

## 先進医療の内容（概要）

|  |
|--|
| 先進医療の名称：<br>レゴラフェニブ併用多剤化学療法及びビノレルビン・シクロホスファミド維持療法  |
| 適応症：初発のユーイング肉腫またはユーイング肉腫類似の円形細胞肉腫  |
| <p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>本試験は、小児・AYA 世代に発症する希少がん「ユーイング肉腫またはユーイング肉腫類似の円形細胞肉腫」に対して、国際共同の多群ランダム化第 III 相試験として実施されるものであり、標準治療に加えてレゴラフェニブや維持療法（ビノレルビン+シクロホスファミド）を導入する点が特徴である。特に、日本国内では適応外の薬剤を先進的かつ体系的に、国際共同研究として評価する枠組みであり、小児希少がんにおける薬剤開発におけるエビデンス構築に資する先駆的試みである。</p> <p>（概要）</p> <p>新規に診断されたユーイング肉腫患者を対象に、化学療法、放射線療法、維持療法の各段階において複数の治療介入を段階的かつ並行的に評価する国際共同第 III 相ランダム化試験である。</p> <p>本試験では以下の 4 つの無作為割付（Randomisation）が組み込まれており、それぞれが予後改善を目的とした介入の有効性・安全性を検証する：</p> <p>Randomisation A：転移性ユーイング肉腫に対する標準導入化学療法（VDC/IE）にレゴラフェニブを併用する群と併用しない群の比較</p> <p>Randomisation B1：原発腫瘍に対する根治的放射線治療の照射線量の比較（標準 vs 高線量）</p> <p>Randomisation B2：原発腫瘍の外科的切除後における術後放射線の至適照射線量の比較（標準 vs 低線量）</p> <p>Randomisation C：強化療法終了後に維持療法（ビノレルビン+シクロホスファミド）を追加する群と非追加群の比較</p> <p>日本国内では特に、レゴラフェニブおよびビノレルビン+シクロホスファミドによる維持療法の 2 群において、適応外の薬剤を使用するため、保険外併用療養費制度である先進医療 B として評価を行う。</p> <p>（効果）</p> <p>既存治療で予後不良な転移性ユーイング肉腫患者に対して、本試験により EFS や OS の延長が期待される。特に、TKI 併用による化学療法強化および維持療法による再発抑制は、これまでに確立された治療選択肢が限られる本疾患において、臨床的意義の高い治療上乘せ効果をもたらす可能性がある。さらに本試験は、欧州を中心とした国際共同研究に日本が参画する枠組みであり、希少がんである小児ユーイング肉腫に対するグローバルな開発戦略の一環として位置づけられる。</p> <p>わが国の研究・診療基盤を国際水準で強化するとともに、希少がん領域における薬剤開発の加速や、将来の保険適用に向けたエビデンスの創出に資する点で、社会的にも高い意義を有する。</p> |

(先進医療にかかる費用)

本研究に係る費用は 17,860,068 円である。このうち先進医療に係る費用は 3,775,518 円で、ビノレルビンについては研究費、レゴラフェニブについては企業から無償提供でされる。よって患者負担額は 4,204,323 円である (3 割負担の場合、小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額の設定や高額療養制度の利用により患者負担額が変動する)。

## 様式第 3 号

## 先進医療の実施計画

| 1. 先進医療技術の名称                                       |  |   |  |                        |                        |
|--|--|---|--|------------------------|------------------------|
| 先進医療技術名：<br>レゴラフェニブ併用多剤化学療法及びビノレルビン・シクロホスファミド維持療法  |  |   |  |                        |                        |
| 2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について                     |  |   |  |                        |                        |
| ①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）                    |  |   |  |                        |                        |
| 医療機器名  | 製造販売業者名及び連絡先   | 型式  | 医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）                              | 医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1） | 医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2） |
|  |  |   |  |                        |                        |
|  |  |   |  |                        |                        |
| ②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品<br>（未承認又は適応外のものから記載すること。） |  |   |  |                        |                        |
| 品目名  | 製造販売業者名及び連絡先   | 規格  | 医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）                              | 医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1） | 医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2） |
| スチバー<br>錠 40mg                                     | Bayer AG<br>Kaiser-<br>Wilhelm-<br>Allee<br>51368<br>Leverkusen<br>Germany | Each film-<br>coated<br>tablet<br>contains 40<br>mg of<br>regorafenib                               | なし   | なし                     | 適応外                    |
| ロゼウス<br>静注液<br>10mg / ロ<br>ゼウス静<br>注液 40mg         | 日本化薬<br>〒100-0005<br>東京都千代<br>田区丸の内<br>二丁目1番<br>1号                         | 10mg : 1バイ<br>アル中ビノ<br>レルビン酒<br>石 酸 塩<br>13.85mg<br>40mg : 1バイ<br>アル中ビノ<br>レルビン酒<br>石 酸 塩<br>55.4mg | 10mg :<br>22100AMX02142<br>40mg :<br>22100AMX02143 | 非小細胞肺癌、手術不能<br>又は再発乳癌  | 適応外                    |
| エンドキ   | 塩野義製薬  | 1錠中   | 21900AMX0151200                                    | 下記疾患の自覚的並び             | 適応                     |

