

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	バイエル薬品株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-111
	成分名 (一般名)	レゴラフェニブ水和物
	販売名	スチバーガ錠 40mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 [当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得] <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	転移・再発・難治性骨肉腫
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常、小児にはレゴラフェニブとして1日1回下記用量を食後に3週間連日経口投与しその後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 用量：体表面積 0.5 m ² 以上 1.0 m ² 未満 40 mg 1.0 m ² 以上 1.5 m ² 未満 80 mg 1.5 m ² 以上 120 mg
	備 考	(特記事項等) 現在の添付文書には小児用量の記載はない。

		<p>■小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>		<p>約 <u>28</u> 人 <推定方法> 日本整形外科学会が実施した全国骨腫瘍登録 (平成 29 年度) によれば、平成 29 年度の骨肉腫の新規登録数は 186 例であり、そのうち 0~19 歳の登録数は 77 例であった¹。平成 18 年~29 年度の 0~19 歳の小児骨肉腫の累積登録数も 981 例 (平均 82 例/年) にとどまる²。 要望書において提示されているとおり、本邦において実施された骨肉腫の術前術後化学療法に対する臨床試験で 5 年無病生存率が 65.5%であることから³、小児の転移・再発・難治性の発症患者数は年間約 28 人との推定で異論はない。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>		<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 (<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>		<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 成人の転移・再発・難治性骨肉腫患者については、海外で実施された 2 つのプラセボ対照二重盲検ランダム化第 II 相試験に基づき海外においてガイドラインで使用が推奨されているものの、国内外において未承認である。 今回要望された効能・効果並びに用法・用量についても、海外において未承認である。小児の転移・再発・難治性骨肉腫患者で有効性・安全性を確認した臨床試験は実施されておらず、また臨床推奨用量も確認されていない。そのため、現時点でエビデンスとして十分ではないと考える。さらに、本邦における患者数は非常に限られていることから、小児の転移・再発・難治性骨肉腫に対し、本邦で検証的な試験を実施、完了することは極めて困難である。 なお、海外においては小児を含む骨肉腫患者を対象とした複数の医師主導試験が実施中である⁴⁻⁶。それらの試験においてレゴラフェニブの臨床的有用性が確認される等、今後エビデンスが得られ、ガイドライン等において小児の転移・再発・難治性骨肉腫に対する使用が推奨されるのであれば、日本においても公知申請に基づく承認申請の可否を検討することも可能となると考える。 </p>

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

2006-2010年に全国骨軟部腫瘍に登録された悪性骨腫瘍の症例1401例について、疾患特異的5年生存率では骨肉腫67%と報告されている。骨肉腫において初診時の転移個数と転移巣手術の可否は予後因子となっているが、本登録において初診時にStage IVA、IVBと診断された患者は12.8%、4.9%で、Stage IVA、IVBの5年生存率は28.6%、8.6%である⁷。更に初回治療に不応な骨肉腫に対して保険適用となっている二次治療以降の薬物療法が存在しないことから、転移・再発・難治性骨肉腫は致命的な疾患に該当すると考えられ、小児再発骨肉腫患者の10年生存率は17.0%という報告がある⁸。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

小児の骨肉腫に対する術前術後化学療法の標準治療はAP療法（ドキソルビシン+シスプラチン）に大量MTX（メトトレキサート）を組み合わせたMAP療法である⁹。国内では、術前化学療法による増悪例や非奏効例に対してIFO(イフォスファミド)を導入したNECO-95J試験が歴史的に行われてきたことから²、MAPにIFOを加えた4剤が標準治療として用いられることが多く、いずれの薬剤も本邦で保険適用となっている。一方で、骨肉腫の転移・再発例に対する二次治療以降の薬物療法は確立されていない。

