義	38
3.8. 有害事象の定義	38
4. 患者の選択	39
4.1. 適格基準	39
4.2. 除外基準	40
5. 症例登録	42
5.1. 登録手順	42
5.2. 登録に関する連絡先	42
5.3. 登録の完了	42
5.4. 注意事項	42
6. プロトコル治療計画	43
6.1. 使用薬剤情報	43

6.2.	プロトコール治療開始時期	43
6.3.	治療内容	43
6.4.	プロトコール治療終了基準	44
6.5.	各コース投与基準と治療変更基準	45
6.6.	併用療法および支持療法	47
6.7.	後治療	49
7.	予期される有害事象	50
7.1.	ネシツムマブによる予期される有害反応	50
7.2.	原病の増悪により予期される有害事象反応	51
7.3.	有害事象の評価	52
7.4.	有害事象 (ADVERSE EVENT, AE) と有害反応 (ADVERSE REACTION, AR)	53
8.	重篤な有害事象および疾病等の報告	54
8.1.	報告義務のある有害事象および疾病等	54
8.2.	重篤な有害事象個々の注意	54
8.3.	報告	54
8.4.	報告後の流れ	57
8.5.	効果安全性評価委員会における検討	57
8.6.	試験期間中の総合的な安全性評価	57
9.	評価項目・臨床検査	58
9.1.	登録前検査および評価項目	58
9.2.	プロトコール治療期間中の検査および評価項目	59
9.3.	プロトコール治療終了後の検査、評価項目	60
9.4.	スタディーカレンダー	61
10.	データ収集	62
10.1.	登録番号	62
10.2.	EDC (ELECTRIC DATA CAPTURING) 使用のための ID およびパスワード発行	62
10.3.	症例報告書	62
10.4.	原資料の特定	62
11.	効果判定とエンドポイント	63
11.1.	エンドポイントの定義	63
12.	統計的事項	66
12.1.	解析対象集団	66
12.2.	データの取扱い	67
12.3.	統計解析手法	67
12.4.	中間解析	68
13.	バイオマーカー研究	69
13.1.	目的	69

13.2.	背景と根拠	69
13.3.	検体の種類とタイミング	70
13.4.	検体の保管と廃棄	70
13.5.	測定項目	71
13.6.	統計的事項	71
13.7.	結果の開示	72
14.	倫理的事項	72
14.1.	研究対象者のプライバシーの保護	72
14.2.	研究対象者およびその関係者からの相談に対する対応	72
15.	患者への説明と同意	73
15.1.	文書同意	73
15.2.	同意の取得	73
15.3.	説明文書による患者への説明事項	73
16.	研究の運営と管理	74
16.1.	研究計画書の遵守	74
16.2.	原資料等の閲覧	74
16.3.	研究計画書の改訂	74
16.4.	メモランダム	75
16.5.	定期報告	75
16.6.	研究中止および中断	75
16.7.	データの品質管理と品質保証	76
16.8.	モニタリング	76
16.9.	モニタリングの報告	76
16.10.	監査	77
16.11.	記録の保存	77
16.12.	データの収集とその保管	77
16.13.	業務委託先に対する監督	78
16.14.	総括報告書	78
16.15.	臨床研究の実施に係る金銭の支払および補償	79
16.16.	臨床研究に関する情報の公表	79
16.17.	研究責任医師、実施医療機関の要件	79
17.	研究の費用負担	80
17.1.	研究運営費用	80
17.2.	プロトコル治療に必要な費用	80
18.	利益相反 (CONFLICT OF INTEREST : COI) に関する事項	81
18.1.	利益相反の有無	81
18.2.	利益相反の管理	81
19.	試験結果の公表と成果の帰属	81

19.1. 結果の公表	81
19.2. 知的財産権	81
19.3. データの二次利用.....	82
19.4. データの提供	82
20. 研究実施体制	82
21. 用語の定義	82
22. 文献	83
23. 研究計画書改訂履歴.....	89

1. 目的

EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブの有効性・安全性・POCを評価すること。

【Primary endpoint】

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

【Secondary endpoints】

- 奏効期間 (Duration of response: DoR)
- 無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)
- 全生存期間 (Overall survival: OS)
- 治療成功期間 (Time to treatment failure)
- 病勢制御割合 (Disease control rate: DCR)
- 有害事象発生割合
- 腫瘍縮小割合
- 用量強度
- 治療開始前 *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

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 固形がんの疫学

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。固形がん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がん（以下、「血液悪性腫瘍」という）を除き、肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、子宮がん、卵巣がん、頭頸部のがん等の上皮細胞から発生するがん、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がんを含み、血液悪性腫瘍と治療体系が大きく異なる。

2.1.2. 固形がんの標準治療と予後

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・再発の固形がんは致命的な疾患であり、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・再発の固形がんは難治性な疾患である。したがって治癒切除不能な進行・再発の固形がん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がん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。

2.1.3. 対象集団

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する。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がん[1]、胃腺がん[2]、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) [3] の細胞株は、異常活性により増殖すること、さらに、尿路上皮がんを加えた 4 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

とが示されている[1, 2, 4-6]。

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、大腸がん(16%)、非小細胞肺癌(9%)、泌尿器がん(8%)、皮膚がん/悪性黒色腫(7%)、乳がん(7%)、頭頸部がん(6%)、食道がん・胃がん(4-6%)、小細胞肺癌(5%)、婦人科がん(2%)などで頻度が高い[7]。なお、小腸がんにおける頻度(腫瘍組織の解析)は 1.3%と報告されている[8]。また、SCRUM-Japan GI-SCREEN では、腫瘍組織検体に対する NGS(OncoPrint Comprehensive Assay)で *EGFR* 遺伝子増幅(copy number cut-off, 8)が食道がん 4.2%(15/356)、胃がん 2.1%(24/1121)、小腸がん 1.1%(1/91)で認められた(未公開データ)。以上より、*EGFR* 遺伝子増幅の頻度は、いずれのがん種においても頻度が低い。

2.1.4. 対象集団選択の根拠

EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・乳がん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。切除不能胃がんでは、ハザード比(hazard ratio: HR) 1.68 ($p=0.07$)[9]、切除可能胃癌では、HR 1.67($p=0.03$)[10]、HR 2.46($p<0.001$)[11]、HR 2.64($p=0.03$)[12]、切除可能食道扁平上皮がんでは予後不良な傾向が複数の報告から示唆されている[13-15]。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[16]。なお、食道・胃がん以外のがん種でも同様に *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[17-20]。しかし、前述のとおり、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんは希少フラクションであり、かつがん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遺伝子異常を標的とした治療法はない。

以上より、*EGFR* 遺伝子増幅を有する固形がんの治療開発はアンメットメディカルニーズであり、がん種横断的に治療が開発されることは臨床的な意義が極めて大きいと考えられ、本試験の対象集団とした。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 切除不能食道がんに対する標準治療

緩和治療(best supportive care: BSC)を対照とした化学療法のランダム化比較試験の報告はないものの、1980 年代後半より海外で食道扁平上皮癌に対する CDDP+5-FU(CF 療法)の有効性が報告されてきた[21]。本邦では、JCOG8807「切除不能、再発食道癌に対する CDDP+5-FU の Phase II Study」(シスプラチン(C):70 mg/m², day 1、5-FU(F):700 mg/m², day 1-5、3 週毎)は、奏効割合 35.9%、奏効例の全生存期間中央値 9.5 か月であった。Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 8%、血小板数

減少 5%、貧血 13%、悪心・嘔吐 3%で、治療関連死亡を認めなかった[22]。本試験対象に対するCF 療法の第 III 相試験は行われていないが、現状ではCF 療法が標準治療と考えられており、「食道がん診療・治療ガイドライン」では切除不能食道癌に対する標準治療は CF 療法と記載されている。シスプラチンと 5-FU が不応となった場合の二次治療において、みなし標準治療としてドセタキセルやパクリタキセルなどのタキサンが単剤で投与されていたものの、切除不能食道がん 2 次治療としてのニボルマブ vs. 化学療法(パクリタキセルもしくはドセタキセル)の第 III 相試験(ATTRACTION-3 試験)において、ニボルマブの全生存期間(overall survival: OS)が有意に良好であり、優越性が検証された(中央値 10.9 vs. 8.4 か月, HR 0.77, p=0.019)ため[23]、2 次治療はニボルマブが標準治療、3 次治療は化学療法(パクリタキセルもしくはドセタキセル)が標準治療と認識されている。ただし、3 次治療のパクリタキセルもしくはドセタキセルは、BSC に対する上乗せ効果を示した第 III 相試験は存在しないため BSC も選択肢の 1 つである。同様に、切除不能食道がん 2 次治療としてのペムブロリズマブ vs. 化学療法(パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン)の第 III 相試験(KEYNOTE-181 試験)において、扁平上皮癌や PD-L1 combined positive score(CPS)≥10%の集団ではペムブロリズマブの OS 優越性は検証できなかったものの、探索的な検討ではあるものの扁平上皮癌かつ CPS≥10%の集団ではペムブロリズマブの OS が有意に良好であり、同集団における標準治療の 1 つと認識されている(中央値 9.3 vs. 6.7 か月, HR 0.70, p=0.00855) [24]。

CheckMate648(ニボルマブ+イピリウムマブ vs CF+ニボルマブ vs CF)や KEYNOTE-590(CF+ペムブロリズマブ vs CF)の結果から、CF+ニボルマブ/ペムブロリズマブ、ニボルマブ+イピリウムマブが 1 次治療として標準治療となる可能性がある(承認申請中)。奏効割合や増悪割合の観点から CF+ニボルマブ/ペムブロリズマブが 1 次治療として投与されることが想定され、2 次治療はパクリタキセル、ドセタキセルもしくは BSC となる。現在進行中の切除不能食道がんに対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で 2 次治療以降が対象とされており、1 次治療が標準治療、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。

2.2.2. HER2 陰性切除不能胃がんに対する標準治療

JCOG9912 試験において当時の標準治療であった 5-FU 持続静注療法に対する S-1 療法の非劣性が検証され、SPIRITS 試験において S-1 療法に対する S-1+CDDP(SP)療法の優越性が検証されたことから、SP 療法が標準治療の 1 つとして認識されている[25]。また、ML17032 試験において海外の標準治療である 5-FU+CDDP 療法に対するカペシタビン+CDDP(XP)療法の非劣性が検証され、XP 療法も標準治療の 1 つである[26]。

一方で、海外では REAL-2 試験により CDDP に対する OX(130 mg/m², 3 週毎)の非

劣性が示され、本邦では SP 療法に対する S-1+OX(SOX)療法の非劣性を検討する胃癌 SOX P III 試験において OS の非劣性を示すことができなかったものの同程度の有効性であることを示唆する結果であり[27]、OX が切除不能胃癌に対し適応拡大された。また韓国において SOX 療法 vs. カペシタビン+OX(CAPOX)療法のランダム化第 II 相試験が行われ、有効性が同程度であることが示されたことから[28]、SOX 療法と CAPOX 療法も標準治療の 1 つである。