|                     |   |   |  |   |          |
|---------------------|---|---|--|---|----------|
| <p>サン錠<br/>50mg</p> | <p>株式会社<br/>〒541-0045<br/>大阪市中央<br/>区道修町3<br/>丁目1番8<br/>号</p> | <p>シクロホス<br/>ファミド水<br/>和物<br/>53.45mg<br/>(無水物と<br/>して50mgに<br/>相当)</p> |  | <p>に他覚的症状の緩解</p> <p>○多発性骨髄腫、悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、乳癌、急性白血病、真性多血症、肺癌、神経腫瘍（神経芽腫、網膜芽腫）、骨腫瘍ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。</p> <p>慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患（絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎）、横紋筋肉腫、悪性黒色腫</p> <p>○細胞移植に伴う免疫反応の抑制</p> <p>○全身性ALアミロイドーシス</p> <p>○治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</p> <p>全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p> <p>○ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）</p> | <p>外</p> |
|---------------------|---|---|--|---|----------|

|  |   |  |  |   |  |
|--|---|--|--|---|--|
| <p>注射用エンドキサ<br/>ン 100mg<br/>注射用エンドキサ<br/>ン 500mg</p> | <p>塩野義製薬<br/>株式会社<br/>〒541-0045<br/>大阪市中央<br/>区道修町 3<br/>丁目 1 番 8<br/>号</p> | <p>注射用エン<br/>ドキサン<br/>100mg : 1 瓶<br/>中<br/>シクロホス<br/>ファミド水<br/>和 物<br/>106.9mg<br/>(無水物と<br/>して 100mg<br/>に相当)<br/>注射用エン<br/>ドキサン<br/>500mg : 1 瓶<br/>中<br/>シクロホス<br/>ファミド水<br/>和 物<br/>534.5mg<br/>(無水物と<br/>して 500mg<br/>に相当)</p> | <p>100mg :<br/>21300AMY0005400<br/>500mg :<br/>14000AZY0051800</p> | <p>○ 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解<br/>多発性骨髄腫、悪性リン<br/>パ腫、肺癌、乳癌、急性<br/>白血病、真性多<br/>血症、子宮頸癌、子宮体<br/>癌、卵巣癌、神経腫瘍(神<br/>経芽腫、網膜芽腫)、骨腫<br/>瘍<br/>ただし、下記の疾患につ<br/>いては、他の抗悪性腫瘍<br/>剤と併用することが必要<br/>である。<br/>慢性リンパ性白血病、慢<br/>性骨髄性白血病、咽頭<br/>癌、胃癌、膵癌、肝癌、<br/>結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛<br/>性疾患(絨毛癌、破壊胞<br/>状奇胎、胞状奇胎)、横紋<br/>筋肉腫、悪性黒色腫<br/>○ 以下の悪性腫瘍に対<br/>する他の抗悪性腫瘍剤<br/>との併用療法<br/>乳癌(手術可能例におけ<br/>る術前、あるいは術後化<br/>学療法)<br/>○ 褐色細胞腫<br/>○ 下記疾患における造<br/>血幹細胞移植の前治療<br/>急性白血病、慢性骨髄性<br/>白血病、骨髄異形成症候<br/>群、重症再生不良性貧<br/>血、悪性リンパ腫、遺伝<br/>性疾患(免疫不全、先天<br/>性代謝障害及び先天性<br/>血液疾患:Fanconi 貧血、<br/>Wiskott-Aldrich 症 候<br/>群、Hunter 病等)<br/>○ 造血幹細胞移植にお<br/>ける移植片対宿主病の<br/>抑制</p> |  |
|--|---|--|--|---|--|

|                                  |  |  |  |  |     |
|----------------------------------|--|--|--|--|-----|
|                                  |  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置</li> <li>○ 全身性 AL アミロイドーシス</li> <li>○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患</li> </ul> <p>全身性エリテマトーデス、全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患</p> |     |
| オンコピン注射用<br>1mg                  | 日本化薬株式会社<br>〒100-0005<br>東京都千代田区丸の内二丁目1番1号 | 1 バイアル中<br>ピンクリスチン硫酸塩 1mg  | 21300AMY00373  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○白血病（急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む）○悪性リンパ腫（細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病）</li> <li>○小児腫瘍（神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等）</li> <li>○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法多発性骨髄腫悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫</li> <li>○褐色細胞腫</li> </ul>                  | 適応外 |
| アドリアシン注射<br>10<br>アドリアシン注射<br>50 | サンドファーマ株式会社<br>〒105-6333<br>東京都港区虎ノ門1-23-1 | アドリアシン注射用 10 : 1<br>バイアル中<br>日局ドキシソルビシン塩酸塩 10mg<br>(力価)<br>アドリアシ | 注用 10 :<br>21800AMX10312<br>注用 50 :<br>22200AMX00787 | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ドキシソルビシン塩酸塩通常療法</li> </ul> <p>下記諸症の自覚的及び他覚的症狀の緩解悪性リンパ腫肺癌、消化器癌（胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等）乳癌</p>  |     |

