ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査

報告書

令和 2（2020）年 3 月

株式会社三菱総合研究所
ヘルスケア・ウェルネス事業本部

目次

1. 調査の概要 1

1.1 調査の目的 1

1.2 調査の背景 1

1.3 調査概要 1

2. 研究発表論文調査 3

2.1 抽出文献リスト 3

2.2 研究者リスト 16

2.3 論文分析 16

3. ガイドライン調査 23

3.1 ガイドラインリスト 23

4. 学会発表調査 25

4.1 学会発表者リスト 25

5. ウルトラオーファンドラッグ品目調査 48

5.1 ウルトラオーファンドラッグ品目リスト 48

5.2 審査報告書調査 59

6. ウルトラオーファン三疾病調査 206

6.1 進行性骨化性線維異形成症（FOP） 206

6.2 血友病 B 225

6.3 ゴーシェ病 325

7. 国内インタビュー調査 375

7.1 インタビュー調査先 375

7.2 インタビュー項目 375

7.3 調査結果 376

8. 国外インタビュー調査 380

8.1 インタビュー調査先 380

8.1.1 米国 380

8.1.2 欧州 380

8.2 インタビューの目的と項目 381

8.3 調査結果 382

8.3.1 米国 382

8.3.2 欧州 385

8.3.3 Orphanet 385

8.3.4 European Patients' Academy (EUPATI) 385

9. ウルトラオーファンドラッグの開発における課題と今後の展望 386

10. 今後 AMED が実施すべきアクションと必要な調査 389

表目次

表 2-1　ウルトラオーファンドラッグに係る抽出文献リスト.....4
表 2-2　表 2-1 において多くの論文を執筆している研究者.....16
表 3-1　日・米・欧等のオーファンドラッグ（ウルトラオーファンドラッグ）.....23
表 4-1　ウルトラオーファンドラッグに関する主要学会における発表者.....25
表 4-2　表 4-1 における国・地域別の発表者数.....46
表 4-3　表 4-1 における発表件数上位者.....47
表 5-1　承認状況.....48
表 5-2　指定状況.....48
表 5-3　分野.....48
表 5-4　承認品目リスト.....49
表 5-5　承認整理品目リスト.....56
表 5-6　未承認品目リスト.....57
表 5-7　審査報告書調査個票 (11 薬)第 133 号.....61
表 5-8　審査報告書調査個票 (13 薬)第 152 号.....63
表 5-9　審査報告書調査個票 (16 薬)第 169 号.....65
表 5-10　審査報告書調査個票 (18 薬)第 181 号.....67
表 5-11　審査報告書調査個票 (18 薬)第 194 号.....70
表 5-12　審査報告書調査個票 (19 薬)第 201 号.....73
表 5-13　審査報告書調査個票 (19 薬)第 202 号.....77
表 5-14　審査報告書調査個票 (20 薬)第 211 号.....81
表 5-15　審査報告書調査個票 (20 薬)第 216 号.....83
表 5-16　審査報告書調査個票 (22 薬)第 231 号.....86
表 5-17　審査報告書調査個票 (23 薬)第 241 号.....90
表 5-18　審査報告書調査個票 (23 薬)第 242 号.....93
表 5-19　審査報告書調査個票 (23 薬)第 243 号.....96
表 5-20　審査報告書調査個票 (23 薬)第 244 号.....98
表 5-21　審査報告書調査個票 (23 薬)第 251 号.....101
表 5-22　審査報告書調査個票 (23 薬)第 253 号.....104
表 5-23　審査報告書調査個票 (23 薬)第 259 号.....110
表 5-24　審査報告書調査個票 (23 薬)第 260 号.....114
表 5-25　審査報告書調査個票 (23 薬)第 261 号.....117
表 5-26　審査報告書調査個票 (24 薬)第 264 号.....119
表 5-27　審査報告書調査個票 (24 薬)第 268 号.....123
表 5-28　審査報告書調査個票 (24 薬)第 271 号.....125
表 5-29　審査報告書調査個票 (24 薬)第 277 号.....128
表 5-30　審査報告書調査個票 (24 薬)第 294 号.....131
表 5-31　審査報告書調査個票 (24 薬)第 295 号.....133
表 5-32　審査報告書調査個票 (24 薬)第 296 号.....135
表 5-33　審査報告書調査個票 (25 薬)第 310 号.....138

表 5-34　審査報告書調査個票 (25 薬)第 320 号.....141
表 5-35　審査報告書調査個票 (26 薬)第 332 号.....144
表 5-36　審査報告書調査個票 (26 薬)第 333 号.....146
表 5-37　審査報告書調査個票 (26 薬)第 334 号.....150
表 5-38　審査報告書調査個票 (26 薬)第 335 号.....153
表 5-39　審査報告書調査個票 (26 薬)第 336 号.....156
表 5-40　審査報告書調査個票 (26 薬)第 337 号.....159
表 5-41　審査報告書調査個票 (26 薬)第 344 号.....161
表 5-42　審査報告書調査個票 (26 薬)第 346 号.....163
表 5-43　審査報告書調査個票 (26 薬)第 357 号.....166
表 5-44　審査報告書調査個票 (26 薬)第 358 号.....171
表 5-45　審査報告書調査個票 (27 薬)第 361 号.....173
表 5-46　審査報告書調査個票 (27 薬)第 366 号.....175
表 5-47　審査報告書調査個票 (28 薬)第 377 号.....177
表 5-48　審査報告書調査個票 (28 薬)第 379 号.....180
表 5-49　審査報告書調査個票 (28 薬)第 383 号.....183
表 5-50　審査報告書調査個票 (28 薬)第 388 号.....186
表 5-51　審査報告書調査個票 (28 薬)第 389 号.....188
表 5-52　審査報告書調査個票 (28 薬)第 390 号.....190
表 5-53　審査報告書調査個票 (28 薬)第 394 号.....192
表 5-54　審査報告書調査個票 (30 薬)第 410 号.....194
表 5-55　審査報告書調査個票 (30 薬)第 414 号.....196
表 5-56　審査報告書調査個票 (30 薬)第 415 号.....199
表 5-57　ウルトラオーファンドラッグ 50 品目分類表.....203
表 6-1　FOP の現在の治療法に関する国内の医師、看護師の意見.....208
表 6-2　FOP の現在の治療法に関する海外の医師、看護師の意見.....209
表 6-3　FOP 治療薬開発企業一覧.....209
表 6-4　FOP 基礎研究者リスト.....213
表 6-5　FOP 治療薬開発に関する臨床研究・治験.....218
表 6-6　FOP の疾患 iPS 細胞に関する文献.....223
表 6-7　FOP に関する主たる患者団体・患者支援団体.....223
表 6-8　血友病 B の現在の治療法に関する国内の医師、看護師の意見.....227
表 6-9　血友病 B の現在の治療法に関する海外の医師、看護師の意見.....228
表 6-10　血友病 B 治療薬開発企業一覧（上市済）.....228
表 6-11　血友病 B 治療薬開発企業一覧（開発中）.....228
表 6-12　血友病 B 基礎研究者リスト.....234
表 6-13　血友病治療薬開発に関する臨床研究・治験.....236
表 6-14　血友病 B の疾患 iPS 細胞に関する文献.....323
表 6-15　血友病 B に関する主たる患者団体・患者支援団体.....323
表 6-16　ゴーシェ病の現在の治療法に関する国内の医師、看護師の意見.....327
表 6-17　ゴーシェ病の現在の治療法に関する海外の医師、看護師の意見.....328
表 6-18　ゴーシェ治療薬開発企業一覧（上市済）.....328

表 6-19　ゴーシェ治療薬開発企業一覧（開発中）.....329
表 6-20　ゴーシェ基礎研究者リスト.....333
表 6-21　ゴーシェ病治療薬開発に関する臨床研究・治験.....335
表 6-22　ゴーシェ病の疾患 iPS 細胞に関する文献.....373
表 6-23　ゴーシェ病に関する主たる患者団体・患者支援団体.....373
表 7-1　国内インタビュー調査有識者種別.....375
表 8-1　米国インタビュー調査先.....380
表 8-2　欧州インタビュー調査先.....380

略称の一覧

本報告書では、以下のとおり略称の統一を図る。

略称

本報告書での表記	正式名称・意味など
AMED	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
CiCLE	医療研究開発革新基盤創成事業
CIN	クリニカル・イノベーション・ネットワーク
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FDA	アメリカ食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration）
NIBIOHN	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
PMDA	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

1. 調査の概要

1.1 調査の目的

AMED 革新基盤創成事業部の CiCLE では、産学官連携により、我が国の力を結集し、医療現場ニーズに的確に対応する研究開発の実施や創薬等の実用化の加速化等が抜本的に革新される基盤（人材を含む。）の形成、医療研究開発分野でのオープンイノベーション・ベンチャー育成が強力に促進される環境の創出を推進することを目的としている。

CiCLE の第 1 回～第 4 回公募において、希少疾病の医薬品の開発に関わる課題を採択してきており、今後の公募においてもさらに採択される可能性がある。これら希少疾病に関わる課題の推進に資する基本的な情報を整理・分析するために、ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査を実施した。

1.2 調査の背景

約 7,000 と言われている希少・難治性疾患のうち、厚生労働省に希少疾病用医薬品として指定されたオーファンドラッグは令和元年 9 月 17 日時点で 444 品目ある（指定取消品目を含む）。そのうち、患者数が特に少ない疾病に対する医薬品の開発は今後さらに求められるが、開発のためには様々な課題がある。そのため、ウルトラオーファンドラッグの開発に際して、有効性および安全性がどのように評価されているか、レギュラトリーサイエンスがどのように取り扱っているかを調査した。

1.3 調査概要

本調査では、オーファンドラッグのうち、対象疾患の国内患者数が特に少なく、国内患者数 1,000 人程度未満（有病率 1/100,000 以下程度）のものをウルトラオーファンドラッグと定義し、以下の調査を実施した。

(1) 研究発表論文調査

ウルトラオーファンドラッグの有効性/安全性の評価やレギュラトリーサイエンスに関して、全世界においてどのような研究発表論文が存在するかを調査した。

(2) ガイドライン調査

日本・米国・欧州等の規制当局より提供されるウルトラオーファンドラッグを含むオーファンドラッグに関するガイドライン等に係る情報を収集した。

(3) 学会発表調査

ウルトラオーファンドラッグに関する世界の主要な三学会（Rare Disease and Orphan Products Breakthrough Summit (NORD)、The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)、11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019

Americas）及び World Orphan Drug Congress Europe 2019 について、発表者リストを作成し、発表のテーマ、発表者の属性等を整理した。

(4) ウルトラオーファンドラッグ品目調査

希少疾病用医薬品として指定されているオーファンドラッグ 444 品目の国内患者数を調査し、国内のウルトラオーファンドラッグリストを作成した。また、そのうち AMED が選定した 50 品目について、審査報告書他の情報をもとに、疾病の特性や医薬品の開発の経緯を調査した。

(5) ウルトラオーファン三疾病調査

AMED が選定したウルトラオーファン三疾病（進行性骨化性線維異形成症（FOP）、血友病 B、ゴーシェ病）に関して、疾病特性や研究者、治療薬、開発企業、患者団体等について調査をした。

(6) 国内インタビュー調査

ウルトラオーファンドラッグの開発に関する国内の専門家 10 名（研究者、製薬企業担当者、患者支援団体関係者）に対し、直接訪問の上、研究体制、研究資金、レギュレーション、研究デザイン等についてインタビュー調査を実施した。

(7) 国外インタビュー調査

国外インタビュー調査として、米国および欧州の企業、公的機関、患者支援団体等の 5 団体の専門家計 11 名にインタビュー調査を実施し、ウルトラオーファンドラッグの開発を取り巻くステークホルダの状況、疾患及び患者レジストリの構築状況、患者支援団体の活動状況等について、聞き取りを行った。

2. 研究発表論文調査

PubMed 等の公開データベースに加え、JDreamⅢを活用し、国内外の文献からウルトラオーファンドラッグの有効性/安全性の評価やレギュラトリーサイエンスに関する全世界の研究発表論文の網羅的なリストの作成を行った。文献調査を実施する際のキーワードは、ultra-orphan / regulatory science / effectiveness / clinical effectiveness / efficacy / safety / toxicity / evaluate / evaluation / trial / evidence-based / regulatory / policy / orphan drugs / (ultra-) rare disease 等を用いて調査を実施した。

2.1 抽出文献リスト

調査の結果、表 1-1 に記載の 164 編を抽出した。それぞれの論文について、タイトル、著者、ジャーナル名（巻・号・頁）、URL、内容についての大まかな分類、被引用数（2019 年 11 月末時点）を記載した（表 2-1）。

