

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B152）

評価委員 主担当： 岡田
副担当： 後藤 副担当： 山本 技術専門委員： 野津

| | |
|---------|--|
| 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 |
| 申請医療機関 | 国立がん研究センター中央病院 |
| 医療技術の概要 | <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>○主要評価項目 無イベント生存期間 (Event Free Survival : EFS)</p> <p>○副次評価項目 (有効性評価項目、安全性評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Randomisation A: 寛解導入/強化療法 : OS、毒性、QoL、組織学的効果判定 (手術を行った場合) ・ Randomisation B1: 放射線治療 : LFFS、OS、毒性、局所制御達成割合、放射線治療後の急性毒性、晩期毒性、QoL ・ Randomisation B2: 放射線治療 : LFFS、OS、毒性、局所制御達成割合、放射線治療後の急性毒性、晩期毒性、QoL ・ Randomisation C: 維持療法 : OS、毒性、QoL <p>※ OS : 全生存期間 QoL : Cancer quality of life measures LFFS : 無局所再発生存期間</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>○予定試験期間： 予定試験期間：j RCT 公表日より 2037 年 12 月 31 日</p> <p>○目標症例数： ランダム化 A：20 例 ランダム化 B：30 例 ランダム化 C：40 例</p> |
|--|---|

【実施体制の評価】 評価者： 岡田

| | | |
|---|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 国際共同臨床試験の日本担当分の一部を先進医療として実施する変則的な届出ではあるが、医療技術の有用性と、将来的な本試験結果の活用が期待されることから、適と判断した。 | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【実施体制の評価】 評価者： 野津

| | | |
|---|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） すべて解決済みです。ありがとうございます。 | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

| | | |
|---|---------------------------------------|------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 海外との共同研究のため、説明同意文書が英文を翻訳したものになっており、一部日本の参加者にわかりにくいものになっているが、その点を「日本国内の補足説明」で補っている点は評価できる。いくつかのランダム化比較試験を並行して行うために、研究への参加方法がわかりにくかった点等について、やり取りをした結果適切に修正されたため、適とした。 | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山本

| | | |
|--------------------|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |

| | |
|---|--|
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織 との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 本試験は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行い、主要評価項目である EFS をもって有効性を評価する国際共同第3相ランダム化試験である。主解析方法や decision rule についての照会事項にも適切に回答され、実施に問題はないと考えます。 | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | |

【1～16の総評】

| 総合評価 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | 条件付き適 | 継続審議 | 不適 |
|--|---------------------------------------|--------|------------------------------|----|
| 予定症例数 | 1,160 例 | 予定試験期間 | jRCT 公開日～2037 年 12 月 31 日 | |
| 実施条件：下記コメントを参照のこと。 | | | | |
| コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 先コメントにある通り、先進医療としては変則的ではあるが、国際共同臨床試験として日本が参加する価値は高く、同意説明文書等、日本国内に対しての対応もされており、事前の確認事項にも適切に回答されているため、適として良いと考える。 | | | | |

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

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

2026年1月23日

所属・氏名:国立がん研究センター中央病院 岩田 慎太郎

1. 基本的な確認で申し訳ございませんが、先進医療実施届出書様式3号2-1にはスチバーガ錠 40mgについて、「医薬品医療機器法承認又は認証番号」は「なし」と記載されています。しかし、翻訳剤はPMDA承認済みであり、承認番号 22500AMX00886000 となっています。今回用いられる薬剤は承認済みのスチバーガとは異なる薬剤ということでしょうか。

【回答】

本試験で用いるスチバーガ錠はBayer AG(本社)から無償で提供される治験薬で本邦では薬事承認されておりませんので、認証番号はございませんが、有効成分は本邦で承認されているスチバーガ錠 40mgと同一です。

2. 先進医療実施届出書には「特に、本試験に含まれるレゴラフェニブやビノレルビン(維持療法)は、既存治療に対する上乘せ効果が期待されており、有効性が示されれば、希少がんである小児肉腫に対する公知申請、条件付き承認制度、もしくは適応追加を通じた保険収載が強く望まれる。」と記載があり、ロードマップでもこの記載と矛盾しない内容が記載されていますが、本先進医療で使用される医薬品の適応拡大について、ドラッグロスやラグを回避する観点から、現時点での製造販売企業側の考えについても分かる範囲でご教示いただけますでしょうか。

【回答】

本試験の結果が得られるのは5年以上先となる見込みであることから、現時点で日本の支社と薬事承認に向けた具体的な方策について合意に至っておりません。しかし、本試験の結果、本併用療法が期待通りの有効性を示した場合は、未承認薬・適応外薬等検討会議へ要望書を提出した上での公知申請など、適切な方法で薬事承認を目指す方針であることは日本支社に相談し、了承を得られています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

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

2026年1月24日

所属・氏名:国立がん研究センター中央病院 岩田 慎太郎

1.

ICF_試験参加_16歳以上

ICFの7

「分析には腫瘍検体の遺伝子構成を調べることが含まれますが、私や担当医師に結果が定期的に通知されることはありません。」は「ないことも理解しました。」にご修正ください。

【回答】

ICF_試験参加_16歳以上、ICFの7を「分析には腫瘍検体の遺伝子構成を調べることが含まれますが、私や担当医師に結果が定期的に通知されることはないことも理解しました。」に変更します。

国際共同研究として実施しておりますので、患者さんに理解しにくい表現になっている箇所もございますが、同意取得時に口頭で丁寧に説明を加え、理解が得られるよう対応いたします。

ICFの8、9

「これには、QUARTETと呼ばれる欧州のデータベースへのスキャン画像のアップロードが含まれます。スキャンはデータベースにアップロードされる前に可能な限り匿名化されますが、氏名、生年月日や病院番号などあなたに関するいくつかの情報が含まれる場合があります。」

および

「スキャンはデータベースにアップロードされる前に可能な限り匿名化されますが、氏名、生年月日や病院番号など私に関するいくつかの情報が含まれる場合があります。」は括弧でくるなどして患者さんが混乱しないようご修正ください。

【回答】

ご指摘いただいた箇所に括弧を追記します。

その他のICFにおいても同様に患者さん向けの文言になっていないパートが混在しますので修正をお願いします。

【回答】

16 歳以上と親/法定後見人の方向けの ICF に日本から参加の場合に該当しない内容について、日本国内における補足説明を追加しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

