

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）	elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor
	販売名	TRIKAFTA（米・加・豪） KAFTRIO（英・独・仏）
	会社名	Vertex Pharmaceuticals Incorporated
	国内関連学会	（選定理由）
	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
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）遺伝子に少なくとも1つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症、または臨床および/または in vitro データに基づいて elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor に反応性を示す他の変異を有する嚢胞性線維症
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	2歳以上の患者において、朝と夕に脂肪を含む食事とともに約12時間の間隔をあけて以下の通りに経口投与する。 2歳以上6歳未満の患者において体重が14kg未満の場合、朝に ivacaftor 60 mg/ tezacaftor 40 mg/ elexacaftor 80 mg 顆粒を1包、夕に ivacaftor 59.5 mg 顆粒を1包。 体重が14kg以上の場合、朝に ivacaftor 75 mg/ tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100mg 顆粒を1包、夕に ivacaftor 75 mg 顆粒を1包。 6歳以上12歳未満の患者において体重が30kg未満の場合、朝に ivacaftor 37.5 mg / tezacaftor 25 mg

		<p>/ elexacaftor 50 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 75 mg 錠 1 錠。</p> <p>体重が 30 kg 以上の場合、朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p> <p>12 歳以上の患者においては、朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p>
	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 16 人以下 <推定方法> 難病情報センターの嚢胞性線維症（指定難病 299）によると、登録制度事務局（名古屋大学健康栄養医学研究室）では、全国で 60 人の患者を把握しており（2024 年 9 月時点） ¹⁾ 、重症の患者が多いため、診断されていない軽症の患者がいる可能性がある。これら軽症の患者も考慮し、100 人未満と推定した。 一方、elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor は、 <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)</i> 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症患者を対象としている ²⁾ 。日本人嚢胞性線維症患者で、F508del 変異を有する患者は稀とする報告もあるが、F508del 変異は本邦でも 2 番目に多く検出される変異であり、1994 年以降の全国疫学調査および嚢胞性線維症患者登録において、2007 年～2022 年に確定診断された本邦での嚢胞性線維症患者 46 名のうち、8 名の嚢胞性線維症患者から <i>CFTR</i> 遺伝子に 11 の F508del 変異が認められている ³⁾ 。本邦における推定嚢胞性線維症患者数が 100 人未満であることから、本邦における F508del 変異を有する推定嚢胞性線維症患者数を 16 人以下と推定した。	
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	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）	

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。)

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)

嚢胞性線維症は、*CFTR* 遺伝子変異を原因とし、潜性遺伝する。遺伝子変異(バリエント)に基づく *CFTR* 蛋白の機能異常は、1) mRNA の転写や安定性の障害、中途に生じた翻訳停止コドンのための *CFTR* 蛋白の産生障害、2) 翻訳後の *CFTR* 蛋白成熟過程の異常による細胞膜表面での発現障害、3) ATP 結合とチャンネル調整機能の障害、4) クロライド(塩化物)イオン (Cl^-) の透過性障害、5) スプライシング異常による正常蛋白の減少に大別される⁴⁾。症状として、全身の分泌液/粘液(気道内液、腸管内液、膵液等)が著しく粘稠となり、管腔が閉塞し感染し易くなる症例や¹⁾、胎便性イレウスをきたし膵臓の萎縮に伴う膵外分泌不全から消化吸収不良を生じ、呼吸器感染の繰り返しを経て呼吸不全となる症例が多い¹⁾。2021年8月までに蓄積された127症例(男性62例、女性65例)のデータでは、生存期間の中央値は24.0年となっており¹⁾、生命に重大な影響のある疾患である。

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)

現在のところ本邦においては根本的な治療法は無く、呼吸器感染症及び栄養状態のコントロールが中心である¹⁾。また、嚢胞性線維症の診療の手引きでも、嚢胞性線維症の治療戦略は早期に診断して治療を開始する¹⁾²⁾、栄養状態を良好に保つ、気道のクリアランスを保ち、感染を管理して肺機能の低下を防ぐことであると述べているように、嚢胞性線維症に対する治療薬はない⁴⁾。