表 2-1　ウルトラオーファンドラッグに係る抽出文献リスト

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
1	Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review	Igho J Onakpoya, Elizabeth A Spencer, Matthew J Thompson, Carl J Heneghan	BMJ Open. 2015; 5(6): e007199	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4480037/	○	○			○	○		36
2	Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study.	Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, Kmieć T, Büchner B, Steele HE, Horvath R, Chinnery PF, Basu A, Küpper C, Neuhofer C, Kálmán B, Dušek P, Yapici Z, Wilson I, Zhao F, Zibordi F, Nardocci N, Aguilar C, Hayflick SJ, Spino M, Blamire AM, Hogarth P, Vichinsky E.	Lancet Neurol. 2019 Jul;18(7):631-642	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31202468					○			5
3	Points to consider: efficacy and safety evaluations in the clinical development of ultra-orphan drugs.	Maeda K, Kaneko M, Narukawa M, Arato T	Orphanet J Rare Dis. 2017 Aug 23;12(1):143	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28835285	○	○	○					7
4	The view of experts on initiatives to be undertaken to promote equity in the access to orphan drugs and specialised care for rare diseases in Spain: A Delphi consensus.	Torrent-Farnell J, Comellas M, Poveda JL, Abaitua I, Gutiérrez-Solana LG, Pérez-López J, Cruz J, Urcelay J, Lizán L.	Health Policy. 2018 Jun;122(6):590-598	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29572017		○				○		1
5	Analysis of Health Technology Assessments of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017.	Usher C, McCullagh L, Tilson L, Barry M.	Pharmacoecon Open. 2019 May 9	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31073976		○	○		○			-
6	Challenges in orphan drug development and regulatory policy in China	Alice Cheng and Zhi Xie	Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 13.	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5241926/	○	○	○			○		8
7	Regulatory watch: The orphan drug pipeline in Europe.	Morel T, Lhoir A, Picavet E, Mariz S, Sepodes B, Llinares J, Cassiman D	Nat Rev Drug Discov. 2016 Jun 1;15(6):376	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27245390		○						15
8	Orphan Drug Regulation: A missed opportunity for children and adolescents with cancer.	Vassal G, Kearns P, Blanc P, Scobie N, Heenen D, Pearson A	Eur J Cancer. 2017 Oct;84:149-158.	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818704		○						11
9	Affordable orphan drugs: a role for not-for-profit organizations.	Davies EH, Fulton E, Brook D, Hughes DA	Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul;83(7):1595-1601	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109021	○	○						7
10	The Use of Social Media in Orphan Drug Development.	Milne CP, Ni W	Clin Ther. 2017 Nov;39(11):2173-2180	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28942336		△						-
11	Post-approval Studies for Rare Disease Treatments and Orphan Drugs.	Maier WC, Christensen RA, Anderson P	Adv Exp Med Biol. 2017;1031:197-205	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29214573		○						4
12	Orphan drugs: the regulatory environment.	Franco P	Drug Discov Today. 2013 Feb;18(3-4):163-72	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981668		○						
13	Some Numbers behind Canada's Decision to Adopt an Orphan Drug Policy: US Orphan Drug Approvals in Canada, 1997-2012.	Herder M, Krahn TM	Healthc Policy. 2016 May;11(4):70-81	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232238	○	○						3

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
14	Orphan drug regulations. Final rule.	Food and Drug Administration, HHS.	Fed Regist. 2013 Jun 12;78(113):35117-35.	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23767079	○	○						-
15	Pharmacology and drug development in rare diseases: the attractiveness and expertise of the French medical pharmacology.	Micallef J, Boutouyrie P, Blin O	Fundam Clin Pharmacol. 2017 Dec;31(6):685-694	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779530		○						3
16	The current status of orphan drug development in Europe and the US.	Hall AK, Carlson MR	Intractable Rare Dis Res. 2014 Feb;3(1):1-7	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25343119	○	○						38
17	Drugs for rare disorders.	Cremers S, Aronson JK	Br J Clin Pharmacol. 2017 Aug;83(8):1607-1613.	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653488	○	○						-
18	Pressure for drug development in lysosomal storage disorders - a quantitative analysis thirty years beyond the US orphan drug act.	Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M	Orphanet J Rare Dis. 2015 Apr 18;10:46	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896727	○			○	○			28
19	Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU.	Joppi R, Bertele' V, Garattini S	Eur J Clin Pharmacol. 2013 Apr;69(4):1009-24.	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090701		○						93
20	Exploring patient and family involvement in the lifecycle of an orphan drug: a scoping review.	Young A, Menon D, Street J, Al-Hertani W, Stafinski T	Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 22;12(1):188.	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29273068	○	○					○	9
21	Unique characteristics of regulatory approval and pivotal studies of orphan anticancer drugs in Japan.	Nakayama H, Tsukamoto K	Invest New Drugs. 2018 Aug;36(4):702-708.	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29667133		○						4
22	Improvement of Pediatric Drug Development: Regulatory and Practical Frameworks.	Tsukamoto K, Carroll KA, Onishi T, Matsumaru N, Brasseur D, Nakamura H	Clin Ther. 2016 Mar;38(3):574-81	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26869192		○						17
23	Generic Substitution of Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases: Exploring the Potential Challenges.	Di Paolo A, Arrigoni E	Drugs. 2018 Mar;78(4):399-410	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29464665		○		○	○			2
24	Low rates of patient-reported outcome claims for orphan drugs approved by the us food and drug administration.	Jarosławski S, Auquier P, Borissov B, Dussart C, Toumi M	J Mark Access Health Policy. 2018 Feb 12;6(1):1433426	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785254	○	○						2
25	Legal and regulatory aspects of orphan drugs.	Shani S, Yahalom Z	Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Nov;11 Suppl 1:110-5	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380129		○						3
26	The TREAT-NMD advisory committee for therapeutics (TACT): an innovative de-risking model to foster orphan drug development.	Heslop E, Csimma C, Straub V, McCall J, Nagaraju K, Wagner KR, Caizergues D, Korinthenberg R, Flanigan KM, Kaufmann P, McNeil E, Mendell J, Hesterlee S, Wells DJ, Bushby K; TACT.	Orphanet J Rare Dis. 2015 Apr 23;10:49.	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25902795	○	○					○	12
27	Regulatory considerations for developing drugs for rare diseases: orphan designations and early phase clinical trials.	Pariser AR, Xu K, Milto J, Coté TR	Discov Med. 2011 Apr;11(59):367-75.	2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21524390	*2	○		○	○			17
28	Recommendations for the design of small population clinical trials.	Day S, Jonker AH, Lau LPL, Hilgers RD, Irony I, Larsson K, Roes KC, Stallard N	Orphanet J Rare Dis. 2018 Nov 6;13(1):195	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30400970	○	○		○	○			7

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
29	A clinical pharmacology-regulatory perspective on the approval of drugs for rare diseases.	Bashaw ED	Clin Pharmacol Ther. 2016 Oct;100(4):327-9.	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417549		○						5
30	The Orphan Drug Act. The first 7 years.	Asbury CH	JAMA. 1991 Feb 20;265(7):893-7	1991	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1992188		○					○	55
31	Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments?	Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S	Orphanet J Rare Dis. 2012 Sep 26;7:74	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013790	○	○				○		144
32	Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders.	Kempf L, Goldsmith JC, Temple R	Am J Med Genet A. 2018 Apr;176(4):773-783	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28815894				○	○			22
33	Involving patients in reducing decision uncertainties around orphan and ultra-orphan drugs: a rare opportunity?	Menon D, Stafinski T, Dunn A, Short H.	Patient. 2015 Feb;8(1):29-39	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25516506		○	○					22
34	Review of regulatory recommendations for orphan drug submissions in the Netherlands and Scotland: focus on the underlying pharmacoeconomic evaluations.	Vegter S, Rozenbaum MH, Postema R, Tolley K, Postma MJ.	Clin Ther. 2010 Aug;32(9):1651-61	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20974323		○				○	○	38
35	Orphan drug: Development trends and strategies.	Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D.	J Pharm Bioallied Sci. 2010 Oct;2(4):290-9.	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21180460	*2	○				○	○	132
36	Regulatory characteristics and pivotal study design of US Food and Drug Administration approval of drugs for major vs. minor cancer.	Yamashita K, Kaneko M, Narukawa M	Eur J Clin Pharmacol. 2019 Sep;75(9):1193-1200	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31129731		○		○				0
37	Role of healthcare databases and registries for surveillance of orphan drugs in the real-world setting: the Italian case study.	Crisafulli S, Sultana J, Ingrasciotta Y, Addis A, Cananzi P, Cavagna L, Conter V, D'Angelo G, Ferrajolo C, Mantovani L, Pastorello M, Scondotto S, Trifirò G	Expert Opin Drug Saf. 2019 Jun;18(6):497-509.	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31059293		○						1
38	A comparative study of European rare disease and orphan drug markets.	Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S.	Health Policy. 2010 Oct;97(2-3):173-9.	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800761		○				○		110
39	Regulating Rare Disease: Safely Facilitating Access to Orphan Drugs.	Bannister JB	Fordham Law Rev. 2018 Mar;86(4):1889-921.	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29993206		○						2
40	Gleevec for the treatment of chronic myelogenous leukemia: US. Food and Drug Administration regulatory mechanisms, accelerated approval, and orphan drug status.	Cohen MH, Moses ML, Pazdur R	Oncologist. 2002;7(5):390-2.	2001	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401900		○						44
41	The use of the United States FDA programs as a strategy to advance the development of drug products for neglected tropical diseases.	Sachs-Barrable K, Conway J, Gershkovich P, Ibrahim F, Wasan KM	Drug Dev Ind Pharm. 2014 Nov;40(11):1429-34.	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512098		○		○				17
42	Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study.	Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, de Vrueh RL, Leufkens HG.	Drug Saf. 2010 Feb 1;33(2):127-37	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082539		○		○	○		○	37
43	Drugs Against Rare Diseases: Are The Regulatory Standards Higher?	Gobburu J, Pastoor D	Clin Pharmacol Ther. 2016 Oct;100(4):322-3	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27326701	○	○						6

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
44	Navigating through orphan medicinal product regulations in EU and US--similarities and differences.	Tiwari J	Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Feb;71(1):63-7	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497996		○						19
45	Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions.	Tambuyzer E	Nat Rev Drug Discov. 2010 Dec;9(12):921-9	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060315		○						153
46	Failures to further developing orphan medicinal products after designation granted in Europe: an analysis of marketing authorisation failures and abandoned drugs.	Giannuzzi V, Landi A, Bosone E, Giannuzzi F, Nicotri S, Torrent-Farnell J, Bonifazi F, Felisi M, Bonifazi D, Ceci A	BMJ Open. 2017 Sep 11;7(9):e017358	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893754	○	○				○		10
47	Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence.	Dupont AG, Van Wilder PB	Br J Clin Pharmacol. 2011 Apr;71(4):488-96	2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21395641	○	○						73
48	A fair share for the orphans: ethical guidelines for a fair distribution of resources within the bounds of the 10-year-old European Orphan Drug Regulation.	Pinxten W, Denier Y, Dooms M, Cassiman JJ, Dierickx K	J Med Ethics. 2012 Mar;38(3):148-53	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947805		○						21
49	World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients.	Kontoghiorghe CN, Andreou N, Constantinou K, Kontoghiorghes GJ	World J Methodol. 2014 Sep 26;4(3):163-88.	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25332915	○	○					○	34
50	Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe.	Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W	Orphanet J Rare Dis. 2015 May 3;10:53	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935555	○	○				○		23
51	Understanding orphan drug regulations: an EU and U.S. comparative analysis.	Grienenberger A	J Biolaw Bus. 2004;7(3):58-61	2004	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15460604		○						4
52	Orphan drugs assessment in the centralised procedure.	Nisticò G	Ann Ist Super Sanita. 2011;47(1):98-9	2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	○	○						4
53	Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes: a discussion with stakeholders.	Mulberg AE, Bucci-Rechtweg C, Giuliano J, Jacoby D, Johnson FK, Liu Q, Marsden D, McGoohan S, Nelson R, Patel N, Romero K, Sinha V, Sitaraman S, Spaltro J, Kessler V.	Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 8;14(1):36	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30736861	○	○						3
54	New Financial and Research Models for Pediatric Orphan Drug Development - Focus on the NCATS TRND Program.	Shen J, Grewal G, Pilon AM, McKew JC	Pharmaceut Med. 2014 Feb 1;28(1):1-6	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855373	○	○						4
55	Regulatory and scientific issues regarding use of foreign data in support of new drug applications in the United States: an FDA perspective.	Khin NA, Yang P, Hung HM, Maung-U K, Chen YF, Meeker-O'Connell A, Okwesili P, Yasuda SU, Ball LK, Huang SM, O'Neill RT, Temple R	Clin Pharmacol Ther. 2013 Aug;94(2):230-42	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588316		○						31
56	Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints.	Kakkis ED, O'Donovan M, Cox G, Hayes M, Goodsaid F, Tandon PK, Furlong P, Boynton S, Bozic M, Orfali M, Thornton M.	Orphanet J Rare Dis. 2015 Feb 10;10:16	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25757705	○	○						28
57	A regulatory overview about rare diseases.	Llinares J	Adv Exp Med Biol. 2010;686:193-207	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824447		○						13
58	An adaptive population enrichment phase III trial of TRC105 and pazopanib versus pazopanib alone in patients with advanced angiosarcoma (TAPPAS trial).	Mehta CR, Liu L, Theuer C	Ann Oncol. 2019 Jan 1;30(1):103-108	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30357394	○		○					4

