

(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。)	☒ 学会 (学会名；日本小児内分泌学会、日本内分泌学会) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	クリネセルフオント (crinecerfont)
	販 売 名	CRENESSITY Capsules、CRENESSITY Oral Solution (クレネシティ)
	会 社 名	Neurocrine Biosciences, Inc. (米国)
	国内関連学会	日本小児内分泌学会、日本内分泌学会 (選定理由) 先天性副腎皮質過形成 (CAH) の診断・治療に中心的に関与し、本剤の医療上の必要性を最も適切に評価できる学会であるため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	古典型先天性副腎皮質過形成 (CAH) の 4 歳以上の小児における、糖質コルチコイド補充療法と併用してアンドロゲンを制御する補助療法
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、4 歳以上の小児には体重に基づき、55 kg 以上は 1 回 100 mg、20 kg 以上 55 kg 未満は 1 回 50 mg、10 kg 以上 20 kg 未満は 1 回 25 mg を、いずれも 1 日 2 回、朝および夕に食直後に経口投与する。
	備 考	(特記事項等) 本剤は世界初の経口コルチコトロピン放出因子 1 型 (CRF1) 受容体拮抗薬である。CRF1 受容体を遮断して副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を抑制し、下流の副腎アンドロゲン産

		生を低下させる。従来、CAH のアンドロゲン制御には生理的用量を超える薬用量の糖質コルチコイドを要し、その過剰投与が小児期の成長抑制・クッシング様症状・代謝障害の原因となってきた。本剤は、糖質コルチコイドの過剰投与に依存せずにアンドロゲンを制御できる初の非ステロイド薬であり、小児期の成長抑制の回避に加え、成人期に顕在化する代謝・心血管系合併症や生殖能低下の軽減にも資することが期待される。なお本要望は小児（4 歳以上）を対象とするものであり、留意事項 1.1 に基づき、成人に係る要望は別の要望書として同時に提出する。
		☒ 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 730 人	＜推定方法＞ CAH の中で最も高頻度で（約 90%）発症するのが 21-水酸化酵素欠損症（21-OHD）であり、新生児マススクリーニングに基づく本邦の発生頻度は 18,827～20,756 出生に 1 人である（Suwa 1994; Morikawa 2014; Tsuji 2015）。18 歳未満の患者数は、直近 18 年間の出生数（合計約 1,660 万人）に上記の発生頻度を乗じて 21-OHD で約 800～880 人と算出され、21-OHD 以外の病型（約 10%）を含む CAH 全体では約 890～980 人となる。18 歳未満の患者約 940 人は 18 年齢階級分の有病者に相当し、1 年齢階級当たり約 52 人となる。出生数の経年減少と新生児マススクリーニング導入以前の乳幼児期死亡が相殺する方向に働くと仮定して各年齢階級の患者数を一定とみなすと、本剤の小児適応の対象である 4 歳以上 18 歳未満の 14 年齢階級に対応する推定患者数は約 730 人と見積もられる。
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) 本要望は未承認薬に該当するため、該当なし。
「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	1. 適応疾病の重篤性	☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☐ 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) CAH は、糖質コルチコイドおよび鉱質コルチコイドの欠乏により副腎クリーゼを来し、生命を脅かす致死的な疾患である。副腎クリーゼの危険は生涯持続し、スウェーデンの全国レジストリ研究では、CAH 患者の死亡ハザード比は対照に対して男性 2.3、女性 3.5

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。)	であり、死因の42%を副腎クリーゼが占めた (Falhammar 2014)。本疾患は致死的でありアに該当する。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☒ 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 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 既存治療の問題点として、糖質コルチコイド治療下でも副腎クリーゼは発生しうる。小児期発症の副腎皮質機能低下症を対象とした日本の多施設前向きコホート研究 (349 例、総追跡 961 人年、追跡は若年成人期に及ぶ) では、31 例に 41 件の副腎クリーゼが発生し、発症率は 4.27 件/100 人年 (95%信頼区間 3.15~5.75) であり、多変量解析では低年齢および感染回数の増加が独立した危険因子であった (Hosokawa 2024)。さらに、アンドロゲン制御のために投与される薬用量の糖質コルチコイドは、小児期に成長抑制・クッシング様症状・代謝障害を招く。こうした既存治療の限界に対し、本剤の有効性・安全性は、小児 CAH を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験 (CAHtalyst Pediatric、103 例、4~17 歳) で示された。主要評価項目であるアンドロステンジオンは 4 週時点で有意に低下し、28 週時点では、アンドロゲン制御を維持したまま糖質コルチコイドの 1 日用量が約 18%減少した (Sarafoglou 2024)。同一機序の成人試験 (CAHtalyst Adult、182 例) でも、生理的用量域の達成割合が本剤群 63%対プラセボ群 18%と優越性が示されている (Auchus 2024)。本剤は、糖質コルチコイド過剰の害を回避しつつアンドロゲンを制御できる世界初の非ステロイド薬であり、糖質コルチコイド単独の既存療法と比べて明らかに優れた有用性が無作為化比較試験で示されている。米国では 2024 年 12 月 13 日に FDA 承認を取得した。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)