2012年以降、欧米においては嚢胞性線維症の治療として、遺伝子変異(バリエント)に基づく *CFTR* 蛋白の機能異常をターゲットとした治療である *CFTR* モジュレーター療法が開発され、臨床に導入されてきた⁵⁾。

CFTR モジュレーター療法は、*CFTR* 遺伝子によって作られる機能不全のタンパク質を修正するように設計されている。変異が異なればタンパク質の欠陥も異なるため、これまでに開発された治療薬は特定の変異を持つ嚢胞性線維症患者にのみ効果がある⁶⁾。

	<p>elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor は、CFTR モジュレーター療法の 1 つであり、CFTR 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症患者の治療に用いられる²⁾。</p> <p>Ivacaftor は、一般的なゲーティング変異に対して CFTR タンパク質の potentiator (増強剤) として機能し、塩化物イオンの流れを増加させる。tezacaftor は、CFTR タンパク質の折り畳みと細胞表面への提示を促進する corrector (補正剤) として機能し、F508del 変異に対する CFTR 機能を改善する。Elexacaftor (F508del 変異) も CFTR corrector (補正剤) であり、tezacaftor とは異なる CFTR タンパク質上の結合部位で作用し、細胞表面における CFTR タンパク質の機能性をさらに促進する。これらを併用した場合、elexacaftor、tezacaftor、ivacaftor の組み合わせは、細胞表面における F508del 変異 CFTR タンパク質の機能増加を示し、その結果塩化物イオン輸送が増加した⁷⁾。一方、Vertex corrector (lumacaftor、tezacaftor、elexacaftor) が日本人 Q98R 変異患者に有効である可能性を強く示唆しているという報告もある⁸⁾。また、本邦で見られる遺伝子バリエーションである R347H、H1085R、L441P、Y563 変異³⁾などにおいて、臨床または <i>in vitro</i> で elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor の有効性が期待できることも示されている²⁾。</p> <p>本邦の F508del 変異を有する嚢胞性線維症の推定患者数は 16 人と、嚢胞性線維症の推定患者数 100 人の中では少ないが、16 人の嚢胞性線維症患者が救われる可能性を持っている。また、本邦で認められる他の遺伝子バリエーションを有する嚢胞性線維症患者にも効果を示す可能性を有している。</p> <p>従って、elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor を本邦に導入する意義はあると考える。</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

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" 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		
	[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を下線)		
	米国 ²⁾	販売名 (企業名)	TRIKAFTA (Vertex Pharmaceuticals Incorporated)
		効能・効果	12 歳以上における <i>CFTR</i> 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症
		用法・用量	12 歳以上の患者において、朝と夕に脂肪を含む食事とともに約 12 時間の間隔をあけて以下の通りに経口投与する。 朝 : elexacaftor 100 mg、tezacaftor 50 mg、ivacaftor 75 mg の配合錠を 2 錠 夕 : ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠
	備考		
	英国 ⁹⁾	販売名 (企業名)	Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granules in sachet Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granules in sachet Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg film-coated tablets Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg film-coated tablets (Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited)
		効能・効果	2 歳以上における <i>CFTR</i> 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症
		用法・用量	2 歳以上の患者においては、朝と夕に脂肪を含む食事とともに約 12 時間の間隔をあけて以下の通りに経口投与する。 2 歳以上 6 歳未満の患者において体重が 14 kg 未満の場合、朝に ivacaftor 60 mg/ tezacaftor 40 mg/ elexacaftor 80 mg 顆粒を 1 包、夕に ivacaftor 59.5 mg 顆粒を 1 包。 体重が 14 kg 以上の場合、朝に ivacaftor 75mg/ tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100mg 顆粒を 1 包、夕に ivacaftor 75 mg 顆粒を 1 包。 6 歳以上 12 歳未満の患者において体重が 30 kg 未満の場合、 朝に ivacaftor 37.5 mg / tezacaftor 25 mg / elexacaftor 50 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 75 mg 錠 1 錠。

