

(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 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	科研製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IVS-28
	成分名 (一般名)	トラフェルミン (遺伝子組換え)
	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。)	<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 <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  ※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。  <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
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。)	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 (要望された用法・用量について記載する。)	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 $\mu$ g を含む架橋ゼラチン製剤を単回投与する。
	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。)
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 900 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	

	<p>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」【企業参考文献 1】では、2014年に実施した調査の結果から、2014年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、年間新患数は全国で約2,100人と推計された、と報告されている。この数字は、難病情報センターホームページの記載「日本全国における1年間の新規発生数は約2,000～3,000人」と相違ない【企業参考文献 2】。</p> <p>このうち、「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」の投与対象は、開発要望されている「骨頭圧潰リスクの高い特発性大腿骨頭壊死症」、すなわち骨頭圧潰前の特発性大腿骨頭壊死症であり、「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019」【企業参考文献 3】より、病期（Stage）分類（JIC分類）で Stage 1 及び Stage 2 と考えられる。Kuroda らの報告によると【企業参考文献 4】、特発性大腿骨頭壊死症と診断された患者の大腿骨頭壊死部の初診時の病期分類では Stage 1 が 121 関節/505 関節、Stage 2 が 146 関節/505 関節であった。また病型（Type）分類（JIC 分類）に関しては、Kuroda らの医師主導治験【企業参考文献 5】で検討された後ろ向きのヒストリカルコントロール群の結果から、最初の診断から 24 ヶ月時の圧潰率は Type A で 0.0%、Type B で 2.0%、Type C1 で 40.8%、Type C2 で 70.3%であり、Type C1 及び C2 で骨頭圧潰リスクが高いと考えられる。これらを考慮すると、投与対象は病期 Stage 1 又は Stage 2、かつ病型 Type C の大腿骨頭壊死部と考えられ、Kuroda らの報告によると【企業参考文献 4】、その割合は 42.8% (216 関節/505 関節) と考えられた。</p> <p>以上より、本要望が「骨頭圧潰リスクの高い大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰の抑制」であることに鑑み、特発性大腿骨頭壊死症の年間新患数が約 2,100 人であること、本剤の投与対象が大腿骨頭圧潰前の患者であること及び本要望の用法が単回投与であることを考慮し、対象となる患者数を約 900 人/年と推定した。</p>
<p>現在の国内開発</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中  <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      ]  <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない </p>

<p>状況</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>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり                      <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>本要望の対象となる大腿骨頭壊死症の患者は上述のとおり、大腿骨頭壊死部の圧潰が生じていない病期分類 (JIC 分類) が Stage 1 及び Stage 2 と想定されるが、本邦での対象患者数は限られており、有効性及び安全性を確認するのに十分な治験を実施するのは困難と考える。</p> <p>また、現時点では開発要望されている新規製剤の開発が困難である。</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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>特発性大腿骨頭壊死症は、股関節を構成する大腿骨頭の全体あるいは一部に非外傷性に無菌性、阻血性の壊死が発生する疾患である。ステロイド全身投与や習慣性飲酒等の原因が考えられるものの、発生原因が不明なものを目指す。通常、発見時には骨内壊死が既に起こっているため病初期の変化をとらえることが困難な疾患であり、また圧潰前は無症状であることが多い。壊死発生後に壊死範囲の縮小がみられた報告もあるが、壊死範囲が大きい場合は日常生活の荷重等により壊死部位の圧潰に至る。圧潰により疼痛や歩行障害が生じ、最終的には股関節機能の低下を引き起こす不可逆的な疾患である【企業参考文献 1～3】。</p> <p>以上より、上記のとおり分類した。</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 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>壊死した大腿骨頭部の圧潰を防止するための治療選択肢として、「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019」【企業参考文献 3】では、壊死範囲の大きさによらず「定期的な経過観察 (保存療法)」が示されている。しかし、安</p>