海外第II相試験（SARC024）の結果¹⁰、レゴラフェニブの骨肉腫に対する有用性が示されており、NCCNガイドライン（Bone cancer Version 1.2022）において成人の再発・治療不応・転移性骨肉腫の二次治療としてレゴラフェニブが推奨されている（カテゴリー1）¹¹。また海外第II相試験（REGOBONE）の結果¹²、同じくレゴラフェニブの有用性が示されたことから、ESMOガイドライン（Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv79-iv95, 2018）において、成人の再発骨肉腫の二次治療としてレゴラフェニブが推奨されている（Level of evidence: II, Grades of recommendation: B）¹³。しかしながら、国内外の教科

	<p>書及び診療ガイドラインにおいて小児骨肉腫患者に対するレゴラフェニブの使用を推奨する記載はない。</p> <p>海外では小児患者に対する第Ⅰ相試験が実施されレゴラフェニブの忍容性は確認されているが、小児患者の曝露量は、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルで予測した曝露量よりも低い値を示し、小児と成人のレゴラフェニブの薬物動態が類似していることが確認できなかった¹⁴。そのため、成人の海外第Ⅱ相試験の結果を小児に外挿することはできず、現時点で医療上の有用性が期待できるとは言い難い。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-111）から追加・補足無し。
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-111）から追加・補足無し。
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考		未承認薬・適応外薬の要望（募集対象	

			(1)(2)) (要望番号 IV-111) から追加・補足無し。	
	仏国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1)(2)) (要望番号 IV-111) から追加・補足無し。	
	加国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1)(2)) (要望番号 IV-111) から追加・補足無し。	
	豪国	販売名 (企業名)		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考	未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1)(2)) (要望番号 IV-111) から追加・補足無し。	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 □加国 □豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所) に下線)	
米国	ガイドライン名	NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology Bone cancer version 1. 2022 ¹¹
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	下記疾患の二次治療 成人の転移・再発・難治性骨肉腫 (NCCN Categories of Evidence and Consensus; Category 1)
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間 休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

		ガイドラインの根拠論文	Davis LE, et al. Randomized double-blind Phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. J Clin Oncol. 2019; 37(16): 1424-1431. ¹⁰
		備考	小児の転移・再発・難治性骨肉腫に関する記載はない。
英国		ガイドライン名	Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018) ¹³
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	下記疾患の二次治療 成人の再発骨肉腫 [Levels of evidence and grades of recommendation; II, B]
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
		ガイドラインの根拠論文	Duffaud F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019;20(1): 120-133. ¹² Duffaud F, et al. Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. J Clin Oncol. 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 11504-11504. ¹⁵
		備考	小児の転移・再発・難治性骨肉腫に関する記載はない。
独国		ガイドライン名	Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018) ¹³
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	下記疾患の二次治療 成人の再発骨肉腫 [Levels of evidence and grades of recommendation; II, B]

		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Duffaud F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2019;20(1): 120-133.¹²</p> <p>Duffaud F, et al. Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. <i>J Clin Oncol.</i> 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 11504-11504.¹⁵</p>
		<p>備考</p>	<p>小児の転移・再発・難治性骨肉腫に関する記載はない。</p>
	仏国	<p>ガイドライン名</p>	<p>Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018)¹³</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>下記疾患の二次治療 成人の再発骨肉腫 [Levels of evidence and grades of recommendation; II, B]</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Duffaud F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2019;20(1): 120-133.¹²</p> <p>Duffaud F, et al. Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts)</p>

		with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. J Clin Oncol. 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 11504-11504. ¹⁵
	備考	小児の転移・再発・難治性骨肉腫に関する記載はない。
加国	ガイドライン名	なし
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	未承認薬・適応外薬の要望(募集対象(1)(2))(要望番号 IV-111)から追加・補足無し。
	豪州	ガイドライン名
豪州	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	

	備考	未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-111）から追加・補足無し。
--	----	---

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

下記の検索式で文献検索を行い、2021年9月14日時点で EMBASE：103 件、PubMed：18 件の文献を抽出した。このうち、転移・再発・難治性骨肉腫に対してレゴラフェニブを投与した文献は 9 報であった。