			<p>体重が 30 kg 以上の場合、 朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。 12 歳以上の患者においては、 朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p>
		備考	
独国 10)	販売名（企業名）	Kaftrio（Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited）	
	効能・効果	6 歳以上における <i>CFTR</i> 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症	
	用法・用量	<p>6 歳以上の患者において、朝と夕に脂肪を含む食事とともに約 12 時間の間隔をあけて以下の通りに経口投与する。</p> <p>6 歳以上 12 歳未満の患者において、体重が 30 kg 未満の場合、朝に ivacaftor 37.5mg / tezacaftor 25 mg / elexacaftor 50 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 75mg 錠 1 錠。</p> <p>体重が 30kg 以上の場合、朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150mg 錠を 1 錠。</p> <p>12 歳以上の患者においては、 朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p>	
	備考		
仏国 10)	販売名（企業名）	KAFTRIO（Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited）	
	効能・効果	6 歳以上における <i>CFTR</i> 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症	
	用法・用量	<p>朝と夕に脂肪を含む食事とともに約 12 時間の間隔をあけて以下の通りに経口投与する。</p> <p>6 歳以上 12 歳未満の患者において、体重が 30 kg 未満の場合、 朝に ivacaftor 37.5 mg / tezacaftor 25 mg / elexacaftor 50 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 75 mg 錠 1 錠。</p>	

		<p>体重が 30 kg 以上の場合、朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p> <p>12 歳以上の患者においては、朝に ivacaftor 75 mg / tezacaftor 50 mg / elexacaftor 100 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p>
	備考	
加国 11)	販売名（企業名）	TRIKAFTA (Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated.)
	効能・効果	2 歳以上における <i>CFTR</i> 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する、または臨床および/または <i>in vitro</i> データに基づいて反応性を示す他の変異を有する嚢胞性線維症
	用法・用量	<p>朝と夕に脂肪を含む食事とともに約 12 時間の間隔をあけて以下の通りに経口投与する。</p> <p>2 歳以上 6 歳未満の患者において、体重が 14kg 未満の場合、朝に elexacaftor 80 mg /tezacaftor 40 mg /ivacaftor 60 mg 顆粒を 1 包、夕に ivacaftor 59.5 mg 顆粒を 1 包。</p> <p>体重が 14 kg 以上の場合、朝に elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg 顆粒を 1 包、夕に ivacaftor 75 mg 顆粒を 1 包。</p> <p>6 歳以上 12 歳未満の患者において、体重が 30 kg 未満の場合、朝に elexacaftor 50 mg/tezacaftor 25 mg/ivacaftor 37.5 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 75 mg 錠を 1 錠。</p> <p>体重が 30 kg 以上の場合、朝に elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p> <p>12 歳以上の患者においては、朝に elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg の配合錠を 2 錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を 1 錠。</p>
備考		
豪州 12)	販売名（企業名）	TRIKAFTA (Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd)
	効能・効果	2 歳以上における、臨床または <i>in vitro</i> の証拠に基づいて反応性のある <i>CFTR</i> 遺伝子に少

			なくとも1つの変異を有する嚢胞性線維症
	用法・用量		朝と夕に脂肪を含む食事とともに約12時間の間隔をあけて以下の通りに経口投与する。 2歳以上6歳未満の患者において、体重が14kg未満の場合、朝に elexacaftor 80mg /tezacaftor 40mg /ivacaftor 60mg 顆粒を1包、夕に ivacaftor 59.5 mg 顆粒を1包。 体重が14kg以上の場合、朝に elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg 顆粒を1包、夕に ivacaftor 75 mg 顆粒を1包。 6歳以上12歳未満の患者において、体重が30kg未満の場合、朝に elexacaftor 50 mg/tezacaftor 25 mg/ivacaftor 37.5 mg の配合錠を2錠、夕に ivacaftor 75 mg 錠を1錠。 体重が30kg以上の場合、朝に elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg の配合錠を2錠、夕に ivacaftor 150mg 錠を1錠。 12歳以上の患者において、朝に elexacaftor 100 mg/tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg の配合錠を2錠、夕に ivacaftor 150 mg 錠を1錠。
	備考		

