

(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 type="checkbox"/> 学会 （学会名； _____） <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）	lumasiran sodium													
	販売名	OXLUMO													
	会社名	Alynlam Japan 株式会社													
	国内関連学会	日本小児科学会 日本先天代謝異常学会 （選定理由） 対象疾患に関連する領域の学会のため													
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 checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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。）	原発性高シュウ酸尿症 I 型													
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	通常、初回用量（1 か月毎に 1 回、3 回投与）に続き、維持用量（最後の初回用量の 1 か月後から開始）を体重に基づいて以下の用量を皮下投与する。 <table border="1" data-bbox="638 1568 1388 2038"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>初回用量</th> <th>維持用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10kg 未満</td> <td>6 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与</td> <td>1 回 3 mg/kg、1 月毎に 1 回</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 20kg 未満</td> <td>6 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与</td> <td>1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上</td> <td>3 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与</td> <td>1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回</td> </tr> </tbody> </table>		体重	初回用量	維持用量	10kg 未満	6 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、1 月毎に 1 回	10kg 以上 20kg 未満	6 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与	1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回	20kg 以上	3 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回
	体重	初回用量	維持用量												
10kg 未満	6 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、1 月毎に 1 回													
10kg 以上 20kg 未満	6 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与	1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回													
20kg 以上	3 mg/kg、1 か月毎に 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回													

	備 考	(特記事項等) <input checked="" 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>1 - 2</u> 人 ＜推定方法＞ 原発性高シュウ酸尿症 I 型はペルオキシソーム病の中の一つであり、難病情報センター 指定難病 234 のペルオキシソーム病の記載に基づく と、ペルオキシソーム病の患者数は 100 人以下である。一方、論文に基づくと、論文調査で 1962 年から 2003 年までの 42 年間に原発性高シュウ酸尿症と診断された患者は 59 人であった ¹⁾ 。現在の患者数は不明であるが、42 年間で 59 名が診断されていることから、原発性高シュウ酸尿症 I 型の年間の診断件数を 1-2 人と推定した。	
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)	
「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>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" 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 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>原発性高シュウ酸尿症 (PH) は、グリオキシル酸代謝の常染色体潜性障害群であり、代謝最終産物である内因性シュウ酸の過剰産生を引き起こし、余剰のシュウ酸は腎尿細管でカルシウムと結合して結晶を形成し、腎結石、腎石灰化症、またはその両方を引き起こす傾向がある。PH では、尿細管内および間質内のシュウ酸カルシウム沈着、慢性尿細管間質性炎症、結石による腎臓閉塞が組み合わさり、70%以上の患者が腎不全に至る。また、骨、心臓、血管、神経、眼を含むさまざまな組織にシュウ酸が蓄積し、生命を脅かす多臓器疾患を引き起こす。²⁾</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 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>ウ 欧米等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</p> <p><input type="checkbox"/> 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>根治的な治療としては、欠損したアラニン:グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ (alanine:glyoxylate aminotransferase: AGT) 酵素を補う肝移植や、重篤な腎不全に対する腎移植が必要となる。根本的な治療として、国内において、侵襲性が低く効果的な治療法はない。国内では、治療法として対症療法にはシュウ酸結石を抑えるための多量の水分摂取や、マグネシウムおよびサイアザイドの投与が検討される。ビタミン B6 の内服によりシュウ酸の産生を抑制できる特定の遺伝子変異がある。腎不全には血液透析や腹膜透析が行われるが、内因性のシュウ酸産生以上の効率的な透析は難しい。</p> <p>lumasiran は、米国、欧州を含む国々で承認されており、無作為化二重盲検比較試験と長期延長試験を含む複数の臨床試験報告により有効性、安全性が示されており^{3),4),5),6)}、生命予後の延長が期待できる。また、欧州でのコンセンサスガイドラインには、RNAi 療法 (lumasiran など) の登場により、治療のパラダイムシフトが起こったと記載されている。²⁾</p> <p>なお、グリオキシル酸をシュウ酸にする直接の酵素である LDH を阻害する nedosiran (販売名: RIVFLOZA、ノボノルディスク社) が原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療薬として米国で承認され、現在国内でも治験が実施されている。^{7),8)}</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><input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1944 1385 2040"> <tr> <td data-bbox="405 1944 560 1995"></td> <td colspan="2" data-bbox="560 1944 1385 1995">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1995 560 2040">米国</td> <td data-bbox="560 1995 791 2040">販売名 (企業</td> <td data-bbox="791 1995 1385 2040">OXLUMO (lumasiran) injection (Alynlam</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業	OXLUMO (lumasiran) injection (Alynlam
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)						
米国	販売名 (企業	OXLUMO (lumasiran) injection (Alynlam					