2014 年 9 月 5 日本邦において OX が切除不能胃癌に対して適応拡大された際、OX の用法・用量は S-1 もしくはカペシタビン併用下での B 法(130 mg/m²、3 週毎)に限られていた。しかし、海外では 5-FU/l-LV 併用下での A 法(85 mg/m²、2 週毎)が検討されており、AGC に対する 5-FU/l-LV+OX(FOLFOX)療法の第 II 相試験、ランダム化比較第 II 相試験、第 III 相試験が複数報告されている。本邦で大腸癌に対して汎用されている FOLFOX4 療法および mFOLFOX6 療法に限ると、FOLFOX4 療法は RR 38-53%、PFS 中央値 6.2-9.4 か月、MST 8.6-12.2 か月[29-32]、mFOLFOX6 療法は RR 30-57%、PFS 中央値 6.7-8.0 か月、MST 11.3-14.9 か月と報告されている[33-36]。また AIO では、標準治療である 5-FU/l-LV+CDDP (FLP) 療法に対する 5-FU/l-LV+OX (FLO) 療法(≡ mFOLFOX7 療法)の優越性を検証する第 III 相試験が行われ、優越性は検証できなかったものの、PFS、OS 共に同程度以上の有効性であることが示された[37]。これらの結果より、国外において FOLFOX 療法は他の標準治療と同程度の有効性を有すると考えられており、NCCN ガイドラインに AGC に対する推奨レジメンとして記載されている。国内では AGC に対する FOLFOX 療法の安全性に関する報告は少ないが、切除不能進行・再発大腸癌に対する使用経験は豊富かつ安全に実施可能であることが確認されている。以上のことから、2017 年 2 月 24 日より AGC に対する FOLFOX 療法が保険償還されることとなり、新たな標準治療の 1 つとなった。

2 次治療においては、RAINBOW 試験(第 III 相試験)によりパクリタキセルに対するラムシルマブの上乗せ効果が検証されたため、パクリタキセル+ラムシルマブが標準治療である。3 次治療においては、ATTRACTION-2 試験(第 III 相試験)によりプラセボに対するニボルマブの OS 優越性、TAGS 試験(第 III 相試験)によりプラセボに対するトリフルリジン・チピラシルの OS 優越性が検証された。いずれのレジメンも標準治療であるが、奏効割合はニボルマブ 13%、トリフルリジン・チピラシルは 4%で低値である。

CheckMate649(ニボルマブ+イピリムマブ vs FOLFOX/CAPOX+ニボルマブ vs FOLFOX/CAPOX)の結果から、FOLFOX/CAPOX+ニボルマブが 1 次治療として標準治療となる可能性がある(承認申請中)。その場合、2 次治療はパクリタキセル+ラムシルマブであり変更がない。3 次治療はトリフルリジン・チピラシルが標準治療となるが、奏効割合は 4%と低値、プラセボに対する OS 中央値の上乗せは 2.1 か月と短い。

現在進行中の HER2 陰性切除不能胃癌に対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で 3 次治療以降が対象とされており、1-2 次治療が標準治療、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。

2.2.3. 切除不能小腸がんに対する標準治療

切除不能小腸がんは希少がんであり、大規模ランダム化比較試験は行われていない。1 次治療では、FOLFOX[38]、CAPOX、CAPOX+ペバシズマブの第 II 相試験が行われ、胃がんや大腸がんと同様にフルオロピリミジン+オキサリプラチンがみなし標準治療と認識されている。本邦では、FOLFOX の第 II 相試験結果に基づき、公知申請が行われ、FOLFOX が承認されている。NCCN ガイドラインにはペバシズマブ併用の記載はあるものの、ペバシズマブの上乗せ効果は明らかではなく、本邦では薬事承認されていない。

2 次治療以降では、FOLFIRI、nab-PTX の第 II 相試験がおこなわれており、NCCN ガイドラインに記載があるものの、本邦では薬事承認されておらず、2 次治療以降の標準治療はないと認識されている。

現在進行中の切除不能小腸がんに対する新規薬剤単剤の開発試験は行われていないが、固形がんに対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で未治療例もしくは 2 次治療以降が対象とされており、1 次治療が標準治療、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。

2.2.4. HER2 陰性切除不能乳がんに対する標準治療

転移・再発乳がんには、全身治療すなわち薬物療法が行われる。薬物療法を選択する際には、効果予測因子(ER, PgR, HER2)の評価が行われ、Hortobagyi が提唱した転移・再発乳癌治療のアルゴリズム[39]や NCCN(The National Comprehensive Cancer Network)ガイドラインが一般的に用いられている。ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する薬物療法は、内分泌療法感受性があり、差し迫った生命の危険(広範な肝転移, 肺転移, 癌性リンパ管など)がない場合、再発までの期間が長い症例の場合などは、原則として内分泌療法から開始される。一次内分泌療法が奏効した場合は、増悪するまで継続される。同様に、二次、三次内分泌療法が行われる。また、閉経状態や治療ラインによっても適応は異なるが、内分泌療法にサイクリン依存性キナーゼ 4/6 (CDK4/6) 阻害薬を併用する治療法も推奨されている。内分泌療法感受性がない場合、あるいは感受性があっても、差し迫った生命の危険がある場合、再発までの期間が短い症例では、化学療法が選択される。

切除不能・再発 HER2 陰性乳癌に対する化学療法において、主に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 1 次治療として標準的に投与される[40, 41]。ただし、アントラサイクリン系、またはタキサン系抗悪性腫瘍薬は、周術期化学療法でも使用されることが多く、特にアントラサイクリンは心毒性のリスクより積算量に留意し、治療

選択される。一次治療としては S-1 とタキサン (PTX、DTX) を比較した SELECT BC 試験がある[42]。主要評価項目である全生存期間は中央値 35.0 vs. 37.2 か月 (HR=1.05, Pnon-inferiority=0.015) で、S-1 群のタキサン群に対する非劣性を示したことから一次治療の標準治療の一つとなっている。トリプルネガティブ乳がんにおいては、IMpassion130 試験において初めて乳癌領域に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告された[43]。IMpassion130 試験は、化学療法未治療の切除不能トリプルネガティブ乳癌に対して、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブとナブパクリタキセルの併用 (アテゾリズマブ併用群) の、プラセボとナブパクリタキセル (プラセボ群) における有効性を検証したランダム化第 III 相試験である。全生存期間は、アテゾリズマブ併用群とプラセボ群で ITT においてそれぞれ中央値が 21.0 vs. 18.7 ヶ月 (HR 0.87, 95%CI: 0.75-1.02, p=0.077) と、統計学的に有意な延長は示さなかったが、アテゾリズマブ併用群で良好な傾向を認め、さらには PD-L1 陽性集団で 25.4 vs. 17.9 ヶ月 (HR 0.67, 95%CI: 0.53-0.86) と、アテゾリズマブ併用群において臨床的に意義のある良好な成績が報告された。本試験結果より、PD-L1 陽性トリプルネガティブ乳がんの一次治療として、アテゾリズマブとナブパクリタキセルの併用は標準治療の 1 つとなった[44]。

三次治療以降の化学療法で唯一、生存延長効果を示したのがエリブリンである[45]。EMBRACE 試験において、アントラサイクリン、タキサンを含む 2~5 レジメンの前治療歴を有する切除不能乳癌に対してエリブリンと、医師選択治療 (VNR、GEM、カペシタビン、DTX、PTX、アントラサイクリン、内分泌療法) の有効性を比較した第 III 相試験の報告がされた。主要評価項目である全生存期間は中央値 13.1 vs. 10.6 か月 (HR=0.81, p=0.041) で統計学的有意な延長を認めた。本試験結果から、エリブリンは三次治療以降の治療選択肢の一つと考えられるが、奏効率が 12%程度と低いことや、カペシタビンとの比較試験 (301 試験) では優越性を示すことができなかった[46]ことから、優先すべき標準治療とは言い難い。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは、二次治療以降のレジメンは、一次治療で使用されなかったアントラサイクリン、タキサン、S-1、カペシタビン、エリブリンが同列でエビデンスの強さ: 中として記載されている。BRCA 遺伝子変異陽性乳癌においては、OlympiAD 試験において PARP 阻害薬であるオラパリブの有効性が報告されており、アントラサイクリン、タキサン治療歴のある HER2 陰性乳癌における標準治療の一つとなっている[47]。

以上より、HER2 陰性乳癌ではアントラサイクリン、タキサンが標準治療として位置づけられており、加えて、PD-L1 陽性トリプルネガティブ乳癌ではアテゾリズマブ併用療法が一次治療として推奨され、アントラサイクリン・タキサン治療歴のある BRCA 遺伝子変異陽性乳癌ではオラパリブが推奨される。

乳癌診療ガイドラインには、「周術期化学療法においてアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤を使用している場合は遺伝子パネル検査を検討できる」との記載があり、アントラサイクリン・タキサンが標準治療、アントラサイクリン・タキサン不応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。

2.2.5. 切除不能尿路上皮がんに対する標準治療

切除不能尿路上皮癌に対する治療の原則は薬物療法であり、シスプラチン(CDDP)を含む化学療法は第一選択の治療として確立している。化学療法による延命効果は、MTX+VBL(MV 療法)に、CDDP の上乗せ(CMV 療法)による効果を比較したランダム化比較試験で報告されている(全生存期間 中央値 7.0 vs. 4.5 か月, HR 0.55, $p=0.0001$) [48]。その後、ドキソルビシンを追加した M-VAC 療法が標準治療とされていた[49, 50]。さらに、M-VAC 療法 (MTX: 30mg/m² day1、15、22、VBL: 3mg/m² day2、15、22、DOX: 30mg/m² day2、CDDP: 70mg/m² day2、4 週ごと)と、GC 療法 (GEM: 1000mg/m² day1、8、15、CDDP: 70mg/m²、day2、4 週毎)の第 III 相比較試験の結果(全生存期間 中央値 14.8 vs. 13.8 か月, HR 1.04, $p=0.75$)より優越性を示すことができなかったが、効果が同等であり毒性が M-VAC よりも軽微である GC 療法も標準治療の一つとなった[51, 52]。GEM と CDDP またはカルボプラチンによる一次治療で SD 以上であった症例を対象として、アベルマブの維持療法と Best supportive care を比較したランダム化第 III 相試験(JAVELIN Bladder-100)では、主要評価項目である OS において、アベルマブ維持療法が有意差に優れていることが示された(OS 中央値 21.4 ヶ月 vs. 14.3 ヶ月, HR: 0.56, 95% CI 0.40-0.79, $p=0.0003$) [53]。この試験の結果を持って、同様の症例に対するアベルマブの維持療法も標準治療の一つとされている。

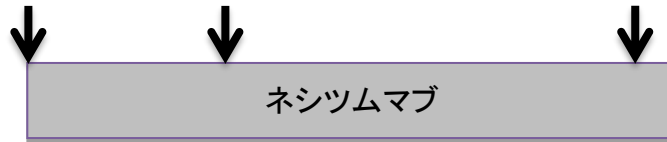
2 次治療では免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブが推奨される。KEYNOTE-045 試験において、プラチナ既治療の尿路上皮癌を対象に医師選択化学療法 (PTX, DTX, vinflunine) に対してペムブロリズマブの有効性を検証した第 III 相試験が報告された。その結果、全生存期間 中央値 10.4 vs. 7.4 ヶ月 (HR=0.73, $p=0.002$) であり、ペムブロリズマブ療法による優位な生存延長を認めた[54]ことから 2 次治療の標準治療となった。

現在進行中の切除不能尿路上皮がんに対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で 2 次治療以降が対象とされており、1 次治療が標準治療、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。

2.3. プロトコール治療

2.3.1. 本試験のプロトコール治療レジメン

				Day 22
Day 1	Day 8	Day 15		(次コース Day 1)
		休薬		



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

上記を、「6.4 [プロトコール治療終了基準](#)[プロトコール治療終了基準](#)」に該当するまで、3 週間毎に繰り返す。

投与場所は入院、外来を問わない。

本試験で使用するネシツムマブは、現在、食道がん、胃がん、小腸がん、乳がん、尿路上皮がんに対して、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（以下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。そのため本試験は先進医療（先進医療 B）制度の下での試験実施を予定している。薬剤については、予め締結した契約に基づいて、ネシツムマブの製造販売元である日本化薬株式会社から無償提供を受ける。

2.3.2. 治療レジメン設定の根拠

(1) 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

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]。

(2) EGFR 遺伝子増幅陽性食道がんに対する 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がんの 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[1]。

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（扁平上皮がん、約 25%；腺がん、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[55]。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 遺伝子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 遺伝子増幅陽性例においてゲフィチニブの OS と PFS が延長した[56]。また、EGFR 遺伝子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[57]。