<p>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。)</p>	<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を下線)	
	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) PubMed にて elexacaftor、ivacaftor、tezacaftor 及び cystic fibrosis を Keyword に検索（2025年5月16日時点）した結果、796件の文献が抽出された。その内、elexacaftor、ivacaftor、tezacaftor の承認申請において主幹なり、有効性及び安全性評価を主体とした無作為化対照臨床試験にかかわる2件に絞り込んだ。

<海外における臨床試験等>

1) PubMed 検索結果

① Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.¹³⁾

➤ 試験名:

F508del 変異と最小機能変異 (F/MF) のヘテロ接合体である嚢胞性線維症患者における VX-445 併用療法の有効性と安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検対照試験 (NCT 番号: 03525444)

➤ 実施概要

- ・ 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験
- ・ elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor (ELX/TEZ/IVA) の有効性および安全性評価

- ・ 対象：F508del 変異のヘテロ接合体（F/MF）を有する 12 歳以上の嚢胞性線維症患者
- ・ 投与群：
 - ✓ ELX/TEZ/IVA 群（n=200）： ELX 200mg、TEZ 100 mg、IVA 150 mg を 1 日 1 回朝に、IVA 150 mg を 1 日 1 回夜に投与
 - ✓ プラセボ群（n=203）

➤ 結果：

- ・ ELX/TEZ/IVA 投与群では第 4 週のベースラインからの予測 1 秒間の努力呼気量（FEV₁）の絶対変化が 13.6（95%信頼区間 [CI]、12.4~14.8）であったのに対し、プラセボ投与群では-0.2（95%CI、-1.3~1.0）であった（群間差、13.8；95%CI、12.1~15.4；P<0.001）。
- ・ ELX/TEZ/IVA を投与された被験者で最も多くみられた有害事象は嚢胞性線維症の感染性肺悪化と喀痰増加（それぞれ 21.8%と 19.8%）であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

➤ 結論：

- ・ ELX/TEZ/IVA は、Phe508del CFTR 変異および最小機能変異のヘテロ接合体を持つ 12 歳以上の患者において、有効である。
- ・ ELX/TEZ/IVA は、安全であり、懸念すべき安全性所見は認められなかった。

② Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31021-7. PMID: 31679946.¹⁴⁾

➤ 試験名：

F508del 変異（F/F）のホモ接合体を有する嚢胞性線維症患者における VX-445 併用療法の有効性と安全性を評価する第 III 相無作為化二重盲検対照試験（NCT 番号：03525548）

➤ 実施概要

- ・ 無作為化、二重盲検、実薬対照、比較試験
- ・ elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor（ELX/TEZ/IVA）の有効

性および安全性評価

- ・ 対象：F508del 変異(F/F)のホモ接合を有する 12 歳以上の嚢胞性線維症患者
- ・ 投与群：
 - ✓ ELX/TEZ/IVA 群 (n=55)：ELX 200mg、TEZ 100 mg、IVA 150 mg を 1 日 1 回朝に、IVA 150 mg を 1 日 1 回夕に投与
 - ✓ TEZ/IVA 群 (n=52)：TEZ 100 mg 及び IVA 150 mg を 1 日 1 回朝に、IVA 150 mg を 1 日 1 回夜に投与
- 結果：
 - ・ ELX/TEZ/IVA 群では第 4 週のベースラインからの予測 1 秒間の努力呼気量 (FEV₁) の絶対変化が 10.4 (95%信頼区間 [CI]、8.6~12.2) であったのに対し、TEZ/IVA 群では 0.4 (95%CI、-1.4~2.3) であった (群間差、10.0 ; 95%CI、7.4~12.6 ; P<0.0001)。
 - ・ ELX/TEZ/IVA を投与された被験者で最も多くみられた有害事象は、咳嗽 (15%) と鼻咽頭炎、口咽頭痛、上気道感染 (それぞれ 7%) であり、ほとんどの有害事象の重症度は重症がなく、軽度または中等度であった。
- 結論：
 - ・ ELX/TEZ/IVA は TEZ/IVA と比較して臨床的に高い利益を提供し、良好な安全性プロファイルを持ち、F508del 変異 (F/F) のホモ接合体を有する嚢胞性線維症患者の生活に画期的な改善をもたらす可能性を示した。