容を記載する。)		名)	Pharmaceuticals)		
		効能・効果	小児及び成人における原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療		
		用法・用量	OXLUMO の推奨投与は、初回用量 (月 1 回、3 回投与) に続き、維持用量 (最後の初回投与の 1 か月後から開始) を皮下投与する。投与量は実際の体重に基づいて決定する。		
			体重	負荷用量	維持用量
			10kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、1 月に 1 回、最後の初回投与の 1 か月後から開始
			10kg 以上 20kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 か月後から開始
		20kg 以上	1 回 3 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 か月後から開始	
		備考			
	英国	販売名 (企業名)	Oxlumo 94.5 mg/0.5 mL solution for injection (Alnylam Netherlands B.V.)		
		効能・効果	全年齢層における原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療		
	用法・用量	Oxlumo は皮下注射により投与する。			

		<p>Oxlumo の推奨用量は、表に示すように、1 か月間隔で 3 回投与する初回用量からなり、最後の初回用量投与の 1 か月後に維持用量を開始する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>初回用量</th> <th>維持用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10kg 未満</td> <td>1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与</td> <td>1 回 3 mg/kg、1 月に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 20kg 未満</td> <td>1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与</td> <td>1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上</td> <td>1 回 3 mg/kg、月 1 回、3 回投与</td> <td>1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始</td> </tr> </tbody> </table>	体重	初回用量	維持用量	10kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、1 月に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始	10kg 以上 20kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始	20kg 以上	1 回 3 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始
体重	初回用量	維持用量												
10kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、1 月に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始												
10kg 以上 20kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始												
20kg 以上	1 回 3 mg/kg、月 1 回、3 回投与	1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後の初回投与の 1 カ月後から開始												
	備考													
独国	販売名（企業名）	Oxlumo 94.5 mg / 0.5 ml injektionslösung(Alnylam Germany GmbH)												
	効能・効果	全年齢層における原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療												
	用法・用量	Oxlumo は皮下注射により投与する。 Oxlumo の推奨用量は、表に示すように、1 か月間隔で 3 回投与する初回用量からなり、最後の初回用量投与の 1 か月後に維持用量を開始する。												

体重	負荷用量	維持用量
10kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、合計 3 回	1 回 3 mg/kg、1 月に 1 回、最後 の負荷投 与の 1 カ 月後から 開始
10kg 以上 20kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、合計 3 回	1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後 の負荷投 与の 1 カ 月後から 開始
20kg 以上	1 回 3 mg/kg、月 1 回、合計 3 回	1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後 の負荷投 与の 1 カ 月後から 開始
備考		
仏国	販売名（企業名）	Oxlumo 94.5 mg / 0.5 ml solution injectable (Alnylam France SAS)
	効能・効果	全年齢層における原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療
	用法・用量	Oxlumo は皮下注射により投与する。Oxlumo の推奨用量は、表に示すように、1 か月間隔で 3 回投与する初回用量からなり、最後の初回用量投与の 1 か月後に維持用量を開始する。
体重	負荷用量	維持用量
10kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回	1 回 3 mg/kg、1 月に 1