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

2026年2月10日

所属・氏名:国立がん研究センター中央病院 岩田 慎太郎

同意文書について

順不同になります。特に断りが無い限り、基本16歳以上の方向けについてのコメントになります。

1. 国際共同研究として行われることは書かれていますが、日本での参加は、個人で行うのでしょうか。それとも、国立がん研究センター中央病院センターで治療を受けている患者さんだけが参加可能なのでしょうか。もし后者なら、「16歳以上の方向けの情報シート試験参加」の「日本国内における補足説明」13頁の冒頭に記載をしてください。

【回答】

本試験は国際共同研究として実施され、日本国内においては先進医療Bとして実施し、当院の他、京都大学医学部附属病院、九州大学病院に加え、今後10施設で実施予定です。日本におけるNational Coordinating Center(国内調整機関)は国立がん研究センター中央病院が担い、国内の試験実施体制の取りまとめおよび国際事務局との調整を行います。

なお、本試験は先進医療Bの実施医療機関で治療を受ける必要がありますが、国立がん研究センター中央病院で治療を受ける患者さんに限定されるものではなく、参加施設において治療を受ける患者さんや、参加施設以外の施設から紹介を受け参加施設で治療を受ける場合も対象となります。

日本の参加施設等については、「16歳以上の方向け情報シート 試験参加」の「日本国内における補足説明」(13頁)冒頭に追記します。

2. レゴラフェニブやビノレルビンは、英国ではどのような薬剤となっているのでしょうか。薬剤の有効性や安全性の国際的評価について、補足説明の13頁「先進医療について」に追記してください。

【回答】

レゴラフェニブおよびビノレルビンは、英国を含む欧州諸国において既承認薬であり、複数のがん種に対して臨床使用実績があります。本試験においては、これらの薬剤のユーイング肉腫に対する有効性および安全性を国際共同研究として評価するものであり、これまでに実施された臨床試験や使用経験に基づき、本試験の実施が妥当と判断されています。

これらの点について、「日本国内における補足説明」13~14頁「先進医療について」に追記します。

3. 日本の研究では、QOLの調査はしないのでしょうか。プロトコルには、副次評価項目として、QOLが記載されているのですが、その点についてご説明願います。

【回答】

本試験では、日本においても国際共同試験と同様に QOL(生活の質)の評価を実施します。研究計画書では、すべてのランダム化群において副次評価項目として QOL が設定されており、日本から登録された患者さんについても同様に質問票調査を行います。説明文書の試験共通の説明事項の「2.参加することに決めた場合、私はどうなるのですか？生活の質(QOL)」に QOL の評価を行うため質問票を用いて調査を行う旨の記載がありますが、日本国内における補足説明にもこの点について、説明文書中に明確に追記します。

4. B1・B2 と C に関して、ランダム試験だと理解しています。

- 1) B や C に進んだ時点で、ランダムに振り分けられるのでしょうか。参加人数が同じでなくても大丈夫なのでしょうか。
- 2) B1・B2 の説明文書(翻訳版)において、B1 が切除不可能な人、B2が切除可能な人に分けられて、その上で、どれだけの放射線を照射するのかをランダムに振り付けるというスキームですが、試験参加の段階で、全体像が分かるような説明を日本語版に付けてください。

【回答】

各ランダム化(B1、B2、C)は、該当する治療段階に到達し、適格基準を満たし各ランダム化に同意の上登録した時点で中央登録システムを用いて無作為に割り付けられます。本試験は、複数のランダム化を治療経過の異なる段階で実施する国際共同の大規模プラットフォーム型試験として設計されており、各ランダム化において事前に定められた目標症例数を確保したうえで、統計解析計画に基づき登録状況および群間バランスが管理されます。そのため、各群の割付人数は完全に同数である必要はありませんが、統計学的妥当性が担保されるよう調整されます。全体像が分かるような説明を説明文書中に加えしました。

5. それぞれの段階での参加人数について記載がないのですが、どのくらいを予定しているのでしょうか。説明文書に記載をしてください。

【回答】

試験全体としては、ランダム化 A は最低 300 人、ランダム化 B1 は最低 180 人、ランダム化 B2 は最低 230 人、ランダム化 C は最低 450 人です。

日本国内においては、ランダム化 A は 20 人、ランダム化 B は 30 人、ランダム化 C は 40 人の登録を予定しています。これらを説明文書に記載しました。

6. 22頁の「個人情報の取り扱いについて」ですが、情報を管理するのは、国立がん研究センター中央病院だという理解でいいのでしょうか。それは、必ず、CTCRU に提供するのでしょうか。提供する場合には、その情報は、25年間保管する(9頁)になるのでしょうか。また、EU の一般データ保護規制やデータ保護法の対象となれるような形で、日本でも管理されるというのでいいのでしょうか。なお、日本でのデータ保管の年数はどうなっているのでしょうか。一般データ保護規制に従うという理解でいいのでしょうか。

【回答】

患者さんの個人情報各参加医療機関において個人情報保護法に基づき管理されます。国外の試験調整機関(CRCTU)へは、個人を直接特定できない試験番号および臨床データのみが提供され、EU一般データ保護規則(GDPR)および関連法令に従って管理され25年間保管されます。日本国内の医療機関においても原資料は保存期間は、プロトコールに従いEU一般データ保管規則および関連法令に従い25年間保管します。

7. 補償について、別途記載があるので、日本の場合には、10頁が適用されないと理解しますが、補償についての25頁が、10頁の代わりにあるという理解でいいでしょうか。

【回答】

「7.補償について」は、バーミンガム大学により提供される補償について記載しています。10頁に記載のあるように、試験全体のデザインに関する過失に係る損害に対しては日本でも補償される場合がありますが、試験の実施に係る補償に関しては日本においても試験特有の健康被害について、臨床研究保険に加入し、本試験に参加したことに起因して、予測されなかった健康被害について自己負担分の治療費や入院手当などを補償します。この日本国内における補償内容は25頁に記載しています。

8. 7が一番特徴的ですが、読んでいて、どこに日本国内版が適用されるのかがわかりにくくなっています。もう少しわかりやすくする工夫をお願いします。それに関連して、それぞれの同意文書・アセント文書は、その都度渡される(最初からは渡されない)という理解でいいでしょうか。どちらにせよ、全体像を示して、ここでの文書はこれ、日本国内版は、これ、という風にわかりやすくする工夫をお願いします。

