

(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	ノーベルファーマ株式会社	
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) (JAN)
	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 <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> <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 μ 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 <u>11,550</u> 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)) 難治性疾患の継続的な疫	

	<p>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」において、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23,061人、すなわち約23,100人（95%CI：20,800-25,300人）と推定されている。このうち、解析対象2,417人の3,811関節（両側性を含むため）のうち、本剤の適応病型であるTypeC1及びC2は3,226関節（84.6%）、適応病期（Stage1、2）は1,498関節（39.3%）を占めたと報告されている。また、手術対象となった関節は2,129関節（55.9%）であったとされている^{企業-1}。</p> <p>以上の疫学データから、本剤の投与対象となる患者数は特発性大腿骨頭壊死症患者の半数程度と考えられることから、約11,550人と試算される。</p> <p>なお、特発性大腿骨頭壊死症は、厚生労働省の指定難病（71）に位置付けられている。</p>
<p>現在の国内開発状況</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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <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>弊社が科研製薬株式会社より権利許諾を受けている範囲は耳鼻咽喉科疾患に限定されており、整形外科領域に含まれる大腿骨頭壊死症はそのライセンス対象外のため、弊社には開発する権利がありません。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への</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（致命的な疾患）</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、大腿骨頭内に虚血性壊死を生じ、壊死骨圧壊圧壊することで、股関節の機能が著しく損なわれる原因不明の疾</p>

<p>該当性 (該当するものにチェックし、類た拠って記する。)</p>	<p>患であり、厚生労働省の指定難病（71）に位置付けられている。本疾患は、ステロイド全身治療歴、習慣性飲酒や喫煙がリスク因子とされる。現時点で、骨壊死再生や変形した関節を球体関節に復元する方法は確立されておらず、治療は、経過観察（保存療法）、あるいは手術療法である骨切り術の施行や人工股関節への置換が行われる。しかし、手術療法は患者に対する侵襲が大きく、また、耐用年数、感染及び脱臼リスク等の課題がある。</p> <p>以上、本疾患の進行を妨げる有効な治療法は確立されておらず、患者は長期に渡る疼痛や骨圧壊の予防、手術治療により日常生活に著しい不便を受ける。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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 type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>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 の病期及び病型に基づいた治療方針では、病型によらず、ステージ 1 及び 2 は定期的な経過観察（保存療法）とされている^{要望-4)}。</p>
<p>備考</p>	

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を下線	
	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を下線	
	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 >

黒田らは、本剤の適応病型となる TypeC1 又は C2、かつ病期が Stage1 又は 2 の特発性大腿骨頭壊死症患者 65 名を対象とした第 II 相医師主導治験を実施し、トラフェルミン（遺伝子組換え）・架橋ゼラチン製剤 800 μ g 単回投与時の有効性及び安全性を報告している^{企業-2)}。その結果、有効性について、主要評価項目である投与後 24 カ月の圧潰率は 42.9% (27/63 例) であり、閾値骨頭圧潰率 (35%) を下回るとの結論は得られなかった。一方、外部対照における試験対象とマッチングを取った集団との比較では、トラフェルミン（遺伝子組換え）・架橋ゼラチン製剤 800 μ g 単回投与時の関節保持時間は 45.8 カ月であったのに対し、対照では 11.1 カ月と短かった。安全性についても、有害事象による中止例はなく、12 例に骨壊死 6 件を含む 13 件の重篤な有害事象が報告されたが、前立腺癌、腎細胞癌の 2 件は因果関係が否定できないとされたものの、他の事象はいずれも因果関係が否定された。

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」として、今後検証試験を実施し有効性及び安全性を確認することは適切であると考えている。

< 要望用法・用量について >

黒田らにより実施された各種臨床試験^{企業-2-4)}においては、いずれもトラフェルミン（遺伝子組換え）・架橋ゼラチン製剤 800 μ g が使用されている。これらの臨床試験のうち、特発性大腿骨頭壊死症患者 65 名を対象とした第 II 相医師主導治験^{企業-2)}においては< 要望効能・効果について >で述べた通り、有効性が示唆される成績が得られている。しかし、トラフェルミンの異なる用量による有効性及び安全性を検証した試験成績は報告されていないため、至適用法・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 >

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確立されていない。従って、検証的治験により有効性及び安全性が確立された場合には、トラフェルミン（遺伝子組換

え)・架橋ゼラチン製剤は、骨頭圧潰リスクの高い特発性大腿骨頭壊死症に対する第一選択薬となりえると考えるが、臨床的位置付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である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤の適応病型となる **Type C1** 又は **C2**、かつ病期が **Stage1** 又は **2** の特発性大腿骨頭壊死症患者を対象として、理想的にはトラフェルミン（遺伝子組換え）・架橋ゼラチン製剤 **800 μg** 投与群を含む複数用量の有効性及び安全性を検証する治験が必要であると考える。

5. 備考

<その他>
特になし

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1
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162051/201610024A_upload/201610024A0005.pdf
- 2) Kuroda Y, Tanaka T, Miyagawa T 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. *Regen Med.* 2021;16(6): 535-548.
- 3) Kuroda Y, Ito-Ihara T, Abe H, et al., Recombinant human FGF-2 therapy for osteonecrosis of the femoral head: 5-year follow-up. *Regen Med.* 2020;15(11):2261–2271.
- 4) Kuroda Y, Asada R, So K, et al., A pilot study of regenerative therapy using controlled release of recombinant human fibroblast growth factor for patients with pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Int Orthop.* 2016;40(8):1747-1754.