				投与	回、最後の初回投与の1ヵ月後から開始
			10kg 以上 20kg 未満	1回6 mg/kg、月 1回、3回 投与	1回6 mg/kg、3 ヵ月毎に1 回、最後の初回投与の1ヵ月後から開始
			20kg 以上	1回3 mg/kg、月 1回、3回 投与	1回3 mg/kg、3 ヵ月毎に1 回、最後の初回投与の1ヵ月後から開始
		備考			
加国	販売名（企業名）	OXLUMO (Alnylam Netherlands B.V.)			
	効能・効果	小児及び成人における原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療			
	用法・用量	OXLUMO の推奨投与は、初回用量（月1回、3回投与）に続き、維持用量（最後の初回投与の1ヵ月後から開始）を皮下投与する。投与量は実際の体重に基づいて決定する。			
		体重	初回用量	維持用量	
		10kg 未満	1回6 mg/kg、月 1回、3回 投与	1回3 mg/kg、1 ヵ月に1 回、最後の初回投与の1ヵ月後から	

				開始	
		10kg 以上 20kg 未満	1 回 6 mg/kg、月 1 回、3 回 投与	1 回 6 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後 の初回投 与の 1 ヶ 月後から 開始	
		20kg 以上	1 回 3 mg/kg、月 1 回、3 回 投与	1 回 3 mg/kg、3 か月毎に 1 回、最後 の初回投 与の 1 ヶ 月後から 開始	
		備考			
	豪州	販売名（企業名）	OXLUMO lumasiran (as sodium) 94.5 mg/0.5 mL injection vial. 注射用バイアル (Medison Pharma Australia Pty Ltd)		
	効能・効果	全年齢層における原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) の治療			
	用法・用量	OXLUMO の推奨投与は、初回用量（月 1 回、3 回投与）に続き、維持用量（最後の初回投与の 1 ヶ月後から開始）を皮下投与する。投与量は実際の体重に基づいて決定する。			
	備考	Product Information が未だ公開されていない。			
欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국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、	<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 개국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以下線）			
	米国	ガイドライン名			
	効能・効果				

該当国の標準的使用内容を記載する。）		(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	
	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	
	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	
	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)	
	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	
		備考	
	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	
		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) PubMedにて **lumasiran** または **ALN-GO1** を **Keyword** に検索(2025年1月22日時点)し、その内、臨床試験にかかわる5件に絞り込んだ。

<海外における臨床試験等>

1) Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1216-1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712. PMID: 33789010.³⁾

6歳以上の原発性高シュウ酸尿症I型(PH1)患者を無作為に2対1の割合で割り付け、6ヵ月間、皮下に **lumasiran** またはプラセボを投与した二重盲検第3相試験。主要評価項目は、ベースラインから6か月目ま

での 24 時間尿中シュウ酸排泄量の変化率、副次評価項目は、ベースラインから 6 か月目までの血漿中のシュウ酸塩濃度の変化率と、6 か月目における 24 時間尿中シュウ酸塩排泄量が正常範囲上限の 1.5 倍を超えない患者の割合が含まれた。合計 39 名の患者がランダム化され、26 名が lumasiran 群に、13 名がプラセボ群に割り当てられた。24 時間尿中シュウ酸排泄量の変化率-53.5 パーセントポイント (P<0.001) であり、lumasiran 群では 65.4%の減少が認められた。階層的に検証されたすべての副次評価項目における群間差は有意であった。lumasiran は、進行性腎不全の原因である PH1 における尿中シュウ酸排泄量を減少させた。lumasiran を投与された患者の大半は、6 か月間の治療後、正常または正常に近いレベルにまで回復した

- 2) Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis.* 2023 Feb;81(2):145-155.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012. PMID: 35843439.⁴⁾