備 考	
-----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。）	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	販売名（企業名）	CRENESSITY Capsules、CRENESSITY Oral Solution（Neurocrine Biosciences, Inc.）
		効能・効果	<u>4 歳以上の小児および成人の古典型先天性副腎皮質過形成（CAH）において、糖質コルチコイド補充療法に併用してアンドロゲンを制御する補助療法。</u>
		用法・用量	<u>成人および体重 55 kg 以上の小児は 1 回 100 mg を 1 日 2 回、食事とともに経口投与。4 歳以上の小児は体重に基づき、20 kg 以上 55 kg 未満は 1 回 50 mg、10 kg 以上 20 kg 未満は 1 回 25 mg を、いずれも 1 日 2 回投与。</u>
		備考	FDA 承認日：2024 年 12 月 13 日（First-in-class、希少小児疾病用製品）。
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		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。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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の下線）	
	米国	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	
	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	
	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	

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) 「crinecerfont AND "congenital adrenal hyperplasia"」を検索式とし、CAHを対象とした無作為化比較試験を選定した（検索時期：2026年6月）。いずれもICH-GCPに準拠した国際共同第3相試験（CAHtalyst試験）である。

＜海外における臨床試験等＞

1) 成人CAHを対象とした第3相試験（CAHtalyst Adult、無作為化二重盲検プラセボ対照試験、Auchus 2024）：

18歳以上のグルココルチコイド治療を受けている古典型CAH（21-OHD）患者182例（本剤群122例、プラセボ群60例）を対象として、本剤100 mg（カプセル）又はプラセボを朝食時及び夕食時に食事とともに1日2回、24週間経口投与した。グルココルチコイド用量は投与開始4週目までは維持され、その後、アンドロステンジオン制御の維持^{注）}が確認できた場合、目標用量に向けてグルココルチコイド用量を段階的に減量した。

その結果、有効性について、主要評価項目である「24週時点におけるアンドロステンジオン制御を維持したままのグルココルチコイド投与量のベースラインからの変化率」は本剤群-27.3%、プラセボ群-10.3%（群間差-17.0パーセントポイント、 $P<0.001$ ）であり、本剤群はプラセボ群に対する有意差が示された。また、主な副次的評価項目である「生理的グルココルチコイド用量（ヒドロコルチゾン換算で $\leq 11 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ ）への減量達成率」は本剤群63%、プラセボ群18%（ $P<0.001$ ）、「4週時点におけるアンドロステンジオン値のベースラインからの変化量」は本剤群-299 ng/dL、プラセボ群+45.5 ng/dL（ $P<0.001$ ）であった。

安全性について、有害事象の発現率は本剤群83%（101/122例）及びプラセボ群81%（48/59例）であり群間で大きな差異は認められなかった。主な有害事象は疲労（本剤群25%、プラセボ群15%）および頭痛（16%、15%）であり、重篤な有害事象は本剤群4例に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定的と判断された。有害事象による投与中止は本剤群3%、プラセボ群0%であり、急性副腎皮質機能不全に関連する有害事象の発現率は両群で同程度であった（本剤群1.6%、プラセボ群1.7%）。二重盲検期間中に死亡例は認められなかった。

注）アンドロステンジオン制御の維持とは以下のいずれかを満たす場合と定義

された。

- ・ベースライン値の 120%以下
- ・正常上限値以下

2) 小児 CAH を対象とした第 3 相試験 (CAHtalyst Pediatric、無作為化二重盲検プラセボ対照試験、Sarafoglou 2024) :