<日本における臨床試験等* >

- 1) PubMed 検索結果
該当せず

※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) PubMed で elexacaftor、ivacaftor、tezacafto 及び cystic fibrosis を Keyword に検索して得られたメタ・アナリシス、レビュー、システマティックレビューに該当する文献は 102 件であり、過去 5 年で絞り込み 95 件とした。主として elexacaftor、ivacaftor、tezacaftor の有効性・安全性を述べている文献 8 件を選定した (2025 年 5 月 16 日時点)。

- ① Kapouni N, Moustaki M, Douros K, et al., Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. Children (Basel). 2023 Mar

15;10(3):554. doi: 10.3390/children10030554. PMID: 36980112.¹⁵⁾
CF の治療における ELX/TEZ/IVA 併用療法の有効性と安全性を評価した。複数の臨床試験や観察研究を分析し、ELX/TEZ/IVA が CF 患者に対して肺機能の改善、栄養状態の向上、急性増悪の減少など、明確な臨床的利益をもたらす。また、副作用としては軽度から中等度のもの（鼻咽頭炎、頭痛、肝酵素上昇など）が報告されているが、全体としては良好な忍容性が確認されている。特に、F508del 変異を持つ患者においては、ELX/TEZ/IVA が非常に効果的である。

- ② Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. Pharmaceuticals (Basel). 2023 Mar 8;16(3):410. doi: 10.3390/ph16030410. PMID: 36986509.¹⁶⁾

ELX/TEZ/IVA 療法は、CF 患者において、肺機能の有意な向上や発汗中の塩化物濃度の低下（CFTR 機能の改善を示唆）をもたらし、栄養状態の改善、呼吸器・消化器症状の緩和、外分泌腺機能障害や生殖機能の改善にも寄与する。さらに、生活の質（QOL）の向上や疾患進行の抑制効果も期待されている。特に、最も一般的な遺伝子変異である F508del を持つ患者に対して、従来の治療法では得られなかった大きな臨床的利益が確認された。また、この治療法は小児から成人まで幅広い年齢層に適用可能であり、副作用も比較的軽度であることから、CF 治療の新たな標準となりつつある。

- ③ Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. Aust Prescr. 2021 Aug;44(4):137-138. doi: 10.18773/austprescr.2021.031. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34421179.¹⁷⁾

ELX/TEZ/IVA は、CF の原因である CFTR タンパク質の機能を改善するもので、特に F508del 変異を少なくとも 1 つ持つ 12 歳以上の患者に対して効果が認められている。臨床試験では、肺機能の改善、発汗中の塩化物濃度の低下、増悪の頻度の減少などが確認されており、患者の生活の質の向上にも寄与している。副作用としては、頭痛、発疹、肝酵素の上昇などが報告されているが、全体としては良好な忍容性が示されているが肝機能障害のある患者や薬物相互作用には注意する。ETI は、CF に対する治療の選択肢を大きく広げるものであり、特に遺伝的に治療が難しかった患者にとって重要な進歩である。

- ④ Terlizzi V, Lopes-Pacheco M., Cystic fibrosis: new challenges and

perspectives beyond elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis.* 2025 Jan-Dec;19:17534666251323194. doi: 10.1177/17534666251323194. Epub 2025 Mar 31. PMID: 40163448.¹⁸⁾