静や免荷のような保存療法では短期的には疼痛緩和が得られるものの、長期的には圧潰の進行を予防する効果や手術療法への移行を抑制する効果は期待できない、とされている。

その他に関節温存を目指した治療法として、外科的治療（手術療法）が挙げられる。代表的な手術療法としては骨穿孔術、血管柄付き骨移植術及び骨切り術がある。骨穿孔術は骨壊死領域に向けて大腿骨外側より骨穿孔を行い壊死領域の減圧を図る低侵襲治療法である。臨床成績について、「特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019」【企業参考文献 3】では「統一した見解は得られていない」（推奨度 5、エビデンスの強さ D）とされ、術前病期が国際的に用いられている Ficat and Alret 病期分類（Ficat 分類）の Stage I だった症例では骨頭圧壊の予防効果が高いとする報告が多いが壊死領域の大きさを加味した比較研究は少なく、臨床成績は一定していないことや、本法の効果について慎重に判断すべきことが説明されている。令和 4 年社会医療診療行為別統計では、実施部位は特定できないが、年間 348 件実施されている。

血管柄付き骨移植術には腓骨あるいは腸骨を用いる方法があり、「成績は報告により幅があるが、関節症性変化にいたっていない病期であれば良好な臨床成績が 60～94%の症例で期待できる」（推奨度 2、エビデンスの強さ C）とされている【企業参考文献 3】。令和 4 年社会医療診療行為別統計では、実施部位は特定できないが、自家骨移植が年間 37,452 件、同種骨移植（生体）が 816 件、同種骨移植（非生体、特殊なもの）が 180 件及び同種骨移植（非生体、その他）が 35,520 件実施されている。

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨切り術は本邦にて考案され、大腿骨頭回転骨切り術や大腿骨転子間弯曲内反骨切り術が施行されている。いずれの術式でも術後健常部占拠率が 34%以上獲得できる場合（後方回転の場合は 37%以上）に適応されるとされ、年齢も一般的には 60 歳以下が適応とされている【企業参考文献 3】。令和 4 年社会医療診療行為別統計では、大腿骨頭回転骨切り術が年間 48 件、大腿骨近位部（転子間を含む）骨切り術が年間 324 件実施されている。

その他、大腿骨頭圧潰を予防する治療法確立の試みとして、下記の 2 つが先進医療 B として本邦で実施されている。

1) 先進医療技術名：全身性エリテマトーデスに対する初回副腎皮質ホルモン治療におけるクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム及びトコフェロール酢酸エステル併用投与の大腿骨頭壊死発症抑制療法

適応症：全身性エリテマトーデス（初回の副腎皮質ホルモン治療を行っている者に係るものに限る。）

技術の内容：全身性エリテマトーデス患者を対象に、初回ステロイド治療開始と同時に、抗血小板薬（クロピドグレル硫酸塩）、高脂血症治療剤（ピタバスタチンカルシウム）、ビタミン E（トコフェロール酢酸エステル）の 3 剤を 3 ヶ月間併用投与することによる大腿骨頭壊死の発生抑制効果

	<p>を検討する多施設共同単群介入試験である。</p> <p>実施医療機関数：12 施設</p> <p>2) 先進医療技術名：自家濃縮骨髓液局所注入療法</p> <p>適応症：特発性大腿骨頭壊死症（非圧潰病期に限る。）</p> <p>技術の内容：（前略）本医療技術は患者自身の腸骨骨髓液を用いた低侵襲な骨再生医療であり、海外における過去の報告においては 70%～78%の圧潰抑制効果、82～88%の人工関節回避率が示され、本邦では 2019 年 11 月に日本整形外科学会・厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班により作成されたガイドラインにおいて、本医療技術が[推奨度 2/エビデンスの強さ C]との位置付けがなされている。（後略）</p> <p>実施医療機関数：2 施設</p> <p>要望書に記載された医師主導治験【企業参考文献 5】は、後ろ向きのヒストリカルコントロール群を別途設定した非盲検非対照試験である。本試験の結果、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した場合の 24 ヶ月時の圧潰率は 42.9%であり、股関節温存期間ではトラフェルミン（遺伝子組換え）投与群 45.8 ヶ月、背景をマッチさせたヒストリカルコントロール群では 11.1 ヶ月であり、約 2.6 倍延長させた。このことから、トラフェルミン（遺伝子組換え）の単回投与により、骨頭圧潰までの期間を延長しうると示唆されるものの、既存療法と直接比較した試験ではない。また、トラフェルミン（遺伝子組換え）による大腿骨頭壊死の圧潰防止を検討した臨床試験の報告は限られている。以上のことから、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とはいえないと判断し、イには該当しないと考えた。なお、大腿骨頭壊死の圧潰防止を目的にトラフェルミン（遺伝子組換え）あるいは塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた臨床試験は、国外では実施されていない。</p> <p>本邦で壊死した大腿骨頭部の圧潰を防止するための医薬品、医療機器及び再生医療等製品は承認されていないが、圧潰防止を意図した種々の手術法は存在する。また、限られた文献報告の結果より、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とまではいえないと判断した。以上より、上記のとおり分類した。</p>
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 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	
	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)	
試験成績の概 要		
特に優れた試 験成績と判断 した理由		

