

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児血液・がん学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	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
	会社名	バイエル薬品
	国内関連学会	日本小児科学会、日本整形外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 骨肉腫の診療を行う医師の多くが所属しているため。
効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	「用法及び用量」 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 0.5m ² 以上 1.0m ² 未満 40mg 1.0m ² 以上 1.5m ² 未満 80mg 1.5m ² 以上 120mg	

	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。
		<input checked="" type="checkbox"/> 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 28 人 <推定方法> 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会がまとめた平成 27 年度全国骨軟部腫瘍登録によると 1 年に新規発症した 0~19 歳の骨肉腫の患者数は 80 人 ¹⁾ で、過去に本邦で行われた骨肉腫の臨床試験である NECO-93J 試験・NECO-95J 試験の無病生存率が 65.5% ²⁾ であることから、小児の転移・再発・難治性骨肉腫の発症者数は年間約 28 人と推定される。	
国内の承認内容(適応外薬のみ)	「効能又は効果」 ・ 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 「用法及び用量」 通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160 mg 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。	
「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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児再発骨肉腫は 10 年全生存率が 17.0% ³⁾ という報告があり、極めて予後不良と考えられる。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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	

<p>該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>小児、成人のいずれにおいても骨肉腫症例において、初回化学療法として高用量メソトレキセート療法、イホスファミド療法、ドキソルビシン+シスプラチン療法などが行われている。これらの治療に不応となった症例に対する二次治療や、術前・術後に化学療法を施行した後に再発した症例では、標準的な化学療法は存在せず、化学療法そのものの意義も不透明であった。</p> <p>レゴラフェニブは、成人の転移・再発・難治性骨肉腫患者に対する2つのプラセボ対象二重盲検ランダム化第II相試験において、プラセボ群と比較し有意に無増悪生存期間の延長を示した⁴⁾⁵⁾。</p> <p>これらの結果を受け、レゴラフェニブは成人の転移・再発・難治性骨肉腫に対して、米国の診療ガイドラインである NCCN (National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン(version 1. 2021)⁶⁾にてエビデンス及びコンセンサス Category 1、欧州の診療ガイドラインである ESMO (European Society of Medical Oncology)ガイドライン(2018)⁷⁾にてエビデンスレベル II、推奨度 B とされており、医療上の有用性は高いと考えられる。骨肉腫の病態は小児と成人で同一と考えられ、レゴラフェニブは成人の転移・再発・難治性骨肉腫と同様に小児の転移・再発・難治性骨肉腫に対しても高い有用性が期待できる。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	<p>成人の転移・再発・難治性骨肉腫に対するレゴラフェニブの未承認薬・適応外薬の要望書は日本サルコーマ治療研究会より提出済である。</p>

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</p>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>
--------------------------------	---

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。）	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所の下線）		
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
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	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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の下線）		
米国	ガイドライ ン名	NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology	

チェックし、 該当国の標準的 使用内容を 記載する。		Bone cancer version 1. 2021 ⁶⁾
		<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 成人の転移・再発・難治性骨肉腫 (NCCN Categories of Evidence and Consensus; Category 1)</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>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⁾</p>
		備考
	英国	<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) ⁷⁾</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. Lancet Oncol. 2019;20(1): 120-133. ⁵⁾</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. J Clin Oncol. 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 11504-11504. ⁸⁾</p>
		備考

	独国	ガイドライ ン名	Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018) ⁷⁾
		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. ⁵⁾ 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. ⁸⁾
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018) ⁷⁾
		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,

		<p>placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019;20(1): 120-133. ⁵⁾</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. J Clin Oncol. 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 11504-11504. ⁸⁾</p>
	備考	
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 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
豪州	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	

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>

Pubmedにて Regorafenib×Sarcoma×Treatmentにて検索した。2021年3月まで

に 79 論文が検索された。

<海外における臨床試験等>

主に成人の転移・再発・難治性骨肉腫患者を対象とした第 2 相試験がこれまで 2 試験行われている。

1) Davis LE, et al. Randomized double-blind phase II study of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma. J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1424-1431 (SARC024 試験)⁴⁾

1 ライン以上の化学療法の前治療歴のある、WHO performance status が 0 から 2 までで測定可能病変を有する 10 歳以上の転移・再発・難治性骨肉腫患者を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化第 2 相試験の報告である。統計解析では無増悪生存期間中央値で 3 か月の差を見込み、90%の検出力で検討、48 例を予定登録数とした。