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
59	Plasma-derived human factor X concentrate for on-demand and perioperative treatment in factor X-deficient patients: pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety.	Shapiro A	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 Jan;13(1):97-104	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797267				○	○			13
60	Orphan therapies: making best use of postmarket data.	Maro JC, Brown JS, Dal Pan GJ, Li L	J Gen Intern Med. 2014 Aug;29 Suppl 3:S745-51	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029972	○	○				○		7
61	Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy.	Straub V, Balabanov P, Bushby K, Ensini M, Goemans N, De Luca A, Pereda A, Hemmings R, Campion G, Kaye E, Arechavala-Gomeza V, Goyenvalle A, Niks E, Veldhuizen O, Furlong P, Stoyanova-Beninska V, Wood MJ, Johnson A, Mercuri E, Muntoni F, Sepodes B, Haas M, Vroom E, Aartsma-Rus A.	Lancet Neurol. 2016 Jul;15(8):882-890	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27302365		○					○	45
62	Patient organization involvement and the challenge of securing access to treatments for rare diseases: report of a policy engagement workshop.	Mikami K, Sturdy S	Res Involv Engagem. 2017 Sep 4;3:14.	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29062539	○						○	4
63	Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe.	Luisetti M, Balfour-Lynn IM, Johnson SR, Miravitlles M, Strange C, Trapnell BC, van Bronswijk H, Vogelmeier C	Respir Med. 2012 Jun;106(6):759-68	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414566	○			○	○			23
64	Duchenne muscular dystrophy: Drug development and regulatory considerations.	McNeil DE, Davis C, Jillapalli D, Targum S, Durmowicz A, Coté TR	Muscle Nerve. 2010 Jun;41(6):740-5	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20373504		○						20
65	Advocacy groups and their role in rare diseases research.	Dunkle M, Pines W, Saltonstall PL	Adv Exp Med Biol. 2010;686:515-25	2010	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824463		○					○	40
66	Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern?	Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Simoens S	Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 16;8:164.	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131572	○	○						28
67	Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates.	Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H, Schramm W, Mannucci PM	Haemophilia. 2014 May;20(3):322-5	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731129				○	○			25
68	Accelerating access to treatments for rare diseases.	Dunoyer M	Nat Rev Drug Discov. 2011 Jun 24;10(7):475-6	2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701499		○						58
69	Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer.	Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J	JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2320-6	2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642684	*2			○	○			174
70	The pooling of manpower and resources through the establishment of European reference networks and rare disease patient registries is a necessary area of collaboration for rare renal disorders.	Parker S	Nephrol Dial Transplant. 2014 Sep;29 Suppl 4:iv9-14	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25165190	○						○	8
71	The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review.	Schuller Y, Hollak CE, Biegstraaten M	Orphanet J Rare Dis. 2015 Jul 30;10:92	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26223689	○		○			○		46
72	Developing a patient-directed policy framework for managing orphan and ultra-orphan drugs throughout their lifecycle.	Menon D, Stafinski T, Dunn A, Wong-Rieger D	Patient. 2015 Feb;8(1):103-17	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559762	○		○					8

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
73	Cancer drug funding decisions in Scotland: impact of new end-of-life, orphan and ultra-orphan processes.	Morrell L, Wordsworth S, Fu H, Rees S, Barker R.	BMC Health Serv Res. 2017 Aug 30;17(1):613	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854927	○		○					1
74	A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of Farber disease: an ultra-orphan condition with rheumatologic and neurological cardinal disease features.	Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M	Genet Med. 2018 Apr;20(5):524-530	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048419	○		○					10
75	Budget impact analysis of drugs for ultra-orphan non-oncological diseases in Europe.	Schlander M, Adarkwah CC, Gandjour A	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015 Feb;15(1):171-9	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312018	○		○					11
76	FDA approves ultra-orphan drug on a 4-patient trial.	Mullard A	Nat Rev Drug Discov. 2015 Oct;14(10):669	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26424352		○	○	○	○			4
77	A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of free sialic acid storage disease-an ultra-orphan multisystemic lysosomal storage disorder.	Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M	Genet Med. 2019 Feb;21(2):347-352	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29875421			○	○				2
78	The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe.	Kawalec P, Sagan A, Pilc A	Orphanet J Rare Dis. 2016 Sep 6;11(1):122	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27600717	○		○					21
79	Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C?	Sobrido MJ, Bauer P, de Koning T, Klopstock T, Nadjar Y, Patterson MC, Synofzik M, Hendriksz CJ.	Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 21;14(1):20	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30665446	○		○					3
80	Single-Center Experience with Intimal Sarcoma, an Ultra-Orphan, Commonly Fatal Mesenchymal Malignancy.	Van Dievel J, Sciot R, Delcroix M, Vandeweyer RO, Debiec-Rychter M, Dewaele B, Cornillie J, Van Cann T, Meyns B, Schöffski P.	Oncol Res Treat. 2017;40(6):353-359	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501860	○		○	○				4
81	Orphan drug policies and use in pediatric nephrology.	Karpman D, Höglund P.	Pediatr Nephrol. 2017 Jan;32(1):1-6	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27738765		○	○					6
82	Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis.	Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M	J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):975-983	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31222755			○	○				-
83	Why we should care about ultra-rare disease.	Harari S	Eur Respir Rev. 2016 Jun;25(140):101-3.	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246584	○		○					8
84	Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications.	Kuiper GA, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA	Orphanet J Rare Dis. 2018 Jan 8;13(1):2	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29310675	○		○	○				9
85	Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR.	Richter T, Janoudi G, Amegatse W, Nester-Parr S	Orphanet J Rare Dis. 2018 Feb 1;13(1):15	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386040	○		○	○				4
86	Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency.	Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M	Genet Med. 2015 Dec;17(12):965-70	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25764214	○		○	○				22
87	Economic Modeling Considerations for Rare Diseases.	Pearson I, Rothwell B, Olaye A, Knight C	Value Health. 2018 May;21(5):515-524.	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29753347	○		○			○		3

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
88	Global HTA Assessments of Ultra-Orphan Products: A Case Study Of Eculizumab (Soliris) and Iduronate-2-Sulfatase (Elaprase).	Paul A, Morawski J, Spinner DS, Doyle JJ, Faulkner EC, Ransom JF.	Value Health. 2014 Nov;17(7):A431	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27201127	*3		○	○				1
89	Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide.	Griffin M, Munir T	Ther Adv Hematol. 2017 Mar;8(3):119-126	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246555	○		○					10
90	Reimbursement Trends and Evidence Requirements for Ultra-Orphan Therapies Across Europe: Optimising Market Access in Increasingly Challenging Markets.	Morawski J, Paul A, Ransom JF, Spinner DS, Doyle JJ, Faulkner EC	Value Health. 2014 Nov;17(7):A431	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27201126	*3		○			○		-
91	Unlicensed pharmaceutical preparations for clinical patient care: Ensuring safety.	de Wilde S, de Jong MGH, Le Brun PPH, Guchelaar HJ, Schimmel KJM	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Jan;27(1):3-8	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29047193			○		○			1
92	Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant: a cost-effectiveness analysis in Scotland.	Parker C, Woods B, Eaton J, Ma E, Selby R, Benson E, Engstrom A, Sajosi P, Briggs A, Bonthapally V.	J Med Econ. 2017 Jan;20(1):8-18.	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27472034	○*4		○					3
93	The Multicentric Castleman's Disease (Mcd) - Symptom Scale (Mcd-Ss): Development and Validation of A Patient-Reported Outcome (Pro) Measure for An Ultra-Orphan Disease.	Casper C, Van AM, Rothman M, Fleming S, Ho KF, Qi M, Vermeulen J, Cavet J.	Value Health. 2014 Nov;17(7):A535	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27201708	*3		○					2
94	Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease.	Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R	Pharmacoeconomics. 2007;25(3):201-8	2007	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335306			○				○	26
95	Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease.	Shemesh E, Deroma L, Bembi B, Deegan P, Hollak C, Weinreb NJ, Cox TM	Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 27;(3):CD010324	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25812601	○		○					60
96	Developing and paying for medicines for orphan indications in oncology: utilitarian regulation vs equitable care?	Davies JE, Neidle S, Taylor DG	Br J Cancer. 2012 Jan 3;106(1):14-7	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215105	○		○					25
97	Prevalence of gastrointestinal stromal tumour (GIST) in the United Kingdom at different therapeutic lines: an epidemiologic model.	Starczewska Amelio JM, Cid Ruzafa J1, Desai K, Tzivelekis S, Muston D, Khalid JM, Ashman P, Maguire A	BMC Cancer. 2014 May 24;14:364	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884940	○		○					9
98	Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding?	Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST	QJM. 2005 Nov;98(11):829-36	2005	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203824			○					213
99	Multifaceted roles of ultra-rare and rare disease patients/parents in drug discovery.	Wood J, Sames L, Moore A, Ekins S	Drug Discov Today. 2013 Nov;18(21-22):1043-51	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23968993			○				○	36
100	Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) is a Determinant of Stem Cell Fate: Lessons from an Ultra-Rare Disease.	Sagheer U, Gong J, Chung C	J Dev Biol. 2015 Dec;3(4):112-128	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239449	○		○					10
101	Analysis of cystic fibrosis-associated P67L CFTR illustrates barriers to personalized therapeutics for orphan diseases.	Sabusap CM, Wang W, McNicholas CM, Chung WJ, Fu L, Wen H, Mazur M, Kirk KL, Collawn JF, Hong JS, Sorscher EJ.	JCI Insight. 2016 Sep 8;1(14)	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660821	○			○	○			25

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
102	Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement.	Schlander M, Garattini S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, Postma M, Richardson J, Simoens S, de Solà-Morales O, Tolley K, Toumi M	J Mark Access Health Policy. 2016 Oct 27;4	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27857828	○		○					12
103	Children with rare diseases of neutrophil granulocytes: from therapeutic orphans to pioneers of individualized medicine.	Klein C	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):33-37	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913459	○		○					6
104	HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries.	Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K	Health Policy. 2019 Feb;123(2):140-151	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400128	○		○					7
105	A price comparison of recently launched proprietary pharmaceuticals in the UK and the US.	Jørgensen J, Kefalas P	J Mark Access Health Policy. 2016 Sep 12;4	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27695606	○		○			○		3
106	Health technology assessment (HTA) and economic evaluation: efficiency or fairness first.	Richardson J, Schlander M	J Mark Access Health Policy. 2018 Dec 20;7(1):1557981	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30651941	○		○			○		-
107	Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective.	Deegan PB, Cox TM	Drug Des Devel Ther. 2012;6:81-106	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563238	○		○	○				63
108	Critical appraisal of genotype assessment in molybdenum cofactor deficiency.	Hinderhofer K, Mechler K, Hoffmann GF, Lampert A, Mountford WK, Ries M	J Inherit Metab Dis. 2017 Nov;40(6):801-811	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900816			○					5
109	Enzyme replacement therapy in perinatal hypophosphatasia: Case report of a negative outcome and lessons for clinical practice.	Costain G, Moore AM, Munroe L, Williams A, Zlotnik Shaul R, Rockman-Greenberg C, Offringa M, Kannu P	Mol Genet Metab Rep. 2017 Nov 7;14:22-26	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159075	○		○					9
110	Barth syndrome: mechanisms and management.	Finsterer J	Appl Clin Genet. 2019 Jun 5;12:95-106	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31239752	○		○	○				1
111	Treatment perspectives for the lysosomal storage diseases.	Grabowski GA	Expert Opin Emerg Drugs. 2008 Mar;13(1):197-211	2008	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18321157			○	○				38
112	Proposed changes to the reimbursement of pharmaceuticals and medical devices in Poland and their impact on market access and the pharmaceutical industry.	Badora K, Caban A, Rémuzat C, Dussart C, Toumi M	J Mark Access Health Policy. 2017 Sep 25;5(1):1381544	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29081924	○		○			○		1
113	Long Standing Eculizumab Treatment without Anticoagulant Therapy in High-Risk Thrombogenic Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.	Al-Jafar HA, AlDallal SM, Askar HA, Aljeraiwi AM, Al-Alansari A	Hematol Rep. 2015 Sep 23;7(3):5927	2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487933	○		○	○				3
114	Alkaptonuria: leading to the treasure in exceptions.	Cox TM	JIMD Rep. 2012;5:49-57	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430917	○		○					4
115	Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders.	Schlander M, Garattini S, Holm S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, Postma M, Richardson J, Simoens S, de Solà Morales O, Tolley K, Toumi M.	J Comp Eff Res. 2014 Jul;3(4):399-422	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25275236	○		○			○		36
116	Systemic therapy of Cushing's syndrome.	Eckstein N, Haas B, Hass MD, Pfeifer V	Orphanet J Rare Dis. 2014 Aug 5;9:122	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091295	○		○	○				11

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
117	Conducting an investigator-initiated randomized double-blinded intervention trial in acute decompensation of inborn errors of metabolism: Lessons from the N-Carbamylglutamate Consortium.	Ah Mew N, Cnaan A, McCarter R, Choi H, Glass P, Rice K, Scavo L, Gillespie CW, Diaz GA, Berry GT, Wong D, Konczal L, McCandless SE, Coughlin Ii CR, Weisfeld-Adams JD, Ficicioglu C, Yudkoff M, Enns GM, Lichter-Konecki U, Gallagher R, Tuchman M.	Transl Sci Rare Dis. 2018 Dec 20;3(3-4):157-170	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30613471	○		○					1
118	Adrenal Insufficiency in Mitochondrial Disease: A Rare Case of GFER-Related Mitochondrial Encephalomyopathy and Review of the Literature.	Calderwood L, Holm IA Teot LA, Anselm I	J Child Neurol. 2016 Feb;31(2):190-4	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018198			○					8
119	Healthcare resource use and costs of managing children and adults with lysosomal acid lipase deficiency at a tertiary referral centre in the United Kingdom.	Guest JF, Ingram A, Ayoub N, Hendriksz CJ, Murphy E, Rahman Y, McKiernan P, Mundy H, Deegan P	PLoS One. 2018 Feb 2;13(2):e0191945	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29394260	○		○					-
120	Mifamurtide for high-grade, resectable, nonmetastatic osteosarcoma following surgical resection: a cost-effectiveness analysis.	Johal S, Ralston S, Knight C	Value Health. 2013 Dec;16(8):1123-32	2013	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24326165	○		○					16
121	Safety and Efficacy of Erythrocyte Encapsulated Thymidine Phosphorylase in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy.	Levene M, Bain MD, Moran NF, Nirmalananthan N, Poulton J, Scarpelli M, Filosto M, Mandel H, MacKinnon AD, Fairbanks L, Pacitti D, Bax BE	J Clin Med. 2019 Apr 5;8(4)	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30959750	○		○					3
122	VX-770-mediated potentiation of numerous human CFTR disease mutants is influenced by phosphorylation level.	Cui G, Stauffer BB, Imhoff BR, Rab A, Hong JS, Sorscher EJ, McCarty NA	Sci Rep. 2019 Sep 17;9(1):13460	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31530897	○		○	○	○			1
123	Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease.	van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE, Dijkgraaf MG	Orphanet J Rare Dis. 2014 Apr 14;9:51	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731506	○		○	○		○		45
124	Reimbursement decisions of the All Wales Medicines Strategy Group: influence of policy and clinical and economic factors.	Linley WG, Hughes DA	Pharmacoeconomics. 2012 Sep 1;30(9):779-94	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676385		○	○			○		26
125	Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	Parker C	Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):759-67	2009	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144399			○	○		○		183
126	Sarcoma of the ewing family in pregnancy: a case report of intrauterine fetal death after induction of chemotherapy.	Schur S, Wild J, Amann G, Köstler W, Langer M, Brodowicz T	Case Rep Oncol. 2012 Sep;5(3):633-8	2012	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23275778			○	○	○			9
127	Enzyme replacement therapy induces T-cell responses in late-onset Pompe disease.	Banati M, Hosszu Z, Trauninger A, Szereday L, Illes Z	Muscle Nerve. 2011 Nov;44(5):720-6	2011	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952916			○	○	○			17
128	Managing drugs for rare genetic diseases: trends and insights.	Zitter M	Manag Care. 2005 Feb;14(2):52-4, 57-60, 63-4; quiz 66-7	2005	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15782848		○	○	○		○		17
129	A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease.	Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, Kakkis E	Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):488-494	2018	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29478819	○		○	○	○			15
130	Acceleration of rare disease therapeutic development: a case study of AGIL-AADC.	Das S, Huang S, Lo AW	Drug Discov Today. 2019 Mar;24(3):678-684	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30610920		○	○	○				1

