

(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-181
	成分名 (一般名)	ソラフェニブトシル酸塩
	販売名	ネクサバール錠 200mg
	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。)	進行性/難治性デスモイド腫瘍
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<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 60 人</p> <p><推定方法></p> <p>デスモイド型線維腫症（デスモイド腫瘍）は、WHO 腫瘍分類では局所浸潤性は強いが遠隔転移をしない線維芽細胞増殖性の軟部腫瘍で良性と悪性の中間型に分類され、年間 100 万人あたり 2～4 人に発症する希少疾患である¹⁾。日本の総人口を 1 億 2 千万人と仮定すると 1 年間に約 360 人がデスモイド腫瘍と診断されると考えられる。</p> <p>また、デスモイド腫瘍は発生部位により腹腔内と腹腔外（腹壁、腹壁外）に分けられ、遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版によると、腹腔内デスモイド腫瘍が全体の 70% を占める¹⁾。腹腔外デスモイド腫瘍は、日本整形外科学会軟部腫瘍登録データによると、2006 年から 2012 年までの 7 年間で 530 例が登録されていることから（腹腔外発生デスモイド型線維腫症ガイドライン 2019 年版²⁾）、1 年間に腹腔外デスモイド腫瘍として約 75 例、デスモイド腫瘍全体として約 250 例が診断されていると推測される。</p> <p>よって、日本で診断される患者数に関する正確なデータは存在しないが、1 年間に約 300 人がデスモイド腫瘍と診断されると考えられる。</p> <p>更に、デスモイド腫瘍は経過観察により自然消退を認めることも多く、腫瘍が増大又は症状の増悪を認めた際に手術又は薬物治療を行うのが一般的である。「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-181）」によると、経過観察中、40% 程度の症例で腫瘍が増大し、更にそのうち薬物療法を必要とする症例は約半数と推定されていることから、本邦において薬物療法の対象となり得る進行性/難治性デスモイド腫瘍の患者は年間 60 人程度（$300 \times 0.40 \times 1/2 = 60$）と考える。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中</p> <p>（ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない</p> <p>（ <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 ）</p> <p>（特記事項等）</p>

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)

海外では、デスモイド腫瘍及び進行性線維腫症に対するソラフェニブの二重盲検、無作為化、プラセボ対照、第Ⅲ相試験³⁾が、米国がん研究グループによる医師主導治験として実施された。当該試験から得られたデータに基づく適応追加申請を検討するため、Bayer社は米国食品医薬品局（FDA）と複数回に渡る相談を実施した。Bayer社はFDAからの求めに応じ様々な解析結果を提出したが、最終的にFDAは当該追加解析によっても懸念が十分に解消されないとの見解を示し、当該意見を踏まえ、Bayer社は米国でデスモイド腫瘍に対する適応追加の承認申請を実施しないこととした（別紙を合わせて参照のこと）。

上記のことから、本邦においても当該試験データをもってソラフェニブのデスモイド腫瘍に対するベネフィット・リスクバランスを適正に評価することは難しく、現時点においてデスモイド腫瘍に対するソラフェニブの開発を進める根拠となる十分なエビデンスはない。更に、本邦における患者数は非常に限られていることから、進行性又は難治性のデスモイド腫瘍に対し、本邦で承認申請を目的とした検証的な臨床試験を実施・完了することは極めて困難である。

以上より、本邦で開発を進める予定はない。

「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）

デスマイド腫瘍は、局所浸潤性は強いものの遠隔転移を起こすことがないことから、WHO 分類では良性と悪性の「中間群」の軟部腫瘍に分類されている。また、デスマイド腫瘍の治療の中心は手術による切除であり、切除後の5年生存率は75～93%と比較的良好である⁴⁾。しかしながら、局所再発率は24～77%と高く⁴⁾、また、頭頸部領域に発生した場合、まれに重要臓器への浸潤や気管閉塞などを生じることで、致命的となることも報告されている。