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がんに対して EGFR 阻害薬が有効である可能性が示唆された。

(3) EGFR 遺伝子増幅陽性胃がんに対する 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がんの 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がんの 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[2]。

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 PR 1 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[58]。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 [59]。さらに、EGFR 遺伝子増幅陽性食道胃接合部腺癌 1 例の報告では、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 [7]。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、*EGFR*-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、*EGFR*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[9]。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がん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[60]、総じて*EGFR*増幅陽性胃腺がんに対する*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* 遺伝子増幅陽性胃がんに対して*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。

(4) *EGFR* 遺伝子増幅陽性乳がんに対する*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がん(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[3]。

臨床データは限られているが、以下の複数の報告がある。乳がん(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[16]。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* 遺伝子増幅陽性乳がんに対して*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* 遺伝子増幅陽性乳がんに対して*EGFR* 阻害薬が有効である可能性が示唆された。

(5) *EGFR* 遺伝子増幅陽性尿路上皮がんに対する*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がんの細胞株に対し、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がん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[6]。臨床データに関する報告はない。

(6) その他の*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する*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がん、扁平上皮非小細胞がん、頭頸部がんが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。大腸がんでは *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%）[61]。扁平上皮非小細胞がんでは、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）[62]。頭頸部がんでは、頭頸部扁平上皮がん細胞株において、*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がんにおいて EGFR の異常活性により細胞増殖すること、さらには 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、がん種横断的に *EGFR* 遺伝子増幅を有する症例に対して 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 抗体を選択した。

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 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[63]、完全ヒト抗体であることから注入に伴う反応の頻度が低く、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[64]。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 *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[65]。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、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、セツキシマブやパニツムマブより有効性、安全性の観点から優れる可能性のあるネシツムマブを選択した。

2.3.3. 海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と EGFR 阻害薬の開発状況 (先進医療 B)

米国・欧州では、ネシツムマブは本試験の対象疾患に対して薬事承認されていない。本邦と同様に、切除不能扁平上皮肺がんに対して、ゲムシタビンとシスプラチンとの併用療法として薬事承認されている。

なお、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する EGFR 阻害薬の開発状況は以下の通りである。

表 2.3-1 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/TGFβ抗体薬)	第1相	EGFR増幅陽性固形がん
NCT04136600	セツキシマブ or Nimotuzumab	第2相	EGFR増幅陽性胃がん
NCT03940976	アフアチニブ	第2相	EGFR増幅/EGFR発現陽性 食道扁平上皮がん
NCT03888092	Larotininib	第1/2相	EGFR増幅/EGFR発現陽性 食道扁平上皮がん
NCT03618667	GC1118	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT02573324	ABT-414	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT02447419	ゲフィチニブ	第2相	EGFR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

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 本試験の臨床的仮説と Phase 設定

(1) 本試験の臨床的仮説

臨床的仮説は、「EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対するネシツムマブは有効である」である。

(2) 本試験の Phase 設定

本試験の目的は、EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がん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、単群での有効性評価に基づく承認申請を目指した治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、がん種横断的に固形がんが有効性が期待できることから、複数のがん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。

2.4.2. 試験の全体像

本試験は、「2.4.7 登録数設定根拠」に記載するとおり、Simon's Two-Stage design (Minimax 法) を用いて必要症例数を算出するため、1st-stage と 2nd-stage に大別される。また、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、1st-stage の登録初期 3 例において、初期安全性の評価を行う。

【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。

【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固形がんに対して有効であると判断する。ただし、開発を継続するべき有効集団は、TR 研究結果も含めて判断する。

2.4.3. 先進医療継続可否の初期評価

本試験対象に対するネシツムマブの使用経験は乏しく、先進医療の継続の可否の評価に必要な、登録初期 3 例において臨床研究中核病院、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に限定して開始することとする。ただし、認定臨床研究審査委員会の審査までに特定臨床研究に対応できる体制が整わない施設については、それらの施設を除いた施設で登録を開始することとする。

登録初期 3 例に関して、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。評価は、WJOG 効果安全性評価委員会が行い、その結果を評価担当構成員に提出する。なお、初期安全性の評価が終了するまで、症例登録を一時中断する。

WJOG 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 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

2.4.4. 対象患者の設定根拠

2.4.4.1. EGFR 遺伝子増幅の同定

現時点(2021年4月)で、本邦では実地臨床において、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 もしくは 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ている。FoundationOne CDx における EGFR 遺伝子増幅は、copy number(CN) ≥ 6 で陽性と判定されるが、 $8 > CN \geq 6$ は equivocal と判定され、non-focal ampification である可能性があるため、本試験では CN ≥ 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 ≥ 8 もしくは CN 比 ≥ 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 ≥ 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 が承認され、Guardant360 が承認申請中である。Guardant360 は、Guardant Health 社の解析によると、plasma CN (pCN) ≥ 4 を cutoff とすることで、ほとんどの non-focal ampification を除外することが判明したため(未公開データ)、本試験では pCN ≥ 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、pCN ≥ 6 で増幅ありと報告され、non-focal ampification が除外される可能性が高いため、pCN ≥ 6 を増幅陽性と判断して組み入れることとする。

2.4.4.2. 除外する co-alteration について

切除不能大腸癌において、抗 EGFR 抗体薬の負の効果予測因子として KRAS 変異、NRAS 変異、BRAF V600E 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

ている。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。

2.4.5. 計画されている第 III 相臨床試験デザイン

本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、薬剤提供者と協議する。

2.4.6. エンドポイントの設定根拠

(1) Primary endpoint: 客観的奏効割合

切除不能な進行・再発の固形腫瘍患者を対象としたランダム化比較試験の解析結果から、腫瘍量を減少させることにより、自覚症状の改善が得られることが明らかとなっている。切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対するセツキシマブの有効性を検証した第 III 相試験(CO.17 試験)においては、奏効を認めた患者では、奏効を認めなかった患者と比較して有意に QOL や疼痛・疲労などの症状改善が認められた[66]。肺がんや乳がんにおいても、腫瘍量減少と症状または QOL 改善の関連について報告されている[67-70]。以上より、切除不能な進行・再発の固形腫瘍患者において、奏効が得られることは臨床的に意義があると考えた。

また、2019 年 6 月には、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。本試験でも、頻度の低い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を考慮すると、奏効割合を主要評価項目とした第 II 相バスケット試験とすることが妥当であると考えた。

以上より、本試験は主要評価項目を RECIST v1.1 に基づき研究責任医師または分担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 相試験とした。副次評価項目は奏効期間、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。

(2) Secondary endpoints

① 奏効期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、全生存期間、治療成功期間、腫瘍縮小割合

本試験対象に対するネシツムマブ単剤の有効性データは皆無であるため、有効性を総合的に判断するために、secondary endpoint に設定した。

② 有害事象発生割合、用量強度

ネシツムマブ単剤の安全性についてはデータが乏しく、また次期試験を検討する上で有

効性と安全性を総合的に判断する必要があるため、有害事象発現割合、用量強度を設定した。

③治療開始前 *EGFR* CN と有効性の関連

EGFR CN とネシツムマブの有効性の関連についてはデータが乏しく、また次期試験における適格基準を検討するために設定した。

④*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

ネシツムマブが *EGFR* 増幅陽性のがん細胞をターゲットとしていることを確認する(POCを評価する)ため、*EGFR* CN の変化がネシツムマブの有効性と関連しているのかどうかを、検討する必要があるため、設定した。

2.4.7. 登録数設定根拠

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%[71]、ニボルマブ 11%[72]、小腸がん FOLFIRI もしくはナブパクリタキセル 15-20%[73, 74]、尿路上皮がん 2 次治療ペムブロリズマブ 21%[54]、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%[45]、である。西日本がん研究機構(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結果、食道・胃・小腸がんと尿路上皮・乳がん(HER2 陽性除く)の件数は、3: 1 であった。さらに、各がん種の罹患数(2015 年)や *EGFR* 遺伝子増幅陽性割合も考慮し、主に食道・胃・尿路上皮・乳がんが登録されると想定すると、食道・胃・尿路上皮・乳がんの登録割合は 3: 6: 1: 1 と推定される。各がん種の標準治療における奏効割合と推定登録割合から、全がん種を合わせた標準治療における奏効割合は、 $(3*22+6*11+1*12+1*21)/11=15\%$ であること、遺伝子パネル検査施行のタイミングを考慮すると、さらに後方ラインで登録される症例が多数いることを考慮し、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[58]が、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。

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。

2.4.8. 患者登録見込み

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。一方で、保険診療外+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。現在、SCRUM-JapanにおいてMONSTAR-SCREENやGOZILA研究が進行中であり、食道・胃・小腸がんがいずれも研究対象のため、多くの症例で保険収載済みのがん遺伝子パネル検査が行われずに研究におけるがん遺伝子パネル検査が実施されている。以上より、全てのがん遺伝子パネル検査の実施件数は、WJOG 主要 50 施設の年間件数に換算すると、食道がん約 480 件(保険内: 25 件/3 か月*4=100 件/年、保険外: 144 件/9 か月*4/3=192 件/年)、胃がん約 540 件(保険内: 28 件/3 か月*4=104 件/年、保険外: 167 件/9 か月*4/3=222 件/年)、尿路上皮がん約 60 件(保険内: 11 件/3 か月*4=44 件/年、保険外: 10 件/9 か月*4/3=13 件/年)、乳がん約 792 件(保険内: 126 件/3 か月*4=504 件/年、保険外: 96 件/9 か月*4/3=288 件/年)が実施されると推定され、希少フラクションである *EGFR* 遺伝子増幅陽性食道がん・胃がんは日常臨床で多数同定されることが予想される。*EGFR* 遺伝子増幅陽性食道・胃・尿路上皮・乳がんの頻度が 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・乳がんが同定されることが見込まれる。*EGFR* 遺伝子増幅陽性小腸がんは数例と考えると、食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんがんとして 90 例が同定されることが期待されることから、目標症例数 22 例の登録は可能であると考えられる。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本プロトコル治療薬であるネシツムマブは切除不能な進行・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、本試験の対象に対して薬事承認が得られておらず保険が適用されないが本試験ではネシツムマブが無償提供される。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。ただし、本プロトコル治療が前述の標準治療不応後に投与可能な薬剤や経過観察に比して優れた治療であるかどうかは本試験の結果や今後の開発により判明するため、現時点ではネシツムマブの無償提供が真に利益となるか否かは不明である。また、ネシツムマブの薬剤費以外の

診療費は、有害事象に対する治療を含め患者の保険および患者の自己負担により支払われるため、日常診療に比して、本試験参加による特別な経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される不利益

本試験対象に対するネシツムマブ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、全固形がん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して十分な情報が集積されており、管理可能であると考えられる。

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、各実施医療機関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。

また、two stage design を採用することで、本対象に対するネシツムマブが無効であるか否かを早期に判断し、無効と判断された場合は試験を中止することで、本プロトコール治療により利益が得られない患者を最小限とする対策が講じられている。

2.5.3. 従来の標準治療と当該技術の有効性、文献等において示された有効性(先進医療 B)

本試験対象に対する従来の標準治療は、*EGFR* 遺伝子増幅の陽性陰性に関わらず「2.2 対象に対する標準治療」に記載のとおりである。一方で、「2.3.2 治療レジメン設定の根拠」に記載のとおり *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんは予後不良であり、更なる予後の改善を目的とした治療開発が求められている。「2.1.4 対象集団選択の根拠」に記載のとおり、同対象に対する当該技術の有効性の報告はないものの、同系統の薬剤であるセツキシマブは *EGFR* 遺伝子増幅陽性胃がんに対して 67%の奏効割合を示していることをはじめとして、複数のがん種において複数の非臨床・臨床で同対象の予後を改善する薬剤である可能性が示唆されているが、いずれも少数例の検討であるため、さらなる研究が必要な状況と考えられる。