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
131	Drug reduces excess iron in ultra-rare neurodegenerative disease.	Lemprière S	Nat Rev Neurol. 2019 Sep;15(9):492-493	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263258			○	○	○			-
132	Type 1 Gaucher disease (CYP2D6-eliglustat).	Becquemont L	Therapie. 2017 Apr;72(2):323-326	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28242126		○	○	○	○			2
133	New drug development in childhood cancer.	Kearns P, Morland B	Curr Opin Pediatr. 2014 Feb;26(1):37-42	2014	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362409		○	○		○			10
134	Sebelipase Alfa: A Review in Lysosomal Acid Lipase Deficiency.	Frampton JE	Am J Cardiovasc Drugs. 2016 Dec;16(6):461-468	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27878737			○	○	○			19
135	Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pediatric Oncology Drug Development.	Rioux N, Waters NJ	Drug Metab Dispos. 2016 Jul;44(7):934-43	2016	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936973	○	○	○					19
136	Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III.	Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, Höchsmann B, Brümmendorf TH, Panse J	Ann Hematol. 2019 Jul;98(7):1547-1559	2019	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31115593	○	○	○	○			○	-
137	Health regulatory communications of well-established safety-related pharmacogenomics associations in six developed countries: an evaluation of alignment.	Tan-Koi WC, Lim ES, Teo YY.	Pharmacogenomics J. 2017 Mar;17(2):121-127	2017	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26902540		○			○			4
138	Genetics and genomics in Brazil: a promising future.	Passos-Bueno MR, Bertola D, Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Brito LA.	Mol Genet Genomic Med. 2014;2(4):280–91.	2014	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mgg3.95	○			○				32
139	The need for worldwide policy and action plans for rare diseases.	Forman J, Taruscio D, Llera VA, et al.	Acta Paediatr. 2012;101(8):805–7.	2012	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x	○	○						61
140	2014 report on the state of the art of the rare disease activities in Bulgaria.	Rodwell C, Aymé S		2014	http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivitiesBG.pdf		○						2
141	Overview of epidemiological rare diseases registries in Bulgaria.	Miteva-Katrandzhieva TIG, Stefanov R, Naumova E, Guergueltcheva V, Savov A	Rare Dis Orphan Drugs. 2016;3(1):11–5	2016	—							○	4
142	State of the art of rare disease activities around the world: overview of the non-European landscape.	Wong-Rieger D	Orphanet J Rare Dis. 2012;7: (Suppl: A2)	2012	https://link.springer.com/article/10.1186/1750-1172-7-S2-A2	○	○					○	7
143	Novel Treatments for Rare Cancers: The U.S. Orphan Drug Act Is Delivering-A Cross-Sectional Analysis.	Stockklausner C, Lampert A, Hoffmann GF, Ries M	Oncologist. 2016 Apr;21(4):487-93	2016	http://theoncologist.alphamedpress.org/content/21/4/487.short	○	○			○			15
144	G-BA benefit assessment of new orphan drugs in Germany: the first five years.	Bouslouk M	Expert Opin Orphan Drugs. 2016;4(5):453–5	2016	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/21678707.2016.1166950	○	○			○	○		5
145	China launched a pilot project to improve its rare disease healthcare levels.	Cui Y, Zhou X, Han J.	Orphanet J Rare Dis. 2014;9:14	2014	https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-9-14	○	○						14
146	Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries.	Gammie T, Lu CY, Babar ZU	PLoS One. 2015;10(10):e0140002.	2015	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140002	○	○						124
147	Delayed access to treatments for rare diseases: who's to blame?	Feltmate K, Janiszewski PM, Gingerich S, Cloutier M.	Respirology. 2015;20(3):361–9.	2015	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.12498	○	○			○	○		23

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
148	The French national registry for rare diseases: an integrated model from care to epidemiology and research.	Choquet R, Landais P	Orphanet J Rare Dis. 2014;9(1):O7.	2014	https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-9-S1-O7	○	○					○	8
149	患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発における臨床有効性・安全性の評価及び非臨床薬効薬理の評価についての研究	前田 浩次郎	北海道大学	2018	https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/bitstream/2115/70315/1/Kojiro_Maeda.pdf		○	○		○			-
150	患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発における臨床有効性・安全性の評価のためのガイダンス作成に関する研究	成川 衛, 荒戸 照世, 土田 尚, 金子 真之, 前田 浩次郎	厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）総合研究報告書	2014	https://www.pmda.go.jp/files/000215698.pdf		○	○					-
151	EU 希少疾患用医薬品（オーファンドラッグ）戦略―患者の医療保障・医療財源の持続可能性と成長戦略の課題―	福田 八寿絵	日本 EU 学会年報 2014 年 2014 巻 34 号 p. 270-292	2014	https://www.jstage.jst.go.jp/article/eusj/2014/34/2014_270/_pdf/-char/ja	○	○						-
152	医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発	水島 洋, 田辺 麻衣, 金谷 泰宏	YAKUGAKU ZASSHI 2014 年 134 巻 5 号 p. 599-605	2014	https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/134/5/134_13-00256-4/_pdf/-char/ja					○			-
153	未分類疾患情報システムおよび希少疾患対策の国際比較	児玉知子, 武村真治	保健医療科学 2010 Vol.59 No.3 p.245－255	2010	保健医療科学 2010 Vol.59 No.3 p.245－255		○						-
154	希少疾患とそれらへの対応	谷本 光音	岡山医学会雑誌 第 122 巻 December 2010, pp. 237-242	2010	http://ousar.lib.okayama-u.ac.jp/files/public/4/40558/20160528034507489342/122_237.pdf		○						-
155	希少難病研究に基づく一般薬の創薬	松原 洋一	医学のあゆみ Volume 259, Issue 11, 1143 – 1146 (2016)	2016	http://www.pieronline.jp/content/article/0039-2359/259110/1143					○	○		-
156	希少疾患への取り組み，オーファンドラッグの開発にむけて	中村 治雅	日本内科学会雑誌 2013 年 102 巻 8 号 p. 2009-2014	2013	https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/102/8/102_2009/_pdf/-char/ja		○			○			-
157	海外における希少疾患研究・未診断疾患の動向と国際間データ共有	小崎 健次郎	医学のあゆみ Volume 259, Issue 11, 1118 – 1121 (2016)	2016	http://www.pieronline.jp/content/article/0039-2359/259110/1118		○						-
158	我が国における小児の未承認薬・適応外薬・剤形変更問題解決に向けての取り組み	中村 秀文	薬剤学 2015 年 75 巻 1 号 p. 9-14	2015	https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpstj/75/1/75_9/_pdf/-char/ja		○						-
159	ドラッグリポジショニングを用いた小児難治性肝疾患の医薬品開発	林 久允	ファルマシア 2019 年 55 巻 3 号 p. 204-207	2019	https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsj/55/3/55_204/_article/-char/ja/				○	○			-
160	企業意識調査によるオーファンドラッグ関発支援制度の評価	白神 誠, 中井 清人	臨床薬理 1999 年 30 巻 4 号 p. 689-696	1999	https://www.jstage.jst.go.jp/article/jscpt1970/30/4/30_4_689/_pdf/-char/ja	○	○				○		-
161	米国，EU，日本における新医薬品の承認状況―新有効成分含有医薬品 334 薬剤―	辻 香織, 津谷 喜一郎	医療と社会 2007 年 17 巻 2 号 p. 243-258	2007	https://www.jstage.jst.go.jp/article/iken/17/2/17_2_243/_pdf/-char/ja	○	○						-
162	新薬創出等加算のメリットの要因分析とシミュレーション分析に基づく考察	和久津 尚彦, 中村 洋	医療と社会 2015 年 25 巻 2 号 p. 205-220	2015	https://www.jstage.jst.go.jp/article/iken/25/2/25_205/_pdf/-char/ja	○					○		-
163	ミトコンドリア病治療薬の現状と医師主導治験による新規治療法の開発―治療的孤児としての宿命であるウルトラ稀少疾患	古賀 靖敏	医学のあゆみ Volume 232, Issue 6, 759 – 764 (2010)	2010	http://www.pieronline.jp/content/article/0039-2359/232060/759			○	○				-

No	タイトル	著者	ジャーナル名・巻・号・頁	年	URL	Free PDF の有無	内容						被引用数*1
							政策	ウルトラオーファン	症例	効果・安全性	経済	患者組織	
164	日本の希少疾病用医薬品の指定要件の現状に関する研究－製薬企業に対するアンケート調査にもとづく検討－	浅田 隆太, 渋川 勝一	医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No. 70（2017 年 3 月）	2017	http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_070/paper_70.pdf	○	○						-

*1: 被引用数は 2019 年 11 月末時点

*2: PDF×、オンラインで全文閲覧可

*3: 学会抄録のためアブストラクトのみ

*4: ワードファイル

2.2 研究者リスト

164 編において、多くの論文を発表している研究者のリストを表 2-2 に示す。

表 2-2　表 2-1 において多くの論文を執筆している研究者

論文数	氏名	所属
8	Ries M	Pediatric Neurology and Metabolic Medicine, Center for Rare Disorders, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany
7	Zielonka M	University Hospital Heidelberg, Center for Child and Adolescent Medicine, Division for Pediatric Neurology and Metabolic Medicine, Heidelberg, Germany
7	Garbade SF	Division of Pediatric Neurology and Metabolic Medicine, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany
7	Kölker S	University of Trento, Center for Integrative Biology (CIBIO), Laboratory of Translational Neurogenetics, Trento, Italy
7	Hoffmann GF	Pediatric Neurology and Metabolic Medicine, Center for Rare Disorders, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany
3	Mechler K	Paediatric Psychopharmacology, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany
3	Mountford WK	Department of Clinical Research, School of Nursing, College of Health and Human Services, University of North Carolina at Wilmington, Wilmington, NC, USA

2.3 論文分析

抽出論文 164 編より AMED が選別した 50 編を表 2-3 に示す。

表 2-3　AMED が選別した 50 編

No（表 1-1 の文献番号に該当）		
1	Title	Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review
	Authors	Igho J Onakpoya, Elizabeth A Spencer, Matthew J Thompson, Carl J Heneghan
	Journal	BMJ Open. 2015; 5(6): e007199
	Year	2015
2	Title	Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study.
	Authors	Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, Kmieć T, Büchner B, Steele HE, Horvath R, Chinnery PF, Basu A, Küpper C, Neuhofer C, Kálmán B, Dušek P, Yapici Z, Wilson I, Zhao F, Zibordi F, Nardocci N, Aguilar C, Hayflick SJ, Spino M, Blamire AM, Hogarth P, Vichinsky E.
	Journal	Lancet Neurol. 2019 Jul;18(7):631-642
	Year	2019
3	Title	Points to consider: efficacy and safety evaluations in the clinical development of ultra-orphan drugs.
	Authors	Maeda K, Kaneko M, Narukawa M, Arato T
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2017 Aug 23;12(1):143
	Year	2017
5	Title	Analysis of Health Technology Assessments of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017.
	Authors	Usher C, McCullagh L, Tilson L, Barry M.
	Journal	Pharmacoecon Open. 2019 May 9
	Year	2019
9	Title	Affordable orphan drugs: a role for not-for-profit organizations.
	Authors	Davies EH, Fulton E, Brook D, Hughes DA
	Journal	Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul;83(7):1595-1601