【回答】

説明文書は内容1章から7章までは国際共同試験の事務局で作成された文書の和訳であり、日本から参加の場合には一部該当しない内容がありますが、英国特有のNHS等の記載以外は概ね該当する内容です。国際事務局からひな形文書として提供されており、7章までに日本独自の変更を加えることにより、今後の改訂等に適切に対応できないリスクが高いことから、日本独自の制度や記載不十分と考えられる内容は8章以降に日本国内における補足説明として詳しく記載しています。この構成については説明文書の1頁冒頭に記載しています。

本試験では、試験登録時に試験参加について全体的な説明を行い、同意を取得し、ランダム化については再度、それぞれのランダム化についての説明文書で説明を行い、同意を取得します。4の回答でも記載した通り、試験参加に関する全体的な説明に各ランダム化の概要は追記いたしました。今後、参加施設の説明会でも本試験の計画や説明文書の詳しく説明し、参加する医師が適切に説明し、患者さんが十分に理解した上でそれぞれのランダム化に参加できるように配慮します。

9. 「8歳から12歳の患者さん向け情報シート維持化学療法の課題」の5頁の日本人の皆さんへの説明の2行目、お行われている ⇒ 行われている に修正ください。

【回答】

修正します。

10. アセント文書の英語版が they になっているのだと思いますが、2頁の6行目は、「彼ら」と訳するのは男性だけと誤解される可能性があるので、「倫理委審査委員会の人たちは」など、工夫をしてください。

【回答】

該当部分を修正します。

11. アセント文書に、「日本人の皆さんへの説明」とありますが、16歳以上の文書における「日本国内での実施」と齟齬があります。プロトコルでは、日本人以外の参加が除外されていないので、「日本国内で試験に参加する皆さんへの説明」などと、整合性を持たせてください。また、日本国内で試験に参加したいが、英語しかわからない人には、日本国内版の英語バージョンを作る予定はあるのでしょうか。

【回答】

研究計画書上、国籍による制限は設けられていませんが、日本国内での運用として、先進医療Bでの実施等、日本特有の内容を責任医師・分担医師が説明可能・対象者が理解可能であることを担保するため、日本語での説明・同意取得が可能な方を登録対象とします。現時点では、日本国内版説明文書の英語版作成予定はありません。アセント文書の記載を「日本の皆さんへの説明」に変更します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

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

2026年2月10日

所属・氏名:国立がん研究センター中央病院 岩田 慎太郎

1. 主要評価項目である EFS に対する主解析のより具体的な方法および結果に対する判断基準をご説明ください。

プロトコル内では詳細は解析計画書(SAP)に記載となっているのですが、少なくとも主解析に関する部分に関してはプロトコル内への記載があった方が望ましいと考えます。また、SAP があればこちらでもご提出ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。Primary endpoint である EFS の主解析の方法および判断基準はプロトコルの下記に該当いたします。SAP は現時点で準備がないため提出できませんが、下記の記載で最低限の判断規準は記載されていると考えております。

解析法「22.3.1 無イベント生存期間(EFS)」の抜粋。なお、信頼区間は信用区間の誤訳であったため、下線部を修正した。

ランダム化された全ての試験の問いに対する主要評価項目は EFS であり、従って、全体を通して同じ方法が適用される。 Kaplan-Meier 法による EFS の中央値および 2 年あるいは 3 年 EFS 要約統計は、信頼区間とともに報告される。 Kaplan-Meier 曲線では視覚的に表現するために提示される。さらに、治療効果に関連するハザード比(HR)を決定するために、層別化因子を含む既知の予後因子を調整した適切な多変量モデリングアプローチ(Cox モデルなど)を実施する。

事後確率分布は、無情報事前分布(non-informative prior)下におけるベイズ法を用いて、一方の治療群が他方の治療群より優れている確率を推論するために、生存モデルからの補正ハザード比(adjusted HR)と 95%信用区間(CrI)に付随して作成される。したがって、 $\Pr(\text{真の HR} < 1 \mid \text{データ})$ は、各ランダム化された試験において使われる。二次解析は、層別化ログランク検定(Stratified log-rank test)を用いて報告される。

判断規準「22.7.1 Randomisation A – 導入化学療法のランダム化(VDC/IE+レゴラフェニブ vs VDC/IE)」の抜粋。下線部が判断規準に相当。

外部第 1b 相試験で標準化学療法(VDC/IE)と併用する TKI レゴラフェニブの推奨用量が確定した時点で、Randomisation A(割付比 1:1)を開始する。EE2012 の登録データに基づき、300 例の転移性患者(全登録患者の 26%と EE2012 に当初登録されなかった「その他の転移」を有する患者)が Randomisation A に入ると予測される。VDC/IE + レゴラフェニブ群で VDC/IE 群に比べて、2 年 EFS が 10%改善した場合、ハザード比(HR)は 0.74 となる。

患者は 5 年間募集され、最低 2 年間の追跡期間がある。統計解析ソフト Stata のコマンド “artpep”(バージョン 1.0.4)を用いて年間事象発生率をモデル化すると、最初の 2、3 年間は施設がオープンすることを考慮して時期をずらして募集することを考慮すると、これらの患者のうち約 162 人に EFS に関する事象が発生すると予測される。

理論的に観察された HR(observed HR)と無情報正規事前分布を基にした治療効果における対数 HR(log HR)の事後確率分布は、下表に示す 2 つのシナリオ例を用いて統計学的解析計画案に取り込まれる。例えば、試験終了時に観察された HR が 0.74(これは EFS の 10%改善に相当する)であれば、併用療法が有効である(真の HR が 1 未満である)確率は 97%であり、EFS が 2%悪化する確率は 1%に過ぎない。しかし、効果の大きさがそれほど顕著でない場合、例えば HR が 0.87(EFS の 5%改善に相当)であれば、VDC/IE 導入化学療法にレゴラフェニブを追加することで EFS が改善する確率は 82%となる。

| EFS 改善率 (%) | 観察された HR | Pr (HR<0.74) | Pr (HR<0.87) | Pr (HR<1.00) | Pr (HR>1.15) |
|-------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 10 | 0.74 | 50% | 85% | 97% | <0.1% |
| 5 | 0.87 | 15% | 50% | 82% | 3.0% |

この疾患の希少性のため、試験終了時の判断基準として Pr(真の HR<1.0|データ)>90%という法則を採用することが適切であると考えられる(頻度流の設定における片側 p 値 0.05 に相当する) [153]。したがって、レゴラフェニブと VDC/IE が VDC/IE 単独よりも EFS を改善する治療法であることを示すには、EFS の 7%改善に相当する HR≤0.82 が観察される必要がある。

判断規準: 22.7.4 「Randomisation C –維持化学療法のランダム化(ビノレルビン+シクロフォスファミド vs 維持療法無し)」。下線部が判断規準に相当。

