

		夕：ivacaftor 150 mg <12歳以上> 朝：tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg、 夕：ivacaftor 150 mg
	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 6 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、tezacaftor/ivacaftor は、 <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)</i> 遺伝子 F508del 変異のホモ接合体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、3 名が F508del 変異のホモ接合体を有する嚢胞性線維症患者であった ³⁾ 。 現時点において、本邦における tezacaftor/ivacaftor の治療対象患者は、F508del 変異のホモ接合体を有する嚢胞性線維症患者と考えられ、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 変異のホモ接合体を有する推定嚢胞性線維症患者数を 6 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)	
「医療上の必要性に係る基	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(致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

準」へ
の該当
性
(該当
するに
チェック
し、該
当と考
えたと
根拠に
ついて
記載す
る。複
数の項
目該当
する場
合は、
最も適
切な1
つにチ
ェック
する。)

(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ードンのやめの *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状や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⁾。

tezacaftor/ivacaftor は、*CFTR* モジュレーター療法の1つであり、*CFTR* 遺伝子に F508del 変異のホモ接合体または *in vitro* データおよび/または臨床的証拠に基づいて tezacaftor ivacaftor に反応する *CFTR* 遺伝子

	<p>に少なくとも1つの変異を有する嚢胞性線維症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、細胞表面の欠陥タンパク質に結合し塩化物チャンネルを開く (ゲートを開いたままにする) ことで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⁶⁾。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⁷⁾。また、本邦で見られる遺伝子バリエントである R347H、R352W 変異³⁾などにおいて、臨床または <i>in vitro</i> で有効性が期待できることも示されている⁶⁾。本邦におけるホモ接合体を有する嚢胞性線維症患者の推定患者は 6 人と、嚢胞性線維症の推定患者数 100 人の中では少ないが、6 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ント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、tezacaftor/ivacaftor を本邦に導入する意義はあると考える。ただし、elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (TRIKAFTA) が、本邦に導入された場合は、elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (TRIKAFTA) 投与に安全性上の懸念がある場合の代替薬と考える。</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	<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]
-----------------------	---

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。）	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） SYMDEKO tablets（Vertex Pharmaceuticals Inc.）
		効能・効果 F508del 変異のホモ接合体を有する、または in vitro データおよび/または臨床的証拠に基づいて tezacaftor ivacaftor に反応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つの変異を有する12歳以上の嚢胞性線維症(CF)患者の治療。
		用法・用量 <成人および12歳以上の小児> 朝1錠（tezacaftor 100 mg、ivacaftor 150 mgを含む）、夕方1錠（ivacaftor 150 mgを含む）を約12時間間隔で脂肪を含む食事と共に経口投与する。
		備考
	英国 8)	販売名（企業名） Symkevi 100 mg/150 mg film-coated tablets（Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited）
		効能・効果 嚢胞性線維症を患い、F508del 変異のホモ接合体またはヘテロ接合体を有し、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子(CFTR)遺伝子に下記のいずれかの変異を有する6歳以上の患者の ivacaftor との併用療法。 P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G および 3849+10kbC→T
		用法・用量 朝夕約12時間間隔をあけて高脂肪食とともに服用する。 <6歳以上12歳未満、体重30kg未満> 朝：tezacaftor 50mg/ ivacaftor 75mg、 夕：ivacaftor 75mg <6歳以上12歳未満、体重30kg以上> 朝：tezacaftor 100mg/ ivacaftor 150mg、 夕：ivacaftor 150mg <12歳以上> 朝：tezacaftor 100mg/ ivacaftor 150mg、 夕：ivacaftor 150mg
		備考
	独国	販売名（企業名） Symkevi 50 mg/75 mg film-coated tablets