	Year	2017
14	Title	Orphan drug regulations. Final rule.
	Authors	Food and Drug Administration, HHS.
	Journal	Fed Regist. 2013 Jun 12;78(113):35117-35.
	Year	2013
16	Title	The current status of orphan drug development in Europe and the US.
	Authors	Hall AK, Carlson MR
	Journal	Intractable Rare Dis Res. 2014 Feb;3(1):1-7
	Year	2014
18	Title	Pressure for drug development in lysosomal storage disorders - a quantitative analysis thirty years beyond the US orphan drug act.
	Authors	Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2015 Apr 18;10:46
	Year	2015
19	Title	Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU.
	Authors	Joppi R, Bertele' V, Garattini S
	Journal	Eur J Clin Pharmacol. 2013 Apr;69(4):1009-24.
	Year	2013
20	Title	Exploring patient and family involvement in the lifecycle of an orphan drug: a scoping review.
	Authors	Young A, Menon D, Street J, Al-Hertani W, Stafinski T
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2017 Dec 22;12(1):188.
	Year	2017
26	Title	The TREAT-NMD advisory committee for therapeutics (TACT): an innovative de-risking model to foster orphan drug development.
	Authors	Heslop E, Csimma C, Straub V, McCall J, Nagaraju K, Wagner KR, Caizergues D, Korinthenberg R, Flanigan KM, Kaufmann P, McNeil E, Mendell J, Hesterlee S, Wells DJ, Bushby K; TACT.
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2015 Apr 23;10:49.
	Year	2015
28	Title	Recommendations for the design of small population clinical trials.
	Authors	Day S, Jonker AH, Lau LPL, Hilgers RD, Irony I, Larsson K, Roes KC, Stallard N
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2018 Nov 6;13(1):195
	Year	2018
32	Title	Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders.
	Authors	Kempf L, Goldsmith JC, Temple R
	Journal	Am J Med Genet A. 2018 Apr;176(4):773-783
	Year	2018
33	Title	Involving patients in reducing decision uncertainties around orphan and ultra-orphan drugs: a rare opportunity?
	Authors	Menon D, Stafinski T, Dunn A, Short H.
	Journal	Patient. 2015 Feb;8(1):29-39
	Year	2015
35	Title	Orphan drug: Development trends and strategies.
	Authors	Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D.
	Journal	J Pharm Bioallied Sci. 2010 Oct;2(4):290-9.
	Year	2010
39	Title	Regulating Rare Disease: Safely Facilitating Access to Orphan Drugs.
	Authors	Bannister JB
	Journal	Fordham Law Rev. 2018 Mar;86(4):1889-921.
	Year	2018
42	Title	Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study.
	Authors	Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, de Vrueh RL, Leufkens HG.
	Journal	Drug Saf. 2010 Feb 1;33(2):127-37
	Year	2010

43	Title	Drugs Against Rare Diseases: Are The Regulatory Standards Higher?
	Authors	Gobburu J, Pastoor D
	Journal	Clin Pharmacol Ther. 2016 Oct;100(4):322-3
	Year	2016
44	Title	Navigating through orphan medicinal product regulations in EU and US--similarities and differences.
	Authors	Tiwari J
	Journal	Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Feb;71(1):63-7
	Year	2015
46	Title	Failures to further developing orphan medicinal products after designation granted in Europe: an analysis of marketing authorisation failures and abandoned drugs.
	Authors	Giannuzzi V, Landi A, Bosone E, Giannuzzi F, Nicotri S, Torrent-Farnell J, Bonifazi F, Felisi M, Bonifazi D, Ceci A
	Journal	BMJ Open. 2017 Sep 11;7(9):e017358
	Year	2017
47	Title	Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence.
	Authors	Dupont AG, Van Wilder PB
	Journal	Br J Clin Pharmacol. 2011 Apr;71(4):488-96
	Year	2011
49	Title	World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients.
	Authors	Kontoghiorghe CN, Andreou N, Constantinou K, Kontoghiorghes GJ
	Journal	World J Methodol. 2014 Sep 26;4(3):163-88.
	Year	2014
50	Title	Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe.
	Authors	Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2015 May 3;10:53
	Year	2015
53	Title	Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes: a discussion with stakeholders.
	Authors	Mulberg AE, Bucci-Rechtweg C, Giuliano J, Jacoby D, Johnson FK, Liu Q, Marsden D, McGoohan S, Nelson R, Patel N, Romero K, Sinha V, Sitaraman S, Spaltro J, Kessler V.
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2019 Feb 8;14(1):36
	Year	2019
55	Title	Regulatory and scientific issues regarding use of foreign data in support of new drug applications in the United States: an FDA perspective.
	Authors	Khin NA, Yang P, Hung HM, Maung-U K, Chen YF, Meeker-O'Connell A, Okwesili P, Yasuda SU, Ball LK, Huang SM, O'Neill RT, Temple R
	Journal	Clin Pharmacol Ther. 2013 Aug;94(2):230-42
	Year	2013
59	Title	Plasma-derived human factor X concentrate for on-demand and perioperative treatment in factor X-deficient patients: pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety.
	Authors	Shapiro A
	Journal	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 Jan;13(1):97-104
	Year	2017
62	Title	Patient organization involvement and the challenge of securing access to treatments for rare diseases: report of a policy engagement workshop.
	Authors	Mikami K, Sturdy S
	Journal	Res Involv Engagem. 2017 Sep 4;3:14.
	Year	2017
66	Title	Clinical evidence for orphan medicinal products-a cause for concern?
	Authors	Picavet E, Cassiman D, Hollak CE, Maertens JA, Simoens S
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 16;8:164.
	Year	2013
72	Title	Developing a patient-directed policy framework for managing orphan and ultra-orphan drugs throughout their lifecycle.
	Authors	Menon D, Stafinski T, Dunn A, Wong-Rieger D
	Journal	Patient. 2015 Feb;8(1):103-17

	Year	2015
75	Title	Budget impact analysis of drugs for ultra-orphan non-oncological diseases in Europe.
	Authors	Schlander M, Adarkwah CC, Gandjour A
	Journal	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015 Feb;15(1):171-9
	Year	2015
79	Title	Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C?
	Authors	Sobrido MJ, Bauer P, de Koning T, Klopstock T, Nadjar Y, Patterson MC, Synofzik M, Hendriksz CJ.
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 21;14(1):20
	Year	2019
82	Title	Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis.
	Authors	Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M
	Journal	J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):975-983
	Year	2019
83	Title	Why we should care about ultra-rare disease.
	Authors	Harari S
	Journal	Eur Respir Rev. 2016 Jun;25(140):101-3.
	Year	2016
85	Title	Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR.
	Authors	Richter T, Janoudi G, Amegatse W, Nester-Parr S
	Journal	Orphanet J Rare Dis. 2018 Feb 1;13(1):15
	Year	2018
98	Title	Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding?
	Authors	Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST
	Journal	QJM. 2005 Nov;98(11):829-36
	Year	2005
101	Title	Analysis of cystic fibrosis-associated P67L CFTR illustrates barriers to personalized therapeutics for orphan diseases.
	Authors	Sabusap CM, Wang W, McNicholas CM, Chung WJ, Fu L, Wen H, Mazur M, Kirk KL, Collawn JF, Hong JS, Sorscher EJ.
	Journal	JCI Insight. 2016 Sep 8;1(14)
	Year	2016
102	Title	Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement.
	Authors	Schlander M, Garattini S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, Postma M, Richardson J, Simoens S, de Solà-Morales O, Tolley K, Toumi M
	Journal	J Mark Access Health Policy. 2016 Oct 27;4
	Year	2016
103	Title	Children with rare diseases of neutrophil granulocytes: from therapeutic orphans to pioneers of individualized medicine.
	Authors	Klein C
	Journal	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):33-37
	Year	2016
104	Title	HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries.
	Authors	Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K
	Journal	Health Policy. 2019 Feb;123(2):140-151
	Year	2019
107	Title	Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective.
	Authors	Deegan PB, Cox TM
	Journal	Drug Des Devel Ther. 2012;6:81-106
	Year	2012
113	Title	Long Standing Eculizumab Treatment without Anticoagulant Therapy in High-Risk Thrombogenic Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.
	Authors	Al-Jafar HA, AlDallal SM, Askar HA, Aljeraiwi AM, Al-Alansari A
	Journal	Hematol Rep. 2015 Sep 23;7(3):5927
	Year	2015
114	Title	Alkaptonuria: leading to the treasure in exceptions.
	Authors	Cox TM

	Journal	JIMD Rep. 2012;5:49-57
	Year	2012
115	Title	Incremental cost per quality-adjusted life year gained? The need for alternative methods to evaluate medical interventions for ultra-rare disorders.
	Authors	Schlander M, Garattini S, Holm S, Kolominsky-Rabas P, Nord E, Persson U, Postma M, Richardson J, Simoens S, de Solà Morales O, Tolley K, Toumi M.
	Journal	J Comp Eff Res. 2014 Jul;3(4):399-422
	Year	2014
121	Title	Safety and Efficacy of Erythrocyte Encapsulated Thymidine Phosphorylase in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy.
	Authors	Levene M, Bain MD, Moran NF, Nirmalananthan N, Poulton J, Scarpelli M, Filosto M, Mandel H, MacKinnon AD, Fairbanks L, Pacitti D, Bax BE
	Journal	J Clin Med. 2019 Apr 5;8(4)
	Year	2019
122	Title	VX-770-mediated potentiation of numerous human CFTR disease mutants is influenced by phosphorylation level.
	Authors	Cui G, Stauffer BB, Imhoff BR, Rab A, Hong JS, Sorscher EJ, McCarty NA
	Journal	Sci Rep. 2019 Sep 17;9(1):13460
	Year	2019
125	Title	Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.
	Authors	Parker C
	Journal	Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):759-67
	Year	2009
129	Title	A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease.
	Authors	Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, Kakkis E
	Journal	Mol Genet Metab. 2018 Apr;123(4):488-494
	Year	2018
130	Title	Acceleration of rare disease therapeutic development: a case study of AGIL-AADC.
	Authors	Das S, Huang S, Lo AW
	Journal	Drug Discov Today. 2019 Mar;24(3):678-684
	Year	2019
132	Title	Type 1 Gaucher disease (CYP2D6-eliglustat).
	Authors	Becquemont L
	Journal	Therapie. 2017 Apr;72(2):323-326
	Year	2017
146	Title	Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries.
	Authors	Gammie T, Lu CY, Babar ZU
	Journal	PLoS One. 2015;10(10): e0140002.
	Year	2015

上記 50 編の分析結果を踏まえ、以下に概要をまとめる。

- 各国・地域におけるオーファンドラッグの定義と開発の重要性 [関連文献番号：35, 83]
  EU では、3,000～4,000 万人の患者に影響を及ぼす 7,000 以上の希少疾病が特定されており、毎年約 250 の新しい希少疾病が報告されている。近年、希少疾病への関心が高まってきているが、超希少疾病への注意は十分でないとされている。また、「超希少」の法的定義は国・地域によって異なっており、英国国立医療技術評価機構（NICE）では、50,000 人あたり 1 未満の有病率を有する疾患としている。
- 各国の規制当局における取り組み [関連文献番号：5, 14, 16, 19, 26, 42, 43, 44, 50, 98, 146]
  米 FDA では、オーファンドラッグ法を実施するために発行された 1992 年のオーファンドラッグ規制を修正する最終規制を発行している。この修正は、規制条項の明確化と規制の発行後に発生した問題への対処等の軽微な改善を目的としている。同様に、EU の規制当局においても、企業のオーファンドラッグの開発促進を目的に導入されたインセンティブの有効活用法について検討が行われている。特に、ウルトラオーファンド

ラッグは、対象となる患者数が少ないことから、開発企業が研究費を回収することが困難なため、EU のヘルスケアシステムが、効率、有効性、公平性等の基準を設定して費用対効果を検討している。

- 希少疾病の患者の特性 [関連文献番号：20, 32, 33, 49]
  希少疾病の患者は、特に疾病の初期の段階で特定するのが難しい場合があり、一般的に地理的に分散しており、多くの場合は小児である。試験は頻繁に国際規模で実施され、複雑または複数の規制当局の監督を受ける場合があり、現地の習慣、文化、慣行の影響を受ける可能性がある。
  - 医薬品開発への課題は、患者／家族、非営利の患者支援組織、企業、規制当局の集中的な努力によって克服される。少人数が広範囲に分散しているという事実、表現型の変動、検証済みバイオマーカーの欠如、研究エンドポイントの適格性が認識されることにより、迅速なレビュープログラムや規制の柔軟化等の実現につながる。
  - 資金的な問題、開発後の採択や普及の不確実性を軽減するために設計されたイニシアチブの拡大範囲は、まだ明確に検討されていない。
  - 先進国と発展途上国では、病気のプロファイルと健康政策が異なり、後者では財政的資源が非常に乏しい状況である。
- ウルトラオーファンドラッグの開発に要するデータと評価プロセス [関連文献番号：3, 53, 55, 66, 72, 85, 104, 115]
  ウルトラオーファンドラッグの開発には、エビデンスの収集、データソース、および臨床試験の設計に関するさまざまな準備が必要である。
  - 国内外臨床試験データの使用：2001 年 1 月から 2014 年 12 月までに日本で承認された 43 種類のウルトラオーファンドラッグのうちの臨床試験資料に国内試験データは 8 種類には含まれておらず、海外試験データはこれら 8 種類のうち 6 種類に含まれていた。なお、国内参考データは 43 種類のうち 22 種類に含まれていた。
  - 無作為化比較試験（RCT）の状況：43 種類のうち 11 種類についてのみ、2 つ以上の無作為化比較試験（RCT）を実施。
- 国際的な小集団臨床試験に係る推奨事項 [関連文献番号：28]
  IRDiRC（The International Rare Diseases Research Consortium）は、SPCT（Small Population Clinical Trials）タスクフォースを設置し、当該タスクフォースの議論に基づき推奨事項を発表している。
  - ランダム化臨床試験は依然としてゴールドスタンダードと見なされているが、希少疾病の治療法を研究する際には、代替の試験デザインオプションを体系的に考慮することが推奨される。
  - 治療の安全性プロファイルの全体像を把握するには、さまざまな安全性データのソースを組み合わせることが重要である。
  - マルチアーム試験は、希少疾病の治療法開発の機会とみなされるべきであり、資金提供者は、国際ネットワークを介してこのような試験設計を支援することを推奨する。
  - 患者の関与は、治験のデザインと治療法の開発において重要であり、治験のスポン