ELX/TEZ/IVA の登場により、CF の治療は大きく進展し、CFTR 機能を回復させることで、肺機能や栄養状態の改善、増悪の減少、QOL の向上など、臨床的に有意な効果を示している。しかし、すべての患者が ELX/TEZ/IVA の恩恵を受けられるわけではなく、非応答型の遺伝子変異や薬剤不耐性、長期的な安全性への懸念など、依然として課題が残されている。次世代 CFTR モジュレーターの開発、遺伝子治療 mRNA 治療などの根本的アプローチ、ならびに炎症や感染症など非 CFTR 標的への補完的治療の必要性がある。今後の CF 治療は、ELX/TEZ/IVA を基盤としつつ、より個別化された、包括的な医療戦略の構築が求められる。

- ⑤ Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, et al., A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus.* 2021 Jul 3;13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144. eCollection 2021 Jul. PMID: 34268058.¹⁹⁾

ELX/TEZ/IVA は、CFTR タンパク質の機能を大幅に改善することが示されており、ppFEV₁ の平均 10 ポイント以上の上昇、肺の増悪頻度の有意な減少、発汗中の塩化物濃度の低下、ならびに QOL の向上が認められている。安全性については、下痢、腹痛、嘔吐、倦怠感などの軽度から中等度の副作用が報告されているものの、全体として良好な忍容性が確認されているが、長期的な安全性の検証、薬剤耐性の可能性、ならびに非 F508del 変異を有する患者への適応拡大といった今後の課題もある。

- ⑥ Silva Filho LVRFD, Athanazio RA, Tonon CR, et al., Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2024 Jan 5;49(6):e20230187. doi: 10.36416/1806-3756/e20230187. eCollection 2024. PMID: 38198345.²⁰⁾

このシステマティックレビューおよびメタ・アナリシスでは、少なくとも 1 つの F508del 変異を有する CF 患者に対する ELX/TEZ/IVA の有効性と安全性を評価した。ランダム化比較試験 6 件 (1,127 名) を対象に解析した結果、ELX/TEZ/IVA 療法は肺機能、BMI、生活の質 (QOL) を有意に改善し、急性肺増悪の頻度を減少させ、有害事

象や死亡率の増加は認められず、安全性にも問題はないとされた。これらの結果は、過去の研究や実臨床データとも一致しており、ELX/TEZ/IVA の臨床的有効性の高さを裏付けている。特に、肺機能の平均改善率 (FEV1) は+10.4%と、他の治療法 (ドルナーゼアルファやアジスロマイシン) よりも優れており、緑膿菌感染患者に対する吸入トブラマイシンと同等の効果が示された。また、ELX/TEZ/IVA は急性増悪を減らし、QOL の呼吸領域スコアを改善する効果が一貫して報告されており、長期生存率の向上にも寄与する可能性が示唆されている。

- ⑦ Tümmler B., Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 21;14:1158207. doi: 10.3389/fphar.2023.1158207. eCollection 2023. PMID: 37025483.²¹⁾

CFにおけるELX/TEZ/IVAの市販後における実臨床での有効性と安全性を評価した。ELX/TEZ/IVAは、少なくとも1つのF508del変異を持つCF患者に対して使用され、臨床試験では顕著な効果が示されていた。実際の医療現場でのELX/TEZ/IVA使用に関する複数の観察研究を分析し、肺機能の改善、体重増加、生活の質の向上、急性肺増悪の減少といった臨床的に重要な効果が一貫して確認された。副作用としては、発疹、肝機能異常、精神症状(不安など)が報告されたが、ほとんどが軽度で一過性であり、治療の継続が可能であった。また、ELX/TEZ/IVAの使用により、死亡率や肺移植の必要性が大幅に減少したことも報告されており、長期的な生存率の改善が期待されている。これらの結果は、無作為化比較試験で得られた知見を実臨床データが裏付ける形となり、ELX/TEZ/IVAがCF治療における新たな標準となる可能性を示している。

