

(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-106
	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。)	☐ 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〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 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、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。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

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。）	約 <u>366</u> 人／年 <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 年度の骨腫瘍の新規登録数は小児も含めて 4,800 例、そのうち悪性骨腫瘍は 604 例であった。骨肉腫は悪性骨腫瘍のなかで最も頻度が高いとはいえ、平成 29 年度では 186 例、平成 18 年～29 年度の累積登録数も 2,196 例（平均 183 例／年）にとどまる¹。 悪性骨軟部腫瘍全体の発生率に人種差がないと仮定すると、米国 SEER のデータから推測される日本全国の年間発生数は悪性骨腫瘍が約 1,200 例であり、この推測値に対する登録数の割合（登録数/推測値）は 50%程度となる。これは、全国骨腫瘍登録が臨床医の自主性に基づく臓器がん登録であること、登録参加施設が大学や地方がんセンターなど地域の基幹病院に限られており全国すべての医療機関が網羅されているわけではないこと、登録の主体が整形外科医であり他の診療科で実施された症例は登録から漏れている可能性が高いことなどが原因と考えられる²。この登録数割合から骨肉腫の年間発生数は約 366 例と推測される。なお、骨肉腫患者数の推定は困難であるものの、上記で推測した年間発生数から、希少な疾病であると考えられる。
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中] ☒ 現在開発していない ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし] （特記事項等）
企業としての開発の意思	☐ あり ☒ なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 本邦における患者数は非常に限られていることから、転移・再発・難治性骨肉腫に対し、本邦で治験を実施、完了することは極めて困難であると考えている。一方、海外臨床試験成績より、転移・再発・難治性骨肉腫患者に対するレゴラフェニブの有用性は期待でき、海外において各種ガイドラインで使用が推奨されていることから、今後、これらの臨床試験成績、ガイドライン及び本邦における使用実態を更に評価した上で、公知申請に基づく早期の承認申請の可否を検討する。なお、別紙をあわせて参照のこと。

「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³。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る。なお、骨肉腫の罹患は小児期から若年成人に多く 30 歳以下の症例が約 6 割を占める。骨軟部腫瘍登録における骨肉腫の年齢別発生頻度は、11~20 歳で最も高く（42%）、次いで 21~30 歳（13%）に多い³。 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) 海外第Ⅱ相試験（SARC024）の結果⁴、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）⁵。また海外第Ⅱ相試験（REGOBONE）の結果⁶、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、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）⁷。以上より、欧米においてレゴラフェニブは転移・再発・難治性骨肉腫に対する標準療法の一つであると考えられる。
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

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。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	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-106）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-106）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-106）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-106）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-106）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-106）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を下線）	
	米国	ガイドライン名	
		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-106）から追加・補足無し。
	英国	ガイドライン名	
		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-106）から追加・補足無し。
	独国	ガイドライン名	
		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-106) から追加・補足無し。
	仏国	ガイドライン名	
		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-106) から追加・補足無し。
	加国	ガイドライン名	
		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-106) から追加・補足無し。
	豪州	ガイドライン名	
		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-106) 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8月10日時点で EMBASE : 100 件、PubMed : 17 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 7 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 1 件（海外 1 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 3 件（海外 2 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 1 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): 120-133.⁶

- 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): 1424-1431.⁴

- 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 カ月（95%CI: 2.0-7.6）、プラセボ群 1.7 カ月（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 カ月（95%CI: 4.7-26.7）、プラセボ群 13.4 カ月（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): 2658-67.⁸

- 試験デザイン：単施設、用量漸増、非盲検試験
- 対象患者：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、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。

<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 5.⁹

- 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 ヶ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):1757.¹⁰

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、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 ヶ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). 2020;13(1):83.¹¹

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;10:594445.¹²

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 カ月で、プラセボ群では mPFS は 1.0 カ月であった。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 カ月、プラセボ群に割り当てられた患者で 5.9 カ月であった。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 カ月、プラセボ群 1.7 カ月 (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 1.2022⁵