サーは、治験や臨床研究を実施する際に組み込むことを推奨する。

- 複数の規制当局からの関与は、早期および臨床開発全体を通じて推奨される。規制当局は、よく熟考され正当化されている限り、多くの場合において、新しい臨床試験デザインを支持し、このトピックに関する議論や質問を歓迎する。
- 多地域開発プログラムの並行アドバイスの検討の必要性がある。

- オーファンドラッグのマーケット、価格 [関連文献番号：1, 9, 46, 47, 62, 75, 102]
  オーファンドラッグは高価であることから、価格設定については、年間コストを決定するための、透明性のある標準的なメカニズムが不可欠である。欧州医薬品庁（EMA）によって承認されたオーファンドラッグのうち、EU でマーケティングライセンスを付与されたブランドオーファンドラッグの臨床的有効性、年間コスト等を一般的な同等品と比較した場合、承認されたオーファンドラッグの質に一貫性がなく、価格を決定する明確なメカニズムがないことを示唆する報告もある。
- 個別疾患への取り組み：スクリーニング、オーファンドラッグの安全性等の観点より
  [関連文献番号：2, 18, 39, 59, 79, 82, 101, 103, 107, 113, 114, 121, 122, 125, 129, 130, 132]
  希少疾病・超希少疾病は、慢性的で生命にかかわる病気であることが多く、患者とその家族に大きな影響を及ぼすが、その多くは検出が難しいことで有名である。ニーマンピック病 C 型では、スクリーニングの課題・利点・落とし穴を共有することで包括的なスクリーニング法を構築してきた経緯があり、この取り組みは他の希少疾病のスクリーニングにおいても応用できる。また、疾病の検出後には長期にわたる医薬品の投与等が必要となる場合が多い。発作性夜間血色素尿症（ヘモグロビン尿症）の場合、検出後にはエクリズマブの長期投与が行われることが多く、その副作用、安全性についても検討が必要である。その他、ゴーシェ病、パントテン酸キナーゼ関連神経変性、リソソーム蓄積症、ミトコンドリア神経胃腸脳症等の様々な希少疾病について、自然史、スクリーニング、治療、オーファンドラッグの開発、費用対効果、規制等について報告が行われている。

3. ガイドライン調査

3.1 ガイドラインリスト

日本・米国・欧州・オーストラリア・カナダより提供されているオーファンドラッグ（ウルトラオーファンドラッグ）に関するガイドラインを収集し、表 3-1 にまとめた。

本調査の実施時点においては、ウルトラオーファンドラッグに特化したガイドラインは、スコットランドの Ultra-orphan medicines pathway: guidance のみであった。このガイドラインは、ウルトラオーファンドラッグの評価への新しいアプローチに関する保健委員会、臨床医、薬剤師、患者グループ、製薬会社向けに作成されたもので、Ultra-orphan medicines pathway guide と Ultra-orphan medicines pathway evidence generation phase: guidance の 2 部構成となっている。

表 3-1　日・米・欧等のオーファンドラッグ（ウルトラオーファンドラッグ）に関するガイドライン

国・地域	ガイドライン名	制定/施行年	区分	概要	URL 等
日本					
	新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項	2008	-	（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）で新医薬品承認審査実務に携わる上での基本的姿勢や審査員の意識等の統一を図るためのガイドライン。	https://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf
	希少疾病用医薬品等ガイド	2014	-	オーファンドラッグ等の指定手続き等の円滑化、指定制度等に関する Q&A の具体化、指定可否判断の一律化を目指すためのガイドライン。	https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/files/orphan_guide.pdf
米国					
	Common Issues in Drug Development Guidance for Industry	2015 Revised 2019	Draft	希少疾病の治療または予防を目的とした医薬品および生物製剤のスポンサーを支援するもので、希少疾病用医薬品の開発で一般的に遭遇する問題の議論を通じて、効率的かつ成功するための開発支援に係るガイダンス。	https://www.fda.gov/media/120091/download
	Rare Diseases: Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers, Draft Guidance for Industry	2019	Draft	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA）の 908 節の実装に関するガイドライン。	https://www.fda.gov/media/90014/download
	Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development	2019	Draft	希少疾病のための安全で効果的な薬物および生物学的製剤の開発支援に係るガイダンス。	https://www.fda.gov/media/122425/download
	Rare Diseases: Early Drug Development and the Role of Pre-IND Meetings Guidance for Industry	2018	Draft	希少疾病の治療のための医薬品および生物製剤のスポンサーが、より効率的かつ生産的な pre-investigational new drug application (pre-IND) meetings を計画および実施する際のガイダンス。	https://www.fda.gov/media/117137/download
	Slowly Progressive, Low-Prevalence Rare Diseases with Substrate Deposition That Results from Single Enzyme Defects: Providing Evidence of Effectiveness for Replacement or Corrective Therapies Guidance for Industry	2018	Draft	単一酵素欠陥による希少疾病についての治療薬に係るガイダンス。	https://www.fda.gov/media/115408/download
	Pediatric Rare Diseases--A Collaborative Approach for Drug Development Using Gaucher Disease as a Model; Draft Guidance for Industry	2017	Draft	ゴーシェ病を例として、小児の希少疾病における医薬品開発の効率を高めるための新しい 24 のアプローチに関するガイダンスで、プラセボでの治療に必要な患者数を最小限に抑えながら、効率的な方法で複数の医薬品の開発を促進することを目的とするもの。	https://www.fda.gov/media/109465/download
	Interpreting Sameness of Monoclonal Antibody Products Under the Orphan Drug Regulations	2014	Final	2 つのモノクローナル抗体製品がオーファンドラッグ法とその施行規則の下で同じとみなされる基準に関するガイダンス。	https://www.fda.gov/media/77256/download
	（参考）オーファンドラッグの指定を検討する際の考慮事項等について記載。Orphan Drug Designation: Disease			オーファンドラッグの指定を検討する際の考慮事項等について記載。	https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-

	Considerations				and-biological-products/orphan-drug-designation-disease-considerations
欧州					
	EU-Scotland Ultra-orphan medicines pathway: guidance - gov.scot	2019	-	ウルトラオーファンドラッグの評価への新しいアプローチに関する保健委員会、臨床医、薬剤師、患者グループ、製薬会社向けのガイダンスで、Ultra-orphan medicines pathway guide と Ultra-orphan medicines pathway evidence generation phase: guidance の 2 部構成となっている。	https://www.gov.scot/publications/ultra-orphan-medicine-pathways-guidance/
	EU-UK NICE highly specialised technologies guidance	2019	-	英国における高度に専門化された医薬品等に関するガイダンス。	https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-highly-specialised-technologies-guidance
	EU-EMA PRIME: priority medicines	2019	-	EU における医薬品の優先審査に係るガイドラインを網羅的に記載。	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines
	EU-EMA United Kingdom's withdrawal from the European Union ('Brexit')	2016-	-	英国の EU からの撤退後の医薬品の評価と監督に係るガイドライン等を網羅的に記載。	https://www.ema.europa.eu/en/about-us/united-kingdoms-withdrawal-european-union-brexit
	EU-EMA Orphan medicinal product designation	2011 revised 2015	-	オーファンドラッグの指定に関するガイドライン。	https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/orphan-medicinal-product-designation_en.pdf
	Guideline on Clinical trials in small populations	2006 公開 2007 有効	Adopted	研究に利用できる患者の数が限られている場合の臨床試験に関連する問題に対処するためのガイダンス。	https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
	Legal framework: orphan designation	1999-	-	1999 年の Regulation (EC) No 141/2000 (the Orphan Regulation)をはじめとし、オーファンドラッグに関する法的枠組みを網羅的に記載。	https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation
	Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 9 July 2007	2007	-	オーファンドラッグの指定申請においてスポンサーが提供すべき文書の編集方法に関する補足的なアドバイスを提供するためのガイドライン。	https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/orphanmp/doc/2007_07/format_content_orphan_applications_rev3_200707_en.pdf
オーストラリア					
	Orphan drug designation A step-by-step guide for prescription medicines	2018	-	スポンサーが処方薬のオーファンドラッグ指定を申請するプロセスに係るガイドライン。	https://www.tga.gov.au/publication/orphan-drug-designation
	Orphan Drug designation eligibility criteria Including supporting documentation	2018	-	オーファンドラッグ指定の申請を準備するスポンサー向けに作成された適格基準等に係るガイドライン。	https://www.tga.gov.au/publication/orphan-drug-designation-eligibility-criteria
カナダ					
	Guidance for Industry - Priority Review of Drug Submissions	2009	-	カナダにおける医薬品の優先審査に係るガイドライン。	https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/priordr-eng.pdf
	Canada’s regulatory approach to drugs for rare diseases: orphan drugs	2017	-	カナダにおけるオーファンドラッグの認可・規制に係るガイドライン。	https://www.canada.ca/en/health-canada/services/licences-authorizations-registrations-drug-health-products/regulatory-approach-drugs-rare-diseases.html#1

4. 学会発表調査

ウルトラオーファンドラッグに関する世界の主要な三学会（Rare Disease and Orphan Products Breakthrough Summit (NORD)、The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)、11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas）及び World Orphan Drug Congress Europe 2019 の直近の発表抄録集を収集し、発表者のリストを作成した。

4.1 学会発表者リスト

各学会における発表者、発表タイトル（テーマ）、発表者の所属するセクター（判明分）を表 4-1 に示す。また、それぞれの学会における国・地域別の発表者数を表 4-2 に、発表件数の上位者を表 4-3 に示す。表中の括弧付きの国・地域名は、機関の本社所在地を表す。

表 4-1　ウルトラオーファンドラッグに関する主要学会における発表者

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Workshop A	Balancing on the Edge – Value Evidence and Market Access for Orphan Drugs in the US and EU	Leader	Renato Dellamano	President, MME Europe	（米国）	○				
			Speaker	Doug Paul	Partner, MME	（米国）	○				
			Speaker	Rudy Dupree	Senior Project Manager, EUnetHTA WP4	オランダ	○				
	Workshop B	Drug Repurposing Use for Orphan Drugs: Opening remarks	Leader	Rick Thompson	CEO, Findacure	英国	○				○
		Drug Repurposing Use for Orphan Drugs: Results from an off-label study and its impact in AKU patients in parallel with the international clinical trial	Speaker	Lakshminarayan Ranganath (Ranga)	Head of the Specialist Centre for AKU & Lead investigator the clinical trial of nitisinone for AKU	英国				○	○
		Drug Repurposing Use for Orphan Drugs: Update on STAMP and a regulatory framework for generic drug repurposing	Speaker	César Hernandez Garcia	Head of Department, Medicines for Human Use, AEMPS	スペイン		○			
		Drug Repurposing Use for Orphan Drugs: Creating generics of ex-orphan drugs: Uses and controversies	Speaker	Beata Stepniewska	Deputy Director General & Head of Regulatory Affairs, Medicines for Europe	ベルギー					○
		Drug Repurposing Use for Orphan Drugs: Incentivising generics manufacturers to repurpose drugs	Speaker	Paul Fleming	Technical Director, BGMA	英国	○				
		Drug Repurposing Use for Orphan Drugs: Panel Discussion – How can we encourage industry involvement and support for drug repurposing?	Speaker	Diego Ardigo	Chair, IRDiRC Therapies Scientific Committee & R&D Rare Diseases Unit Head, Chiesi Group	イタリア	○				
	Workshop C	Gene and Cell Therapies in Rare Diseases: Creating a Sustainable Business Model and Pathway to Patient Access Interactive simulation exercise: You are the Biopharma CEO!	Leader/ Speaker	Adam Hutchings	Managing Director & Judith Balvanyos, Associate Director, Dolon Ltd.	英国	○				
		Gene and Cell Therapies in Rare Diseases: Creating a Sustainable Business Model and Pathway to Patient Access Lessons learned from the launch of Strimvelis	Speaker	Michela Gabaldo	Head, Alliance Management & Regulatory Affairs, Fondazione Telethon	イタリア	○				
		Gene and Cell Therapies in Rare Diseases: Creating a Sustainable Business Model and Pathway to Patient Access Recommendations from the RARE IMPACT initiative	Speaker	Simone Boselli	Director of Public Affairs, EURORDIS	（フランス）	○				
	Workshop D	Overcoming Clinical & Regulatory Challenges in ATMPs Development for Rare Diseases Advanced therapies for rare indications – Sector overview	Leader/ Speaker	Annie Hubert	Director, European Public Policy, Alliance for Regenerative Medicine	（米国）					○