|                    |   |   |                  |   |  |
|--------------------|---|---|------------------|---|--|
|                    |   | ン注用 50 : 1<br>バイアル中<br>日局ドキン<br>ルビシン塩<br>酸 塩 50mg<br>(力価) |                  | 膀胱腫瘍骨肉腫<br>以下の悪性腫瘍に対す<br>る他の抗悪性腫瘍剤と<br>の併用療法、乳癌（手術<br>可能例における術前、あ<br>るいは術後化学療法）子<br>宮体癌（術後化学療法、<br>転移・再発時化学療法）<br>悪性骨・軟部腫瘍悪性骨<br>腫瘍多発性骨髄腫、小児<br>悪性固形腫瘍（ユーイン<br>グ肉腫ファミリー腫瘍、<br>横紋筋肉腫、神経芽腫、<br>網膜芽腫、肝芽腫、腎芽<br>腫等）                 |  |
| 注射用イ<br>ホマイド<br>1g | 塩野義製薬<br>株式会<br>〒541-0045<br>大阪市中央<br>区道修町 3<br>丁目 1 番 8<br>号 | 1 瓶中<br>イホスファ<br>ミド 1g                                    | 16000AMY00050000 | ○下記疾患の自覚的並<br>びに他覚的症状の寛解、<br>肺小細胞癌、前立腺癌、<br>子宮頸癌、骨肉腫、再発<br>又は難治性の胚細胞腫<br>瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、<br>性腺外腫瘍）、悪性リン<br>パ腫<br>○以下の悪性腫瘍に対<br>する他の抗悪性腫瘍剤<br>との併用療法、悪性骨・<br>軟部腫瘍、小児悪性固形<br>腫瘍（ユーイング肉腫フ<br>ァミリー腫瘍、横紋筋肉<br>腫、神経芽腫、網膜芽腫、<br>肝芽腫、腎芽腫等） |  |

| 品目名  | 製造販売<br>業者名及<br>び連絡先 | 規<br>格 | 医薬品医療機器法<br>承認<br>又は<br>認証番号<br>(16桁) | 医薬品医療機器法承<br>認又は<br>認証上の適応<br>(注1) | 医薬品医<br>療機器法<br>上の適応<br>外使用の<br>該当<br>(注2) |
|------|----------------------|--------|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| 該当なし |                      |        |                                       |                                    |  |
|      |                      |        |                                       |                                    |  |
|      |                      |        |                                       |                                    |  |
|      |                      |        |                                       |                                    |  |

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

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

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

| 医療機器名又は品目名                | 医薬品医療機器法承認一部変更申請状況 |
|---------------------------|--------------------|
| スチバーガ錠 40mg               | なし                 |
| ロゼウス静注液 10mg/ロゼウス静注液 40mg | なし                 |

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

|  |
|--|
| <p>・レゴラフェニブ（Randomisation A）<br/>                     投与対象群：寛解導入・強化療法中の転移性ユーイング肉腫患者<br/>                     投与方法：レゴラフェニブは経口投与であり、寛解導入期および強化期の標準的化学療法であるビンクリスチン-ドキソルビシン-シクロホスファミド/イホスファミド-エトポシド併用（VDC/IE）療法に併用して使用される。レゴラフェニブの具体的な投与スケジュールおよび用量は、海外第1b相試験で安全性・忍容性が確認されたスケジュールに基づいて設定され、VDC/IE療法の1サイクル内で連日または休薬を挟んでの投与が行われる予定である。</p> <p>・ビノレルビン（Randomisation C）<br/>                     投与対象群：強化療法終了後、完全奏効または部分奏効を得たユーイング肉腫患者<br/>                     投与方法：ビノレルビンは、28日間を1サイクルとし、1日目、8日目、15日目に10mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し24週間（6か月間）継続する。</p> |
|--|

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

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

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

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



## 2-2. 海外での承認に関する情報

### 米国での薬事承認の状況

レゴラフェニブ：転移性大腸がん、消化管間質腫瘍、肝細胞がんに対して承認。転移性ユーイング肉腫に対して未承認。

ビノレルビン：非小細胞肺癌に対して承認。強化療法終了後、完全奏効または部分奏効を得たユーイング肉腫に対して未承認。

### 欧州での薬事承認の状況

レゴラフェニブ：転移性大腸がん、消化管間質腫瘍、肝細胞がんに対して承認。転移性ユーイング肉腫患者に対して未承認。

ビノレルビン：転移性乳癌、非小細胞肺癌に対して承認。強化療法終了後、完全奏効または部分奏効を得たユーイング肉腫に対して未承認。