	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。）		
	備考		
先進医療 B での実績	<input 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>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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)

## (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

1)

## (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 >

Kuroda らの報告では【企業参考文献 5】、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した場合の24ヵ月時の圧潰率は42.9%であった。股関節温存期間では、トラフェルミン（遺伝子組換え）投与群45.8ヵ月、背景をマッチさせたヒストリカルコントロール群では11.1ヵ月であり、約2.6倍延長させた。このことから、トラフェルミン（遺伝子組換え）の単回投与による一定の有効性は示唆されると考えられた。しかしながら、要望された効能・効果はガイドラインに記載されていないこと、報告されている文献が限られていること、国内外で他の療法との比較対照試験の結果がないことに加え、医師主導治験で用いられた治験薬は市販できる製剤にはなっておらず製剤変更が必要であるが、新しい製剤での有効性は現時点では不明である。以上のことから、本要望の効能・効果の妥当性の判断は困難である。

### < 要望用法・用量について >

Kuroda らの臨床研究【企業参考文献 6】及び医師主導治験【企業参考文献 5】では、骨穿孔術によりアプローチした大腿骨頭壊死部に800 µgのトラフェルミン（遺伝子組換え）を含む架橋ゼラチン製剤を単回投与して安全性及び有効性を確認したが、単群の試験であり用法・用量の検討はなされていない。要望された用法・用量について報告されている文献が限られていること、要望された用法・用量の妥当性を示す十分なエビデンスに乏しいことに加え、上述のとおり製剤変更が必要であり、新しい製剤でも臨床研究及び医師主導治験の結果と同じ用量を設定することが妥当であるかは現時点では不明である。以上のことから、本要望の用法・用量の妥当性の判断は困難である。

### < 臨床的位置づけについて >

開発要望された効能・効果及び用法・用量はガイドラインに記載されていないこと、他の療法との比較対照試験の結果がなく有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示唆する国内外の臨床試験はないことに加え、上述のとおり製剤変更が必要であり、新しい製剤で既存の療法を上回る有効性が得られるかは現時点で情報がないことから、臨床的位置づけを明確にするためには更なるエビデンスの蓄積が必要と考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦で本剤の承認を取得するためには新製剤の開発が必須であるものの、製剤開発が困難である。また、本要望の推定対象患者数が極めて少ないこと、プラセボ対照あるいは骨穿孔術（ガイドラインでは「統一した見解はえられていない」と記載されている）との比較試験は、本疾患の重篤性に鑑みると倫理的に実施困難であることを考慮すると、臨床試験実施も困難である。

#### 5. 備考

<その他>

#### 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 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査
- 2) 難病センターホームページ <https://www.nanbyou.or.jp/entry/160>
- 3) 日本整形外科学会、厚生労働省指定難病特発性大腿骨頭壊死症研究班監修 特発性大腿骨頭壊死症診療ガイドライン 2019
- 4) Kuroda Y. et al. Classification of osteonecrosis of the femoral head: Who should have surgery? Bone Joint Res. 8: 451-458, 2019.
- 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.