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Workshop D	Overcoming Clinical & Regulatory Challenges in ATMPs Development for Rare Diseases Drug regulation in gene therapy: Global EU overview	Speaker	Rune Kjeken	Scientific Director, Advanced Therapies, CAT, EMA	オランダ		○			
		Overcoming Clinical & Regulatory Challenges in ATMPs Development for Rare Diseases Drug regulation in gene therapy: Overview at the French national level	Speaker	Nathalie Morgensztejn	Head of Virology and Gene Therapy Department, French Health Agency	フランス		○			
		Overcoming Clinical & Regulatory Challenges in ATMPs Development for Rare Diseases Clinical development strategy for orphan diseases and ATMPs	Speaker	Allison Morgan	VP, Clinical Development, Auxesia Orion	米国	○				
		Overcoming Clinical & Regulatory Challenges in ATMPs Development for Rare Diseases Patient engagement and ensuring patient access to advanced therapies	Speaker	Simone Boselli	Director of Public Affairs, EURORDIS	（フランス）	○				
		Overcoming Clinical & Regulatory Challenges in ATMPs Development for Rare Diseases Fondazione Telethon: A charity model to develop orphan ATMP therapies from bench to bedside	Speaker	Michela Gabaldo	Head, Alliance Management & Regulatory Affairs, Fondazione Telethon	イタリア	○				
	OPENING KEYNOTE PLENARY	What incentives are available for developing orphan drugs? Is the current orphan drug legislation & incentives enough?	Moderator	Brian Godman	Piperska Group	スウェーデン	○				
			Speaker	Kristina Larsson	Head of Orphan Drugs, EMA	オランダ		○			
			Speaker	Bernard J. Grimm	Director, Healthcare Biotechnology, Europabio	ベルギー	○				
			Speaker	Delphine Roulland	Director Government Affairs & Public Policy, EUCOPE	ベルギー	○				
			Speaker	Ulrika Vestin	Expert/Special Advisor, Swedish Association of Local Authorities and Regions (SKL)	スウェーデン					○
	OPENING KEYNOTE PLENARY	What guidance can we give industry when working with European Reference Networks (ERNs) and R&D?	Moderator	Victoria Hedley	Rare Disease Policy Manager, Newcastle University John Walton Muscular Dystrophy Research Centre, MRC Centre for Neuromuscular Diseases, Institute of Genetic Medicine, International Centre for Life	英国			○		
			Speaker	Maurizio Scarpa	Coordinator, European Reference Network for Hereditary Metabolic Diseases (MetabERN)	イタリア					○
			Speaker	Anne Pariser	Director, Office of Rare Diseases Research, National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), National Institutes of Health	米国		○			
			Speaker	Vinciane Pirard	Co-Chair of Rare Disease & OMP Joint Task Force EFPIA-Europabio & Senior Director Public Affairs, Sanofi	フランス	○				
	OPENING KEYNOTE PLENARY	Executive Insights: What technologies need to be unlocked? Discussing all the scientific aspects that are impacting the reality of gene therapy	Moderator	Carlo Incerti	Former SVP, Head of Global Medical Affairs, CMO, Genzyme, A Sanofi Company	フランス	○				
			Speaker	Mark Rothera	Chief Executive Officer, Orchard Therapeutics	（英国）	○				
			Speaker	Sander van Deventer	Executive Vice President, Research and Product Development, UniQure	オランダ	○				
			Speaker	Frederic Chereau	Chief Executive Officer, LogicBio Therapeutics	米国	○				
			Speaker	Adrian Haigh	Senior Vice President & General Manager EMEA & Asia Pacific Region, PTC Therapeutics	米国	○				
	Interactive Discussions	Leveraging patient-focused technological solutions to support better diagnosis and access to new treatments for rare disease patients	Speaker	Scott Schliebner	Senior Vice President, Center for Rare Diseases, PRA Health Sciences	米国	○				
	Interactive Discussions	Optimal selection of data & technology for use throughout the orphan medicinal product life cycle	Speaker	Erwin De Cock	Principal, Late Phase, Syneos Health	米国	○				
	Interactive Discussions	How could Artificial Intelligence improve uncovering unmet needs in rare diseases and enhance patient identification	Speaker	Yannick Loonus	Head of Forward Deployed Analytics, Semalytix GmbH	オランダ	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Interactive Discussions	Defining the toolbox for the drug developer in rare diseases	Speaker	Dr Diego Ardigo	IRDiRC & Chiesi Group	イタリア	○				
			Speaker	Michela Gabaldo	Fondazione Telethon	イタリア	○				
	Interactive Discussions	A data driven approach to assess the value of orphan drugs: The role of MCDA methodology and new technologies (Blockchain, AI/ML)	Speaker	Andrea Mantovani	Former Head of Value, Access & Policy Director, Biopharma companies	-	○				
	Interactive Discussions	Volv inTrigue. AI-based identification drives diagnosis and cost-effectiveness in rare diseases: Helping you find undiagnosed and misdiagnosed rare-disease patients across 15 countries, earlier	Speaker	Christopher M de M Rudolf	Founder & CEO, volv global	スイス	○				
	Interactive Discussions	Patient access in Spain: Working with a national health service and HTA patient's participation	Speaker	Jordi Cruz	Member Board of Directors, FEDER	-					○
	Interactive Discussions	Use of registries on OMPs post launch registration: Experience from Germany	Speaker	Friedhelm Leverkus	Director HTS&OR Health & Value Germany, Pfizer	ドイツ	○				
			Speaker	Meriem Bouslouk-Marx	Expert at G-BA assessment of orphan drugs	ドイツ					○
	Interactive Discussions	Insight into the US healthcare system: How do we ensure the right patient, the right drug at the right price?	Speaker	Chara Reid-Reed	Interim Director of Pharmacy Services, Manager of Pharmacy Services, Dupage Medical Group	米国	○				
	Interactive Discussions	Challenges of developing an orphan drug worldwide	Speaker	Pedro Franco	Former Scientific Administrator, EMA & Merck KGaA	オランダ		○			
	Interactive Discussions	Unique challenges in Brazil for orphan drug access and pricing	Speaker	Marcela Junqueira	Head of Strategic Affairs & Health Economics, Brazil, Janssen	ブラジル	○				
	Interactive Discussions	Market access and orphan drugs-how we horizon scan for orphan drugs in the UK	Speaker	Stephen Hall	Knowledge Exchange Associate, NIHR Innovation Observatory, Newcastle University	英国			○		
	Interactive Discussions	Treatments without borders: Solutions for the cross-border conundrum	Speaker	Nicola Allen	Associate Director & Akshay Kumar, Partner, Partners4Access	オランダ	○				
	Interactive Discussions	Sustaining launch success as orphan medicines come of age	Speaker	Sarah Rickwood	Vice President of European Thought Leadership, IQVIA	米国	○				
	Interactive Discussions	Beyond the dossier. Engaging politicians, patients and campaigners in a conversation about value	Speaker	Katie Saxon	Partner, Portland Communications	米国	○				
	Interactive Discussions	Balance between medical and promotional (sales force) in achieving brand objectives in rare diseases	Speaker	Katerina Anokhina	Director, Medical Affairs, UK and Ireland, Alexion Pharma	英国	○				
	Interactive Discussions	The patient voice: An important consideration not only for late stage reimbursement, but also for early stage regulatory affairs	Speaker	Tamsyn Frost	Regulatory Affairs, IDEA Regulatory	（英国）		○			
	Interactive Discussions	Bringing ATMPs to the patients: How to take an integrated approach towards solving regulatory and market access hurdles	Speaker	Eric Wery	VP, Market Access	–	○				
			Speaker	Gopalan Narayanan	Vice-President, Disruptive Biologics, Voisin Consulting Life Sciences	フランス	○				
	Interactive Discussions	Best practices and tools to get patients groups to fully engaged	Speaker	Prof Kassim Javaid	Associate Professor, Consultant in Metabolic Medicine, Oxford University Hospitals	英国			○		
	Interactive Discussions	Pricing & reimbursement for cell & gene therapies: Getting ready for timely access in Europe	Speaker	Paolo Morgese	Director, EU Market Access & Member Relations, Alliance for Regenerative Medicine	（米国）					○
	Patient Centricity & Trial Design	Opening remarks	Chairperson	Carlo Incerti	Former SVP, Head of Global Medical Affairs, CMO, Genzyme, A Sanofi Company	フランス	○				
	Patient Centricity & Trial Design	The use of biomarkers to support clinical success	Speaker	George Jeha	Medical Director, Rare Disease, Biomarin	米国	○				
	Patient Centricity & Trial Design	Optimizing the transition from translational science to clinical development in rare disease	Speaker	Keith Ruark	VP, Syneos Health	米国	○				
	Patient Centricity & Trial Design	How can technology and patient-focused approaches accelerate clinical development?	Speaker	Scott Schliebner	Senior Vice President, Center for Rare Diseases, PRA Health Sciences	米国	○				
	Patient Centricity & Trial Design	The RUDY study to inform novel biomarkers and therapeutic targets with patients	Speaker	Kassim Javaid	Associate Professor, Consultant in Metabolic Medicine, Oxford University Hospitals	英国			○	○	
	Patient Centricity & Trial Design	A partnership that lasts - key considerations when working with CROs on rare disease studies	Speaker	Jonathan Kornstein	Executive Director, Program Strategy, Rare Diseases & Pediatrics, Premier Research	（米国）	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Patient Centricity & Trial Design	Panel: New models to run natural history studies and registries Perspectives from patients, industry, CROs and regulators on sustainable RWE	Moderator	Martine Zimmermann	Global Head of Regulatory Affairs, Alexion pharma GmbH	スイス	○				
			Speaker	Jean-Philippe Combal Combal	Co-Founder & CEO, Vivet Therapeutics	フランス	○				
			Speaker	Lesli Nordstrom	Director of Marketing and Communications, NORD	米国					○
			Speaker	Kristina Larsson	Head of Orphan Drugs, EMA	オランダ		○			
			Speaker	Amy J. Gray	Chief Executive Officer, Charcot-Marie-Tooth Association	オーストラリア					○
			Speaker	Scott Schliebner	Senior Vice President, Center for Rare Diseases, PRA Health Sciences	米国	○				
	The Value of Orphan Drugs	Opening remarks	Chairperson	Alexander Natz	Secretary General, EUCOPE	ベルギー	○				
	The Value of Orphan Drugs	Pre-approval access, a key component of your strategic rare disease drug development and patient access plan – Why? When? How?	Speaker	Mark Corbett	EVP, Inceptua Medicines Access	（ルクセンブルク）	○				
	The Value of Orphan Drugs	Getting Ready: Recommendations for timely access to Advanced Therapy Medical Products (ATMPs) in Europe	Speaker	Paolo Morgese	Director, EU Market Access & Member Relations, Alliance for Regenerative Medicine	（米国）					○
	The Value of Orphan Drugs	Panel: Tool for reducing uncertainties in evidence generation for specialised treatments for rare diseases: TRUST4RD	Moderator	Karen Facey	Impact HTA - Co-Lead for WP10 - Appraisal of Orphan Medicinal Products & representative, FIPRA	ベルギー	○				
			Speaker	Mercedes Echauri	Head Patient Value and Access, Europe & Canada, Takeda	（日本）	○				
			Speaker	Chris Sotirelis	Patient Expert, Committee for Advanced Therapeutic Medicinal Products, EMA	オランダ		○			
			Speaker	Amr Makady	PharmD, PhD, Project Leader & Senior Policy Advisor, ZIN	オランダ	○				
	The Value of Orphan Drugs	What is the relationship between price and prevalence in non-oncology rare disease?	Speaker	Cecile Matthews	Principal, Charles River Associates	米国	○				
	The Value of Orphan Drugs	Panel: Commercial negotiations in HTA Why, when and what do they achieve? The framework for conducting and tracking them	Moderator	Inneke Van De Vijver	Acting President - Taskforce Managed Entry Agreements, NIHDI & RIZIV-INAMI, Brussels	ベルギー		○			
			Speaker	Amr Makady	Project Leader & Senior Policy Advisor, ZIN	オランダ	○				
			Speaker	Vinciane Pirard	Co-Chair of Rare Disease & OMP Joint Task Force EFPIA-Europabio & Senior Director Public Affairs, Sanofi	フランス	○				
	The Value of Orphan Drugs	A patient-first approach to providing pre-approval treatment options for rare diseases	Speaker	Dennis Akkaya	Corporate Development, myTomorrows	米国	○				
	Case Studies in Translating Science into Treatments	Opening remarks	Chairperson	Raghuram Selvaraju	Managing Director, Healthcare Equity Research, H.C. Wainwright & Co.	米国	○				
	Case Studies in Translating Science into Treatments	Targeting orphan CNS with high unmet medical need	Speaker	Marc Martinell	CEO, Minoryx	スペイン	○				
	Case Studies in Translating Science into Treatments	Case study: Systematic drug re-innovation and clinical evidence in orphan diseases	Speaker	Raúl Insa	CEO, SOM Biotech	米国	○				
	Case Studies in Translating Science into Treatments	Success factors for rare disease launches and partnering	Speaker	Massimo Boriero	Vice-President & General Manager, Southern Europe, Akcea Therapeutics	米国	○				
	Case Studies in Translating Science into Treatments	Ingredients for a successful international registry	Speaker	Con Hennessy	CEO, OpenApp	アイルランド	○				
	Pitch & Partner Showcases	Showcase: Synthetic plasmalogen-based therapy for the treatment of Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata (RCDP) and other rare pediatric peroxisomal disorders	Speaker	Shawn Ritchie	CEO and CSO, MED-LIFE DISCOVERIES LP	カナダ	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Pitch & Partner Showcases	Showcase: From bench to bedside- knowledge translation required for translational research	Speaker	Femida Gwadry - Sridhar	Founder & CEO, Pulse Infoframe	カナダ	○				
	Pitch & Partner Showcases	Showcase: Bio-courier technology as non-viral delivery System for gene therapy	Speaker	Suzanne R Saffie-Siebert	Founder & CEO, SiSaf	英国	○				
	Pitch & Partner Showcases	Showcase: Disease awareness - The importance of patient collaboration – Vifor`s AAV campaign SEE ME – HEAR ME awareness	Speaker	Dijana Krafcsik	Orphan Portfolio Team Member, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.	スイス	○				
			Speaker	Catherine Seal	Vasculitis UK	英国					○
	Pitch & Partner Showcases	Panel: Critique of showcases & how to attract investment and progress your pipeline? - Private investment sources for orphan drugs - Investigating the funding opportunities available in Europe and globally - How to attract larger players to collaborate	Speaker	Andrea Sáez	Associate, Asabys Partners	スペイン	○				
