

(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；日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本臨床腫瘍学会) <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)	ソラフェニブトシル酸塩
	販売名	ネクサバル錠 200mg
	会社名	バイエル薬品株式会社
	国内関連学会	日本サルコーマ治療研究学会 日本整形外科学会 日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 日本サルコーマ治療研究学会は、本邦で骨軟部腫瘍に対する集学的治療のため、診療科の垣根を超えた連携に取り組むことを目的として活動している学会である。また、骨軟部腫瘍の手術を含めた補助療法は整形外科医が、進行例を中心とする薬物療法は腫瘍内科医が担当する事が多く、骨軟部腫瘍に対する治療開発においては、日本整形外科学会および日本臨床腫瘍学会との連携と協力が不可欠である。
要望内容	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
	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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。

		(特記事項等)
	備 考	<input 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 40 人 ＜推定方法＞ 日本整形外科学会軟部腫瘍登録データによると、腹腔外デスマイドは 2006 年から 2012 年までに 7 年間で 530 例（男性 207 例、女性 323 例）、即ち年間平均して 75 例が登録されている（腹腔外発生デスマイド型線維腫症ガイドライン 2019 年版）ほか、2017 年度骨軟部腫瘍登録では年間 139 例の患者が登録されている（全国骨軟部腫瘍登録一覧表 平成 29 年度、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、2017）。また、APC 遺伝子の変異によって生じる家族性大腸ポリポーシス（FAP）の随伴病変として腹腔内デスマイドが発生することが知られている。本邦における FAP の頻度は全人口の 17,400 人に 1 人（総人口 1 億 2475 万人（2022 年 9 月 1 日概算値、総務省統計局）に対して約 717 人）と推定されており、FAP 患者の 10～15% にデスマイドが認められる（遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版）ことから、腹腔内デスマイドは約 70 例認められると推定される。以上から、本邦における本疾患の年間発症例は 200 例程度と見積もられる。 デスマイドは自然消退を認めることもあることから、まず経過観察（Active Surveillance、以下「AS」）を行い、増大又は症状の増悪を認めた際に手術又は薬物療法による治療的介入を行う。AS 後に腫瘍が増大する確率は 40% 程度とされており（Eur J Cancer 2015; 51: 186-92）、うち、薬物療法を必要とする症例はその約半数と推定される。従って、本邦で進行性/難治性デスマイド腫瘍の症例は年間 $200 \times 0.40 \times 1/2 = 40$ 例程度と考えられる。	
国内の承 認 内 容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) ○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 ○根治切除不能な甲状腺癌	
「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	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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 checked="" 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) デスマイド腫瘍は体幹・腹壁・四肢等全身のあらゆる部位に発症し、局所への浸潤に伴う機能障害を引き起こす他、広範切除を行った場合にも局所再発をきたす症例が 20-70% に認められることから、長	

<p>ると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>期的な患者の日常生活に支障をきたす疾患であると考えられるため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input 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> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられており、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>現在、進行性/難治性デスマイド腫瘍に対して承認されている薬剤はない。COX-2 阻害作用を持つ非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、タモキシフェン、トラニラストの他、メソトレキセート及びビンブラスチン併用化学療法、イマチニブやパゾパニブ等のチロシンキナーゼ阻害薬が過去の臨床試験に基づき使用されることがあるが、上記の薬剤並びに治療レジメンについて、ランダム化比較試験に基づく高いエビデンスレベルの有効性を示すデータはない。</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>	

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>	<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>										
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="403 1749 507 1798"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1749 1375 1798"> <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> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1798 507 1848"> <p>米国</p> </td> <td data-bbox="507 1798 762 1848"> <p>販売名 (企業名)</p> </td> <td data-bbox="762 1798 1375 1848"> <p>バイエル薬品株式会社</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1848 507 2033"></td> <td data-bbox="507 1848 762 2033"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="762 1848 1375 2033"> <p>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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌</p> </td> </tr> </table>		<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>		<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>バイエル薬品株式会社</p>		<p>効能・効果</p>	<p>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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌</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>										
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>バイエル薬品株式会社</p>									
	<p>効能・効果</p>	<p>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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌</p>									

	用法・用量	1回 400mg を 1日 2回経口投与
	備考	
英国	販売名（企業名）	バイエル薬品株式会社
	効能・効果	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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌
	用法・用量	1回 400mg を 1日 2回経口投与
	備考	
独国	販売名（企業名）	バイエル薬品株式会社
	効能・効果	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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌
	用法・用量	1回 400mg を 1日 2回経口投与
	備考	
仏国	販売名（企業名）	バイエル薬品株式会社
	効能・効果	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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌
	用法・用量	1回 400mg を 1日 2回経口投与
	備考	
加国	販売名（企業名）	バイエル薬品株式会社
	効能・効果	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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌
	用法・用量	1回 400mg を 1日 2回経口投与
	備考	
豪州	販売名（企業名）	バイエル薬品株式会社
	効能・効果	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 RAI 治療後の根治切除不能な分化型甲状腺癌
	用法・用量	1回 400mg を 1日 2回経口投与
	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 guideline (Soft Tissue Sarcoma, version 1.2022, March 29, 2022)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis)
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	<u>Preferred regimens</u> ・ Sorafenib (category 1) ・ Methotrexate and vinorelbine ・ Methotrexate and vinblastine ・ Imatinib ・ Liposomal doxorubicin ・ Doxorubicin±dacarbazine ・ pazopanib <u>Useful in certain circumstances</u> ・ Sulindac or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including celecoxib (for pain) 1回400mgを1日1回経口投与(引用文献 に基づき記載)	
	ガイドライン の根拠論文	Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, Gupta AA, Milhem MM, Conry RM, Movva S, Pishvaian MJ, Riedel RF, Sabagh T, Tap WD, Horvat N, Basch E, Schwartz LH, Maki RG, Agaram NP, Lefkowitz RA, Mazaheri Y, Yamashita R, Wright JJ, Dueck AC, Schwartz GK. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. N Engl J Med. 2018 Dec 20;379(25):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1805052. PMID: 30575484; PMCID: PMC6447029.	
	備考		
英国	ガイドライ ン名	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice	

		Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	Desmoid-type fibromatosis
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>When a systemic therapy is chosen, available options include: low-dose ChT (such as methotrexate-vinblastine or methotrexate-vinorelbine; oral vinorelbine; taxanes); sorafenib [II, B]; pazopanib; imatinib; and full-dose ChT (using regimens active in sarcomas, including liposomal doxorubicin). In addition, HT (tamoxifen, toremifene and GnRH analogues; aromatase inhibitors), nonsteroidal anti-inflammatory drugs and interferon have also long been used, but no prospective studies are available to understand their real activity in this disease.</p> <p>1回400mgを1日1回経口投与(引用文献に基づき記載)</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van</p>

			Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.
		備考	
独国	ガイドライ ン名	英国と同様	
	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		
仏国	ガイドライ ン名	英国と同様	
	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		
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	不明
	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	不明

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) PubMedにて2022年9月15日に以下の検索語を用いて検索：“desmoid” ”systemic therapy”。160報の論文がヒットした中で、ガイドライン・総説として最新のものを抽出し、その中で薬物療法の推奨根拠として引用されている臨床試験を選定した。

2) 医中誌にて2022年9月15日に以下の検索語を用いて検索：「デスマイド」。2569件の文献がヒットした中で、総説として最新のものを抽出した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, Gupta AA, Milhem MM, Conry RM, Movva S, Pishvaian MJ, Riedel RF, Sabagh T, Tap WD, Horvat N, Basch E, Schwartz LH, Maki RG, Agaram NP, Lefkowitz RA, Mazaheri Y, Yamashita R, Wright JJ, Dueck AC, Schwartz GK. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. N Engl J Med. 2018 Dec 20;379(25):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1805052. PMID: 30575484; PMCID: PMC6447029. 内容：87名の進行性、有症状又は再発デスマイド患者を対象に、ソラフェニブトシル酸塩(以下「ソラフェニブ」、1回400mgを1日1回経口投与)またはプラセボを投与する第Ⅲ相試験が実施された。主要評価項目である無増悪生存期間について、プラセボ群の中央値11.3カ月に対しソラフェニブ群は中央値未達であり、ハザード比は0.13、 $p<0.001$ であった。副次評価項目である奏効率について、プラセボ群20%に対しソラフェニブ群は33%であ

った。

- 2) Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol.* 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806. 内容: デスモイド 進行例に対する治療戦略として、多職種による連携を前提に、経過観察、全身化学療法並びに局所療法が考慮される旨が述べられており、全身化学療法の選択肢の一つとして、ソラフェニブが提示されている。

<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) デスモイド腫瘍の国際的なコンセンサスに基づくレビュー論文では、チロシンキナーゼが臨床的利益をもたらすこと、具体的な薬剤として、ソラフェニブ及びパゾパニブがイマチニブより高い有効性が期待できる旨が言及されている。(Eur J Cancer. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32004793)
- 2) 本邦の総説にて、今後の薬物療法選択肢にチロシンキナーゼ阻害薬が含まれる可能性について言及されており、中でも第Ⅲ相試験で有効性を示すデータが得られたソラフェニブが有望である旨が記載されている(日本臨床 78 (増刊号 5) : 682-6, 2020)。

(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) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2018, USA) : ソラフェニブを含むチロシンキナーゼ阻害薬がデスマイド腫瘍の治療として探索されていることが記載されている。

＜日本における教科書等＞

1) 国内の代表的な臨床腫瘍学教科書(「新臨床腫瘍学 第6版」)には、デスマイド腫瘍及び同疾患への薬物療法への言及なし。

(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 guideline (Soft Tissue Sarcoma, version 2.2023, April 25, 2023) : デスマイド腫瘍に対して推奨される治療薬として、ソラフェニブがカテゴリー1で記載されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症ガイドライン 2019年版 : 難治性デスマイド患者に分子標的薬を投与することを弱く推奨する(エビデンスの強さ:C)と共に、同ガイドライン策定に向けての文献検索期間外に、ソラフェニブの有効性を示したエビデンスレベルの高い論文報告がなされた旨が言及されている。

(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) 国内での保険適応外でのデスマイド腫瘍に対する使用成績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) 妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

1) 今回の申請用量は本邦での既承認用法及び用量より低用量である。既承認の用法及び用量における日本人への安全性が確認されていることから、申請用量での安全な投与は可能と考えられる。また、薬物動態における国内外差は認められておらず、海外臨床試験で得られた有効性は日本人患者においても期待できると考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

5. 備考

6. 参考文献一覧

1) Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, Gupta AA, Milhem MM, Conry RM, Movva S, Pishvaian MJ, Riedel RF, Sabagh T, Tap WD, Horvat N, Basch E, Schwartz LH, Maki RG, Agaram NP, Lefkowitz RA, Mazaheri Y, Yamashita R, Wright JJ, Dueck AC, Schwartz GK. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa1805052. PMID: 30575484; PMCID: PMC6447029.

2) Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32004793.