検索式：regorafenib AND osteosarcoma

これらの内訳は、レゴラフェニブの無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験の報告が 2 件（海外 2 件、国内 0 件）、第Ⅰ相試験の報告が 2 件（海外 2 件、国内 0 件）、後方視的研究の報告が 1 件（海外 0 件、国内 1 件）、症例報告が 4 件（海外 3 件、国内 1 件）であった。

海外における臨床試験については、第Ⅱ相試験から 2 件、第Ⅰ相試験から 2 件を記載する。また国内における臨床試験成績については見つからなかったものの、日本人骨肉腫小児患者に対するレゴラフェニブの後方視的研究結果を 1 件記載することとする。

<海外における臨床試験等>

1) Duffaud F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 120-133.¹²

- 試験デザイン：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、非比較試験
- 対象患者：1 または 2 ライン以上の化学療法を受けた転移性骨肉腫患者
- 症例数：レゴラフェニブ群 29 例、プラセボ群 14 例
- 試験の相：第Ⅱ相
- 主要評価項目：8 週時点の無増悪生存割合
- 結果のサマリー：

本試験はフランスのサルコーマグループ（FSG）により実施された悪性骨腫瘍（骨肉腫、Ewing 肉腫、軟骨肉腫、脊索腫）を対象にした医師主導第Ⅱ相試験（REGOBONE）であり、本論文では転移性骨肉腫の成人患者に対するレゴラフェニブの有効性及び安全性を検討した結果が報告された。2014 年 10 月～2017 年 4 月までにフランス 13 施設から 43 例が登録され、レゴラフェニブ群とプラセボ群に 2:1 に割り付けられた。登録された 43 例（レゴラフェニブ群 29 例、プラセボ群 14 例）が安全性解析対象となり、プロトコル逸脱のあった 5 例を除外した 38 例（レゴラフェニブ群 26 例、プラセボ群 12 例）が有効性解析対象となった。なお、本試験ではプラセボ群の患者は疾患進

行時にクロスオーバーが許可されていた。本試験の適格年齢は 10 歳以上としていたが、登録された患者の年齢中央値は 33 歳（四分位範囲：22-50 歳）で、全例成人の患者であった。レゴラフェニブ群の患者はレゴラフェニブ 1 日 1 回 160 mg を 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして投与が繰り返し行われた。

投与開始 8 週時点における無増悪生存割合は、レゴラフェニブ群 65% (17/26)、プラセボ群：0% (0/12) であった。レゴラフェニブ群の 2 例に PR が認められ、奏効期間はそれぞれ 6.2 ヶ月、12.9 ヶ月であった。mPFS はレゴラフェニブ群 16.4 週 (95%CI: 8.0-27.3)、プラセボ群 4.1 週 (95%CI: 3.0-5.7) であった。mOS はレゴラフェニブ群 11.3 ヶ月 (95%CI: 5.9-23.9)、プラセボ群 5.9 ヶ月 (95%CI: 1.3-16.4) であった。プラセボ群に割り付けられた 12 例中 10 例がレゴラフェニブにクロスオーバーし、これらの患者の mPFS は 19.4 週 (95%CI: 3.6-27.7) であった。

いずれかの群で 10%以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、高血圧 [レゴラフェニブ群 24% (7/29 例)、プラセボ群 0% (0/14 例)]、手足症候群 [レゴラフェニブ群 10% (3/29 例)、プラセボ群 0% (0/14 例)]、低リン酸血症 [レゴラフェニブ群 10% (3/29 例)、プラセボ群 0% (0/14 例)]、疲労 [レゴラフェニブ群 10% (3/29 例)、プラセボ群 7% (1/14 例)]、胸痛 [レゴラフェニブ群 10% (3/29 例)、プラセボ群 0% (0/14 例)] であった。

2) Davis LE, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. J Clin Oncol. 2019; 37(16): 1424-1431.¹⁰

- 試験デザイン：多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
- 対象患者：1 ライン以上の前治療歴のある進行転移性骨肉腫患者
- 症例数：レゴラフェニブ群 22 例、プラセボ群 20 例
- 試験の相：第 II 相
- 主要評価項目：mPFS
- 結果のサマリー：

