

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本整形外科学会)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; NPO 法人おれんじの会)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>トラフェルミン (遺伝子組換え)</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p>	<p>科研製薬株式会社 ノーベルファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本股関節学会 (選定理由) 大腿骨頭壊死症の診断及び治療に関わる学会を選定</p>
	<p>募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの</p> <p><small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small></p> <p><input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>骨頭圧潰リスクの高い特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰の抑制</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>低侵襲手術 (骨穿孔術) により、大腿骨頭内にトラフェルミン (遺伝子組換え) 800 μg を含む架橋ゼラチン製剤を単回投与する。</p>
	<p>備考</p>	<p>(特記事項等)</p> <p><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>

<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 12,000 人 <推定方法> 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))の難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究「特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査」【文献1】において、2014年に実施した調査の結果から、1年間の全国における特発性大腿骨頭壊死症の受療患者数は約23,100人と推定された。 このうち、トラフェルミン(遺伝子組換え)800μgを含む架橋ゼラチン製剤の投与対象となるのは、骨頭圧潰前(Stage 1、2)であり、壊死範囲の大きい(Type C1、C2)患者と想定されることから、本疾患の全体の約半数程度と想定され【文献2】、約12,000人と推定された。 なお、特発性大腿骨頭壊死症は、指定難病に指定されている。</p>
<p>「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 該当する場 合は、最も 適切な1つ にチェック する。)</p>	<p>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(致死的な疾患) <input checked="" 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) 特発性大腿骨頭壊死症は、股関節を構成している大腿骨頭の全体又は一部が一過性の血流途絶により阻血性、無腐性の壊死に陥いる。壊死部が小さい場合は比較的循環の良い部分から骨の再生が誘導され治癒することもある。しかしながら、多くは壊死骨の修復は不完全であり、骨頭の壊死範囲が荷重部に位置する場合、壊死部分に日常生活で荷重が加わることにより、壊死骨の圧潰をきたし(病期の進行)、疼痛や歩行障害を引き起こす。一旦、骨頭圧潰を生じると最終的には二次性の関節症となり股関節機能が失われて、患者のQOLは著しく損なわれる。本疾患患者の70%以上が特別な治療を受けることなく、骨頭圧潰をきたし【文献3】、その多くが人工股関節置換術を施行されている。 以上より、本疾患は、進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 国内外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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン2019【文献4】においては、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者(病期がStage 1又は2)に対する治療方針として、定期的に経過観察(保存治療)が記載されており、病期の進行を抑制する有効な治療法はない状況である。</p>
<p>追加のエ ビデンス (使用実</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)</p>

態調査を含む) 収集への協力	
備考	

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	Recombinant human fibroblast growth factor-2 treatment to prevent femoral head collapse in patients with osteonecrosis of the femoral head: TRION, a single-arm, historical control, multicenter, phase II trial. Regenerative Medicine. 16(6): 535-548, 2021. 【文献 5】
臨床試験登録	UMIN000020340	

録 I D	
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	骨頭圧潰リスクの高い特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰の抑制
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	トラフェルミン (遺伝子組換え) 800 μ g を含むゼラチン架橋体制剤を低侵襲手術により、大腿骨頭内に単回投与する。なお、両側性の被験者について、登録時に両側とも適格基準 (病期が Stage 1 又は 2、病型が Type C1 又は C2) を満たす場合、それぞれの大腿骨頭内にトラフェルミン (遺伝子組換え) 800 μ g を含むゼラチン架橋体制剤を単回投与する。
試験成績の概要	<p>有効性の主要評価項目である投与後 24 ヶ月の骨頭圧潰率は 35.1% (20/57 例) であった。また、マッチングがとられた集団を対象とした Fisher の正確検定の結果、治験薬投与群が対照群と比べて骨頭圧潰率が低いことが示された (治験薬投与群 38.6%、対照群 73.5%)。さらに、副次評価項目の骨再生の評価において、投与後 24 ヶ月に高い骨再生率が得られたことに加え (関節単位で 63.8%)、ハリスヒップスコアの経時推移及び UCLA 活動性スコアの経時推移は、いずれも投与前から投与後 24 ヶ月にかけて緩やかな増加傾向を示し、統計学的に有意な増加が認められた。</p> <p>安全性評価の結果、本治験では 53.1% (34/64 例) の被験者に有害事象が発現したが、その重症度は軽度、中等度のみで高度はなかった。さらに、重篤な有害事象 (13 件) の治験薬との因果関係は、関連性は考えにくいものの十分な情報が得られていないとの理由から「因果関係が否定できない」と判定された 2 件 (前立腺癌、腎細胞癌) 以外はいずれも「因果関係が否定できる」で、転帰はいずれの重篤な有害事象も軽快または回復であったこと、有害事象による中止例も認められなかったことなどを総合的に判断し、トラフェルミン (遺伝子組換え) 800 μg を含むゼラチン架橋体を大腿骨頭内に単回投与することの安全性は臨床的に許容できるものと考えられた。</p>
特に優れた試験成績と判断した理由	主要評価項目の副次的解析において、マッチングがとられた集団を対象とした、投与後 24 ヶ月の圧潰率は、治験薬投与群が 38.6% (17/44 例)、対照群 (外部対照) が 73.5% (36/49 例) であり、Fisher の正確検定の結果、