以上のことから、当該疾患の重篤性については「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

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）

海外で実施された医師主導第III相比較試験³⁾においてソラフェニブのデスマイド腫瘍に対する有効性が示唆されたことから、国内外の治療ガイドラインにおいて、治療選択肢の一つとしてソラフェニブが記載されるに至っているものの、ソラフェニブのデスマイド腫瘍に対する効能・効果は、欧米等6カ国で承認されていない。各種ガイドラインにおいて推奨されている分子標的薬のうち、本邦において、パゾパニブのみが「悪性軟部腫瘍」としての効能・効果を有している。なお、近年、デスマイド腫瘍に対する効果が示唆されるγ-セクレターゼ阻害剤の開発が海外で進められており（ClinicalTrials.gov ID：NCT03785964 など）、今後、同剤の日本での開発も期待される。

上述のFDAとの議論も踏まえ、現時点において、他の薬剤と比較してデスマイド腫瘍に対するソラフェニブの有用性（ベネフィット・リスクバランス）が高いと結論付けるには至っていない。また、要望用法・用量は、既承認効能・効果における用法・用量とは異なり、また、デスマイド腫瘍に対して必ずしも全ての報告で1日1回400mgが開始用量として使用されていなかったことから、特定の用法・用量が広く用いられているとは判断できない。

更に、国内において、ソラフェニブのデスマイド腫瘍に対する使用実態を報告する論文（学会抄録は除く）は存在しなかった。

	よって、本剤の医療上の有用性については「エ 上記の基準に該当しない」に該当すると判断した。
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。)	<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		
	[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)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	医師主導海外第Ⅲ相試験結果をもとに承認申請を検討し米国 FDA との協議を行ったものの、米国 FDA からの見解を踏まえ申請を行わないこととした (「1. 要望内容に関連する事項」の「企業としての開発の意思」を参照)。
	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	
	豪国	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、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<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を下線）	
	米国	ガイドライン名	NCCN Guidelines (Soft Tissue Sarcoma, version 2.2023 - April 25, 2023) ⁵⁾
		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	最新版のガイドラインを参照した。 記載内容については、未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-181）から追加・補足なし。
	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-181）から追加・補足なし。
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-181）から追加・補足なし。
	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）	<p>Recommendations regarding systematic treatment in <u>desmoid tumors</u></p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ There is no established therapeutic standard for progressive desmoid tumors requiring systemic treatment. ・ The treatment decision must be discussed in an expert center, favoring the less toxic treatment (recommendation: grade B). <p>Options:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ The efficacy and safety profile (especially in the long term) of the methotrexate-vinblastine combination is well established (recommendation: grade B). ・ The use of a broad-spectrum tyrosine kinase inhibitor (pazopanib or <u>sorafenib</u>) is an option, but their tolerance may be difficult and their long-term toxicity is not well established (<u>recommendation: grade B</u>). ・ The use of NSAIDs can be considered for analgesic

			purposes (recommendation: grade B).
		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	N. Benech, et al. Digestive and Liver Disease 2022;54:737-746 ⁶⁾
		備考	フランスのガイドラインを追加。
	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-181)から追加・補足なし。
	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	

	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-181）から追加・補足なし。

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>

1) 検索式 (sorafenib AND desmoid) を用いて文献検索を行い、2023年10月10日時点で PubMed : 47件、EMBASE : 194件の文献を抽出した。このうち、デスモイド腫瘍に対してソラフェニブの投与が確認できた臨床研究は4件、総説は2件であった。以下に、「未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-181）」に記載のない臨床研究3件について追記する（総説2件については次項に記載）。

<海外における臨床試験等>

1) Garg V, et al. Efficacy and tolerability of sorafenib in desmoid-type fibromatosis: A need to review dose. Eur J Cancer. 2023;186:142-150⁷⁾

要約：本研究（ проспекティブな観察研究）では、18歳以上のインド人デスモイド腫瘍（DT）患者を対象にソラフェニブの有効性・安全性を検討した。主要評価項目は奏効率（RECIST v1.1）、副次評価項目は無増悪生存期間（PFS）、忍容性及び有害事象（CTCAE v5.0）であった。