本試験はアメリカの SARC (Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration) が実施した肉腫 (Ewing 肉腫、胞巣型あるいは胎児型横紋筋肉腫、脂肪肉腫、骨肉腫) に対するレゴラフェニブの有効性・安全性を検討した医師主導第 II 相試験 (SARC024) であり、本論文では骨肉腫コホートにおける結果が報告された。2014 年 9 月～2018 年 5 月までに 12 施設より 42 例が登録され、レゴラフェニブ群とプラセボ群に 1:1 に割り付けられた。なお、本試験ではプラセボ群の患者は疾患進行時にクロスオーバーが許可されており、プラセボ群の 10 例が疾患進行後にレゴラフェニブ群へクロスオーバーした。本試験の適格年齢は 10 歳以上としていたが、登録された患者の年齢中央値は 37 歳 (範囲：18-76 歳) であった。レゴラフェニブ群の患者はレゴラフェニブ 1 日 1 回 160 mg を 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬するサイクルを 1 サイクルとして投与が繰り返し行われた。

mPFS はレゴラフェニブ群 3.6 ヶ月 (95%CI: 2.0-7.6)、プラセボ群 1.7 ヶ月 (95%CI: 1.2-

1.8) であり、レゴラフェニブ群ではプラセボ群と比較して有意に PFS を延長した (HR0.42, 95%CI: 0.21-0.85, p=0.017)。レゴラフェニブ群の 3 例 (13.6%) に PR が認められた。mOS はレゴラフェニブ群 11.1 ヶ月 (95%CI: 4.7-26.7)、プラセボ群 13.4 ヶ月 (95%CI: 8.5-38.1) で、クロスオーバーした患者も含まれていたことから、OS については統計学的に有意な差は認められなかった。

有害事象はレゴラフェニブ群 20 例 (91%)、プラセボ群 12 例 (60%) に認められた。グレード 3 以上の有害事象はレゴラフェニブ群 14 例 (64%)、プラセボ群 9 例 (45%) に認められた。主なグレード 3 以上の有害事象 (いずれかの群で 2 例以上に発現) は、高血圧 [レゴラフェニブ群 14% (3/22 例)、プラセボ群 0% (0/20 例)]、斑状丘疹状皮膚疹 [レゴラフェニブ群 9% (2/22 例)、プラセボ群 0% (0/20 例)]、低リン酸血症 [レゴラフェニブ群 9% (2/22 例)、プラセボ群 5% (1/20 例)]、血小板減少症 [レゴラフェニブ群 9% (2/22 例)、プラセボ群 0% (0/20 例)]、四肢の痛み [レゴラフェニブ群 9% (2/22 例)、プラセボ群 0% (0/20 例)] であった。その他、レゴラフェニブと関連のある重大な有害事象として、腸穿孔 (グレード 4) が 1 例に認められた。

3) Mross K, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2012; 18(9): 2658-67.¹⁶

- 試験デザイン：単施設、用量漸増、非盲検試験
- 対象患者：成人の進行固形癌患者
- 症例数：53 例
- 試験の相：第 I 相
- 主要評価項目：安全性、最大耐用量、薬物動態
- 結果のサマリー：

本試験はレゴラフェニブの first in human 試験であり、成人の進行固形癌患者におけるレゴラフェニブの安全性、薬物動態、薬力学、有効性プロファイルを評価した。進行固形癌患者 53 例 (骨肉腫患者 2 例含む) が登録され、レゴラフェニブ 10-220 mg/日 (3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬するサイクルを繰り返す) が投与された。10-60 mg の用量レベルにおいて DLT の発現はなかった。120 mg の液剤投与コホートにおいて 1 例に DLT (手足症候群) が発現した。120 mg の錠剤投与コホートでは DLT の発現はなかった。続く 160 mg 用量コホートでは 2 例 (17%) に DLT (アレルギー反応及び皮疹/落屑、嘔吐が各 1 例) が発現し、220 mg 用量コホートで 5 例 (42%) に DLT (手足症候群が 2 例、そう痒症及び皮疹/落屑、腹痛、気管支喘息が各 1 例) が発現し、160 mg が最大耐用量と判断された。