450 人(全募集患者の 50%)が維持療法あり群と維持療法なし群に 1 対 1 で無作為に割り付けられると予測される。この数字は、EpSSG RMS 2005 試験で実証された患者の 20%の脱落、および強化治療が完了する前、つまり維持療法ランダム化の時点までに既に事象が生じている登録患者の脱落を考慮したものである。EE2012 試験で強化療法を完了した VDC/IE 患者の 3 年 EFS は 68%であった。同様に、強化療法終了後に維持療法を受けることができる期間である強化療法後 8 週間以上事象がなかった患者の EFS は 72%であった。したがって、維持療法の対象となる患者の 3 年 EFS はこれらの中間であると仮定すると、ベースライン対照患者の 3 年 EFS は 70%と推定される。維持療法群で EFS が 10%改善(70%から 80%に改善)した場合、HR は 0.63 となる。

患者登録期間は 7 年間であり、最低 3 年間の追跡調査が行われる。前の質問で説明したのと同じ方法を採用し、統計ソフト Stata のコマンド “artpep”を使用して、登録時差を考慮した事象発生率を予測した。EE2012 で観察された EFS 関連事象発生率に基づき、約 138 人の患者が EFS 関連事象を経験すると予測される。

下表は、138 件の EFS 事象に対して理論的に観察された 3 つのハザード比の事後分布の説明である。これらの事後分布は、無情報正規事前分布を用いた試験データの組み合わせから得られたものである。

| EFS 改善率(%) | 観測された HR | Pr(HR<0.63) | Pr(HR<0.81) | Pr(HR<1.00) | Pr(HR>1.21) |
|------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 10 | 0.63 | 50% | 93% | 100% | 0% |
| 5 | 0.81 | 6% | 50% | 90% | 1% |
| 0 | 1.00 | 0% | 9% | 50% | 11% |

同様の基準が Randomization C においても用いられている。事後確率が $\text{Pr}(\text{真の HR} < 1.0 | \text{data}) < 90\%$ であり、 $\text{HR} \leq 0.8$ に相当し、EFS が少なくとも 6%改善する場合、2レジメン間の生存に真の差があることを示す十分なエビデンスとなり、維持療法が維持療法なしよりも優れているといえる。

提案されたサンプルサイズ計算のそれぞれについて、動作特性を評価するためのシミュレーションが統計学的解析計画案内に示される。

主な補助研究に対する全てのサンプルサイズの計算は、統計学的解析計画案の中で詳細かつ更新される。Euro Ewing 2012 試験で現在進行中のトランスレーショナルな研究結果は、これらの計算に使用される。

以上

評価者 構成員：松山 裕 先生

| 先進技術としての適格性 | |
|---------------------------|--|
| 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 |
| 社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等) | <input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での 普及性 | A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効 率 性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収 載の必要性 | <input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; margin: 10px 0;"></div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総 評 | 総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：本試験は、初発ユーイング肉腫の成績向上のための包括的な国際臨床研究プログラムであり、4つの主要な目的を持つ第III相試験で、治療過程の複数の時点で4つ(A,B1,B2,C)のランダム化を行う(Sequential randomization)。現時点では、当該試験治療(レゴラフェニブ併用、ビノレルビン+シクロホスファミド維持療法)は、国内外ともに標準治療としては確立しておらず、普及していない。ただし、レゴラフェニブは成人領域では広く使用されており、小児でも単剤・併用療法の試験の使用の実績が欧米を中心に増えている。一方、ビノレルビン+シクロホスファミドを用いた維持療法は、ユーイング肉腫に限らず、横紋筋肉腫等で導入例があり、国内でも使用実績がある。試験成績によるが、本試験から初発ユーイング肉腫に対する国際的新規標準治療の確立が期待される。 |

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

内容：

（先進性）

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。

（概要）

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。

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

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。

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。

（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、ピ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）。

概要図: 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 (INTER-EWING-1)

<4つのRandomization arm含むを国際共同第III相試験>

対象: 2歳以上の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

登録症例数: 900名 (日本国内予定登録数90例)

登録期間: 約7年間

追跡期間: 3年間

各ランダム化における主要評価項目: 無イベント生存期間 (Event Free Survival: EFS)

- **Randomization A**

転移例に対する**VDC-IE療法へのレゴラフェニブの追加**
(n=150, 登録期間 令和9年3月まで)

- **Randomization B-1**

切除不能例に対する**根治的放射線治療の線量増加**
(n=180, 登録期間 6-7年)