104例が登録され、年齢中央値は32歳（範囲：18～81歳）、女性が66.35%であった。全体の奏効率は46.1%〔部分奏効（PR）：46.1%〕、安定（SD）：31.7%であった。奏効率は、腹部（27.2%）に比べて虫垂部位（51.7%）で高かった。1年時PFSは86.6%（79.6～92.7%）、2年時PFSは73.7%（62.4～82.8%）であった。解析時に70例（67.3%）においてソラフェニブ治療が継続されており、増悪（PD）による5例（4.8%）、忍容できない有害事象による11例（10.5%）、他の理由による18例（17.3%）が投与中止となった。主な治療関連有害事象は、手足皮膚反応（HFSR）（89.4%）、疲労（79.8%）、脱毛症（70.1%）、下痢（48.0%）であった。初回投与量400mg/日以上（48.0%）における投与中止は16%、減量は54%であったのに対し、初回投与量200mg/日の患者（51.9%）における投与中止は5.5%、減量は7.4%であった。なお、初回投与量別の有効性に顕著な差を認めなかった。

本研究結果から、DTに対するソラフェニブの有効性を認めたが、毒性には注意を要する。インド人患者の安全性プロファイルにおいて、HFSR及び脱毛症が顕著であった。初回投与量400mg/日の患者では、減量・中止の頻度が高いため、初回投与量は200mg/日が推奨される。

2) Nathenson MJ, et al. Systemic Chemotherapies Retain Antitumor Activity in Desmoid Tumors Independent of Specific Mutations in CTNNB1 or APC: A Multi-institutional Retrospective

Study. Clin Cancer Res. 2022;28(18):4092-4104⁸⁾

要約：デスモイド腫瘍患者における CTNNB1 又は APC 遺伝子変異と全身治療の効果の関連を検討した。米国 4 施設の肉腫センターにおいて、人口統計学的及び臨床病理学的特徴、治療計画、臨床的及び画像評価における治療効果に基づき、既治療のデスモイド腫瘍患者の多施設データベースを設立し、本研究の対象とした。CTNNB1 又は APC 遺伝子変異は既存の病理学検体から同定する、もしくは、サンガーシーケンス及び/又は次世代シーケンス (NGS) によって分析した。遺伝子変異評価可能患者を対象に、臨床的無増悪生存期間 (cPFS)、RECIST 1.1 に基づく PFS (rPFS)、次治療までの時間 (TTNT) 及び全生存期間 (OS) を検討した。

評価可能症例 (259 例) において 1 回以上の生存転帰について分析し、177 例で遺伝子変異を認めた。一次及び二次治療における cPFS、rPFS、TTNT は各遺伝子変異による有意な影響を受けなかったものの、APC 遺伝子変異については不良傾向を示した。治療法別の検討では、ドキソルビシンを含む療法、メソトレキセート/ビンカアルカロイド、及びソラフェニブによる治療は、手術、及びエストロゲン受容体遮断、イマチニブなどによる治療に比べて臨床転帰が良好であった。OS は APC 又は CTNNB1 陰性/その他の変異で有意に悪化した。

以上のことから、遺伝子変異のサブタイプは特定の全身療法に対する反応性に影響しないものの、APC 遺伝子変異及び四肢以外のデスモイド腫瘍は依然として予後不良の因子であり、これらの高リスクデスモイド腫瘍に対する全身療法の早期開始を前向きに評価すべきである。

3) Gounder MM, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res. 2011;17(12):4082-90⁹⁾

要約：本研究は、ソラフェニブ投与を受けたデスモイド腫瘍患者 (26 例) を対象とした。ソラフェニブは 400mg/日で経口投与し、毒性により用量調節した。

26 例中、ソラフェニブの一次治療は 11 例、二次治療以降は 15 例 (前治療中央値：2 レジメン) であった。23 例は画像上で PD が認められた時点でソラフェニブ治療を開始し、3 例は化学療法で SD であったが疼痛が発現したためソラフェニブ治療を開始した。16/22 例 (70%) で有意に症状が改善した。治療期間中央値 6 ヶ月 (範囲：2~29) 時点での最良治療効果 (RECIST v1.1) は、PR：6 例 (25%)、SD：17 例 (70%)、PD [死亡]：1 例であった。MRI 評価可能症例 (13 例) のうち 12 例 (92%) で T2 強調画像において 30%を超える信号低下を示した。画像評価でのベネフィットを認めた患者の 80%は腹腔外デスモイド腫瘍であった。