	<p>治験薬投与群が対照群と比べて骨頭圧潰率が有意に低いことが示されたため (p=0.0007)。</p>
<p>希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合に記載する。)</p>	<p>①対象者数</p> <p>本邦における特発性大腿骨頭壊死症の全体の患者数は、約 23,100 人である。本治療法の対象となるのは、骨頭圧潰前であり、壊死部が広い患者となることから、全体の約半数程度であると考えられる。以上より、5 万人未満という指定基準を満たす。また、本疾患は指定難病に指定されている。</p> <p>②医療上の必要性</p> <p>特発性大腿骨頭壊死症進行が不可逆的であり、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であることから、重篤な疾病である。また、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者に対して、定期的に経過観察 (保存治療) が行われており、代替する適切な医薬品・医療機器・再生医療等製品又は治療法がない。</p> <p>③開発の可能性</p> <p>トラフェルミン (遺伝子組換え) は、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の一種であり、血管新生及び誘導能を有すること、骨芽細胞に分化しうる骨髄間葉系幹細胞の増殖を促すことにより、大腿骨頭の阻血部位の血流を回復するとともに、骨髄間葉系幹細胞を増殖させ、壊死骨の再生を行うと考えられる。</p> <p>また、トラフェルミン (遺伝子組換え) 800 μg を含むゼラチン架橋体製剤を用いた第Ⅱ相医師主導治験において、有効性が認められ、安全性に問題がないことが確認されている。</p> <p>さらに、第Ⅱ相治験の結果を基に、第Ⅲ相治験の計画しており、既に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言を実施している。</p> <p>以上より、特発性大腿骨頭壊死症に対してトラフェルミン (遺伝子組換え) を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると考えている。</p>
備考	<p>計画中の第Ⅲ治験について、治験実施計画書等の作成が終了し、各治験実施医療機関の治験審査委員会 (IRB) で承認されている。しかし、治験薬提供者と国内開発権を有する企業とのライセンスの問題から、治験薬の提供の目途が立たず、治験開始ができない状況である。</p>

先進医療 B での実績	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
	実績の概要 （結果が得られている場合）	
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 において、検索式を「Trafermin and Osteonecrosis of the femoral head」及び「Fibroblast Growth Factor and osteonecrosis of the femoral head）」として、2023 年 6 月に検索した。その結果、特発性大腿骨頭壊死症を対象として、塩基性線維芽細胞増殖（bFGF）を投与した臨床試験について、2 試験が報告されており、そのうち、1 試験は、上記の「優れた試験成績が論文等で公表されているもの」に記載した臨床試験であった。

<海外における臨床試験等>

特になし

<日本における臨床試験等※>

Kuroda Y. et al : A pilot study of regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with precollapse osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 40: 1747-54, 2016. 【文献 6】