2.5.4. 申請医療機関等における実績(先進医療 B)

本試験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系統の抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブの有効例の経験がある。

一方、扁平上皮非小細胞肺癌に対しては、切除不能進行・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+ネシツムマブ療法は日常診療として行われており、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。

2.6. 本試験の意義

2.6.1. 技術的成熟度(先進医療 B)

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、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なく、日常臨床で広く用いられている治療法である。また、同じ抗 EGFR 抗体薬として同効薬である、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・直腸がんと頭頸部がん、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、「2.3.3 [海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と EGFR 阻害薬の開発状況\(先進医療 B\)](#)海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と EGFR 阻害薬の開発状況(先進医療-B)」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大学院医学系研究科において、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系統の抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブの有効例の経験がある[59]。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。

2.6.2. 社会的妥当性(社会的倫理的問題等)(先進医療 B)

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現時点で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、頻度は低いものの、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 であり、本試験を実施する社会的意義があると考えられる。

2.6.3. 現時点での普及性(先進医療 B)

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、「2.3.3 [海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と *EGFR* 阻害薬の開発状況\(先進医療 B\)](#) [海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と *EGFR* 阻害薬の開発状況\(先進医療 B\)](#)」に記載した複数の臨床試験のプラセボ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。

2.6.4. 将来の保険収載の必要性(先進医療 B)

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。

2.6.5. 先進性(先進医療 B)

本邦では、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対しては、各がん種で薬事承認されている標準的化学療法の投与が第一選択である。

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。一方で、前述のとおり、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、かつ少数例の報告ではあるものの、抗 *EGFR* 抗体薬、*EGFR*-TKI、その併用療法が *EGFR* 遺伝子増幅固形がんに対して有効であったとの臨床データが示されていることから、*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。

よって、*EGFR* 遺伝子増幅固形がんに対してネシツムマブを投与することで全生存期間の延長が期待され、予後不良な *EGFR* 遺伝子増幅固形がん全体の治療成績向上につながると考える。

本試験以外に *EGFR* 遺伝子増幅固形がんを対象とする臨床試験は本邦で実施されていない。

2.7. 予定登録数と試験期間

予定登録数:22 例 (各実施医療機関の登録予定症例数:1~2 例)

試験期間:2 年 6 か月

登録期間: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

予定実施期間:2021 年 12 月 1 日より 2024 年 5 月 31 日

3. 本試験で用いる基準および定義

3.1. 期間の定義

本試験の期間は以下に定義する。

試験期間: 登録開始日から解析期間終了まで

登録期間: 登録開始日から最終登録日まで

追跡期間: 最終症例登録日から6か月後まで

解析期間: 追跡期間終了から6か月後まで

3.2. 病理診断の定義

本試験の対象は以下の網掛け部分である。

3.2.1. 食道がん

上皮性悪性腫瘍

1.) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma

a.) 高分化 Well differentiated type

b.) 中分化 Moderately differentiated type

c.) 低分化 Poorly differentiated type

2.) 類基底細胞(扁平上皮)癌 Basaloid (-squamous) cell carcinoma

3.) 癌肉腫 Carcinosarcoma

4.) 腺癌 Adenocarcinoma

a.) 高分化 Well differentiated type

b.) 中分化 Moderately differentiated type

c.) 低分化 Poorly differentiated type

5.) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma

6.) 粘表皮癌 Mucoepidermoid carcinoma

7.) 腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma

8.) 神経内分泌細胞腫瘍 neuroendocrine cell tumor

a.) 神経内分泌腫瘍 neuroendocrine tumor (NET) G1 or G2

b.) 神経内分泌細胞癌 neuroendocrine carcinoma (NEC)

9.) 未分化癌 Undifferentiated carcinoma

10.) その他分類不能の癌腫 Others

3.2.2. 胃がん

悪性上皮性腫瘍

1.) 一般型 Common type

- a.) 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- b.) 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - (1) 高分化 Well differentiated type (tub1)
 - (2) 中分化 Moderately differentiated type (tub2)
- c.) 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - (1) 充実型 Solid type (por1)
 - (2) 非充実型 Non-solid type (por2)
- d.) 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
- e.) 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

2.) 特殊型 Special type

- a.) カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
- b.) 内分泌細胞癌 Endocrine carcinoma
- c.) リンパ球浸潤癌 Carcinoma with lymphoid stroma
- d.) 肝様腺癌 Hepatoid adnocarcinoma
- e.) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
- f.) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
- g.) 未分化癌 Undifferentiated carcinoma

3.) その他の癌 Miscellaneous carcinomas

3.2.3. 小腸がん(十二指腸・空腸・回腸、ただし Vater 乳頭を除く)

悪性上皮性腫瘍

1.) 腺癌

- a.) 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- b.) 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - (1) 高分化型 Well differentiated type (tub1)
 - (2) 中分化型 Moderately differentiated type (tub2)
- c.) 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - (1) 充実型 Solid type (por1)
 - (2) 非充実型 Non-solid type (por2)
- d.) 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
- e.) 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
- f.) 髓様癌 Medullary carcinoma

2.) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)

3.) 扁平上皮癌 Squamous carcinoma (scc)

4.) その他 Miscellaneous histological types of malignant epithelial tumors

3.2.4. 乳がん

悪性腫瘍 Malignant tumors (Carcinomas)

浸潤癌 Invasive carcinoma

1.) 浸潤性乳管癌 Invasive ductal carcinoma

a,) 腺管形成型 Tubule forming type

b,) 充実型 Solid type

c,) 硬性型 Scirrhou type

d,) その他 Other type

2.) 特殊型 Special types

a,) 浸潤性小葉癌 Invasive lobular carcinoma

b,) 管状癌 Tubular carcinoma

c,) 篩状癌 Invasive cribriform carcinoma

d,) 粘液癌 Mucinous carcinoma

e,) 髓様癌 Medullary carcinoma

f,) アポクリン癌 Apocrine carcinoma

g,) 化生癌 Metaplastic carcinoma

(1) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma

(2) 間葉系分化を伴う癌 Carcinoma with mesenchymal differentiation

① 紡錘細胞癌 Spindle cell carcinoma

② 骨・軟骨化生を伴う癌 Carcinoma with osseous/cartilaginous differentiation

③ 基質産生癌 Matrix-producing carcinoma

④ その他 Others

(3) 混合型 Mixed type

h,) 浸潤性微小乳頭癌 Invasive micropapillary carcinoma

i,) 分泌癌 Secretory carcinoma

j,) 腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma

k,) その他 Others

3.2.5. 尿路上皮がん(腎盂・尿管・膀胱)

尿路上皮系腫瘍 urothelial tumors

非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍 non-invasive flat urothelial tumors

1.) 尿路上皮異形成 urothelial dysplasia

2.) 尿路上皮内癌 urothelial carcinoma in situ

非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍 non-invasive papillary urothelial carcinoma

1.) 尿路上皮乳頭腫 urothelial papilloma

2.) 内反性乳頭腫 inverted urothelial papilloma

3.) 低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade

4.) 高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade

浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma

特殊型

1.) 扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation

2.) 腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma with glandular differentiation

3.) 栄養細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation

4.) 胞巢型 nested variant

5.) 微小嚢胞型 microcystic variant

6.) 微小乳頭型 micropapillary variant

7.) リンパ上皮腫様型 lymphoepithelioma-like variant

8.) リンパ腫様型/形質細胞様型 lymphoma-like/plasmacytoid variant

9.) 肉腫様型 sarcomatoid variant

10.) 巨細胞型 giant cell variant

11.) 明細胞型 clear cell variant

12.) 脂肪細胞型 lipid-cell variant

3.3. 病期分類の定義

病期分類は UICC-TNM 第 8 版に従って分類する。

3.4. 切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義

3.4.1. 切除不能な進行固形がんに対する 1 次治療

初回のがん診断時に遠隔転移を有するもしくは局所進行のため切除不能固形がんと判断され、導入された化学療法を 1 次治療とする。

3.4.2. 切除不能な再発固形がんに対する周術期化学療法

初回のがん診断時に切除可能と判断され、術前かつ/もしくは術後補助化学療法施行後に治癒切除が行われ、その後再発を来した場合、術前・術後補助化学療法の投与中もしくは最終投与日から再発確認日までの期間が 24 週(168 日)未満であった場合は、周術期化学療法を 1 次治療とする。

3.5. HER2 陽性の定義

原発巣または転移巣のホルマリン固定後パラフィン包埋組織標本の免疫染色法(IHC 法)と in situ hybridization (ISH) 法にて、以下のいずれかを満たす場合、HER2 陽性とする。

- ① IHC 3+の場合
- ② IHC 2+かつ、ISH で HER2/CEP17(17 番染色体セントロメア) ≥ 2.0 の場合

3.6. ECOG performance status (PS)

表 3.6-1 ECOG PS

PS	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事, 事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

3.7. 効果判定の定義

「11 効果判定とエンドポイント」参照。

3.8. 有害事象の定義

「11 効果判定とエンドポイント」参照。

4. 患者の選択

4.1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

【IC・年齢】

- 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

【がん種・組織型・遺伝子異常】

- 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
*対象となる組織型は「3.2 病理診断の定義」を参照
- 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、 $8 >$ copy number ≥ 6 は不適格)

Guardant360: plasma copy number ≥ 4 (plasma copy number < 4 は不適格)

- 6) *EGFR* (増幅除く)、*RAS*、*BRAF*、*MAP2K*、*ERBB2* に遺伝子異常を有さない

【病巣の広がり】

- 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

【前治療】

- 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

*1 次治療の定義は、「3.4 [切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義](#) 切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義」を参照

【全身状態・検査】

- 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 日以内に輸血歴や 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
 *24 時間蓄尿による CCr の実測値、もしくは Cockcroft-Gault 推定式を用いて算出したいずれかの値を満たせば適格とする。
 男性: $\text{CCr} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 72 / \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})$
 女性: $\text{CCr} = 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 72 / \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})$

4.2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

【重複がん】

- 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

【合併症】

- 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

【タンパク発現・遺伝子異常】

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

*HER2 陽性の定義

① IHC 3+の場合

② IHC 2+かつ、ISH で HER2/CEP17(17 番染色体セントロメア) ≥ 2.0 の場合

【併用薬・既往・妊娠・その他】

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

*避妊の期間: プロトコール治療期間中およびプロトコール治療最終投与から 6 か月間

10) その他、担当医師が不相当と判断した症例

5. 症例登録

5.1. 登録手順

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。

Web 登録 URL: <https://dm-cloud.nu-camcr.org/redcap>

5.2. 登録に関する連絡先

15021M データセンター

Tel:055-225-5110 Fax:055-225-5116

E-mail: prj-WJOG15021M-epym@eps.co.jp

受付時間: 月～金、10 時～17 時(祝祭日, 年末年始 12/29-1/4 を除く)

EDC システムトラブル発生時も上記連絡先にて対応する。

5.3. 登録の完了

登録番号が登録確認画面に表示されることをもって、登録完了とする。

5.4. 注意事項

- 1) 一度登録された研究対象者は、登録は取消されない(データベースから抹消されない)。
- 2) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに本試験のデータセンターに連絡する。

6.4. 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※¹ 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

※1 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

6.4.1. 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。

6.4.2. 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。

6.5. 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)

6.5.1. 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 6.5-1 投与継続基準表~~」を1項目でも満たしていない場合は、投与を延期し、「~~表 6.5-1 投与継続基準表~~」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、「6.4 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 6.5-1 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、「6.6.1 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】

「6.6.1 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】

「6.6.1 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。

6.5.2. 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 6.5-2 ネシツムマブの減量/中止基準表-6.5-2-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 6.5-3 ネシツムマブの用量レベル表-6.5-3-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生じた場合には、「6.4 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 6.5-2 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 (ざ瘡様皮疹、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 6.5-3 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

6.6. 併用療法および支持療法

6.6.1. 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 6.6-1 infusion 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。