以上のことから、ソラフェニブのデスモイド腫瘍に対する有効性が示唆された。今後、ソラフェニブを他の活性薬剤と比較するプロスペクティブなランダム化臨床試験による検証が必要である。また、MRI の T2 信号の消失は、有効性評価における有用なサロゲートマーカーとなる可能性があるが、腫瘍病理学的検査による検証が必要である。

<日本における臨床試験等※>

1) 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) Tsukamoto S, et al. Clinical outcomes of medical treatments for progressive desmoid tumors following active surveillance: a systematic review. *Musculoskelet Surg.* 2023;107(1):7-18¹⁰⁾

要約：本研究（システマティックレビュー）では、デスモイド腫瘍（DT）における各治療法の有効性・安全性を評価した。DT に対する臨床試験（公表論文）を EMBASE、PubMed、CENTRAL database で検索した。

病勢コントロール率は、低用量化学療法（メトトレキサート+ビンブラスチン又はビノレルビン）：71～100%、イマチニブ：78～92%、ソラフェニブ：67～96%、パゾパニブ：84%、ニロチニブ：88%、anlotinib：86%、ドキシソルビシンを含む併用療法：89～100%、リポソーム化ドキシソルビシン：90～100%、ヒドロキシウレア：75%、経口ビノレルビン：64%であった。低用量化学療法、ソラフェニブ、パゾパニブ、ニロチニブ、anlotinib、リポソーム化ドキシソルビシンの毒性は同様の傾向を示した。ソラフェニブとパゾパニブはイマチニブよりも毒性が低かった。ドキシソルビシンを含む併用療法が最も毒性が高く、ヒドロキシウレアと経口ビノレルビンが最も毒性が低かった。

進行 DT において、毒性の低い治療薬から高い治療薬に変更する段階的な治療法が推奨される。ソラフェニブとパゾパニブは毒性が低い、長期投与による毒性発現の可能性を有する。一方、低用量化学療法は毒性が高いが、長期投与での毒性が低い。

以上から、若年患者には長期投与による毒性が低い低用量化学療法が推奨され、高齢患者には投与初期の毒性が低いソラフェニブ及びパゾパニブが推奨される。

2) Koike H, et al. Is tumour location a prognostic factor for pharmacological treatment in patients with desmoid-type fibromatosis? a systematic review. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(9):1032-1036¹¹⁾

要約：本研究（システマティックレビュー）の対象（報告）は、1990年1月から2017年8月において PubMed、医中誌で検索し、独立した4人の reviewer により評価・抽出した。Reviewer は、GRADE システムに従って各レポートを評価した。エビデンスの質に基づいて、臨床ガイドライン委員会は臨床上の疑問に対する推奨を作成した。合計128報告を抽出し、最終評価として5報告を選択した。

これらの報告で検討された薬剤は、トレミフェン、ソラフェニブ、メトトレキサート+ビンブラスチン、メロキシカムであった。5報告にはランダム化比較試験はなく、2つのプロスペクティブな case series と3つのレトロスペクティブな case series であった。メロキシカム、又はメトトレキサート+ビンブラスチンを使用した場合、四肢で一定の治療効果が得られた。一方、トレミフェンの有効性は四肢以外でわずかに高かった。しかし、いずれの報告もエビデンスレベルが低いと判断された。

低いエビデンスレベルを考慮し、デスモイド腫瘍における薬剤の部位特異的な治療効

果は確認できないと結論した。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-181）に記載された教科書等の情報を更新した。

<海外における教科書等>

1) 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-181）から追加・補足なし。

<日本における教科書等>

1) 国内の代表的な臨床腫瘍学の教科書（「新臨床腫瘍学 改訂第6版」）には、デスマイド腫瘍及び同疾患への薬物療法については言及されていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（要望番号 IV-181）に記載のないガイドライン等について追記した。

<海外におけるガイドライン等>

1) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Ann Oncol 2021;32:1348-1365)¹²⁾ : 全身治療の選択肢の一つとして、ソラフェニブ [II, B] が記載されている。