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。

2) ESMO ガイドライン : Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv79-iv95, 2018⁷

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。

3) UpToDate® (www.uptodate.com) : Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma¹³

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。

<日本におけるガイドライン等>

1) がん診療ガイドライン骨軟部腫瘍：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): 857-859.¹⁴

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、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)⁵。また、REGOBONE 試験の結果を受けて、ESMO ガイドラインでは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)⁷。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¹⁰⁻¹²、海外においては転移・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。

本邦において骨肉腫に対するレゴラフェニブの投与は、後方視的な検討に限定されるが、奏効例が確認されており、日本人転移・再発・難治性骨肉腫においても有効性が期待される⁹。

以上のことから、要望の効能・効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

海外第Ⅱ相試験及び国内後方視的検討において、骨肉腫患者に対するレゴラフェニブ投与で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であった。要望された用法・用量は、既に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」の効能・効果で承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、レゴラフェニブが適切と判断される症例についてのみ投与するのであれば、日本人の骨肉腫患者に対して当該用法・用量は忍容可能と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 海外のガイドラインにおいて、レゴラフェニブは再発・治療不応・転移性骨肉腫の二次治療として最も高い推奨度で記載されている^{5,7}。一方で、本邦で「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は存在しないことから、レゴラフェニブは骨肉腫の進行・再発例に対する二次治療以降の新たな治療選択肢として考慮できる可能性があると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦における患者数は非常に限られていることから、転移・再発・難治性骨肉腫に対し、レゴラフェニブの安全性及び有効性を検証する試験の実施は困難であると考ええる。

なお、これまで検証的な無作為化比較試験は実施されておらず、十分なエビデンスは得られていないものの、海外ガイドラインにおいてレゴラフェニブは再発・治療不応・転移性骨肉腫の二次治療として推奨されており、国内外の臨床試験及び後方視的検討から、骨肉腫の転移・再発・難治性症例に対する有効性が確認されている。また、国内外の臨床試験及び後方視的検討において、転移・再発・難治性骨肉腫に対するレゴラフェニブ投与で認められた主な有害事象は、いずれも国内添付文書で既に注意喚起されている有害事象の範囲内であった。本邦では既に、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」の効能・効果で承認されており、日本人患者に対する一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経

験を持つ医師のもとで、レゴラフェニブが適切と判断される症例についてのみ投与するのであれば、日本人の骨肉腫患者に対して当該用法・用量は忍容可能と考える。今後、これらの臨床試験成績、ガイドライン及び本邦における使用実態等を更に評価した上で、公知申請にもとづく早期の承認申請の可否を検討する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 「要望-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-1」 川井章. 全国骨・軟部腫瘍登録. 日本臨牀 78 巻増刊号 5 (2020) p.35-42
- 3) 「要望-2」 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.
- 4) 「要望-3」 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.
- 5) 「企業-2」 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer. Version 1.2022
- 6) 「要望-4」 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.
- 7) 「要望-6」 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.
- 8) 「企業-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.
- 9) 「企業-4」 Tao K, et al. A retrospective analysis of regorafenib monotherapy in children with metastatic osteosarcoma. Pediatric Blood and Cancer 2020; 67: SUPPL 5.
- 10) 「企業-5」 Gazouli I, et al. Systematic Review of Recurrent Osteosarcoma Systemic Therapy. Cancers (Basel). 2021;13(8):1757.
- 11) 「企業-6」 Prudowsky ZD, et al. Recent Insights into Therapy Resistance in Osteosarcoma. Cancers (Basel). 2020;13(1):83.
- 12) 「企業-7」 Cren PY, et al. Anti-Angiogenic Agents in Management of Sarcoma Patients: Overview of Published Trials. Front Oncol. 2020;10:594445.
- 13) 「要望-9」 Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma, UpToDate® (www.uptodate.com)

14)「企業-8」 Saito Y, et al. Cardiovascular toxicity of regorafenib for heavily-treated osteosarcoma. *Pediatr Int.* 2021; 63(7): 857-859.