高頻度に認められたレゴラフェニブと関連のあるグレード 3 または 4 の有害事象は皮膚毒性 [手足症候群 (19%)、皮疹 (6%)]、高血圧 (11%) 及び下痢 (8%) であった。評価可能な 47 例中 3 例に PR が認められ、奏効が認められた 1 例は 120 mg の液剤投与コホートに組入れられた骨肉腫の患者で無増悪期間は 8.3 ヶ月であった。

4) Georger B, et al. Phase 1 dose-escalation and pharmacokinetic study of regorafenib in paediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies. Eur J Cancer. 2021;153:142-152.¹⁴

- 試験デザイン：多施設共同、用量漸増、非盲検試験
- 対象患者：進行固形癌小児（6ヵ月-17歳）患者
- 症例数：41例
- 試験の相：第I相
- 主要評価項目：安全性、最大耐用量、薬物動態
- 結果のサマリー：

本試験は小児固形癌患者におけるレゴラフェニブの安全性、薬物動態、最大耐用量、薬力学、抗腫瘍効果を評価した。小児患者41例〔年齢中央値13歳（範囲：3-17歳）、骨肉腫患者3例含む〕が登録され、レゴラフェニブ60-93 mg/m²/日（3週間連日経口投与し、その後1週間休薬するサイクルを繰り返す）が投与された。用量漸増コホートに登録された23例中5例にDLTが発現した。60 mg/m²用量コホートではグレード4の血小板減少症、72 mg/m²用量コホートではグレード3の斑状丘疹状皮疹、82 mg/m²用量コホートではグレード3の発熱、93 mg/m²用量コホートではグレード3の高血圧及び剥離性皮膚炎が各1例に発現した。最高用量の93 mg/m²用量コホートでは2/5例にDLTが発現したため、最大耐用量は82 mg/m²であると判断された。続く拡大コホート1において、8例に82 mg/m²の用量が投与されたが、初回サイクルにおいて2例にグレード4の血液毒性（血小板減少及び好中球減少）が発現したため、拡大コホート2では、7例に72 mg/m²の用量が投与された。その後、安全性及び薬物動態を包括的にレビューしたところ、血液毒性は用量依存的に発現しておらず、推奨用量としては82 mg/m²が選択された。レゴラフェニブと関連のあるグレード3または4の有害事象は、血小板減少症（10%）、皮疹／斑状丘疹状皮疹（7%）、高ビリルビン血症、好中球減少及びリンパ球減少（各5%）、手足症候群及び発熱（各2%）であった。有効性評価可能例数39例中34例で最良効果判定が可能であった。そのうち胞巣型横紋筋肉腫1例にPR（未確定）が認められたが、骨肉腫患者では腫瘍縮小は認められなかった。

薬物動態解析の結果、小児患者の曝露量（中央値）は、60 mg/m²～82 mg/m²の用量範囲で用量依存的に増加した。6歳以下の成績は限られていたものの、小児患者の体表面積で正規化したクリアランスに年齢との明確な関係はみられなかった。小児患者に82 mg/m²の用量で投与したときの曝露量は、成人に160 mg 1日1回投与したときの曝露量の範囲内であったが、成人患者のデータを用いて構築したPBPKモデルで予測した曝露量よりも低い値であった。このことから、小児と成人の薬物動態に差異がある可能性を排除できないと考えられた。

<日本における臨床試験等※>

1) Tao K, et al. A retrospective analysis of regorafenib monotherapy in children with metastatic osteosarcoma. Pediatric Blood and Cancer 2020; 67: SUPPL 5.¹⁷