- **Randomization B-2**

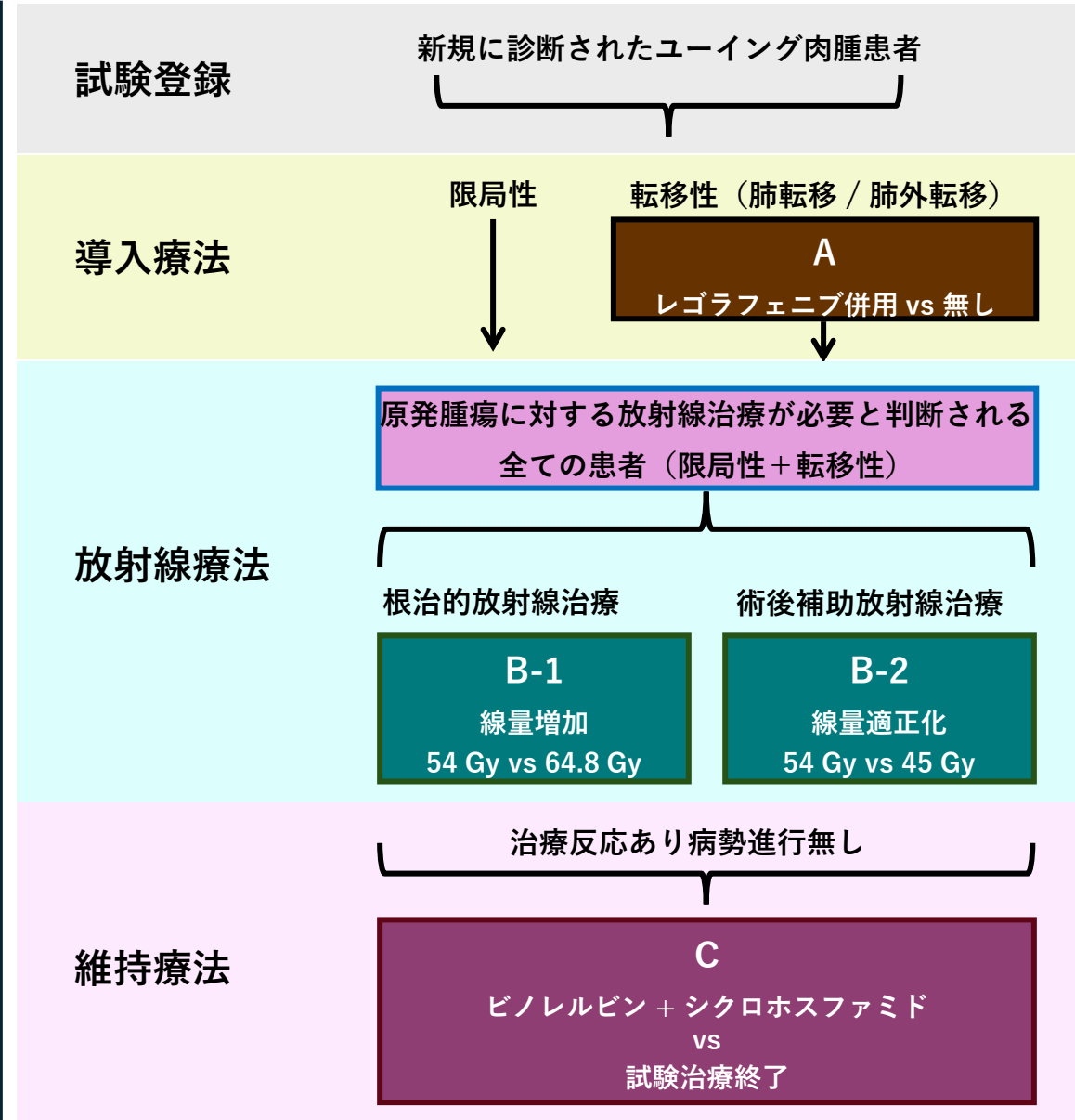
切除例に対する**術後補助放射線治療の線量適正化**
(n=230, 登録期間 6-7年)

- **Randomization C**

地固め療法終了後の**VNR/CY維持療法の追加**
(n=450, 登録期間 6-7年)

※
B-1、B-2は
保険適用内

18



薬事承認申請までのロードマップ

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

適応症: 初発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

臨床研究(海外で実施)

試験名: REGO-INTER-EWING-1

試験デザイン: VDC-IE療法との併用におけるレゴラフェニブのRP2Dを決定する第II相試験

期間: 2023年1月～2025年1月

被験者数: 24名

結果の概要: 本試験では、レゴラフェニブを標準化学療法(VDC/IE)に併用した新規発症多発転移型Ewing肉腫患者において、82 mg/m²/日が最大耐用量として確認され、許容可能な安全性が示された。本併用療法の有効性は、Inter-Ewing-1試験にて検証予定。また、海外では、レゴラフェニブ単剤の肉腫に対する有効性を評価する第II相試験が2試験実施され、ユーイング肉腫に対して一定の抗腫瘍効果が示された。

国内ではレゴラフェニブ+VDC-IE療法の併用療法の臨床試験は実施されていない。

試験名: RMS2005試験

試験デザイン: 初発横紋筋肉腫に対するリスク層別化に基づく治療最適化のための国際多施設共同臨床試験

期間: 2005年10月～2016年12月

被験者数: 1733名(うち維持療法ランダム化登録数は371名)

結果の概要: 本試験において、VNR/CY併用維持療法の有効性を評価する第III相ランダム化試験が行われ、小児を含む182名の転移のない横紋筋肉腫患者を対象にVNR/CY維持療法を実施有効性と安全性が示され、横紋筋肉腫に対する標準治療として確立された。

国内ではVNR/CY療法の臨床試験は実施されていない。

先進医療

試験名: 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(INTER-EWING-1)

試験デザイン: 国際共同 無作為化 第III相試験(4つのランダム化を組み込み)

期間: 2026年2月開始予定～2037年12月31日(欧州では、2021年12月開始)

【Randomisation A】

対象: 転移性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

内容: VDC/IE + レゴラフェニブ vs VDC/IE※1

海外登録数: 150例

国内登録予定数: 20例

主要評価項目: 無イベント生存期間(EFS)

副次評価項目: 全生存期間(OS)、毒性、QoL、組織学的効果判定(手術を行った場合)

【Randomisation C】

対象: 強化療法後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

内容: 維持療法(VNR + CY)追加 vs 非追加 ※2

海外登録数: 450例

国内登録予定数: 40例

主要評価項目: EFS

副次評価項目: OS、毒性、QoL

初発ユーイング肉腫に対する国際的新規標準治療として確立

本先進医療のデータを利活用し
公知申請などを検討

薬事承認申請

主な適格規準

1. 試験参加のおよびランダム化のための適格規準を満たしている
2. (Randomisation Aのみ) 転移性病変がある(肺もしくは胸膜のみの転移を含む)
3. (Randomisation Cのみ) VDC/IE/VC/VAI/BuMelベースのレジメンによる寛解導入/地固め化学療法を受けている
4. 患者または親・法定後見人からの書面によるインフォームド・コンセントを得ている

主な除外規準

1. (Randomisation Aのみ) 限局性腫瘍である
2. (Randomisation Cのみ) R2切除後(肉眼的腫瘍遺残)

予想される有害事象

好中球減少、貧血、血小板減少、下痢、発疹、発声障害、口内炎、悪心、粘膜炎 etc.

試験薬: レゴラフェニブおよびビノレルビン

本邦での現状

ガイドライン記載: (無) 進行中の臨床試験(無)

海外での現状

保険適用: 米国(無)、英国(無)、フランス(無)、ドイツ(無)、カナダ(無)、オーストラリア(無)、その他(無)

ガイドライン記載: (無)

進行中の臨床試験(有)

- INTER-EWING-1試験が既に欧州と豪で開始している

現在REGO-INTER-EWING-1試験が欧州で終了し、VDC-IE療法との併用におけるレゴラフェニブのRP2Dが決定。

※1. VDC/IE: ビンクリスチン+ドキシソルピジン+シクロホスファミド/イホマイド+エトポシド

※2. VNR + CY: ビノレルビン+エンドキサン

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ 京都大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院

3. 予定協力医療機関

- ・ 上記ほか、8つの医療機関と調整中

【別添 2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

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

効能・効果：

- ・新規に診断された転移性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患者において、標準的な化学療法である VDC/IE 療法にレゴラフェニブを追加することの有効性が期待される。
- ・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またはユーイング肉腫類似の円形細胞肉腫への維持療法としてビノレルビンおよびシクロホスファミドを追加することで予後の改善が期待される。