	9)		Symkevi 100 mg/150 mg film-coated tablets (Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited)
		効能・効果	英国と同様
		用法・用量	英国と同様
		備考	
	仏国 9)	販売名（企業名）	Symkevi 50 mg/75 mg comprimés pelliculés Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés (Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited)
		効能・効果	英国と同様
		用法・用量	英国と同様
		備考	
	加国 10)	販売名（企業名）	SYMDEKO (Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated)
		効能・効果	F508del 変異のホモ接合体を有する、または F508del 変異のヘテロ接合体を有し、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (CFTR) 遺伝子に下記のいずれかの変異を有する 12 歳以上の嚢胞性線維症 (CF) 患者の治療： P67L、D110H、R117C、L206W、R352Q、A455E、D579G、711+3A→G、S945L、S977F、R1070W、D1152H、2789+5G→A、3272-26A→G、および 3849+10kbC→T
		用法・用量	朝 1 錠 (tezacaftor 100 mg、ivacaftor 150 mg を含む)、夕方 1 錠 (ivacaftor 150 mg を含む) を約 12 時間間隔で脂肪を含む食事と共に経口投与する。
		備考	
豪州 11)	販売名（企業名）	SYMDEKO 50 mg/75 mg + 75 mg film-coated tablets SYMDEKO 100 mg/150 mg + 150 mg film-coated tablets (Vertex Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd)	
	効能・効果	F508del 変異のホモ接合体を有する、または in vitro データおよび/または臨床的証拠に基づき tezacaftor /ivacaftor に反応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 つの変異を有する、6 歳以上の嚢胞性線維症 (CF) 患者の治療	

		用法・用量	英国と同じ	
		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 tezacaftor/ivacaftor 及び cystic fibrosis (CF)を Keyword に検索

(2025年5月23日時点)した結果、753件の文献が抽出された。その内、臨床試験にかかわる29件に絞り込んだ。さらに、tezacaftor/ivacaftorの有効性に焦点を当てた文献2件を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) PubMed 検索結果

① Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2013-2023. doi: 10.1056/NEJMoa1709846. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099344. ¹²⁾

➤ 試験名：EVOLVE試験（実施国/米国、カナダ、欧州：国際共同治験、NCT02347657）

➤ 実施概要：

- ・ tezacaftor/ivacaftorの併用療法を評価。主要評価項目はFEV₁（最初の1秒間の努力呼気量）の予測値に対する絶対的な変化率（週24まで）の評価、副次評価項目はFEV₁予測値の割合の相対変化率（%）
- ・ 無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間試験、第III相試験
- ・ 対象患者
 - ✓ CFTR Phe508del変異のホモ接合型である12歳以上の嚢胞性線維症患者
- ・ 患者は1:1の比率で無作為に割り付けられ、tezacaftor 100mg（1日1回）+ivacaftor 150mg（1日2回）または、プラセボを24週間投与

➤ 結果

- ・ 510人の患者が無作為化され、509人がtezacaftor/ivacaftorまたはプラセボによる治療を受け、475人が24週間の治療を完了した。
- ・ ベースライン時における平均FEV₁は、予測値の60.0%であった。
- ・ tezacaftor/ivacaftor群は、プラセボ群と比較して、FEV₁の絶対変化率において4.0%ポイント、相対変化において6.8%の改善を示した（いずれもP<0.001）。
- ・ 肺の増悪率は、tezacaftor/ivacaftor群においてプラセボ群より35%低下した（P=0.005）。
- ・ 有害事象の発生率は両群で類似しており、大部分は軽度（41.8%）または中等度（40.9%）であった。
- ・ 重篤な有害事象の発生率は、tezacaftor/ivacaftor群で12.4%、プラセボ群で18.2%であり、治療群の方が低い結果

となった。

- ・ 有害事象により治療を中止した患者は全体の 2.9%であった。
- ・ 呼吸器系の有害事象はプラセボ群より治療群で少なく、いずれも治療中止には至らなかった。

➤ 結論

- ・ tezacaftor/ivacaftor の併用療法は、Phe508del ホモ接合型の 12 歳以上の嚢胞性線維症患者において、有効かつ安全であることが示された。

② Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al., Tezacaftor- Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2024-2035. doi: 10.1056/NEJMoa1709847. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099333; PMCID: PMC6472479. ¹³⁾

➤ 試験名：EXPAND 試験（オーストラリア、ヨーロッパ、イスラエル、北米、NCT02392234）

➤ 実施概要：

- ・ Phe508del 変異と残存機能変異の複合ヘテロ接合型の嚢胞性線維症患者における tezacaftor/ivacaftor の安全性と有効性の評価
- ・ 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー第 III 相試験
- ・ 対象患者
 - ✓ 12 歳以上
 - ✓ Phe508del 変異と残存機能変異の複合ヘテロ接合型の嚢胞性線維症患者
- ・ tezacaftor/ivacaftor 群（83 例）：tezacaftor 100 mg 1 日 1 回 + ivacaftor 150 mg 12 時間毎
ivacaftor 単剤群（81 例）：ivacaftor 150 mg 12 時間毎
プラセボ群（80 例）