4~17 歳のグルココルチコイド治療を受けている古典型 CAH (21-OHD) 患者 103 例 (本剤群 69 例、プラセボ群 34 例) を対象として、本剤 (体重に応じて 1 回 25 mg [10 kg 以上 20 kg 未満、経口液]、50 mg [20 kg 以上 55 kg 未満、経口液] 又は 100 mg [55 kg 以上、カプセル]) 又はプラセボを朝食時及び夕食時に食事とともに 1 日 2 回、28 週間経口投与した。グルココルチコイド用量は投与開始 4 週目までは維持され、その後、アンドロステンジオン制御の維持^{注)}が確認できた場合、目標用量に向けてグルココルチコイド用量を段階的に減量した。

その結果、有効性について、主要評価項目である「4 週時点におけるアンドロステンジオン値のベースラインからの変化量」は本剤群 -197 ng/dL、プラセボ群 +71 ng/dL (群間差 -268 ng/dL、 $P < 0.001$) であり、本剤群でプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

また、主な副次評価項目である「28 週時点におけるアンドロステンジオン制御を維持^{注)}したままのグルココルチコイド投与量のベースラインからの変化率」は本剤群 -18.0%、プラセボ群 +5.6% (群間差 -23.5 パーセントポイント、 $P < 0.001$) であった。さらに、「生理的グルココルチコイド用量 (ヒドロコルチゾン換算で $\leq 11 \text{ mg/m}^2/\text{day}$) への減量達成率」は本剤群 30%、プラセボ群 0% であった。

安全性について、有害事象の発現率は本剤群 84% (58/69 例) 及びプラセボ群 82% (27/33 例) であり群間で大きな差異は認められず、忍容性はおおむね良好であった。主な有害事象は頭痛、発熱および嘔吐であり、重篤な有害事象は本剤群 1 例 (発熱) およびプラセボ群 4 例に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定的と判断された。有害事象により本剤群の 2 例が投与を中止した。グルココルチコイドのストレス投与を要した有害事象の発現率は両群で同程度であり、その多くは経口ストレス投与のみで対応された。なお、小児用量は体重に基づき設定され、同試験の薬物動態および安全性成績がその設定根拠である。

本要望は小児 (4 歳以上) を対象とするものであり、小児試験に加えて成人試験でも同一の作用機序に基づく一貫した有効性が示されている。

<日本における臨床試験等※>

1) 本剤を用いた国内単独の臨床試験の報告は確認されていない (国際共同治

験への国内参加は無い)。

※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) Lee A. Crinecerfont: First Approval. *Drugs* 2025;85:839-843.

本総説は、本剤の開発から初回承認までの経緯を概説する Adis の薬剤評価総説である。要望内容に関し、本剤は CRF1 受容体拮抗薬として全身の ACTH 分泌を抑制し、上昇した副腎アンドロゲンおよびステロイド前駆体を低下させることで、アンドロゲンの管理に要する糖質コルチコイドの用量を減らすと記載している。

2) Sarafoglou K, Auchus RJ. Future Directions in the Management of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110(Suppl 1):S74-S87.

本総説は古典型 21-OHD の治療の将来展望を論じる総説であり、糖質コルチコイド節減薬 (crinecerfont など) を、ヒドロコルチゾンを生理的補充量とする「block-and-replace」戦略を可能にする治療と位置づけている。要望内容に関し、小児第 3 相試験 (CAHtalyt Pediatric) について、体重に基づき本剤 25/50/100 mg を 1 日 2 回、28 週投与した結果、糖質コルチコイドの 1 日用量が本剤群で -18.0% 減少 (プラセボ群 +5.6%)、アンドロステンジオンは維持または改善し、生理的用量域 (11 mg/m²/日 以下、ヒドロコルチゾン換算) の達成割合が本剤群 30% 対プラセボ群 0% であったと記載する。あわせて、体重およびインスリン抵抗性指標がプラセボ群に比べ改善したこと、小児用量が体重別に設定されていることを記している。本剤の 2 件の第 3 相試験を「21-OHD においてこれまでで最大の介入試験」と評価している。

なお、いずれも本剤の第 2/3 相試験成績に基づく総説であり、現時点で系統的レビューおよびメタ・アナリシスは公表されていない。両総説の著者には本剤の臨床試験の実施者が含まれる点に留意し、原著 (Auchus 2024、Sarafoglou 2024) の一次データと併せて公平に評価した。

(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) 本剤は新薬であり、標準的治療としての記載は確認していない。