2014 年 9 月から 2018 年 5 月まで、12 施設から 42 例が登録された。患者はレゴラフェニブ群(160mg を 3 週間連日経口投与し、その後一週間休薬。これを 1 サイクルとして投与を継続)とプラセボ群に 1:1 で割り付け。腫瘍が増大した場合はクロスオーバーが許容された。主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は有害事象共通用語基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE version 4.03)の事象、治療効果判定ガイドライン(Response evaluation criteria in solid tumors; RECIST) version 1.1 に基づく奏効率などとされた。

患者背景は年齢中央値が 37 歳(18-76 歳)。レゴラフェニブ群に 22 例、プラセボ群に 20 例が割り付けされた。無増悪生存期間中央値は、レゴラフェニブ群で 3.6 か月(95%信頼区間: 2.9-7.6 か月)、プラセボ群で 1.7 か月(95%信頼区間: 1.2-1.8 か月)であり、有意差をもって無増悪生存期間の生存期間の延長を示した(ハザード比 0.42、95%信頼区間 0.21-0.85、 $p=0.017$)。

副次評価項目である有害事象では、レゴラフェニブ群においてプラセボ群と比較し頻度が高く、グレード 3 以上の有害事象が 14 例(64%)で認められた(プラセボ群 45%)。特に重篤なものとして腸穿孔が 1 例認められた(グレード 4)。その他の内訳は高血圧 3 例(14%)、皮疹 2 例(9%)、血小板減少 2 例(9%)、低リン血症 2 例(9%)、気胸 1 例(5%)、手足症候群 1 例(5%)、下痢 1 例(5%)であった。治療関連死は両群で認められなかった。

奏効率はレゴラフェニブ群 22 例中 3 例(13.6%)で部分奏効し、プラセボ群では認められなかった。

投与量に関する記載では、レゴラフェニブ群において 12 例(55%)で投与量が減量され、160mg で投与可能であったサイクル中央値は 2 サイクル、全体の投与量の中央値は 120mg であった。

この試験は下記の REGOBONE 試験の結果を受けて、42 例の登録及び 31 例の無増悪生存期間イベントをもって早期終了となった。

多くの症例で減量がなされたが、忍容性は確保されており、レゴラフェニブは有効な薬剤と結論づけられた。

2) 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 Jan;20(1):120-133 (REGOBONE 試験)⁵⁾

主に成人を対象にした転移性骨肉腫及びその他の骨悪性腫瘍(Ewing 肉腫、軟骨肉腫、脊索腫)に対するレゴラフェニブの効果及び安全性を評価する試験が行われた。本論文は骨肉腫コホートに関する結果である。

病理診断にて骨肉腫と診断された、過去に化学療法治療歴のある Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 または 1 の、10 歳以上で過去に 1 もしくは 2 ラインの化学療法を行った後に進行した測定可能病変を有する転移性骨肉腫患者を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化第 2 相試験の報告である。主要評価項目は 8 週の時点での無増悪生存割合、副次評価項目は無増悪生存期間、奏効率などとされた。

2014 年 10 月から 2017 年 4 月まで、フランス国内 13 施設から 43 例が登録された。患者はレゴラフェニブ群(160mg を 3 週間連日経口投与し、その後一週間休薬。これを 1 サイクルとして投与を継続)とプラセボ群に 2:1 で割り付け、腫瘍が増大した場合はクロスオーバーが許容された。予定された治療薬を少なくとも 1 回は投与された全ての患者で安全性が評価され、効果に関してはプロトコルから逸脱した 5 例を除いた 38 例で解析が行われた。

患者背景は年齢中央値が 32 歳(21-50 歳)、レゴラフェニブ群 26 例、プラセボ群 12 例であった。主要評価項目である 8 週の時点での無増悪生存割合は、レゴラフェニブ群で 26 例中 17 例(65% : 片側検定 95%信頼区間 47%)であり、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象は 29 例中 7 例(24%)で認められ、プラセボ群では認められなかった。主なグレード 3 以上の有害事象は、高血圧(レゴラフェニブ群: 24 %、プラセボ群: 0%)、手足症候群(レゴラフェニブ群:10%、プラセボ群:0%)、疲労(レゴラフェニブ群:10%、プラセボ群:3%)、低リン血症(レゴラフェニブ群:10 %、プラセボ群:10%)、胸痛(レゴラフェニブ群:10 %、プラセボ群:0%)であった。治療関連死は認めなかった。

レゴラフェニブは一般的な化学療法に不応となった転移性骨肉腫に対して有効な薬剤と結論づけられた。

小児に対する臨床試験は Pubmed では検索されなかったが、以下の第 1 相試験の結果が 2016 年の米国臨床腫瘍学会で公表された。

3) Phase I dose-escalation and pharmacokinetic (PK) study of regorafenib in pediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies.