- 試験デザイン：後方視的、単施設
- 対象患者：前治療歴を有する転移性骨肉腫の小児患者
- 症例数：4例
- 試験の相：該当せず
- 結果のサマリー：

2019年10月～2020年5月にレゴラフェニブ（72-100 mg/m²）を投与した11-17歳の
前治療歴を有する転移性骨肉腫の日本人小児患者4例について後方視的に解析した。
追跡期間中央値は124日（範囲：27-135）、mPFSは112日（範囲：22-135）であった。
4ヵ月を超えて無増悪生存と定義する臨床的に有意な抗腫瘍活性が4例中2例で認め
られた。最良総合効果はPR：1例、SD：2例、PD：1例であった。高頻度に認められ
た有害事象は、高血圧、甲状腺機能低下症、血小板減少症であった。レゴラフェニブ
に関連するグレード3または4の有害事象は認められなかったが、心臓に隣接して大
きな肺転移を有する1例で左心室機能低下と心嚢液貯留が観察され、因果関係は不明
であったが、レゴラフェニブは治療中止となった。治療に関連した死亡は認められ
なかった。症例数は限られるものの、レゴラフェニブの有効性と安全性プロファイルか
ら、レゴラフェニブが化学療法に治療抵抗性を示す転移性骨肉腫の小児患者に対し
て、治療選択肢の一つとなり得る可能性が示唆された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Gazouli I, et al. Systematic Review of Recurrent Osteosarcoma Systemic Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1757.¹⁸

成人の再発骨肉腫の二次治療として国際的なガイドラインにおいてレゴラフェニブ
及びソラフェニブが推奨されており、レゴラフェニブは2本のランダム化臨床試験
で検討された唯一の薬剤であり、成人の再発骨肉腫患者の7.6%と13.6%でPRを達
成し、無増悪生存期間をプラセボに比べて約3ヵ月間延長したと報告されている。

2) Prudowsky ZD, et al. Recent Insights into Therapy Resistance in Osteosarcoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13:83.¹⁹

チロシンキナーゼ受容体拮抗薬（TKI）は骨肉腫の新たな治療選択肢であり、最近の
臨床試験では有望な選択肢としてレゴラフェニブが検討されている。レゴラフェニ
ブは、血管内皮増殖因子受容体1-3（VEGFR1-3）、RET、及びKITを含む複数の受
容体を阻害するTKIであり、転移性骨肉腫の成人患者を対象とした2本の第II相試
験では、増悪の遅延と生存期間の延長が示されたと報告されている。

3) Cren PY, et al. Anti-Angiogenic Agents in Management of Sarcoma Patients: Overview of Published Trials. *Front Oncol*. 2020;10:594445.²⁰

骨肉腫に対するレゴラフェニブの医師主導試験（REGOBONE）の結果が公表されて
おり、レゴラフェニブ群のmPFSは4.1ヵ月で、プラセボ群ではmPFSは1.0ヵ月

であった。またクロスオーバーしたにもかかわらず、mOSはレゴラフェニブで11.3ヵ月、プラセボ群に割り当てられた患者で5.9ヵ月であった。骨肉腫を対象としたプラセボ対照比較第Ⅱ相医師主導試験（SARC024）では、mPFSはレゴラフェニブ群3.6ヵ月、プラセボ群1.7ヵ月（HR=0.42; 95%CI,0.21-0.85; p=0.017）であったことが報告されている。結論として、レゴラフェニブは前治療歴のある成人の骨肉腫の治療に対して有効であり、両試験ともにクロスオーバーしているにもかかわらずOSに改善傾向がみられ、有望な治療薬であることが記載されている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) 記載なし

＜日本における教科書等＞

1) 記載なし

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) NCCN ガイドライン：Bone cancer Version 1.2022¹¹

成人の再発・治療不応・転移性骨肉腫の二次治療としてレゴラフェニブが推奨されている（カテゴリー1）。同推奨レジメンとして、高用量イフォスファミド±エトポシド、ソラフェニブが挙げられているがいずれもカテゴリー2Aで、レゴラフェニブが最も高い推奨度で記載されている。

一方で、小児骨肉腫患者に関する記載はない。

2) ESMO ガイドライン：Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv79-iv95, 2018¹³