【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準

試験参加のための適格基準（全ての患者において初回登録時に必須）

1. 組織学的および遺伝学的に確認された骨・軟部組織発生のユーイング肉腫、または EWSR1-F11 遺伝子再構成が陰性で“Ewing-like tumors”と診断される円形細胞肉腫
2. 年齢が2歳以上
3. 患者または親・法定後見人からの書面によるインフォームド・コンセントを得ている

除外基準

1. 悪性腫瘍の既往

【Randomisation A】 導入化学療法のランダム化（VDC/IE+レゴラフェニブ vs VDC/IE）

適格規準

1. 試験参加のための適格基準を満たし、同意を得た患者である
2. 転移性病変がある（肺もしくは胸膜のみの転移を含む）
3. 妊娠する可能性のある女性、または妊娠させる可能性のある男性の場合には、治療中および最後の試験治療後 12 ヶ月間（女性）、または最後の試験治療後 6 ヶ月間（男性）の避妊に同意する
4. 患者または親・法定後見人からの書面によるインフォームド・コンセントを得ている

除外規準

1. 限局性腫瘍である
2. 妊娠中または授乳中の女性

放射線治療に関する Randomisation - すべての放射線治療に関するランダム化（B1 および B2）※

適格基準

1. 試験参加のための適格基準を満たし、同意を得た患者である
2. VDC/IE/VC/VAI/Bu-Me1 ベースのレジメンによる寛解導入/地固め化学療法を受けている
3. 放射線治療の実施が医学的に適切であると評価される
4. 妊娠可能な女性患者においては、妊娠検査が陰性であることを証明する書類が必要である
5. 妊娠する可能性のある女性、または妊娠させる可能性のある男性の場合には、治療中および最後の試験治療後 12 ヶ月間（女性）、または最後の試験治療後 6 ヶ月間（男性）の避妊に同意する
6. 患者または親・法定後見人からの書面によるインフォームド・コンセントを得ている

除外基準

1. 同一部位への放射線治療歴
2. 妊娠中または授乳中の女性
3. 過去10週間以内のBuMe1によるHDT

※ 放射線治療については、本邦で標準治療として実施されており、保険診療内で実施可能である。

【Randomisation B1】根治的放射線治療の線量探索のランダム化

適格基準

1. 各施設の集学的治療チーム (INTER-EWING-1 Quartet RTQA ガイドラインの根治的放射線治療を考慮すべき因子に関するガイダンスを参照) による検討の結果、唯一の局所療法として原発部位に根治的放射線治療を必要とすると判断されている
2. 原発巣のR2切除 (肉眼的な腫瘍遺残) 後の状態で、根治的放射線治療を必要とする

除外基準

1. R1またはR0切除後
2. Buを含むHDTを受けたことがある患者で、リスク臓器の特定の線量制約が満たされない (詳細はINTER-EWING-1 Quartet RTQAガイドラインを参照のこと)

【Randomisation B2】術後放射線治療の線量探索のランダム化

適格基準

1. 各施設の集学的治療チーム (INTER-EWING-1 Quartet RTQA ガイドラインの根治的放射線治療を考慮すべき因子に関するガイダンスを参照) による検討の結果、術後放射線治療を必要とすると判断されている

除外基準

1. R2切除後 (肉眼的腫瘍遺残)
2. 四肢原発で、広範切除 (R0かつ化学療法前の腫瘍範囲が完全に切除されている) が達成されており、かつ組織学的効果判定が良好 (viable cellが10%未満) で腫瘍体積が小さい (診断時200mL未満) ような場合

【Randomisation C】地固め療法終了後の維持化学療法 (ビンレルビン+シクロホスファミド vs なし)

適格基準

1. 試験参加のための適格基準を満たし、同意を得た患者である
2. VDC/IE/VC/VAI/BuMe1ベースのレジメンによる寛解導入/地固め化学療法を受けている
3. 導入療法が奏効し、進行していない。
4. 医学的に維持化学療法を受けるのに適している
5. ビンクリスチンによる重度の神経障害 (ビンクリスチン治療の中止が必要) がない
6. 適切な肝機能 (ビリルビンが基準値上限の3倍未満、ALTまたはASTが基準値上限の5倍未満)
7. 妊娠可能な女性患者では、妊娠検査が陰性であることが証明されている

8. 妊娠する可能性のある女性、または妊娠させる可能性のある男性の場合には、治療中および最後の試験治療後12ヵ月間（女性）、または最後の試験治療後6ヵ月間（男性）の避妊に同意する
9. 患患者または親・法定後見人からの書面によるインフォームド・コンセントを得ている
除外基準
 1. R2切除後（肉眼的腫瘍遺残）
 2. 四肢原発で、広範切除（R0かつ化学療法前の腫瘍範囲が完全に切除されている）が達成されており、かつ組織学的効果判定が良好（viable cellが10%未満）で腫瘍体積が小さい（診断時200mL未満）

選定方法

対象患者が本試験の試験参加のための適格基準をすべて満たし、除外基準に該当しないことを各試験実施施設において確認したうえで、患者本人または親・法定代理人に対して試験の目的、方法、予想される効果およびリスク等を十分に説明し、文書による同意を取得する。同意取得後、各施設は適格性チェックリストを作成し、国立がん研究センター（NCC）による確認を経て、英国コーディネイトセンター（CRCTU）が当該施設を試験参加施設として有効化した時点で、オンラインデータ入力システム（eRDC）を用いて試験登録（Study Entry）を行う。試験登録時に患者には固有の試験番号（TNO）が付与され、以降のすべてのRandomisationにおいて同一番号を用いる。各Randomisationは、プロトコールに定められたタイミング（導入療法終了後、局所療法終了後、維持療法開始時など）で参加するRandomisationの適格基準をすべて満たし、除外基準に該当しないことを確認した上で実施され、1:1の比率で治療群が自動割付される。すべての登録および割付結果はeRDC上で確認・印刷し、ISF（Investigator's site file）およびカルテに保存する。なお、各Randomisationは独立しており、前段階のRandomisationへの参加は後続Randomisationへの参加要件とはならない。