2) Desmoid tumors located in the abdomen or associated with adenomatous polyposis: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR) (Dig Liver Dis 2022;54:737-746)⁶⁾ : 全身治療の選択肢の一つとして、ソラフェニブ (recommendation: grade B) が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本整形外科学会、軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 改訂第3版（2020年7月）：ソラフェニブに関する記載はない。

2) 日本整形外科学会・日本病理学会、悪性軟部腫瘍取扱い規約第4版（2023年3月）：ソラフェニブに関する記載はない。

(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) 弊社のデータベース（Argus）を用いて国内症例の有無を確認したところ、デスマイド腫瘍に対してソラフェニブが適応外使用された症例が1例報告されているのみであった。なお、有害事象は報告されていない。

(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) 海外で実施された医師主導第Ⅲ相試験の結果³⁾を受けて、ソラフェニブはデスマイド腫瘍に対する治療薬の一つとして、NCCN ガイドライン⁵⁾では「カテゴリー1」に、ESMO等のガイドライン¹²⁾では「カテゴリーII、B」に、また、本邦でのガイドライン²⁾では「エビデンスの強さ：C」に分類されており、推奨度合いはまちまちである。

また、既存の治療薬を対照とした比較試験は実施されておらず、更に現時点においてデスマイド腫瘍に対するソラフェニブの有効性及び安全性を示すエビデンスは少ないことから、本試験結果をもってソラフェニブの効能・効果に進行性/難治性デスマイド腫瘍を追加することの妥当性は乏しいと考える。

<要望用法・用量について>

1) 本邦におけるソラフェニブの既承認適応症(「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、「切除不能な肝細胞癌」及び「根治切除不能な甲状腺癌」)における承認用法・用量は「通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」であり、海外ガイドラインでの記載根拠となっている医師主導第Ⅲ相試験におけるデスマイド腫瘍に対する用法・用量(1回400mgを1日1回投与)とは異なる。また、安全性の観点から1回200mgを初回投与量として推奨する報告⁷⁾もあった。

よって、デスマイド腫瘍に対して特定の用法・用量が広く用いられているとは言えず、要望されたソラフェニブの用法・用量の妥当性は乏しいと考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 上述のとおり、海外ガイドラインにおいてデスマイド腫瘍に対する治療選択肢の一つとしてソラフェニブが記載されているものの、他の悪性軟部腫瘍(デスマイド腫瘍としての効能・効果を有する薬剤はない)を効能・効果を有する既存薬との直接比較による検討は行われておらず、十分なエビデンスに基づく標準治療になっているとは言えない。

したがって、ソラフェニブの本要望効能・効果及び用法・用量の日本における臨床的有用性については不十分であると考ええる。

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、進行性又は難治性のデスマイド腫瘍に対し、ソラフェニブの有効性及び安全性を検証する試験の実施は困難である。

5. 備考

特になし

6. 参考文献一覧

- 1) 「企業-1」 石戸保典ら、日外科系連会誌 2019:44(2):269-274
- 2) 「企業-2」 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン 2019年版 (<https://www.joa.or.jp/public/bone/pdf/desmoid.pdf>)
- 3) 「要望-1」 Gounder MM et al. N Engl J Med. 2018:379(25):2417-2428
- 4) 「企業-3」 吉田進ら、日臨外会誌 2014:75(10):2716-2721
- 5) 「企業-4」 NCCN, NCCN Guidelines, Soft Tissue Sarcoma, version 2.2023 - April 25, 2023 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)
- 6) 「企業-5」 Benech N, et al. Dig Liver Dis 2022:54:737-746
- 7) 「企業-6」 Garg V, et al. Eur J Cancer. 2023:186:142-150
- 8) 「企業-7」 Nathenson MJ, et al. Clin Cancer Res. 2022:28(18):4092-4104
- 9) 「企業-8」 Gounder MM, et al. Clin Cancer Res. 2011:17(12):4082-4090
- 10) 「企業-9」 Tsukamoto S, et al. Musculoskelet Surg. 2023:107(1):7-18
- 11) 「企業-10」 Koike H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2020:50(9):1032-1036
- 12) 「企業-11」 Gronchi A, et al. Ann Oncol 2021:32:1348-1365