J Clin Oncol. 2016 34(15)_suppl:10542-10542⁹⁾

本試験は欧州で行われた小児転移・再発・難治性固形腫瘍を対象とした第 1 相試験(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02085148)である。中枢神経腫瘍 20 人、肉腫 11 人を含む小児転移・再発・難治性固形腫瘍患者 41 人[3~17 歳(中央値 13

歳)に対し3週間連日経口投与し、その後一週間休薬するスケジュールを1サイクルとして、1~16サイクル(中央値2サイクル)のレゴラフェニブが投与された。小児に対してレゴラフェニブは安全に投与することが可能で有害事象プロファイルは成人と相違なかった。この試験の最大耐用量は82 mg/m²となったが、強度の強い前治療を受けた患者においてグレード3/4の血液学的毒性の頻度が成人と比較して高かったことから、第2相臨床試験の推奨用量はPBPKモデルにより成人の体内動態と同等と見積もられた72mg/m²に設定された。用量制限毒性相当の有害事象は60 mg/m²で血小板減少が、72 mg/m²で発疹が、82 mg/m²で発熱が、93mg/m²で高血圧および剥脱性皮膚炎が各々認められた。

<日本における臨床試験等*>
なし

※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) Tian Z, et al. Receptor tyrosine kinases in osteosarcoma treatment: Which is the key target?

Front Oncol. 2020 Aug;28(10):1642¹⁰⁾

小児の骨肉腫に対してではないが、本レビューにおいて成人の骨肉腫に対する有望な受容体チロシンキナーゼ阻害薬として、VEGFR、RETを含む阻害薬が記載されている。レゴラフェニブは有望薬剤の一つとして列記されており、SARC024 試験、REGOBONE 試験において、主要評価項目を満たしたことから、有効性及び安全性が示されている薬剤と記載されている。

(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)Up To Date (www.uptodate.com)

Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma¹¹⁾

小児の転移・再発・難治性骨肉腫としての記載はないが、成人の完全切除不能な難治性骨肉腫患者に対する治療の項目において、術前あるいは術後補助療法として標準的な化学療法を受けた場合の救援化学療法は確立していない。一方で探索的アプローチとして分子標的薬が挙げられており、血管内皮成長因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor; VEGFR)チロシンキナーゼ阻害薬であるソラフェニブ、レゴラフェニブが記載されている。

SARC024、REGOBONE 試験の結果をもとに、より良い効果を必要としていることは明確だが、ソラフェニブやレゴラフェニブといった VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬は転移・再発・難治性骨肉腫患者に対して効果を示したとの記載がある。

2) Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, eighth

edition, ELSEVIER SUNDERS, 2015. ¹²⁾

小児血液腫瘍疾患の教科書である本書の第 62 章 “Osteosarcoma” の転移・再発・難治性骨肉腫の治療の項目において、標準治療としての記載はないが転移・再発・難治性骨肉腫の予後は主に外科的切除の可否により規定され、化学療法の寄与は限定的であることが説明されており、レゴラフェニブなどの VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬の臨床試験が行われている旨記載されている。

<日本における教科書等>

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>

小児の転移・再発・難治性骨肉腫に関する記載はないが、米国の診療ガイドラインである”NCCN (National Comprehensive cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology, Bone Cancer Version 1. 2021” ⁶⁾において、成人の転移・再発・難治性骨肉腫の二次化学療法の選択肢として、レゴラフェニブが挙げられている (NCCN Categories of Evidence and Consensus; Category 1)。また、欧州の診療ガイドラインである”ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018), Bone sarcoma” ⁷⁾においても、成人の再発骨肉腫の二次化学療法の選択肢としてレゴラフェニブが挙げられている (Levels of evidence and grades of recommendation; II, B)。

<日本におけるガイドライン等>

現時点ではなし

(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

なし

(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>

1) 転移・再発・難治性骨肉腫

<要望用法・用量について>

通常、小児にはレゴラフェニブとして下記用量を 1 日 1 回食後に 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 0.5m² 以上 1.0m² 未満 40mg

1.0m²以上 1.5m²未満 80mg

1.5m²以上 120mg

要望用法・用量は前述のように欧州で行われた第 1 相試験で報告された用量を元に設定した。第 1 相試験では最大耐量が 82mg/m²、R 第 2 相臨床試験推奨用量が 72mg/m²と報告されており、また REGOBONE 試験では 10 歳以上 18 歳未満の被検者に対する用量が 82mg/m²と設定されていた。錠剤のため 40mg 単位でしか用量が設定できないことを踏まえ、最大耐量である 82mg/m²を超えない範囲で上記用量を設定した。