成人の再発骨肉腫の二次治療としてレゴラフェニブが推奨されている（Level of evidence: II, Grades of recommendation: B）。同推奨レジメンとして、イフォスファミドあるいはシクロホスファミド±エトポシドあるいはカルボプラチン（III, B）、ゲムシタビン+ドセタキセル（IV, C）、ソラフェニブ（III, B）が挙げられているが、いずれのレジメンもレゴラフェニブに比べてエビデンスレベルあるいは推奨度が低い。

一方で、小児骨肉腫患者に関する記載はない。

3) UpToDate®（www.uptodate.com）：Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma²¹

海外第Ⅱ相プラセボ対照無作為化試験2試験（REGOBONE及びSARC024）の結果から、レゴラフェニブが成人の進行再発骨肉腫の二次治療あるいは三次治療の一つとして記載されている。

一方で、小児骨肉腫患者に関する記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

1) 記載なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) Cardiovascular toxicity of regorafenib for heavily-treated osteosarcoma.

Saito Y, et al. *Pediatr Int.* 2021; 63(7): 857-859.²²

本報告は、13歳日本人小児の骨肉腫患者に対してレゴラフェニブを投与した症例報告である。患者は stage IV の骨肉腫と診断され、肺転移があった。右大腿骨の腫瘍の広範囲な切除に加えて、人工膝関節への置換、ドキソルビシン、シスプラチン、及びメトトレキサートによる化学療法を含む一次治療の後に完全寛解を達成した。ドキソルビシンの累積投与量が 420 mg/m² となった段階で左室駆出率 (LVEF) は 30% に低下しうっ血性心不全 (CHF) を発症し、ICU にてアドレナリンとミルリノンの治療が行われた。その後、利尿剤とβ遮断薬の治療により LVEF は 60% 以上に回復した。一次化学療法の 14 ヶ月後に再発をきたし、肺転移部位の外科切除更にカルボプラチン、ゲムシタビン/ドセタキセルの化学療法が行われたが治療効果が得られず、IRB での承認及び患者の同意を得て、適応外薬であるレゴラフェニブが投与された。レゴラフェニブは 80 mg で投与開始し (day 1-5)、day 6 より 120 mg に増量した。Day 7 に CHF を発症したためレゴラフェニブを投与中断し、利尿剤とβ遮断薬が投与された。CHF 回復後はレゴラフェニブ 40 mg に減量して投与再開した。減量再開後は CHF、その他の AE は認められず、SD で治療継続し 7 ヶ月後に PD となりレゴラフェニブの投与は中止された。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

SARC024 試験の結果を受けて、NCCN ガイドラインでは、成人の再発・治療不応・転移性骨肉腫の二次治療としてレゴラフェニブが推奨されている (カテゴリー1)¹¹。また、REGOBONE 試験の結果を受けて、ESMO ガイドラインでは成人の再発骨肉腫の二次治療としてレゴラフェニブが推奨されている (Level of evidence: II, Grades of recommendation: B)¹³。更に複数の peer review journal の総説からもレゴラフェニブが前治療に不応となった成人の進行再発骨肉腫患者において有効性及び安全性が示された薬剤の一つとして記載されていることから¹⁸⁻²⁰、海外においては成人の転移・再発・難治性骨肉腫に対する標準療法であることが伺える。しかしながら、小児患者に対するレゴラフェニブの有効性及び安全性を検証した臨床試験結果は現時点では報告されておらず、第 I 相試験の結果から小児と成人の薬物動態に差異がある可能性を排除できないことから¹⁴ 成人の海外第 II 相試験の結果を小児に外挿することはできず、現時点で当該効能・効果は妥当であるとは判断できない。

<要望用法・用量について>

今回要望をいただいた用法用量は、海外においても未承認であり、小児を対象とした第 I 相試験の成績から小児と成人の薬物動態に差異がある可能性を排除できないことから、小児に対して本剤の至適用法用量設定、有効性及び安全性を確認する必要があると考えられる。日本人小児における症例報告もあるが、現時点では有用性を示す根拠に乏しく、当該用法・用量が妥当であるとは判断できない。