- ⑧ Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, et al., The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros.* 2024 Sep;23(5):950-958. doi: 10.1016/j.jcf.2024.07.012. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39048464.²²⁾

これまで主にF508del変異を持つCF患者に対して効果が示されてきたELX/TEZ/IVAが、F508del変異を持たない患者にも有効かどうかを明らかにすることを目的として実施した。複数の臨床試験および観察研究を系統的にレビューし、F508delを持たないCF患者においても、ELX/TEZ/IVAが肺機能(FEV1)の改善、体重増加、QOLの向上、急性肺増悪の減少に寄与することが分かった。これらの効

果は、F508del 変異を持つ患者に対する効果と同等であった。また、安全性に関しても、ELX/TEZ/IVA は良好な忍容性を示し、重篤な副作用の発生率は低いことが示された。副作用としては、軽度の肝機能異常や皮膚症状などが報告されたが、ほとんどが一過性で治療継続が可能であった。この研究は、F508del 変異を持たない CF 患者にも ELX/TEZ/IVA の適応を拡大する可能性を示唆しており、今後の治療方針や保険適用の見直しにおいて重要なエビデンスとなると考えられる。

(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) Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 Jul 24. ISBN-13: 978-1-4731-6249-5.²³⁾

推奨事項：1) Ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor (IVA-TEZ-ELX) と Ivacaftor (IVA) の併用療法は、2歳以上で嚢胞性線維症膜貫通伝導調節因子 (CFTR) 遺伝子に少なくとも1つの F508del 変異を有する人の嚢胞性線維症治療の選択肢として、製造販売承認内で推奨されている。

2) Clinical Care Guidelines. Cystic Fibrosis Foundation.⁶⁾

推奨事項：他のモジュレーター（1~2種類の薬）よりも多くの CF 患者において、CFTR タンパク質の機能をより効果的に改善する。

TRIKAFTA は、F508del 変異の少なくとも1つ、または 271 の他の変異の少なくとも1つを有する 2歳以上の CF 患者を対象に承認されている。

<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>

本疾患は希少かつ患者の生命に極めて大きな影響を及ぼす重篤性の高い疾患であるにもかかわらず、国内では呼吸器感染症と栄養状態のコントロールが中心の治療法しかない¹⁾。一方欧米では、日本と同様の治療の他、肺機能を改善する CFTR モジュレーターが承認されており、elexacaftor / ivacaftor / tezacaftor の併用においては、2 歳以上の CFTR 遺伝子に F508del 変異を有する嚢胞性線維症患者に有効であると考えられている^{12,13)}。以上のことから、欧米で承認されていることを踏まえた開発の要望は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

本薬剤が承認された各国の適応年齢は、2 歳から、6 歳から及び 12 歳からと別れているものの、疾患の特質上、早期診断・早期治療が望まれることから⁴⁾、2 歳から使用できるようにすることが適切と考える。また、用法・用量についても、2 歳からの用法・用量を適用することが適切と考える。また、体重毎の投与量は同じであり、本邦でも同様の用法・用量とすることが適切と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

国外において CFTR 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症に対して CFTR モジュレーターが唯一の治療薬であり、国内に嚢胞性線維症に対する治療薬は存在しないことから、国内においても CFTR 遺伝子に少なくとも 1 つの F508del 変異を有する嚢胞性線維症に対して本剤が第一選択薬となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

--

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 難病情報センター：嚢胞性線維症（指定難病 299）．
Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4532>
[accessed 2025 November 26].
- 2) U.S. Food and Drug Administration. TRIKAFTA® (elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor tablets; ivacaftor tablets), co-packaged for oral use: Highlights of Prescribing Information. Reference ID:

5665321. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/212273s015lbl.pdf

[accessed 2025 November 26]

- 3) Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, et al., Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan. *J Hum Genet.* 2023 Oct;68(10):671-680. doi: 10.1038/s10038-023-01160-2. Epub 2023 May 22. PMID: 37217688.