6.6.2. 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。

6.7. 後治療

プロトコール治療終了後の治療は規定しない。

7. 予期される有害事象

7.1. ネシツムマブによる予期される有害反応

「6.1 使用薬剤情報」に記載したネシツムマブの添付文書最新版を参照。

以下に、ネシツムマブ+ゲムシタビン+シスプラチン併用療法の臨床試験における有害事象発生割合を示す。主にネシツムマブ関連の有害事象を記載するが、ゲムシタビン+シスプラチンによる有害事象も含まれる。

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビンおよびシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検国内第 I b / II 相試験 (JFCM 試験) において、本剤が投与された安全性解析対象 90 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 [95.6% : ざ瘡様皮膚炎 (78.9%)、皮膚乾燥 (52.2%)、爪囲炎 (48.9%)、そう痒 (7.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (6.7%)、皮膚亀裂 (5.6%)]、口内炎 (31.1%)、体重減少 (5.6%)、発熱 (4.4%)、嘔吐 (2.2%) 等であった。

また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビンおよびシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検外国第 III 相試験 (SQUIRE 試験) において、本剤が投与された安全性解析対象 538 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 [75.7% : ざ瘡様皮膚炎 (15.1%)、皮膚乾燥 (5.9%)、爪囲炎 (5.8%)、そう痒 (5.6%)、皮膚亀裂 (4.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (1.5%)]、嘔吐 (8.4%)、口内炎 (6.5%)、体重減少 (3.3%)、発熱 (3.0%) 等であった。

また、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%)、搔痒 (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。

重大な副作用として、以下のものが挙げられる。

1) 動脈血栓塞栓症 (2.5%)、静脈血栓塞栓症 (5.4%) :

脳血管障害 (虚血性脳卒中、脳虚血、脳梗塞)、虚血性心疾患 (心筋梗塞、狭心症) 等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

2) Infusion reaction (1.1%) :

アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction が

あらわれることがある。

3) 低マグネシウム血症(26.4%):

倦怠感、筋痙縮、振戦等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがある。

4) 間質性肺疾患(0.6%):

間質性肺疾患があらわれることがある。

5) 重度の皮膚障害(8.3%):

ざ瘡様皮膚炎(1.9%)、多形紅斑(0.2%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

6) 発熱性好中球減少症(0.8%):

発熱性好中球減少症があらわれることがある。

7) 重度の下痢(1.1%):

重度の下痢があらわれることがある。

8) 出血(5.1%):

喀血(1.0%)等の出血があらわれることがある。

その他の副作用として、以下のものが挙げられる。

1) 10%以上: 食欲減退、口内炎、皮膚障害(発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒、皮膚亀裂、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群等)(78.5%)

2) 5~10%未満: 結膜炎、嘔吐

3) 5%未満: 嚥下障害、口腔内潰瘍形成、口腔咽頭痛、発熱、頭痛、味覚異常、尿路感染、排尿困難、低カルシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、AST 増加、ALP 増加、体重減少、筋痙縮、静脈炎

7.2. 原病の増悪により予期される有害事象反応

原病の増悪により予期される有害事象反応を以下に示す。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合にのみ「予期される」ことに注意する。

1) 原発巣や腹膜転移巣の増悪によって予期される有害事象

食欲不振、便秘、下痢、脱水、腹部膨満、消化不良、悪心、食道閉塞、食道狭窄、食道穿孔、縦隔炎、食道気管瘻、食道肺瘻、胃閉塞、胃狭窄、胃穿孔、胃出血、十二指腸閉塞、十二指腸狭窄、十二指腸穿孔、十二指腸出血、空腸閉塞、空腸狭窄、空腸穿孔、空腸出血、回腸閉塞、回腸狭窄、回腸穿孔、回腸出血、結腸閉塞、結腸狭窄、結腸穿孔、結腸出血、腹膜炎、腹水貯留、胆管閉塞、胆管炎、嘔吐、低ナトリウム血症、高カリウム血症、尿路閉塞、腎不全、血尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加

2) 肝転移の増悪によって予期される有害事象

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、血中ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加

- 3) 肺転移の増悪によって予期される有害事象
無気肺、呼吸困難、低酸素症、気管支閉塞、肺感染、気管支感染
- 4) 膈浸潤の増悪によって予期される有害事象
膈炎、血清アミラーゼ増加
- 5) その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象
疼痛、高カルシウム血症
- 6) 全身状態の悪化に伴って予期される有害事象
疲労、体重減少、貧血、血小板数減少、低血圧、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫、性器浮腫、低アルブミン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アシドーシス、クレアチニン増加、高血糖、低血糖症、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、播種性血管内凝固、胸水、呼吸困難、低酸素症、膀胱感染、急性腎不全、尿閉、腹水、便秘

7.3. 有害事象の評価

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

なお、有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。

治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、有害事象報告を行い、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。(事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、unrelated”の 5 カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、unrelated”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する(表 7.3. 有害事象と治療との因果関係の判定規準)。

有害事象の Grade により、「8.1 報告義務のある有害事象および疾病等」で規定する緊急報告義務のある重篤な有害事象に該当する場合には、「8.3 報告」に従い、研究代表医師/研究事務局へ報告する。

表 7.3. 有害事象と治療との因果関係の判定規準

	判定	判定の考え方
因果関係あり	definite	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される
	probable	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	possible	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
因果関係なし	unlikely	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される
	unrelated	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

7.4. 有害事象(adverse event, AE)と有害反応(adverse reaction, AR)

有害事象とは、プロトコール治療(医薬品、放射線、手術)を開始した研究対象者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで、プロトコール治療との因果関係を問わない。

有害反応とは、有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないものを指す。

8. 重篤な有害事象および疾病等の報告

本項の記述については、WJOG 有害事象報告取扱い規程を参照のこと。

8.1. 報告義務のある有害事象および疾病等

以下を重篤な有害事象・有害反応と定義し、報告の対象とする。

1. 死に至るもの
 2. 生命を脅かすもの
 3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
 4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
 5. 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態と判断される事象

8.2. 重篤な有害事象個々の注意

1. 死亡
報告対象期間に注意。「登録日以降」報告対象期間内に発生した死亡を報告する。
2. 生命を脅かすもの
その事象により研究対象者が死の危険にさらされている場合を指す。WJOG 臨床研究で通常用いる NCI-CTCAE ver5 において、Grade4 に相当するものである。ただし、血算(CBC)を含むいくつかの臨床検査値は、Grade4 であってもそのみで「生命を脅かす」とは定義されていない。研究対象者の状況の総合的な判断が必要である。
3. 治療のための入院または入院期間の延長
観察のみの短期入院、および診療都合・社会的状況による入院・期間延長は報告を要しない。
4. 永続的または顕著な障害・機能不全
NCI-CTCAE ver5 において、Grade4 に相当する事象。
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
本事象は、発生するとすれば、報告対象期間を超えていることが予想される。慎重に対応すること。

8.3. 報告

報告義務のある有害事象および疾病等が発生した場合、「WJOG 有害事象報告取扱い規程」、「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」(先進医療に係る通知)に基づく本章の規定に従い、定める期間内に研究責任医師は

研究代表医師/研究事務局に報告する。また、臨床研究法に従い、重篤な疾病等は定める期間内に実施医療機関の管理者、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構および厚生労働大臣に報告する。

なお、「疾病等」とは、本研究の実施に起因するものと疑われる有害事象のうち、本研究との因果関係が否定できないものをいう。

研究事務局：

舛石 俊樹(愛知県がんセンター 薬物療法部)

Tel:052-762-6111 Fax:052-764-2963 E-mail:tmasuishi@aichi-cc.jp

粟野 秀人(EP クルーズ株式会社 事業本部 臨床研究推進センター)

Tel:06-7176-5731 Fax:06-6386-0522

E-mail:prj-wjog15021moffice@eps.co.jp

受付時間:月～金、10時～17時(祝祭日、年末年始 12/29-1/4を除く)

8.3.1. 認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。

(1)次に掲げる特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの：

7日以内に報告

1. 死亡
2. 死亡につながる恐れのある疾病等(下表の「Grade4」に該当)

(2)次に掲げる疾病等の発生:15日以内に報告

特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できるもの

1. 死亡
2. 死亡につながる恐れのある疾病等(下表の「Grade4」に該当)

特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの

1. 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等(下表の「Grade1-3、入院あり」に該当)
2. 障害(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)
3. 障害のおそれのある疾病等(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)
4. 1～3 まで並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)

5. 後世代における先天性の疾病または異常(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

8.3.2. 厚生労働大臣への報告

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に厚生労働大臣に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※「予期されない」とは、「7 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

※ 医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課(trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp)

8.3.3. 薬剤提供企業に対する安全性情報の報告

研究事務局は薬剤提供企業との取り決めに従い、以下の情報を薬剤提供企業の安全性担当部門に電子メールにて送付する。

- 重篤な有害事象のうち、因果関係が否定できない情報
- 非重篤な有害事象のうち、因果関係が否定できない情報

8.4. 報告後の流れ

報告のあった有害事象は、研究事務局より研究代表医師、グループ代表者および当該症例担当医師にメールで送付され、当該有害事象の判断および対応に関して、原則としてメールにより協議する。本メール協議は効果安全性評価委員長に内容を開示しながら行う。メール協議内容は、有害事象に関する因果関係、予期性の判断ならびに対応については必須とし、それらは原則として協議参加者全員の合意によって決定する。協議参加者全員の合意に至った後に研究事務局は、有害事象報告リストおよび研究代表医師見解を添えて有害事象報告とその詳細を速やかに効果安全性評価委員長、WJOG 理事長に提出する。

8.5. 効果安全性評価委員会における検討

西日本がん研究機構の運営規程および WJOG 有害事象報告取扱い規程に従い検討される。

8.6. 試験期間中の総合的な安全性評価

試験期間中の安全性評価は、モニタリングの定期報告に含める。

9. 評価項目・臨床検査

9.1. 登録前検査および評価項目

- 1) 患者基本情報
 - a. 識別コード
 - b. イニシャル(欠測を許容)
 - c. 生年月日(欠測を許容)／年齢
 - d. 同意取得日
 - e. 性別
 - f. ECOG PS
 - g. 身長、体重
 - h. 特記すべき既往歴: 悪性腫瘍の既往が有る場合は、最終治療日と治療内容
 - i. 特記すべき合併症
 - j. 特記すべき併用薬
 - k. 薬剤アレルギーの有無
 - l. 原発部位: 食道、食道胃接合部、胃、十二指腸、空腸、回腸、乳腺、腎盂、尿管、膀胱
 - m. 組織型(主たるもの1つ)
 - n. 分子生物学的検査(薬事承認された体外診断用医薬品の検査結果)
 - HER2(胃がん、乳がん)
 - ER, PgR, gBRCA1, gBRCA2(乳がんのみ)
 - MSI(すべてのがん種)
 - 本試験スクリーニングのために実地臨床で施行されたがん遺伝子パネル検査で報告された遺伝子の名称と遺伝子異常の種類(変異、増幅、欠失、融合)、遺伝子増幅は copy number の数値、TMB(数値)、MSI、検査に用いられた検体採取日
 - o. 転移臓器: 肝、肺、遠隔リンパ節、腹膜、胸膜、骨、脳、卵巣、副腎、その他(具体的に)
 - p. 転移臓器個数(所属リンパ節は含めない。遠隔リンパ節は複数の領域にまたがっていても1臓器とする。腹膜、後腹膜、腹壁、腹水は1臓器とする。胸膜と胸水は1臓器とする。)
 - q. 癌の初回確定診断日
 - r. 切除不能もしくは術後再発と診断された日
 - s. 原発巣、転移巣に対する手術歴: 治療内容、手術日
 - t. 術前・術後補助化学療法: レジメン、開始日、最終投与日
 - u. 切除不能・再発癌に対して施行された化学療法: レジメン、開始日、最終投与日
 - v. 放射線治療歴: 治療部位、総線量、最終照射日