<日本における教科書等>

1) 該当なし (本剤は国内未承認のため)。

(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) 21-水酸化酵素欠損症による CAH の診療ガイドライン（米国内分泌学会、Speiser 2018）

古典型 CAH にヒドロコルチゾンによる維持治療を推奨する一方、アンドロゲン制御のための糖質コルチコイド過剰投与の害を指摘している。本剤に関する記載はないが、本剤はこの未充足ニーズに対応するものと考えられる。なお本剤は承認が新しく、主要ガイドラインへの収載は今後の改訂が見込まれる。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン（2021 年改訂版）（日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、日本マススクリーニング学会、日本小児泌尿器科学会、Ishii 2022）

古典型 21-OHD の維持療法にはヒドロコルチゾン（HC）を 1 日 3 回投与で推奨し、成長期では長時間作用型の強力な糖質コルチコイドの慢性使用を避けることを推奨する。

推奨用量（Table 1）：維持療法の HC は、新生児・乳児で 10～20 mg/m²/日、幼児～成人で 10～15 mg/m²/日。糖質コルチコイドの過剰投与は成長抑制等の害をもたらすため、アンドロゲン制御と過剰投与回避の両立が課題とされている。本剤に関する記載はないが、本剤はこの課題に直接対応するものと考えられる。

(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) 本剤は国内未承認であり、本邦における臨床試験成績・使用実態はない。

(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) CAH では、副腎アンドロゲンの過剰産生を抑えるために生理的補充量を上回る糖質コルチコイドが用いられ、その結果として成長抑制・肥満・代謝障害、生殖能低下などの弊害が生じる。本剤は ACTH を抑制してアンドロゲン産生を直接低下させるため、糖質コルチコイドを生理的用量へ減量しつつアンドロゲンを制御できる。CAHtalyst 試験で人種を含む多様な集団において一貫した有効性が示されており、本邦への外挿可能性は高い。

＜要望用法・用量について＞

1) 用法・用量は海外添付文書に準じ、4歳以上の小児では体重に基づき1回25～100 mgを1日2回（朝・夕、食直後）経口投与とする。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 本剤は、古典型 CAH に対する初の非ステロイド性アンドロゲン制御薬であり、糖質コルチコイド補充療法に併用して用いる。本邦で承認されれば、小児期の糖質コルチコイド過剰に伴う成長抑制や代謝障害を軽減し、成長・QOLの改善が期待される。小児期からの使用は、成人期に顕在化する合併症の長期的な予防にも資する可能性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤は新規作用機序を有する新有効成分であり、公知申請には馴染まない。承認申請に当たっては、CAHtalyst 試験を含む海外第3相試験成績を中心に、必要に応じて国内における薬物動態・安全性を確認するブリッジング試験または国際共同治験データの活用が想定される。

2) CAH 患者に対する糖質コルチコイド治療は国内外の診療ガイドラインで同様の薬剤および用量が推奨されており、その効果に大きな人種差は報告されていないこと（Speiser 2018 ; Ishii 2022）、及び CAHtalyst 試験が多様な集団で一貫した結果を示したことから、海外データの外挿可能性は高いと考えられる。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Suwa S. Nationwide survey of neonatal mass-screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. Screening 1994;3:141–51.
- 2) Morikawa S, et al. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in sapporo. Clin Pediatr Endocrinol 2014;23:35–43.
- 3) Tsuji A, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: A retrospective population-based study. BMC Pediatr 2015;15:245–8.
- 4) Falhammar H, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:E2715-E27213.

- 5) Hosokawa M, et al. Incidence and Risk Factors for Adrenal Crisis in Pediatric-onset Adrenal Insufficiency: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e1602–7.
- 6) Auchus RJ, et al. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med*. 2024;391(6):504-514.
- 7) CRENESSITY® (crinecerfont) US Prescribing Information. (FDA 承認 2024 年 12 月 13 日、Neurocrine Biosciences, Inc.)
- 8) Sarafoglou K, et al. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Pediatric Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med*. 2024;391(6):493-503.
- 9) Lee A. Crinecerfont: First Approval. *Drugs*. 2025;85(6):839-843.
- 10) Sarafoglou K, Auchus RJ. Future Directions in the Management of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110(Suppl 1):S74-S87.
- 11) Speiser PW, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043-4088.
- 12) Ishii T, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). *Clin Pediatr Endocrinol* 2022;31:116-143.