【別添 4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

各ランダム化における主要評価項目：無イベント生存期間（Event Free Survival：EFS）

また、各ランダム化におけるその他の評価項目は下記のとおりである。

| Randomisation | 評価項目 |
|------------------------------|---|
| Randomisation A: 寛解導入化学療法 | 全生存期間（OS）、毒性、QoL、組織学的効果判定 （手術を行った場合） |
| Randomisation B1: 放射線治療 | 無局所進行生存期間（LFFS）、OS、毒性、局所制御 達成割合、放射線治療後の急性毒性、晩期毒性、QoL |
| Randomisation B2: 放射線治療 | LFFS、OS、毒性、局所制御達成割合、放射線治療後 の急性毒性、晩期毒性、QoL |
| Randomisation C: 維持療法 | OS、毒性、QoL |

本試験では、各ランダム化において、安全性と治療効果の評価を目的とした検査を、研究計画書に沿って段階的に実施する。治療開始前（スクリーニング期間・登録前 28 日以内）には、適格性および病勢の確認を目的として診察、血液・尿検査、生化学検査（肝酵素・クレアチニンを含む）、妊娠検査、心機能評価、胸部 X 線または CT、原発病変の MRI（推奨）、FDG-PET-CT、必要に応じて骨髄穿刺を行う。治療中は、各化学療法サイクル開始前に血算および生化学検査を実施し、診察を通じて副作用や治療継続可否を評価する。画像評価は、導入化学療法および強化療法の期間においてサイクル 3 終了後およびサイクル 7~9 のいずれか終了後に施行し、局所療法前後の病勢評価にも用いる。FDG-PET-CT は転移例ではサイクル 3 およびサイクル 9 後の実施を推奨する。治療終了時には診察、血液・生化学検査、画像評価（原発巣 MRI、胸部 CT など）を行い、以後はフォローアップとして初回 3 年間は 3 か月ごとに、その後は間隔を延長して定期的に再発および晩期有害事象の確認を継続する

【別添5】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 公表日より 2037 年 12 月 31 日

予定症例数：合計 90 例（日本国内）

各ランダム化で想定している患者数は以下通り（ランダム化には重複して登録が可能）

ランダム化 A：20 例

ランダム化 B：30 例

ランダム化 C：40 例

既の実績のある症例数：2 例（ビノレルビン+シクロホスファミド）

レゴラフェニブについては事例なし。

① 有効性が認められた事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|-------------------|--------|------------------------|-------------|---|
| 整理番号 1 | 小児軟部肉腫 | (自) 2023 年 8 月 1 日 | 寛解 | 維持療法としてビノレルビン+シクロホスファミドを投与し、投与後再発なく経過。重篤な有害事象認めず。 |
| 年齢 7 歳 性別 男・女 | | (至) 2023 年 8 月 5 日 | | |
| 整理番号 2 | 小児軟部肉腫 | (自) 2023 年 11 月 1 日 | 寛解 維持後再発 | 維持療法としてビノレルビン+シクロホスファミド投与し、投与後 8 か月間再発なし。その後再発治療中。重篤な有害事象認めず。 |
| 年齢 15 歳 性別 男・女 | | (至) 2023 年 11 月 6 日 | | |
| 整理番号 3 | | (自) 年 月 日 | | |
| 年齢 歳 性別 男・女 | | (至) 年 月 日 | | |

他 例（病名ごとに記載すること）

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|----------------|----|--------------|----|------|
| 整理番号 1 | | (自) 年 月 日 | | |
| 年齢 歳 性別 男・女 | | (至) 年 月 日 | | |
| 整理番号 2 | | (自) 年 月 日 | | |
| 年齢 歳 性別 男・女 | | (至) 年 月 日 | | |
| 整理番号 3 | | (自) | | |

| | | | | |
|----------------|--|-----------------------|--|--|
| 年齢 歳 性別 男・女 | | 年 月 日 (至) 年 月 日 | | |
|----------------|--|-----------------------|--|--|

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

日本国内の予定登録数：90 例（※）

研究開始日（予定）：2026 年 1 月 1 日

予定登録期間：7 年（2026 年 1 月 1 日から 2032 年 12 月 31 日）

観察期間：最終ランダム化時点から最低 3 年間もしくは死亡まで（2033 年 1 月 1 日から 2035 年 12 月 31 日まで）

解析期間：2 年間（2036 年 1 月 1 日から 2037 年 12 月 31 日まで）

総研究期間：11 年間（2026 年 1 月 1 日から 2037 年 12 月 31 日まで）

※：国際共同試験全体の進捗状況により日本国内の予定登録数を大幅に増やす場合は研究計画変更の手続きを事前に行う。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

Randomisation A レゴラフェニブ併用多剤化学療法 (VDC/IE療法+レゴラフェニブ vs VDC/IE療法) ※

標準治療である VDC/IE療法は、VDC（ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド）とIE（イホマイド、エトポシド）の交互のサイクルを14日間隔でVDCとIEをそれぞれ7サイクル（計14サイクル）投与する。レゴラフェニブを追加する群は、VDC/IE単独療法にレゴラフェニブをVDC各サイクル開始5日目から計21日間、計7回投与する。

Randomisation B1 プロトコール治療（放射線治療）

放射線治療は導入化学療法9サイクル終了後に行われる。

患者は以下の群のいずれかに1：1で無作為に割り付けられる。

- ・ Arm A：原発部位（PTVp_Pre＝化学療法前の腫瘍体積）に対して54Gy/30回/6週間の放射線治療を行う。
- ・ Arm B：原発部位に64.8Gy/36回/6週間（PTVp_Preに54Gy、PTVp_Post（化学療法後の残存腫瘍）にさらに10.8Gy/6回を追加照射）を行う。