- 2) 登録前 28 日以内(登録日と同一曜日の検査は許容)に行う検査
- a) 胸部～骨盤部造影 CT(スライス厚 10 mm 以下)(造影剤アレルギー等で造影 CT 検査が不可能な場合は、単純 CT 検査での代用を許容する。PET-CT は許容しない)
 - b) 安静時 12 誘導心電図
- 3) 登録前 7 日以内(登録日と同一曜日は可)に行う観察と検査
- a) ECOG PS
 - b) 自他覚症状
 口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚異常、発熱、食欲不振、疲労、発熱性好中球減少症、感染、ざ瘡様皮疹、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)、脱毛症、皮膚色素過剰、斑状丘疹状皮疹、肺臓炎、動静脈血栓塞栓症、その他の Grade3 以上の自他覚症状
 - c) 臨床検査
 - (i) 末梢血算:
白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
 - (ii) 血液生化学:
アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、電解質(Na、K、Ca、Mg)、CRP
- 4) バイオマーカー(腫瘍検体、血液検体)
 「13 バイオマーカー研究」参照。

9.2. プロトコール治療期間中の検査および評価項目

9.2.1. 安全性評価項目

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。

- a) ECOG PS
- b) 自他覚症状
 以下の事項について、コース内の最悪 Grade、最悪 Grade 発現日、プロトコール治療との因果関係を評価する。
 - ・胃腸障害: 口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚異常
 - ・一般・全身障害: 発熱、食欲不振、疲労、脱毛症
 - ・感染症: 感染(具体的な部位)、発熱性好中球減少症・皮膚障害: ざ瘡様皮疹、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、斑状丘疹状皮疹
 - ・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)、Grade 3 以上の有害事象
- c) 末梢血算:

白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

d) 血液生化学:

アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、クレアチニン、電解質(Na、K、Ca、Mg)、CRP

e) 薬剤投与状況: ネシツムマブの投与量、投与開始日、投与量変更の有無およびその理由

f) 併用療法・支持療法: プロトコール治療中の輸血、抗菌薬使用の有無、使用目的

9.2.2. 有効性評価項目

評価を繰り返す中で造影剤アレルギーを認め、同じモダリティでの検査を継続することができない場合に限り、単純撮影、および異なるモダリティによる造影検査(造影MRI検査など)を許容する。

1) 胸部・腹部・骨盤部造影 CT(8 週間±2 週間毎)

ベースラインの評価方法からの変更は不可とする。

9.2.3. バイオマーカー(血液検体)

「13 バイオマーカー研究」参照。

9.3. プロトコール治療終了後の検査、評価項目

プロトコール治療終了あるいは中止後、当該症例がプロトコールの「追跡期間」に相当する期間を満了するまで実施されるべき検査と評価。

9.3.1. 治療終了後の安全性評価

評価期間は、プロトコール治療最終コース開始日を day1 として day30 まで、もしくは day30 までに後治療を開始した場合は、その開始日までとする。

評価項目は、「9.2.1 安全性評価項目」と同様の項目とする。

9.3.2. 治療終了後の有効性評価

1) 増悪情報

無効中止以外の理由でプロトコール治療終了となった場合は、プロトコール治療終了後、増悪もしくは死亡が確認されるまで 8 週に 1 回以上の頻度で胸部・腹部・骨盤部 CT 検査を行う。

2) 生存情報

プロトコール治療終了理由がプロトコール中の死亡ではない場合、生存最終確認日もしくは死亡の場合は死亡日、死因を評価する。

3) 後治療の有無(薬剤名・治療開始日・治療開始時の PS)

プロトコール治療終了後に行う後治療に関して、以下の項目を評価する。

① 後治療の有無

後治療有りの場合、

② 後治療の使用薬剤

③ プロトコール治療終了後最初の後治療開始日

④ 後治療開始日の PS

9.4. スタディーカレンダー

表 9.4-1 スケジュール表

Day	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			
	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*3		○				○		○	
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、血液学的検査: 約 2ml、生化学: 約 5ml

*3: 約 20ml

10. データ収集

10.1. 登録番号

研究対象者の識別には、EDCにて登録時に付与された登録番号を用いる。

10.2. EDC(Electric Data Capturing)使用のための ID およびパスワード発行

- 1) 本試験では Electric Data Capturing (EDC)による web 登録システムを用いる。
- 2) 本試験のデータセンターは実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師および EDC を使用する研究協力者に対し、EDC へログインするための ID を発行し、各自でパスワードを設定する。

10.3. 症例報告書

研究責任医師、研究分担医師および研究協力者は、研究計画書の規定に従い症例報告書として EDC に登録症例の情報を入力し送信する。

なお、試料・情報の提供に関する記録、届出書は、本試験計画書で代用することとする。

症例報告書の提出期限は以下とする。

- 1) 登録および治療前記録:登録後 14 日以内
- 2) 治療記録:各コースプロトコール治療終了後、速やかに
- 3) 臨床検査:検査実施後、速やかに
- 4) 臨床所見:各コースプロトコール治療終了後、速やかに
- 5) 併用療法・支持療法:治療終了後、速やかに
- 6) 治療終了報告:プロトコール治療終了後、速やかに
- 7) 画像検査記録:効果判定後、速やかに
- 8) 追跡調査:研究事務局が指定する提出日まで

10.4. 原資料の特定

本試験における原資料は以下のものとする。

診療記録(ワークシート等も含む)、画像検査フィルム(電子データを含む)、同意書、登録結果通知

なお、症例報告書(紙、電子共に)における以下の項目については症例報告書に直接

記載した内容を原資料としてもよい。

- ・有害事象の発現とプロトコール治療にて使用する薬剤との因果関係
- ・併用薬の使用理由

11. 効果判定とエンドポイント

11.1. エンドポイントの定義

11.1.1. 奏効割合、病勢制御割合

- 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。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、CR、PR、SD となった症例を病勢制御と判定し、その割合を病勢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。

11.1.2. 全生存期間

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。

11.1.3. 無増悪生存期間

- 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。

11.1.4. 奏効期間

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。

11.1.5. 治療成功期間

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。

11.1.6. 腫瘍縮小割合(腫瘍径和の変化割合)

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ール治療開始日とする。

11.1.7. 用量強度

安全性解析対象集団を対象とし、治療コンプライアンスを評価するために、ネシツムマブの観察期間中の実投与 Dose intensity (DI) と Relative Dose Intensity (RDI) を算出する。

- ・ 実投与 DI (mg/week) = 薬剤総投与量 / 投与期間 (週)
- ・ 予定投与 DI (mg/week) = 1600 / 3 mg/week
- ・ 投与期間 (週): (最終コース開始日 - 1 コース開始日 + 21) ÷ 7
- ・ RDI (%) = 実投与 DI / 予定投与 DI

11.1.8. 有害事象発現割合

安全性解析対象集団を分母とし、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、斑状丘疹状皮疹
- ・ 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。

11.1.9. 重篤な有害事象割合

1) Grade4 の非血液毒性発現割合

安全性解析対象集団を分母として、プロトコール治療との因果関係ありと判断される Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた研究対象者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

安全性解析対象集団を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロト

コール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、安全性解析対象集団から除かれた研究対象者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

安全性解析対象集団を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、安全性解析対象集団から除かれた研究対象者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

11.1.10. 治療開始前 EGFR 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。

11.1.11. 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

12. 統計的事項

統計解析の概要を示す。より詳細な解析方法については、別途定める統計解析計画書に記載する。

12.1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団の定義は以下の通りとする。各症例の取り扱いは、データ固定前に研究代表医師および統計解析責任者が協議を行い決定する。

- i. 全登録例
本試験に登録されたすべての症例。
- ii. 最大の解析対象集団 (FAS)
登録例のうち、登録後に本試験の適格性基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例を除いた症例。
- iii. 試験実施計画書適合例 (PPS)
最大の解析対象集団のうち、以下の基準を満たす症例を除いた症例。
 1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。

2.投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて試験実施計画書の規定から重大な不適合・違反をした症例。

iv. 安全性解析対象集団

登録された症例のうち、割り付けされた治療を開始して試験薬が1度でも投与された症例。

12.2. データの取扱い

12.2.1. 試験実施計画書不適合データの取扱い

研究代表医師および統計解析責任者が協議を行い、取扱いを決定する。

12.2.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

12.3. 統計解析手法

有効性評価項目は、全登録例および FAS、PPS における解析を行い、FAS における解析を主とする。

安全性評価項目は、安全性解析対象集団について解析を行う。

患者背景は、全登録例および FAS、PPS について解析を行う。

それ以外の項目は FAS について解析を行う。

12.3.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。カテゴリカルデータについては、頻度と割合を示す。連続データについては、平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値を示す。

12.3.2. 主解析と判断基準

本試験の主たる目的は、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する治療としてネシツムマブ療法の有効性を評価することにある。主たる解析として、primary endpoint である奏効割合に関して、

Two-Stage design であることを考慮した二項分布に基づく 90%信頼区間[75]を算出し、その下限が閾値奏効割合である 10%を上回るかどうか検討する。

統計的に有意な結果が得られた場合、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する治療としてネシツムマブが有効であると判断する。

12.3.3. 副次的解析

副次エンドポイントの評価を以下の通り行う。なお、探索的な位置付けで実施するため、多重性の調整は行わない。

① 奏効期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。Brookmeyer-Crowley 法に基づいて中央値の両側 95%信頼区間を算出する。

② 病勢制御割合

病勢制御割合に関しては、必要に応じて、二項分布に基づいて信頼区間を算出する。

③ 用量強度

用量強度について、要約統計量を算出する。

④ 安全性エンドポイント

安全性のエンドポイントである有害事象について種類と頻度を求める。必要に応じて、二項分布に基づいて信頼区間を算出する。

1) 臨床所見

全有害事象発現頻度、最悪 Grade を算出する。

2) 臨床検査値

血液学的検査、生化学検査データの各項目の最悪の Grade の頻度を求める。

12.4. 中間解析

本試験では Simon's Two-Stage design (Minimax 法)による算出に基づき中間解析を行う。

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。

13. バイオマーカー研究

13.1. 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 proof of concept を評価すること。また、有効性に関する効果予測因子、耐性機序を評価すること。

13.2. 背景と根拠

本試験により *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対してネシツムマブが有効であった場合、*EGFR* 遺伝子増幅陽性であるがためにネシツムマブの抗腫瘍効果が認められたこと (proof of concept) を評価する必要があり、本試験の重要な目的の 1 つである。そのためには、ネシツムマブによる治療前後で *EGFR* の copy number の変化と有効性の関連を評価する必要がある。日常臨床において、治療前後で腫瘍生検を行い、*EGFR* の copy number の変化を確認することは、侵襲の観点から、また生検困難な病変しか有さない患者がいることから、容易ではない。そこで、本バイオマーカー研究では、血液検査を用いた ctDNA 解析により、*EGFR* の copy number の変化と有効性の関連を評価することとした。本血液検体の解析は、今後のコンパニオン診断薬の開発も目的とする。

また、切除不能大腸がんに対する抗 *EGFR* 抗体薬は、RAS 変異、BRAF V600E 変異、*EGFR* 変異、ERBB2 増幅、MET 増幅などが不応因子であることが報告されている。しかし、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する抗 *EGFR* 抗体薬の不応因子に関する報告はない。また、非臨床試験では *EGFR* copy number と抗 *EGFR* 抗体薬の有効性が相関することが示されているものの、臨床データはほとんどない。そこで、同対象に対するさらなる治療開発に必要な効果予測因子や耐性機序を解明するために、治療開始前 *EGFR* copy number や治療不応後の獲得遺伝子異常を評価する。