原発性高シュウ酸尿症 (PH1) および進行した腎疾患患者を対象に、lumasiran の有効性、安全性、薬物動態、薬力学的作用を評価した国際共同、非盲検、単一群、第 3 相試験。主要評価項目であるベースラインから 6 か月目までの POx の変化率 (コホート A; 登録時に血液透析を受けていない) およびベースラインから 6 か月目までの透析前 POx の変化率 (コホート B; 登録時に血液透析を受けている) は、それぞれ、33.3% (95% CI、-15.2%~81.8%) 及び 42.4% (95% CI、34.2%~50.7%) であった。また、薬力学的なすべての副次的評価項目でも改善が認められた。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。治療を中止した患者や試験から離脱した患者はいなかった。これらのことより、lumasiran は、進行した腎疾患を有する PH1 患者において、許容可能な安全性で POx を大幅に減少させ、この患者集団における有効性と安全性が裏付けられた。

- 3) Hayes W, Sas DJ, Magen D, Shasha-Lavsky H, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol.* 2023 Apr;38(4):1075-1086. doi: 10.1007/s00467-022-05684-1. PMID: 35913563.⁵⁾

原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) 乳幼児患者に対する第 3 相、オープンラベル、単一群、国際共同試験。6 か月の主要解析期間に登録された 18 名の患者のうち、全員が延長試験期間に移行し、lumasiran 治療をさらに 6 か月以上継続した。尿中シュウ酸/クレアチニン比は 6 か月目で 72%減少し、12 か月目でも減少が維持された。血漿中のシュウ酸レベルのベースラインからの平均減少率は、6 か月目で 32%、12 か月目で 47%

であった。腎石灰化の程度にも改善が見られ、腎結石の発生率は低いままであった。ルマシランに関連する最も一般的な有害事象は、軽度の一過性の注射部位反応（3例（17%））であった。

- 4) Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med.* 2022 Mar;24(3):654-662. doi: 10.1016/j.gim.2021.10.024. PMID: 34906487.⁶⁾

lumasiran の通行性及び安全性を評価する、原発性高シュウ酸尿症 I 型 (PH1) 及び推定糸球体濾過率 >45 mL/min/1.73 m² (12 カ月齢以上の場合) または正常血清クレアチニン (12 カ月齢未満の場合) を有する 6 歳未満の患者を対象とした単一群、非盲検第 3 相試験。主要評価項目のベースラインから 6 カ月目までのスポット尿中 UOx:Cr の最小二乗平均パーセント減少率は 72.0% であった。また、6 カ月目には、患者の 50% (9/18) がスポット尿中 UOx:Cr を正常上限値の 1.5 倍以下に減少させた。血漿中シュウ酸の最小二乗平均パーセント減少率は 31.7% であった。最もよく見られた治療関連の有害事象は、一過性で軽度の注射部位反応であった。

- 5) Frishberg Y, Deschênes G, Groothoff JW, et al. Phase 1/2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Jul;16(7):1025-1036. doi: 10.2215/CJN.14730920. PMID: 33985991.⁹⁾

32 人の健康な被験者と、成人および小児の原発性高シュウ酸尿症患者 20 人を対象に lumasiran の安全性、薬物動態、薬力学的なプロファイルを評価する第 1/2 相試験。パート A では、無作為に 3:1 に割り付けられた健康な成人に、漸増用量群 (0.3~6mg/kg) の lumasiran またはプラセボを単回皮下投与した。パート B では、無作為に 3:1 に割り付けられた原発性高シュウ酸尿症 I 型の患者に、1 または 3mg/kg のコホートで、lumasiran またはプラセボを最大 3 回、毎月または 3 カ月に 1 回投与した。lumasiran は許容できる安全性プロファイルを示し、治療に起因する重篤な有害事象や試験中止は認められなかった。パート A では、健康な被験者において、標的結合の指標である平均血漿グリコール酸濃度の増加が観察され、パート B では、原発性高シュウ酸尿症 I 型の患者において、投与群全体で 24 時間尿中シュウ酸排泄量のベースラインからの平均最大減少率が 75% であった。すべての患者で尿中シュウ酸レベルが正常上限値の 1.5 倍以下となった

<日本における臨床試験等*>

- 1) 該当なし

※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) 該当なし

(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) 該当なし <日本における教科書等> 1) 該当なし
--