➤ 結果

- ・ FEV₁ の変化：
tezacaftor/ivacaftor 群でプラセボ比 +6.8% ポイント (P<0.001)、ivacaftor 単剤群でプラセボ比 +4.7% ポイント (P<0.001)
- ・ 重度または生命を脅かす有害事象：tezacaftor/ivacaftor 群で 4 例 (2.5%)、ivacaftor 単剤群で 8 例 (5.1%)、プラセボ群で 9 例 (5.6%)

- ・ 治療中止に至った有害事象：tezacaftor/ivacaftor 群 0 例 (0%)、ivacaftor 群 2 例 (1.3%)、プラセボ群 1 例 (0.6%)

➤ 結論

- ・ tezacaftor/ivacaftor 併用療法または ivacaftor 単剤療法は、Phe508del 変異と残存機能変異を有する嚢胞性線維症患者において有効であった。

<日本における臨床試験等*>

- 1) PubMed 検索結果
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) Pubmed で tezacaftor/ivacaftor 及び cystic fibrosis (CF) を Keyword に検索してえられたメタ・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のうち、tezacaftor/ivacaftor の有効性・安全性について記載のある文献 1 件を選定した (2025 年 5 月 23 日時点)。

- ① Heneghan M, Southern KW, Murphy J, et al., Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database Syst Rev. 2023 Nov 20;11(11):CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub4. PMID: 37983082.¹⁴⁾

本論文の目的は、嚢胞性線維症または F508del 変異をもつ小児及び成人患者において、CFTR 修復薬が臨床的に与える影響を評価することである。

Cochran の嚢胞性線維症と遺伝性疾患の嚢胞性線維症試験レジストリでの検索を主とし、CFTR 修正薬をプラセボと比較するランダム化比較試験 13 件 (合計 2215 名の参加者) を選択し分析を実施した。うち 7 件の RCT (317 名の参加者) で単剤療法 (4PBA、CPX、lumacaftor または cavosonstat) を、6 件の RCT (1898 名の参加者) で併用療法 (lumacaftor/ivacaftor または tezacaftor/ivacaftor) をプラセボと比較した。

- ・ 死亡報告：いずれの RCT においても報告なし。
- ・ 6 か月時点での嚢胞性線維症質問票 (CFQ) スコア
 - ✓ lumacaftor (600 mg を 1 日 1 回または 400 mg を 1 日 1 回) と ivacaftor の併用療法は、プラセボと比較して嚢胞性線維症質問票 (CFQ) スコアを少し改善した (平均差 (MD) 2.62 ポイント (95%信頼区間 (CI) 0.64~4.59) ; 1061 人の参加者 ; 高品質の証拠)。

- ✓ tezacaftor/ivacaftor 併用療法での CFQ スコアの平均増加は約 5 ポイントであった (95% CI 3.20~7.00 ; 504 人の参加者 ; 中品質の証拠)。
 - 6 か月時点での 1 秒間の予測努力呼気量 (FEV1) の予測%の相対変化により測定された肺機能
 - ✓ lumacaftor/ivacaftor を 1 日 1 回投与することで 5.21% 改善し (95% CI 3.61%~6.80% ; 504 人の参加者 ; 高品質の証拠)、1 日 2 回投与することで 2.40%改善された (95% CI 0.40%~4.40% ; 204 人の参加者 ; 低品質の証拠)。
 - ✓ tezacaftor/ivacaftor により FEV1 が 6.80%増加したと報告されている (95% CI 5.30%~8.30% ; 520 人の参加者 ; 中品質の証拠)。
 - 副作用報告
 - ✓ lumacaftor/ivacaftor 併用療法を受けた参加者の中で早期の一過性の息切れを報告した人が多く、オッズ比は 2.05 であった (99% CI 1.10~3.83 ; 739 人の参加者 ; 高品質の証拠)。
 - ✓ lumacaftor/ivacaftor 400 mg を 1 日 2 回投与された参加者は、最初の研究の 120 週間の期間およびフォローアップ研究で、血圧 (収縮期血圧 5.1 mmHg および拡張期血圧 4.1 mmHg) が上昇した (80 人の参加者 ; 高品質の証拠)。
 - ✓ 上記の副作用は、tezacaftor/ivacaftor の研究では報告されていない。
- 2 つの併用療法は臨床的な有用性を示した。tezacaftor/ivacaftor では主たる副作用報告はなく、他の治療法に比べ安全性が高いことが示されたが、12 歳未満の小児患者のデータがない。若年層への使用を検討する際には、これらの点を考慮する必要がある。

