

## 先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：

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：初発のユエイング肉腫またはユエイング肉腫類似の円形細胞肉腫

内容：

（先進性）

本試験は、小児・AYA世代に発症する希少がん「ユエイング肉腫またはユエ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。

（概要）

新規に診断されたユエ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。

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：

Randomisation A：転移性ユエ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

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）

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）

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

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。

（効果）

既存治療で予後不良な転移性ユエ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乗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エ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。

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。



## 様式第3号

## 先進医療の実施計画

<u>1. 先進医療技術の名称</u>					
先進医療技術名： 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					
<u>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</u>					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品 (未承認又は適応外のものから記載すること。)					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
スチバー ガ錠 40mg	Bayer AG Kaiser- Wilhelm- Allee 51368 Leverkusen Germany	Each film- coated tablet contains 40 mg of regorafenib	なし	なし	適応外
ロゼウス 静注液 10mg／ロ ゼウス静 注液 40mg	日本化薬 〒100-0005 東京都千代 田区丸の内 二丁目1番 1号	10mg : 1バイ アル中ビノ レルビン酒 石 酸 塩 13.85mg 40mg : 1バイ アル中ビノ レルビン酒 石 酸 塩 55.4mg	10mg : 22100AMX02142 40mg : 22100AMX02143	非小細胞肺癌、手術不能 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

	サン錠 50mg	株式会社 〒541-0045 大阪市中央 区道修町 3 丁目 1 番 8 号	シクロホス ファミド水 和 物 53.45mg (無水物と して 50mg に 相当)		に他覚的症状の緩解 ○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。 慢性リンパ性白血病、慢 性骨髓性白血病、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 ○ 細胞移植に伴う免疫 反応の抑制 ○ 全身性 AL アミロイ ドーシス ○ 治療抵抗性の下記リ ウマチ性疾患 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 ○ 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。)	外
--	-------------	---	---	--	--	---

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

				○ 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置 ○ 全身性 AL アミロイドーシス ○ 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 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	
オンコビン注射用 1mg	日本化薬株式会社 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号	1バイアル 中ビンクリスチン硫酸塩 1mg	21300AMY00373	○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） ○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） ○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 ○褐色細胞腫	適応外
アドリアシン注射 10 アドリアシン注射 50	サンドファーマ株式会社 〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1	アドリアシン注射 10 : 1 バイアル中 日局ドキソルビシン塩酸塩 10mg (力価) アドリアシン	注用 10 : 21800AMX10312 注用 50 : 22200AMX00787	○ドキソルビシン塩酸塩通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 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	

		シ注入 50:1 バイアル中 日局ドキソ ルビシン塩 酸 塩 50mg (力価)		膀胱腫瘍骨肉腫 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、乳癌（手術可能例における術前、あるいは術後化学療法）子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）悪性骨・軟部腫瘍悪性骨腫瘍多発性骨髄腫、小児悪性固形腫瘍（ユーリング肉腫、アミリ一腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）	
注射用イホマイド 1g	塩野義製薬 株式会 〒541-0045 大阪市中央 区道修町 3 丁目 1 番 8 号	1 瓶中 イホスファ ミド 1g	160000AMY00050000	○下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解、肺小細胞癌、前立腺癌、子宮頸癌、骨肉腫、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性リンパ腫 ○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、悪性骨・軟部腫瘍、小児悪性固形腫瘍（ユーリング肉腫、アミリ一腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）	

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					

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

・レゴラフェニブ (Randomisation A)

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

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 Ib 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。

・ビノレルビン (Randomisation C)

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

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 10 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与し 24 週間（6 か月間）継続する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。



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。転移性ユエ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エ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。転移性ユエ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エイング肉腫に対して未承認。