さらに、遺伝子パネル検査以外の症例スクリーニングの可能性を検討するために、腫瘍組織を用いた *EGFR* 発現や *EGFR*-FISH と *EGFR* copy number との関連やと有効性との関連を検討する。また今後、腫瘍組織によるがん遺伝子パネル検査をコンパニオン診断薬として開発することも考慮し、実地臨床で FoundationOne CDx が施行されていない症例は、バイオマーカー研究で施行することを考慮する。

13.3. 検体の種類とタイミング

13.3.1. 血液検体

血液検体は、以下のタイミングで採取する。

- ①プロトコール治療開始前 21 日以内～1 コース目 Day1(治療開始前)まで(登録日の 21 日前の同じ曜日は許容)
- ②2 コース目開始予定日(2 コース目開始予定日にバイオマーカー研究採血を施行したものの投与基準を満たさず、2 コース目の開始が遅れた場合でも、再採血は不要)
- ③プロトコール治療終了後:プロトコール治療終了日を 0 日として 14 日以内、または後治療開始前までに採取

それぞれ 10 mL×2 本ずつ血液検体を採取し Guardant Health 社へ提出する。

検体の取扱いの詳細(採取・処理・送付・保管・解析等)は、別途定める検体取扱い手順書に準じる。

13.3.2. 腫瘍検体

プロトコール治療開始前に採取された既存試料(診療にて採取された腫瘍組織の残余検体)の提供を受ける。検体が複数ある場合は、検体量や採取時期を考慮して解析する試料を選定する。

研究代表医師/研究事務局から送付の依頼があった場合、FFPE ブロックから標本*を作製し、本試験で割り当てられた登録番号を記入し、愛知県がんセンター薬物療法部へ送付する。各研究実施医療機関から愛知県がんセンター薬物療法部に標本が集約され、それぞれ解析機関へ送付される。なお、量が不足する場合など追加提出が必要となる可能性がある。

*FFPE ブロックから厚さ 4 μ m で薄切した未染標本 30 枚

ただし、未染標本 30 枚の提出が難しい場合は、提出可能な枚数を提出する。

検体の取扱いの詳細(採取・処理・送付・保管・解析等)は、別途定める検体取扱い手順書に準じる。

13.4. 検体の保管と廃棄

本試験で解析された試料、残余検体は、愛知県がんセンター薬物療法部が管理する保管庫に適切な管理の下厳重に保管される。定期的に数量や保存状態を職員が確認し、研究終了後は原則として廃棄する。また、解析に適さなかった試料も原則として廃棄する。試料から抽出した DNA 等の試料の廃棄は、登録番号のラベルを完全に削除し、

次亜塩素酸ナトリウムなどで試料を破壊した上で医療用廃棄物として廃棄する。ただし、試料の二次利用に関して同意を得られた研究対象者の試料は、将来の医学研究に役立てるため、研究代表医師が不要と判断したものを除き、原則として研究終了後 10 年間、愛知県がんセンター薬物療法部が管理する保管庫に厳重に保管する。保管試料を医学研究に二次利用する場合には、改めて研究計画書を提出し、二次利用する研究実施医療機関において倫理審査委員会の承認を受ける。

13.5. 測定項目

解析項目	検体	解析方法*1	解析機関
がん関連遺伝子異常*1	血液	NGS	Guardant Health 社
がん関連遺伝子異常*2	腫瘍組織 FFPE	NGS	Foundation Medicine 社
EGFR-IHC*3	腫瘍組織 FFPE	IHC	愛知県がんセンター
EGFR-FISH*4	腫瘍組織 FFPE	FISH	愛知県がんセンター

*1Guardant360 で解析可能なすべての遺伝子異常、bTMB、MSI。遺伝子異常については、変異、融合遺伝子は allele frequency、増幅については copy number の情報も収集する。

*2FoundationOne CDxで解析可能なすべての遺伝子異常、TMB、MSI。増幅については copy number の情報も収集する。また、現時点では FoundationOne CDx による解析予定であるが、解析時点での最良の方法により解析する。ただし、登録された症例の実地臨床における FoundationOne CDx の実施状況を考慮して、実施しないこともある。

*3現時点では、Anti-EGFR Antibody Picoband (Boster 社)による解析予定であるが、解析時点での最良の方法により解析する。

*4現時点では、ZytoLight SPEC EGFR/CEN 7 Dual Color Probe (ZytoVision 社)による解析予定であるが、解析時点での最良の方法により解析する。

腫瘍組織検体の解析結果、血液検体の解析結果、臨床情報等を用いて、バイオマーカー等の解析を行う。なお、本試験で扱う遺伝子異常の解析はがん関連遺伝子異常のみを対象としており、個人識別符号には該当しない。

13.6. 統計的事項

詳細は、解析前に作成される解析計画書にて定める。

13.7. 結果の開示

本試験は試料における探索的研究であり、解析により得られる情報の精度や確実性の点で、研究対象者に還元する情報としては未成熟である。従って、原則として研究対象者に解析結果は開示しない。本試験の結果得られる可能性のある、偶発的所見・二次的所見および本試験成果の公表等に関しての不安や相談は、各実施医療機関の遺伝カウンセリング担当部署または遺伝カウンセリングの実施可能な近隣施設で対応する。

14. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(試験実施時における最新版を適用する)、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従い本試験を実施する。

また、研究対象者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

14.1. 研究対象者のプライバシーの保護

研究対象者の氏名は各実施医療機関からデータセンターWJOG へ知らされることはない。

研究対象者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、識別コード、イニシャル、性別、生年月日等を用いて行われ、研究対象者名など、第三者が研究対象者を容易に識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

識別コードとは、実施医療機関が研究対象者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。

14.2. 研究対象者およびその関係者からの相談に対する対応

登録後に研究対象者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該研究対象者の医療機関の研究者(研究責任医師および研究代表医師)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究代表医師、グループ代表者、WJOG 理事長等と協議の上で対応する。

15. 患者への説明と同意

15.1. 文書同意

説明文書および同意文書の様式は、別冊2の様式とし、各実施医療機関で固有の事項以外は同じものを使用する。この様式は研究計画書の変更に伴い改訂されるものとし、認定臨床研究審査委員会の承認を必要とする。

15.2. 同意の取得

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15.3.の項目の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。

同意書の原本は実施医療機関の診療録記録方針に従い、保管する。

15.3. 説明文書による患者への説明事項

- 1.はじめに
- 2.臨床研究について
- 3.あなたの病気と治療について
4. この臨床研究で使用する薬について
5. この臨床研究の目的
- 6.試験期間、実施医療機関および参加人数
- 7.この臨床研究の手順
- 8.予測される研究参加の利益
- 9.予測される研究参加の不利益、治療の副作用について
- 10.研究への参加を中止する場合
- 11.健康被害が発生した場合
- 12.費用負担について
- 13.この研究に参加しない場合の治療
- 14.研究への参加の自由と同意撤回の自由
- 15.研究登録、結果公表、成果物およびその権利の帰属先
- 16.この研究の利益相反について
- 17.プライバシーの保護および情報の保管と廃棄について

- 18. 監査とモニタリングについて
- 19. この研究に関する資料の閲覧について
- 20. 腫瘍・血液検体の解析結果の個人への開示について
- 21. データ・試料の二次利用について
- 22. この臨床研究の実施許可
- 23. 守っていただきたいこと
- 24. この研究における苦情、相談窓口
- 25. 文書による同意

16. 研究の運営と管理

16.1. 研究計画書の遵守

当該臨床研究は認定臨床研究審査委員会により承認を受けた研究計画書の内容に従って実施しなければならない。研究計画書の改訂は研究責任医師の間で協議し、研究代表医師によって行わなければならない。研究責任医師および研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、研究計画書からの不適合または変更を行ってはならない。ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものなどであるなど医療上やむを得ないものである場合はこの限りではない。

16.2. 原資料等の閲覧

研究責任医師は、研究計画書または別の合意文書中で、研究責任医師および実施医療機関が、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供することに合意する。

16.3. 研究計画書の改訂

研究計画書の改訂が、研究デザイン的大幅な変更や研究対象者のリスクが増大するような場合は、(1)同意・説明文書も改訂し、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査の上承認を得なければならない。(2)改訂内容が、既に研究に参加している研究対象者にも影響を与える場合、改訂後の同意・説明文書を用いて再度同意を取得しなければならない。(3)新規に研究に参加する被検者に対しては、改訂後の同意・説明文書を用いて同意を取得しなければならない。

上記以外の改訂の場合、研究代表医師は改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告しなければならない。

16.4. メモランダム

研究計画書記載の変更が研究デザインの大幅な変更や研究対象者のリスクが増大するような場合に当たらず、研究の円滑の遂行のために至急に周知するべき内容である場合、研究代表医師はグループ代表者の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

16.5. 定期報告

16.5.1. 臨床研究法に基づく定期報告

(1) 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師/研究事務局は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して 1 年ごとに(当該期間満了後 2 月以内に)、実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。実施状況の報告事項は以下のものとする。

- 1) 参加した研究対象者の数
- 2) 疾病等の発生状況およびその後の経過
- 3) 不適合の発生状況およびその後の対応
- 4) 安全性および科学的妥当性についての評価
- 5) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

(2) 厚生労働大臣への定期報告

研究代表医師/研究事務局は、特定臨床研究の実施状況について、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 か月以内に、以下の事項について厚生労働大臣に報告する。

- 1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- 2) 当該認定臨床研究審査委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
- 3) 特定臨床研究に参加した研究対象者の数

16.5.2. 先進医療に基づく定期報告

研究代表医師/研究事務局は、当該年 6 月 30 日までに先進医療を実施している保険医療機関を対象とし、前年の 7 月 1 日から当該年 6 月 30 日までの間に行った先進医療の実績について、所定の様式にて当該年 8 月末までに地方厚生(支)局に報告する。

16.6. 研究中止および中断

研究代表医師並びに研究責任医師は、研究自体を中止する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに認定臨床研究審査委員会と厚生労働大臣に報告する。当該臨

床研究の対象者に適切な措置を講じる必要がある。必要に応じて対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、中止届を提出した場合であっても、臨床研究が終了するまでの間においては、疾病等報告、定期報告等を行うものとする。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く研究を終了することを指す。また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- 1) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本試験施行中の情報により、本試験の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本試験以外の情報に基づき、本試験の安全性に問題があると判定された場合
- 5) 本試験以外の情報に基づき、本試験の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本試験の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の追跡期間および解析期間は最終登録日を起点として、本試験計画書の記述に従う。

16.7. データの品質管理と品質保証

本試験で収集したデータの正確性、信頼性を確保するため、本試験の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。本試験の品質は、16.8 および 16.10 で得られる情報内で、これを保証する。

16.8. モニタリング

本試験でのモニタリングは提出された症例報告書の情報に基づく、中央モニタリングとする。この手順については、本試験のモニタリング手順書に規定する。実施医療機関を訪問してのモニタリングは原則として行わない。研究代表医師は、研究の進捗状況ならびに実施医療機関の研究実施計画書の遵守状況を把握する。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、実施医療機関への訪問モニタリングの実施を指示する。

16.9. モニタリングの報告

本試験の進捗状況、登録適格性、安全性、不具合等は、モニタリング定期報告として研究代表医師、実施医療機関の研究責任医師、WJOG の理事会または常任理事会、効果・安全性評価委員会、バスケット試験委員会へ提出する。

また、研究代表医師はモニタリング報告書を認定臨床研究審査委員会へ提出する。実施医療機関の研究責任医師は、実施医療機関の規定に従い、実施医療機関の管理者に対して報告する。

16.10. 監査

本試験の質の確保を目的として、研究代表医師が定める監査担当者による実施医療機関の監査を行う。監査の手順については、本試験の実施に関する監査手順書に規定する。研究責任医師および実施医療機関は、研究に関する記録(カルテ、同意書、画像、検査データ、処方箋等)を直接閲覧に供するものとする。監査報告書は、研究責任医師に提出される。あわせて、研究代表医師にその写しが提出される。必要に応じて、当該情報は他の研究責任医師に提供される。