Randomisation B2 プロトコール治療（放射線治療）

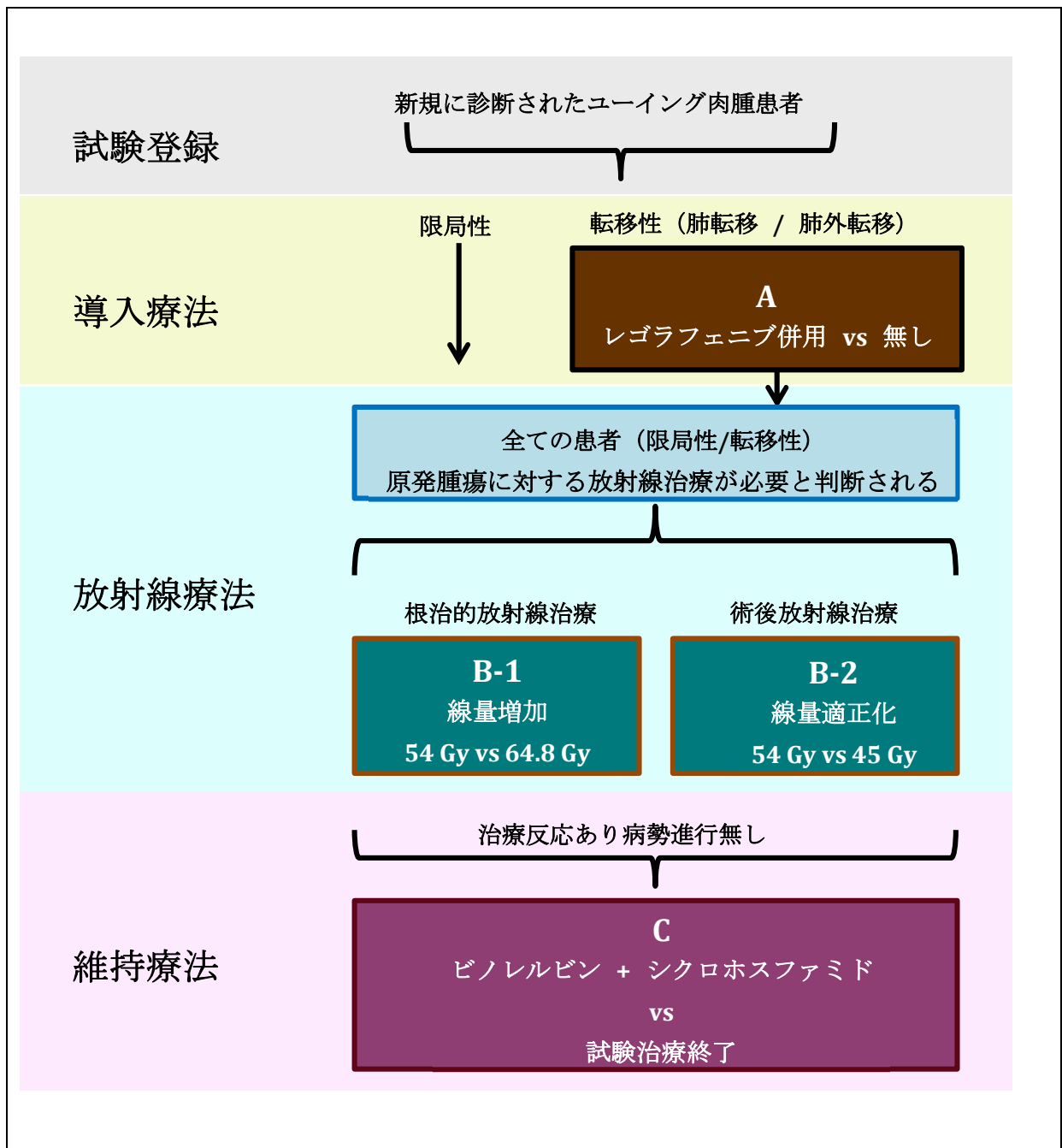
放射線治療は、手術後（導入化学療法の9サイクル目後となるように設定）、地固め化学療法と同時に実施する（12.1項参照）。HDTを受けた患者については、放射線治療はHDT後70日以内に開始する。

患者は以下の群のいずれかに1：1で無作為に割り付けられる。

- ・ Arm A：原発部位に対して、54 Gy/30 回/6 週間 の放射線治療を行う： PTVp_Pre（化学療法前の腫瘍体積）には45Gy/25回/5週間、PTVp_Post（化学療法後の残存腫瘍）にはさらに9Gy/5回/1週間の追加照射を行う。
- ・ Arm B：原発部位に対する放射線治療を、PTVp_Pre（化学療法前の腫瘍体積）に対して45Gy/25回/5週間で行う。

Randomisation C -地固め療法終了後の維持化学療法（ビノレルビン+シクロホスファミド vs 維持療法なし）

VNR-CY の各 28 日間サイクルは、1、8、15 日目にビノレルビン25mg/m² を静脈内投与し、28 日間毎日シクロホスファミド25mg/m² を経口投与する。1サイクルを28日として6サイクル（24週）まで投与する。各サイクル間の休薬はない。



【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

| | |
|---|---|
| 先進医療名及び適応症：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 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> （「整形外科又はそれに準ずる診療科」、「小児科又はそれに準ずる診療科」、「放射線治療科又はそれに準ずる診療科」もしくは「内科又はそれに準ずる診療科」）・不要 |
| 資格 | <input checked="" type="checkbox"/> （小児血液・がん専門医、骨・軟部腫瘍医、がん治療認定医又は放射線治療専門医）・不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input checked="" type="checkbox"/> （5）年以上・不要 |
| 当該技術の経験年数 | 要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当該技術の経験症例数 注1) | <input checked="" type="checkbox"/> 実施者としてユーイング肉腫に対する治療（手術、化学療法、放射線療法を含む）（ 5）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要] |
| その他（上記以外の要件） | |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> （「整形外科又はそれに準ずる診療科」、「小児科又はそれに準ずる診療科」、「放射線治療科又はそれに準ずる診療科」もしくは「内科又はそれに準ずる診療科」）・不要 |
| 実施診療科の医師数 注2) | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：ユーイング肉腫に対する治療（手術、化学療法、放射線療法を含む）2年以上有する常勤医師2名以上 |
| 他診療科の医師数 注2) | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：ユーイング肉腫に対する治療（手術、化学療法、放射線療法を含む）2年以上有する常勤医師2名以上 |
| その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等） | <input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師、放射線技師）・不要 |
| 病床数 | <input checked="" type="checkbox"/> （ 100床以上、放射線治療のみを行う施設は不要）・不要 |
| 看護配置 | <input checked="" type="checkbox"/> （ 7対1看護以上、放射線治療のみを行う施設は不要）・不要 |
| 当直体制 | <input checked="" type="checkbox"/> （内科系または外科系医師1名以上、放射線治療のみを行う施設は不要）・不要 |
| 緊急手術の実施体制 | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 |
| 院内検査（24時間実施体制） | <input checked="" type="checkbox"/> ・不要 |

| | |
|-------------------------------------|---|
| 他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等) | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：本試験治療を行う上で、化学療法、手術、放射線治療を行う施設間の連携が必要 |
| 医療機器の保守管理体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 |
| 倫理委員会による審査体制 | 臨床研究法のため対応不要 |
| 医療安全管理委員会の設置 | <input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数 | 要 (症例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等) | |
| Ⅲ. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | 要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| その他 (上記以外の要件) | |

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。