成人に対し本邦では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に対し保険適応となっている。用量は 1 日 1 回 160mg であり米国と同じ用量で投与されている。この用量で日本人の成人の忍容性が確認されており、日本と米国の間で忍容性に人種差はないと考えられる。そのため小児においても人種による忍容性の差はないと想定される。

<臨床的位置づけについて>

小児の転移・再発・難治性骨肉腫に対する標準治療は確立されておらず、予後不良である。骨肉腫に対する標準治療である大量メソトレキセート+ドキシソルビシン+シスプラチン療法を行った後に再発した症例に対しエビデンスがあり保険診療で行える化学療法レジメンは大量イホスファミド療法しか存在しないのが現状である。海外成人のプラセボ対照二重盲検ランダム化第 2 相試験においてレゴラフェニブは転移・再発・難治性骨肉腫患者の無増悪生存期間を延長することが示された。

小児および AYA 世代の転移・再発・難治性骨肉腫に対して実際に国内で使用された実績を調査したところ、10 例(年齢:11-21 歳、男性 3 例、女性 7 例)に対して投与が行われており、最良効果は PR 2 例、SD 4 例、PD 4 例であり、無増悪生存期間の中央値は 7.5 か月(範囲:1-13 か月)であった。レゴラフェニブとの関連が否定できない有害事象はグレード 1 以上の非血液毒性が AST 増加 8 例(グレード 3 以上 0 例)、ALT 増加 7 例(同 0 例)、手足症候群 7 例(同 2 例)、高血圧 2 例(同 0 例)、甲状腺機能低下症 3 例(同 0 例)、悪心 2 例(同 0 例)、腹痛 1 例(同 0 例)、下痢 4 例(同 0 例)、脱毛 1 例(同 0 例)、四肢浮腫 1 例(同 0 例)、嘔声 1 例(同 0 例)、皮膚潰瘍形成 1 例(同 0 例)、心嚢液貯留 1 例(同 1 例)、駆出率減少 1 例(同 0 例)、発熱 1 例(同 0 例)、倦怠感 1 例(同 0 例)、クレアチニン増加 1 例(同 0 例)、低カリウム血症 2 例(同 0 例)であり、グレード 3 以上の血液毒性が貧血 1 例(グレード 3:1 例)、白血球減少 1 例(グレード 3:1 例)、好中球減少 2 例(グレード 3:2 例)、リンパ球減少 3 例(グレード 3:2 例、グレード 4:1 例)、血小板減少 1 例(グレード 3:1 例)であった。3 例

で手足症候群(グレード2以上)のためレゴラフェニブの休薬を要した。また原病の進行や過去に投与された薬剤による可能性もありレゴラフェニブとの直接の因果関係は不明であったが1例で心嚢液貯留(グレード3)と駆出率減少1例(グレード2)を認め、レゴラフェニブの投与を中止した。

レゴラフェニブは既に本邦で保険収載されている薬剤で、日本人に対する忍容性は既に確認されている。骨肉腫の病態は成人と小児で大きな差はないと考えられ、日本人小児の転移・再発・難治性骨肉腫に対してもレゴラフェニブは有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 成人の転移・再発・難治性骨肉腫に対する有効性・安全性は既に確認されている。小児の転移・再発・難治性骨肉腫に対するレゴラフェニブの有効性は成人と同等と考えられ、小児の少数例でのレゴラフェニブの安全性の確認が必要であると考ええる。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

- 1) 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会 編. 全国骨腫瘍登録一覧表 平成27年度. 国立がん研究センター.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 6) NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical practice guidelines in Oncology : Bone cancer Version 1. 2021.
- 7) Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2018).
- 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, no. 15_suppl (May 20, 2018) 11504-11504.

9) Georger B, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic (PK) study of regorafenib in pediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies. J Clin Oncol. 2016;34(15_suppl):10542-10542.

10) Tian Z, et al. Receptor tyrosine kinases in osteosarcoma treatment: Which is the key target? Front Oncol. 2020;28(10):1642.

11) Chemotherapy and radiation therapy in the management of osteosarcoma. Up To Date® (www.uptodate.com)

12) Janeway K. 62. Osteosarcoma. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, eighth edition, ELSEVIER SUNDERS, 2015:2018-2055.