16.11. 記録の保存

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。

16.12. データの収集とその保管

研究代表医師において管理する資料およびデータについては、パスワードで保護されたファイルとして研究代表医師のコンピューターに保管され、各実施医療機関の手順に従って、研究代表医師の責任の下保管する。本試験終了後 5 年間または本試験結果の最終公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで厳重に保管し、廃棄する場合は情報の漏洩が起こらないように、紙媒体の場合は機械での裁断や焼却など、電子媒体の場合は復帰できない形でのデータ削除を行う。各研究実施医療機関においても、本試験に関する資料およびデータについては、各実施医療機関の手順に従って、研究代表医師の責任の下、本試験終了後 5 年間または本試験結果の最終公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで厳重に保管する。

試料・情報の提供に関する記録は、原則として研究計画書を提供元で 3 年、提供先で 5 年保存する(ただし、研究実施医療機関において手順が定まっている場合にはその規定に従う)。本試験の情報が将来の医学研究に二次利用される場合には、改めて研究計画書を提出し、二次利用する研究実施医療機関において倫理審査委員会の承認を受ける。

解析結果報告書の作成、研究対象者のデータの取扱い等においては研究対象者の個人情報保護に配慮する。検体番号は、本試験で割り当てられた登録番号を使用する。研究対象者識別は登録番号と識別コードを併記した対応表でのみ可能となる。各研究

実施医療機関において対応表を適切に管理する。試料は各研究実施医療機関において匿名化された状態で愛知県がんセンター薬物療法部および解析機関に送付される。従って、解析機関における試料および診療情報の識別は、登録番号のみで行われ、本試験によって研究代表医師および解析機関が研究対象者個人を特定する情報を入手することはない。研究対象者データのやりとりにおいては、最大限プライバシーを保護する。

16.13. 業務委託先に対する監督

業務委託先に対する監督については、研究代表医師の責務とする。

本試験では、研究事務局、データマネジメント、監査を EP クルーズ株式会社へ委託する。

また、EDC 構築、統計解析を名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部に委託する。委託業務の実施状況等は研究代表医師が業務委託先より定期的な報告等にて確認し、監督する。

16.14. 総括報告書

研究代表医師は、主たる解析結果の内容を総括した総括報告書を作成し、臨床研究法および先進医療に基づく以下の手続きを行う。

16.14.1. 臨床研究法に基づく総括報告

研究代表医師/研究事務局は、主要評価項目書および総括報告書、並びにその概要を作成する。それぞれの作成期限は、主たる評価項目に関わるデータの収集を行うための期間が終了してから 1 年以内、全ての評価項目に関わるデータの収集を行うための期間が終了してから 1 年以内とする。研究代表医師/研究事務局は、主要評価項目報告書および総括報告書、並びにその概要を作成したとき、終了通知書、終了届とともに認定臨床研究審査委員会に提出し、意見を聴く。その後遅延なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書および総括報告書の概要をjRCT に登録し、終了届とともに厚生労働省に提出する。遅延なくとは、当該委員会が意見を述べた日から起算して 1 月以内とする。

16.14.2. 先進医療に基づく総括報告

研究代表医師/研究事務局は、先進医療会議において承認された試験期間もしくは症例登録が終了した場合または試験期間もしくは症例登録が終了していない場合でも試験を終了する場合には、所定の様式を作成し、主要評価項目報告書または総括報告書の概要を添付して、医政局研究開発振興課に速やかに報告する。

16.15. 臨床研究の実施に係る金銭の支払および補償

本試験における補償内容は、原則医療の提供(有害事象の治療)とし、見舞金などの経済的な補償は行わない。健康被害が本試験に因らないと判断された場合でも補償としてではなく、保険診療として有害事象の治療は行うが、いずれの場合も医療費の自己負担については研究対象者の負担とする。ただし、研究代表医師が経済的な補償の対象とすべきであると判断した場合は、本試験に対して加入済みである補償保険の範囲内で対応する。なお、補償の原則は研究対象者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

16.16. 臨床研究に関する情報の公表

厚生労働省が整備するデータベース(「JRCT」(Japan Registry of Clinical Trials)という。)に記録し公表する。

16.17. 研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験では実施医療機関の要件を以下のように定める。

表 16.15. 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(様式第9号)

I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input 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(日本臨床腫瘍学会;薬物療法専門医以上(指導医を含む)、または、日本がん治療認定機構;がん治療認定医以上(教育医を含む))・ <input type="checkbox"/>
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> (5)年以上・不要
当該技術の経験年数	要()年以上・ <input type="checkbox"/>
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"/> [それに加え、助手または術者として()例以上・ <input type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件)	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input 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 type="checkbox"/> 不要
	・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"/>

その他の医療従事者の配置 (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 checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査(24時間体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時)	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会の審査体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要(例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 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(月間または症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他(上記以外の要件)	なし

17. 研究の費用負担

17.1. 研究運営費用

本試験の運営に要する費用は、日本化薬株式会社より資金提供を受ける。また、愛知県がんセンター研究費、厚労科研費(小寺班)も試験運営費用に充てられる。

17.2. プロトコール治療に必要な費用

本試験は臨床研究法および先進医療(先進医療B)制度下で実施しプロトコール治療に必要なネシツムマブは日本化薬株式会社から無償提供を受ける。

本試験は、プロトコール治療に必要な薬剤を除き、通常の健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査は研究対象者の健康保険が適用される。

18. 利益相反 (Conflict of Interest: COI)に関する事項

18.1. 利益相反の有無

利益相反管理基準および利益相反管理計画書の内容に記載の通りである。

18.2. 利益相反の管理

- 1) 研究責任医師、研究分担医師および統計解析責任者の本試験に関わる者の利益相反については、臨床研究法の定めるところに従う。COIの詳細については別添を参照
- 2) グループ代表者、理事長等、本試験に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。
- 3) その他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床研究に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に WJOG 倫理委員会が管理する。

運営に要する費用の援助者(日本化薬株式会社)は本試験の運営、結果の解釈など研究の根幹に関わるることについては一切関与しない。

19. 試験結果の公表と成果の帰属

19.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

19.2. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。

本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と実施医療機関の間でその寄与度に応じて分配する。

上記を原則とするものの、正式な内容や詳細は契約書にて定めることとし、内容の変更は妨げない。

19.3. データの二次利用

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有益であると WJOG が判断した場合、(常任)理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

19.4. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、匿名化された本試験データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。

20. 研究実施体制

別冊 1 研究実施体制に記載する。

21. 用語の定義

本試験は臨床研究法および先進医療(先進医療 B)制度下で実施する。本書で使用する用語は原則臨床研究法に従う。先進医療制度特有の用語を以下に示す。

用語	定義
保険医療機関	健康保険法をはじめとする医療保険各法の規定により、厚生労働大臣の指定を受けた病院若しくは診療所
申請医療機関	新規技術について、先進医療Bとして保険診療との併用を希望する保険医療機関
協力医療機関	多施設共同で研究を実施する場合において、先進医療 Bに係る協力を 行う医療機関

22. 文献

1. Ren Y, Zheng J, Fan S et al. Anti-tumor efficacy of theliatinib in esophageal cancer patient-derived xenografts models with epidermal growth factor receptor (EGFR) overexpression and gene amplification. *Oncotarget* 2017; 8: 50832-50844.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Wang X, Fu R, Hu Y et al. EGFR gene status predicts response and survival benefit in a preclinical gastric cancer trial treating patient-derived xenografts with cetuximab. *Oncol Rep* 2017; 38: 2387-2393.
6. 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.
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. Wang Y, Jiang CQ, Guan J et al. Molecular alterations of EGFR in small intestinal adenocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1329-1335.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. Guo K, Wang WP, Jiang T et al. Assessment of epidermal growth factor receptor mutation/copy number and K-ras mutation in esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2016; 8: 1753-1763.
15. Jiang D, Li X, Wang H et al. The prognostic value of EGFR overexpression and amplification in Esophageal squamous cell Carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 377.
16. 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.
17. Silva Amancio AM, Cunha IW, Neves JI et al. Epidermal growth factor receptor as an adverse survival predictor in squamous cell carcinoma of the penis. *Hum Pathol* 2017; 61: 97-104.
18. Iida K, Nakayama K, Rahman MT et al. EGFR gene amplification is related to adverse clinical outcomes in cervical squamous cell carcinoma, making the EGFR pathway a novel therapeutic target. *Br J Cancer* 2011; 105: 420-427.
19. Chang H, Yang Y, Lee JS et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification Predicts Worse Outcome in Patients With Surgically Resected Nonadenocarcinoma Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: 7-12.e11.
20. Rakosy Z, Vizkeleti L, Ecsedi S et al. EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 2007; 121: 1729-1737.
21. Ajani JA, Ryan B, Rich TA et al. Prolonged chemotherapy for localised squamous carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 1992; 28a: 880-884.
22. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al. Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 172-176.
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. Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4138-4148.
25. Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *The Lancet Oncology* 2008; 9: 215-221.
26. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-

fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673.

27. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 141-148.

28. Kim GM, Jeung HC, Rha SY et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 518-526.

29. De Vita F, Orditura M, Matano E et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1644-1649.

30. Oh SY, Kwon HC, Seo BG et al. A phase II study of oxaliplatin with low dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) as first line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 336-341.

31. Cavanna L, Artioli F, Codignola C et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 371-375.

32. Mohammad HA, Magdy FM, Mahmoud OM. FOLFOX (oxaliplatin and 5 fluorouracil/leucovorin) in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma Phase II study. *Indian J Cancer* 2011; 48: 460-465.

33. Cohen DJ, Christos PJ, Kindler HL et al. Vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, combined with FOLFOX for first-line therapy of patients with advanced gastric and gastroesophageal junction carcinoma: A New York Cancer Consortium led phase II randomized study. *J Clin Oncol* 2013; 31: suppl; abstr 4011.

34. Shah MA, Cho JY, Tan IB et al. A Randomized Phase II Study of FOLFOX With or Without the MET Inhibitor Onartuzumab in Advanced Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction. *Oncologist* 2016; 21: 1085-1090.

35. Shah MA, Bang YJ, Lordick F et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016.

36. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016.

37. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1435-1442.

38. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 905-912.
39. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-984.
40. A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993; 67: 801-805.
41. Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 293-301.
42. Takashima T, Mukai H, Hara F et al. Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 90-98.
43. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
44. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59.
45. 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.
46. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33: 594-601.
47. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-533.
48. Mead GM, Russell M, Clark P et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1998; 78: 1067-1075.
49. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-1055.
50. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-1073.

51. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-3077.
52. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602-4608.
53. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383: 1218-1230.
54. 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.
55. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 894-904.
56. Petty RD, Dahle-Smith A, Stevenson DAJ et al. Gefitinib and EGFR Gene Copy Number Aberrations in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2279-2287.
57. Huang J, Fan Q, Lu P et al. Icotinib in Patients with Pretreated Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma with EGFR Overexpression or EGFR Gene Amplification: A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 910-917.
58. 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.
59. 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.
60. Byeon S, Hong JY, Lee J et al. Use of Gefitinib in EGFR-Amplified Refractory Solid Tumors: An Open-Label, Single-Arm, Single-Center Prospective Pilot Study. *Target Oncol* 2020; 15: 185-192.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1822-1828.

67. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Jama* 2003; 290: 2149-2158.

68. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 30-36.

69. Wu YL, Fukuoka M, Mok TS et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer* 2013; 81: 280-287.

70. Janni W, Alba E, Bachelot T et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169: 469-479.

71. 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.

72. 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.

73. Zaanen 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.

74. 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.

75. Koyama T, Chen H. Proper inference from Simon's two-stage designs. *Stat Med* 2008; 27: 3145-3154.

23. 研究計画書改訂履歴

2021年7月22日 WJOG 理事会承認 Ver1.0

2021年9月10日 Ver1.1 作成