(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) (欧州) Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nat Rev Nephrol. 2023 Mar;19(3):194-211. ²⁾ ・ Lumaciran を含む RNAi の医薬品がどの程度肝移植を置き換えるかは現時点で不明である。Lumaciran の治療を受けながら腎単独移植を受けた成人患者 1 例は、移植後血清クレアチニンレベルが 140 μ mol/l から 240 μ mol/l に増加したことが報告されている。 ・ PH1 の診断を見逃した 5 歳の小児において、腎移植後に lumaciran を使用した別の症例報告では、腎代替療法と lumaciran の組み合わせで移植片の機能が維持された。これは、肝移植と置き換えられる可能性があることを示唆している。 ・ 現在の知見不足を考慮し、lumaciran 投与中の PH1 及びステージ 5 の CKD 患者に対して肝移植を行わないという判断は慎重になされるべきである、各ケース特有の要素を考慮し、徹底した患者モニタリングとともに行われるべきである。 ・ どの RNAi 療法も PH1 患者における内因性シュウ酸の産生を大幅に抑制する効果があることが示されている。また、初期の臨床データは有望である。しかしながら、結石の減少や腎不全の予防に対する効果を十分に評価するためには追跡データが必要である。 <日本におけるガイドライン等> 1) 該当なし

(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) 該当なし

(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) 本疾患は超稀少疾患である。乳児期より発症が認められ、尿路結石を繰り返し、腎石灰化症、腎不全が進行して、ほとんどの症例で末期の腎不全状態に陥る。さらには、骨、心臓、血管、神経、眼を含むさまざまな組織にシュウ酸が蓄積され、生命を脅かす多臓器疾患を引き起こす疾患である。米国、欧州を含む国々では本剤が承認されている一方、国内においては他に有効な治療法がないため、開発の要望は妥当と考えられる。本疾患のメカニズムや病態は国内外で同様であるため、欧米と同一の効能・効果が適切と考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 海外の臨床試験において、用量に人種差があるとの結果はなく、承認国の用法・用量は同一である。このため、本邦における用法・用量は欧米と同様とすることが妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 本疾患に対する治療薬は、現時点で本邦には存在せず、肝移植との置き換え可能性も示唆されていることから、国際的にみても優先度の高い治療薬と言える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 超稀少疾患であり、国内での臨床試験は実施困難である。海外の複数の臨床試験において有効性・安全性が示されており、病態生理および作用機序が明らかであることから、海外臨床試験結果を参照することで対応可能と考える。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1) 令和7年3月19日時点で、類薬 nedosiran が開発中であり、本品目の至急の開発は不要であると考えられる。

6. 参考文献一覧

- 1) Takayama T, Masao N, Arata I, et al., Primary hyperoxaluria type 1 in Japan. Am J Nephrol. 2005 May-Jun;25(3):297-302. doi: 10.1159/000086361. Epub 2005 Jun 15. PMID: 15961950.
- 2) Groothoff JW, Metry E, Deesker L, et al., Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. Nat Rev Nephrol. 2023 Mar;19(3):194-211. doi: 10.1038/s41581-022-00661-1. Epub 2023 Jan 5. PMID:36604599.
- 3) Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al., Lumasiran, an RNAi

- Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1216-1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712. PMID: 33789010
- 4) Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al., Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis.* 2023 Feb;81(2):145-155.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012. PMID: 35843439,
 - 5) Hayes W, Sas DJ, Magen D, et al., Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol.* 2023 Apr;38(4):1075-1086. doi: 10.1007/s00467-022-05684-1. PMID: 35913563.
 - 6) Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al., Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med.* 2022 Mar;24(3):654-662. doi: 10.1016/j.gim.2021.10.024. PMID: 34906487.
 - 7) clinicaltrials.gov. : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042402>. [accessed 2025 Mar 17]
 - 8) clinicaltrials.gov. : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05001269>. [accessed 2025 Mar 17]
 - 9) Frishberg Y, Deschênes G, Groothoff JW, et al. Phase 1/2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Jul;16(7):1025-1036. doi: 10.2215/CJN.14730920. PMID: 33985991 .