【試験デザイン】単施設、非盲検、非対照

【目的】特発性大腿骨頭壊死症を対象に、bFGF ゼラチン製剤を大腿骨頭内に単回投与した時の安全性及び有効性を検討する。

【対象】骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症患者

【用法・用量】トラフェルミンとして 800 μ g を含有するゼラチンシート製剤を大腿骨頭内の骨壊死部位に単回投与する。

【結果】登録された 10 例すべてに、試験薬が投与された。
投与後 12 ヶ月の観察期間において、問題となる有害事象は認められていない。また、骨頭壊死部で骨形成を認め、10 例中 9 例において、骨頭の圧潰は認められなかった。
以上より、安全性及び有効性を示唆する結果が得られた。

※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

特になし

(3) 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

特になし

(4) 上記の（1）から（3）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 >

上記で示した第Ⅱ相医師主導治験において、病型が Type C1 又は C2 であり、骨頭圧潰前（病期が Stage 1 又は 2）の特発性大腿骨頭壊死症患者を対象として、トラフェルミン（遺伝子組換え）架橋ゼラチン製剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、有効性について、主要評価項目の投与後 24 ヶ月の圧潰率は、治験薬投与群が 38.6%（17/44 例）、対照群（外部対照）が 73.5%（36/49 例）であり、治験薬投与群が対照群と比べて骨頭圧潰率が有意に低いことが示された。安全性の問題もなかった。

また、本治験の対象とした病型が Type C1 又は C2 の特発性大腿骨頭壊死症患者は、骨頭圧潰のリスクが高いことが報告されている。

以上より、効能・効果を「骨頭圧潰リスクの高い特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰の抑制」とすることが適切であると考えている。

< 要望用法・用量について >

上記で示した第Ⅱ相医師主導治験において、「トラフェルミン（遺伝子組換え）800 μ g を含むゼラチン架橋体製剤を低侵襲手術により、大腿骨頭内に単回投与する。なお、両側性の被験者について、登録時に両側とも適格基準（病期が Stage 1 又は 2、病型が Type C1 又は C2）を満たす場合、それぞれの大腿骨頭内にトラフェルミン（遺伝子組換え）800 μ g を含むゼラチン架橋体製剤を単回投与する。」の用法・用量において、有効性が示唆され、安全性が認められている。

以上より、用法・用量を「低侵襲手術（骨穿孔術）により、大腿骨頭内にトラフェルミン（遺伝子組換え）800 μ g を含む架橋ゼラチン製剤を単回投与する。」とすることが適切であると考えている。

<臨床的位置づけについて>

国内外において、Stage 1、2（骨頭圧潰前）の特発性大腿骨頭壊死症患者に対して、圧潰を阻止する有効な治療法は皆無であり、定期的な経過観察（免荷等による保存治療）が行われ、患者の70%以上が特別な治療を行うことなく、骨頭圧潰をきたし、Stage 3以降に進行する。

以上より、トラフェルミン（遺伝子組換え）架橋ゼラチン製剤は、骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症に対する第一選択薬となると考えている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

骨頭圧潰前（病期 Stage 1 又は 2）の特発性大腿骨頭壊死症患者を対象として、トラフェルミン（遺伝子組換え）800 μ g を含む架橋ゼラチン製剤の単回投与時の有効性及び安全性を検討する臨床試験を実施して、有効性を検証する必要があると考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

1. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26・難治等（難）一般-089）分担研究報告書
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162051/201610043A_upload/201610043A0009.pdf
2. Kuroda Y. et al : Classification of osteonecrosis of the femoral head: Who should have surgery? Bone Joint Res. 8: 451-458, 2019.
3. Hernigou P. et al : Fate of very small asymptomatic stage-I osteonecrotic lesions of the hip. J Bone Joint Surg Am. 86: 2589-2593, 2004.
4. 日本整形外科学会診療ガイドライン 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019、2019年10月、南江堂。
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001155/4/osteonecrosis_of_the_femoral_head.pdf
5. Kuroda Y. et al : Recombinant human fibroblast growth factor-2 treatment to prevent femoral head collapse in patients with osteonecrosis of the femoral head: TRION, a single-arm, historical control, multicenter, phase II trial. Regenerative Medicine. 16(6): 535-548, 2021.
6. Kuroda Y. et al : A pilot study of regenerative therapy using controlled release of rhFGF-2 for patients with precollapse osteonecrosis of the femoral head. Int Orthop. 40: 1747-54, 2016.