- 4) 竹山宜典, 仁尾正記, et al. 嚢胞性線維症の診療の手引き. 改訂第2版. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「難治性膵疾患に関する研究班」2018年1月.

Available from:

<http://www2.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishiguro/lhn/cftebiki.pdf>

[accessed 2025 November 26].

- 5) Ren CL, Morgan RL, Oermann C, et al., Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Mar;15(3):271-280. doi: 10.1513/AnnalsATS.201707-539OT. PMID: 29342367.

- 6) Cystic Fibrosis Foundation. CFTR Modulator Therapies. Available from:

<https://www.cff.org/managing-cf/cftr-modulator-therapies>

[accessed 2025 November 26]

- 7) Ridley K, Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(3):192-197. doi: 10.5863/1551-6776-25.3.192. PMID: 32265602.

- 8) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, Public Assessment Report National Procedure, Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granules in sachet, ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor, Available from:

<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/2e506beb70ba093cd66d23907295ab8a7ffabb25>

[accessed 2025 November 26]

- 9) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業、小児期発症の希少難治性肝胆膵疾患における医療水準並びに患者 QOL の向上のための調査研究、総括・分担研究報告書（令和5年度）、嚢胞性線維症に関する研究 Available from:

https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2023/20231

[0028A.pdf](#)

[accessed 2025 November 26]

- 1 0) European Medicines Agency, Kaftrio, ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor. [Online]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_en.pdf

[accessed 2025 November 26]

- 1 1) Health Canada, Product Monograph Including Patient Medication Information, PrTRIKAFTA[®], Elexacaftor 50 mg / Tezacaftor 25 mg / Ivacaftor 37.5 mg Tablets and Ivacaftor 75 mg Tablets For Oral Use. Submission Control Number: 293416, Available from:

https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00080542.PDF

[accessed 2025 November 26]

- 1 2) Therapeutic Goods Administration, TRIKAFTA[®] Product Information (FINAL 2025_08_07), Available from:

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2021-PI-01350-1&d=20251114172310101>

[accessed 2025 November 26]

- 1 3) Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.

- 1 4) Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31021-7. PMID: 31679946.

- 1 5) Kapouni N, Moustaki M, Douros K, et al., Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel).* 2023 Mar 15;10(3):554. doi: 10.3390/children10030554. PMID: 36980112.

- 1 6) Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Mar 8;16(3):410. doi: 10.3390/ph16030410. PMID: 36986509.

- 1 7) Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor for cystic fibrosis. *Aust Prescr.* 2021 Aug;44(4):137-138. doi: 10.18773/austprescr.2021.031. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34421179.
- 1 8) Terlizzi V., Lopes-Pacheco M. Cystic fibrosis: new challenges and perspectives beyond elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis.* 2025 Jan-Dec;19:17534666251323194. doi: 10.1177/17534666251323194. Epub 2025 Mar 31. PMID: 40163448.
- 1 9) Zaher A, ElSaygh J, ElSORI D, et al. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus.* 2021 Jul 3;13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144. eCollection 2021 Jul. PMID: 34268058.
- 2 0) Silva Filho LVRFD, Athanazio RA, Tonon CR, et al., Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2024 Jan 5;49(6):e20230187. doi: 10.36416/1806-3756/e20230187. eCollection 2024. PMID: 38198345.
- 2 1) Tümmler B., Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 21;14:1158207. doi: 10.3389/fphar.2023.1158207. eCollection 2023. PMID: 37025483.
- 2 2) Lupas D, Chou FY, Hakani MAA, et al., The clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) for people with CF without a F508del variant: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros.* 2024 Sep;23(5):950-958. doi: 10.1016/j.jcf.2024.07.012. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39048464
- 2 3) Ivacaftor–tezacaftor–elexacaftor, tezacaftor–ivacaftor and lumacaftor–ivacaftor for treating cystic fibrosis. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 Jul 24. ISBN-13: 978-1-4731-6249-5.
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK612143/> [accessed 2025 November 26].