< 臨床的位置づけについて >

海外臨床試験成績及び総説において、成人骨肉腫患者に対するレゴラフェニブの有効性について言及されており、国内の後方視的研究報告及び症例報告により小児骨肉腫患者に対してレゴラフェニブが使用されている実態もあると考えられるが、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて小児骨肉腫患者に対するレゴラフェニブの使用を推奨する記載はなく、現時点で臨床的位置づけは明確でないとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

今回要望をいただいた用法用量は、海外においても未承認であり、本邦で開発する場合、小児と成人の薬物動態の差異から、日本人小児に対してレゴラフェニブの至適用法用量設定、有効性及び安全性を確認する必要があると考えられる。しかしながら、投与対象患者が少数であり、これらを確認するための検証的な試験を実施することは症例集積の観点から困難であるとする。

5. 備考

< その他 >

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 「企業-1」 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会. 全国骨腫瘍登録一覧表 平成 29 年度
- 2) 「企業-2」 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会. 全国骨腫瘍登録一覧表 平成 18~29 年度累計
- 3) 「要望-2」 Iwamoto Y, et al. Multiinstitutional phase II study of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma (NECO study) in Japan: NECO-93J and NECO-95J. J Orthop Sci. 2009;14(4):397-404.
- 4) NCT04698785. Efficacy of Regorafenib Combined With Best Supportive Care as Maintenance Treatment in High Grade Bone Sarcomas Patients (REGOMAIN) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698785> Accessed 01 Oct 2021.
- 5) NCT04055220. Efficacy and Safety of Regorafenib as Maintenance Therapy After First-line Treatment in Patients With Bone Sarcomas (REGOSTA) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04055220> Accessed 01 Oct 2021.
- 6) NCT04803877. SARC038: Phase 2 Study of Regorafenib and Nivolumab in

- Osteosarcoma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04803877> Accessed 01 Oct 2021.
- 7) 「企業-3」 Ogura K, et al. Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci.* 2017;22(1):133-143.
 - 8) 「要望-3」 Leary SE, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer.* 2013;119(14):2645-53.
 - 9) 「企業-4」 国立がん研究センター内科レジデント. (2019). がん診療レジデントマニュアル第8版. 医学書院
 - 10) 「要望-4」 Davis LE, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1424-1431.
 - 11) 「企業-5」 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer. Version 1.2022
 - 12) 「要望-5」 Duffaud F, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1): 120-133.
 - 13) 「要望-7」 Casali PG, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv79-iv95.
 - 14) 「企業-6」 Georger B, et al. Phase 1 dose-escalation and pharmacokinetic study of regorafenib in paediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies. *Eur J Cancer.* 2021;153:142-152 .
 - 15) 「要望-8」 Duffaud F, et al. Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. *J Clin Oncol.* 36(15):suppl.11504.
 - 16) 「企業-7」 Mross K, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(9): 2658-67.
 - 17) 「企業-8」 Tao K, et al. A retrospective analysis of regorafenib monotherapy in children with metastatic osteosarcoma. *Pediatric Blood and Cancer* 2020; 67: SUPPL 5.
 - 18) 「企業-9」 Gazouli I, et al. Systematic Review of Recurrent Osteosarcoma Systemic Therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(8):1757.
 - 19) 「企業-10」 Prudowsky ZD, et al. Recent Insights into Therapy Resistance in Osteosarcoma. *Cancers (Basel).* 2021;13:83.
 - 20) 「企業-11」 Cren PY, et al. Anti-Angiogenic Agents in Management of Sarcoma Patients: Overview of Published Trials. *Front Oncol.* 2020;10:594445.
 - 21) 「要望-11」 Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma, UpToDate® (www.uptodate.com)
 - 22) 「企業-12」 Saito Y, et al. Cardiovascular toxicity of regorafenib for heavily-treated osteosarcoma. *Pediatr Int.* 2021; 63(7): 857-859.