(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: 978-1-4731-6249-5.¹⁵⁾

推奨事項：

section 1.2) tezacaftor/ivacaftor 及び ivacaftor 単剤は、嚢胞性線維症の治療として、下記条件を光 6 歳以上の患者を対象に、製造販売承認の範囲内で推奨されている。

- F508del 変異を持つ *CFTR* 遺伝子のコピーを 2 つ保有している場合
- F508del 変異を持つ *CFTR* 遺伝子のコピー 1 つと、セクション 2.2 で列挙された変異を持つ *CFTR* 遺伝子のコピー 1 つを保有している場合

Section 2.2) P67L、R117C、L206W、R352Q、A455E、D579G、711+3A→G、S945L、S977F、R1070W、D1152H、2789+5G→A、3272-26A→G、3849+10kbC→T

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

推奨事項：

F508del 変異を 2 コピー持つ 6 歳以上の患者に新たな治療選択肢を提供するだけでなく、154 の特定変異のいずれかを 1 コピー持つ 6 歳以上の患者にも承認されている。

<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)

(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、本剤は、*CFTR* 遺伝子に F508del 変異のホモ接合体または *in vitro* データおよび/または臨床的証拠に基づいて tezacaftor ivacaftor に反応する *CFTR* 遺伝子に少なくとも 1 つの変異を有する嚢胞性線維症の治療に用いられ、有用性を示している。以上のことから、米国や欧州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られ、欧米と同一の効能・効果とすることが適切と考える。

<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、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⁾、6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、6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 F508del 変異のホモ接合体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。なお、*elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor* (TRIKAFTA) が、本邦に導入された場合は、*elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor* (TRIKAFTA) 投与に安全性上の懸念がある場合の代替薬と考える。

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/4531 [accessed 2025 Jun 12]. |
| 2) | FDA Approves SYMDEKOTM (tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis in People Ages 12 and Older with Certain Mutations in the CFTR Gene. Feb 12, 2018. Available from: https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-symdekotm-tezacaftorivacaftor-and-ivacaftor-treat?ReleaseID=1057241 . [accessed 2025 Jun 12]. |
| 3) | Kozawa Y, Yamamoto A, Nakakuki M, et al., Clinical and genetic features of cystic fibrosis in Japan. <i>J Hum Genet.</i> 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.成瀬達. et al.,**嚢胞性線維症の診療の手引き**.改訂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 Jun 12].
- 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) 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/2023/202310028A.pdf
[accessed 2025 November 26]
- 8) Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, Public Assessment Report National Procedure, Symkevi 100 mg/150 mg film-coated tablets, tezacaftor / ivacaftor, Available from:
<https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/5dd40a1920760ed22d5710a7fe44bc9138248564>
[accessed 2025 November 26]
- 9) European Medicines Agency, Symkevi 50 mg/75 mg film-coated tablets. [Online]. Available from:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_en.pdf
[accessed 2025 November 26]
- 10) Health Canada, Product Monograph Including Patient Medication Information, PrSYMDEKO®, Tezacaftor / Ivacaftor Tablets and Ivacaftor Tablets and Ivacaftor 150 mg Tablets, Oral. Submission Control Number: 237289, Available from:
https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00058025.PDF
[accessed 2025 November 26]
- 11) Therapeutic Goods Administration, SYMDEKO® Product Information

(FINAL 2025_01_08), Available from:

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent=&id=CP-2019-PI-01253-1&d=20251126172310101>

[accessed 2025 November 26]

- 1 2) Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al., Tezacaftor- Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017 Nov 23;377(21):2013-2023. doi: 10.1056/NEJMoa1709846. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099344.
- 1 3) Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al., Tezacaftor- Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017 Nov 23;377(21):2024-2035. doi: 10.1056/NEJMoa1709847. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099333.
- 1 4) Heneghan M, Southern KW, Murphy J, et al., Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Nov 20;11(11):CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub4. PMID: 37983082.
- 1 5) 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 Jun 12].