			Speaker	Olaf Ritzeler	Director of scouting external opportunities / EUROPE, Sanofi	フランス	○				
			Speaker	Alan J Muir	Director Life Science & Healthcare Investment, Seven Hills Venture Partners	英国	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	Opening remarks	Chairperson	Lucilla Franchetta Ortelli	Senior Medical Affairs Manager, Patient Support Programs, Alexion pharma GmbH	スイス	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	Artificial Intelligence: Promise & reality	Speaker	Philip Nelson	Director, Software Engineering, Google Inc	（米国）	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	The use of artificial intelligence and machine learning to drive innovation for rare disease treatments	Speaker	Krishnan Nandabalan	CEO & President, InveniAI	米国	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	How can we get high quality data from patients for precision medicine?	Speaker	Julian Isla	Data and Artificial Intelligence Resource Manager, Microsoft	米国	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	Simplifying patient tracking	Speaker	Greg Bell	Group Vice President and Life Sciences Practice Leader, Charles River Associates	米国	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	New-born screening programs in Europe: Creating a European common model	Speaker	Giancarlo la Marca	Director of U.O. Newborn Screening, Biochemistry and Pharmacology laboratory, Meyer Children's University Hospital, Florence	イタリア			○	○	
	Discovery Diagnostics & Digital Health	The success of Genomics England's 100,000 genomes project: How the industry is already benefiting from the data and looking to the future	Speaker	Joanne Hackett	Chief Commercial Officer, Genomics England	英国	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	Rare disease discovery at Roche	Speaker	Madhurima Benekareddy	Project Lead, Pre-Clinical Programs, Roche	スイス	○				
	Discovery Diagnostics & Digital Health	What type of smartphone Apps are useful for patients? Empowerment through digital disease education created for patients with patients	Speaker	Lucilla Franchetta Ortelli	Senior Medical Affairs Manager, Patient Support Programs, Alexion pharma GmbH	スイス	○				
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Opening remarks	Chairperson	Allison Morgan	VP, Clinical Development, Auxesia Orion	米国	○				
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	The Novartis CAR-T innovation journey	Speaker	Emanuele Ostuni	Head of Europe, Cell & Gene Therapy, Novartis	スイス	○				
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Regulatory issues in ATMPs	Speaker	Rune Kjeken	Scientific Director, Advanced Therapies, CAT, EMA	オランダ		○			
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Development of gene therapy in orphan diseases: The bbb perspective	Speaker	Martin Butzal	Vice President, Head Medical Affairs Europe, Global Medical Lead TDT, bluebird bio	米国	○				
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Treating Fabry disease: Phase 2 clinical updates and expansion of clinical activities into other indications	Speaker	Birgitte Volck	President, R&D, AVROBIO	米国	○				
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Homologous recombination: A precise and nuclease-free approach to gene editing	Speaker	Omar Francone	Senior Vice President and Head of Discovery, Homology Medicines	米国	○				
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Translating a CRISPR platform into gene-edited cell therapies - The future is allogeneic	Speaker	Rachel Haurwitz	President and Chief Executive Officer, Caribou Biosciences	米国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Harnessing the body's natural DNA repair process to treat paediatric rare diseases	Speaker	Frederic Chereau	Chief Executive Officer, LogicBio Therapeutics	米国	○				
	Clinical Development : Cell & Gene Therapy	Developing gene therapies for rare diseases, a history of synergy between academia and industry	Speaker	Virginia Haurigot	Ocular Research Lead and Head of Pharmacology & Toxicology, Spark Therapeutics	米国	○				
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Opening remarks	Chairperson	Sjef DeKimpe	Translational Development Expert & Venture Partner, Atheneos Ventures	米国	○				
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Streamlined approach to simplify development, accelerate timeline and reduce risks for your clinical programs	Speaker	Gavin Yates	Director, Customer Service Excellence, Catalent Pharma Solutions	（米国）	○				
			Speaker	Ste Tindal	Director, Science & Technology (EU), Catalent Pharma Solutions	（米国）	○				
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Industrialization of gene therapy manufacturing	Speaker	Frederic Revah	Chief Executive Officer, Genethon	フランス	○				
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Capacity crunch? The future of manufacturing within cell & gene therapy	Speaker	Philip Wills	Chief Commercial Officer, Catalent Paragon Gene Therapy	米国	○				
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Developing robust manufacturing processes for novel gene therapies	Speaker	Palani Palaniappan	SVP, Head of Global Technical Operations, Sarepta Therapeutics	米国	○				
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Advancement of analytical tools for testing and characterization of AAV gene therapy products	Speaker	Mark Galbraith	Head of Quality Control & Analytical Sciences, Spark Therapeutics	米国	○				
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Strategies and advances in lentiviral vector manufacturing and scale-up	Speaker	Leonard Pattenden	Head of Biotherapeutics Development & Drug, Supply, Biotherapeutics Development Unit, Cancer Research UK	英国					○
	Improving Cell & Gene Therapy Supply and Manufacturing	Investigating optimal storage conditions in the manufacturing of CAR-T cells	Speaker	Abeer Al-Hubaysh	Lead Investigator, Department of Biochemical Engineering, University College London	英国			○		
	Plenary panel	EUnetHTA update - Showcase of early dialogue and common assessment	Moderator	Wills Hughes-Wilson	Head of Patient Access & Commercial Planning, Mereo BioPharma	英国	○				
			Speaker	Marcus Guardian	Chief Operating Officer, EUnetHTA	オランダ					○
			Speaker	Kristina Larsson	Head of Orphan Drugs, EMA	オランダ		○			
			Speaker	Yann Le Cam	Chief Executive Office, EURORDIS Rare Disease Europe	（フランス）					○
			Speaker	Inneke Van De Vijver	Acting President - Taskforce Managed Entry Agreements, NIHDI & RIZIV-INAMI, Brussels	ベルギー		○			
	Plenary panel	Transatlantic synergies between innovative payment models	Moderator	Alexander Natz	Secretary General, EUCOPE	ベルギー	○				
			Speaker	Diane Kleinermans	Advisor to the Minister of Public Health and Social Affairs, Belgian Federal Government	ベルギー		○			
			Speaker	Mark Trusheim	Strategic Director, NEWDIGS, MIT Center for Biomedical Innovation	米国			○		
			Speaker	Steven M. Altschuler	Chair, Board of Directors, Spark Therapeutics	米国	○				
			Speaker	Francis Pang	VP of Global Market Access, Orchard Therapeutics	（英国）	○				
			Speaker	Doug Danison	Vice President Market Access, Value and Evidence Strategy, bluebird bio	米国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Patient Centricity & Product Development	Opening remarks	Chairperson	Ali Mohamadi	Executive Director, Development Sciences, Patient Advocacy, BioMarin	米国	○				
	Patient Centricity & Product Development	Improving healthcare communications in rare disease - Patient Community perspectives	Speaker	Gavin Jones	Director of Rare Disease, Open Health Co-presented with a patient representative	（英国）					○
			Speaker	Benjamin James	patient advocate and masters graduate	–					○
			Speaker	David Edward Rose	Revolution Magazine and Rare Disease Patient Speaker	-					○
	Patient Centricity & Product Development	Using ML/AI to improve access to clinical research for rare disease patients: Evolving routes to engagement and identifying under-served communities	Speaker	Thomas Sejourne	Global Solution Manager, Analytics Center of Excellence, IQVIA	米国	○				
			Speaker	Solomon Kamal-Uddin	MBBs, Medical Director, Strategy Lead, Pediatric and Rare Disease Centers of Excellence, Therapeutic Science & Strategy Unit, IQVIA	米国	○				
	Patient Centricity & Product Development	The role of patient advocacy in ensuring access to effective and transformative therapies	Speaker	Amanda Bok	CEO, European Hemophilia Consortium	ベルギー	○				○
	Patient Centricity & Product Development	Industry panel: How are we incorporating the patients in a meaningful way? Introduction with patient representative	Speaker	Dijana Krafcsik	Orphan Portfolio Team Member, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.	スイス	○				
			Speaker	Catherine Seal	Vasculitis UK	英国					○
			Speaker	Sonali Chopra	Director, Alliance and Advocacy Relations, Genentech, Inc.	米国	○				
			Speaker	Gail Moore	Director, Global Patient Advocacy, Horizon Pharma	米国	○				
			Speaker	Emanuele Degortes	Head of Patient, Innovation and Access Policy, Vifor Pharma	スイス	○				
			Speaker	Fernanda Copeland	Global Director Patient Advocacy & Engagement, AVROBIO	米国	○				
	Cross-Country Collaboration on Evidence Generation	Opening remarks	Chairperson	Brian Godman	Piperska Group	スウェーデン	○				
	Cross-Country Collaboration on Evidence Generation	Are Europe ’ s collaborative efforts working? Beneluxa & Horizon scanning	Speaker	Diane Kleinermans	Advisor to the Minister of Public Health and Social Affairs, Belgian Federal Government	ベルギー		○			
	Cross-Country Collaboration on Evidence Generation	Update on V4+ initiative and ODs in Poland: MCDA as a tool in P&R decision making	Speaker	Marcin Czech	Former Vice Minister, Ministry of Health, Poland, Dpt of Pharmacoeconomics, Institute of Mother and Child & President-elect ISPOR Poland	ポーランド		○			
	Cross-Country Collaboration on Evidence Generation	Nordic HTA collaborations	Speaker	Sune Lindgaard	Head of Section, Health Economy, Amgros	デンマーク	○				
			Speaker	Einar Andreassen	Senior Adviser, HTA and Reimbursement, Norwegian medicines Agency	ノルウェー		○			
			Speaker	Ulrika Vestin	Expert/Special Advisor, Swedish Association of Local Authorities and Regions (SKL)	スウェーデン					○
	Cross-Country Collaboration on Evidence Generation	Valetta Declaration	Speaker	Hon. Christopher Fearne	Deputy Prime Minister, Ministry for Health, Malta	マルタ		○			
	Case Studies & Toolkits for Collaborative Drug Development	Opening remarks	Chairperson	M Ken Kengatharan	Managing Director Atheneos Ventures	米国	○				
	Case Studies & Toolkits for Collaborative Drug Development	RWE models supporting patient access to new therapies	Speaker	Andrew Ecob	Vice President, Real-World Evidence Strategy, Parexel	米国	○				
	Case Studies & Toolkits for Collaborative Drug Development	Renormalizing tight junctions in gastrointestinal orphan diseases	Speaker	Jay Madam	President, Innovate bio	米国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	Case Studies & Toolkits for Collaborative Drug Development	How to involve patients into the research drug development	Speaker	Rick Thompson	CEO, Findacure	英国	○				
	Case Studies & Toolkits for Collaborative Drug Development	No longer an option – Evolving market demands a fully integrated clinical and commercial approach for orphan drug life cycle management success	Speaker	Keith Ruark	VP, Syneos One Client Engagement Lead, Syneos Health	米国	○				
			Speaker	Maryna Kolochavina	Executive Director, Syneos One Asset Lead, Syneos Health	米国	○				
	Case Studies & Toolkits for Collaborative Drug Development	Panel: Building a new drug development framework to translate academic research into drug development	Speaker	Diego Ardigo	Chair, IRDiRC Therapies Scientific Committee & R&D Rare Diseases Unit Head, Chiesi Group	イタリア	○				
			Speaker	Lucia Monaco	Head of Research Impact and Strategic Analysis, Fondazione Telethon & IRDiRC representative	イタリア	○				○
			Speaker	Anton Ussi	EATRIS, coordinator of EJP-RD WP19	（オランダ）					○
			Speaker	Anne Pariser	Director, Office of Rare Diseases Research, National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), NIH	米国		○			
			Speaker	Delphine Roulland	Director Government Affairs & Public Policy, EUCOPE	ベルギー	○				
	Precision Medicine Approaches for Orphan Diseases	Opening remarks	Chairperson	Madhurima Benekareddy	Project Lead, Pre-Clinical Programs, Roche	スイス	○				
		Machine learning for medical research: Mesothelioma case study	Speaker	Pierre Courtiol	Chief Data Scientist, Owkin	フランス	○				
		The promise of RNA interference (RNAi) therapeutics for orphan diseases	Speaker	Bernhard Kaumanns	VP Medical Affairs, Alnylam Pharmaceuticals	米国	○				
		Novel approaches to clinical trials in rare neurological disorders	Speaker	Leslie F. Leahy	VP, Medical Sciences, Ovid Therapeutics	米国	○				
		Genetic surgery: Allele-specific gene editing using engineered CRISPR nuclease	Speaker	Rachel Diamant	VP Intellectual Property & Portfolio Development, Emendo Biotherapeutics	米国	○				
		Therapeutic genome editing of Charcot-Marie-Tooth 1A disease	Speaker	Seokjoong Kim	R&D Managing Director, ToolGen	韓国	○				
	Patient Access & Investment in Cell & Gene Therapy	Opening remarks	Chairperson	Doug Danison	Vice President Market Access, Value and Evidence Strategy, bluebird bio	米国	○				
	Patient Access & Investment in Cell & Gene Therapy	Panel: Does cross border healthcare work for cell & gene therapy? The logistics and long-term treatment plan Patient access for cell & gene therapies	Moderator	Alexander Natz	Secretary General, EUCOPE	ベルギー	○				
			Speaker	Michela Gabaldo	Head, Alliance Management & Regulatory Affairs, Fondazione Telethon	イタリア	○				
			Speaker	Leo Strican	Head of Access Value & Evidence Strategy, Europe, bluebird bio	米国	○				
			Speaker	Emanuele Ostuni	Head of Europe, Cell & Gene Therapy, Novartis	スイス	○				
	Patient Access & Investment in Cell & Gene Therapy	Addressing unique commercial challenges with gene therapy: Learnings from Strimvelis	Speaker	Sophie Schmitz	Managing Partner, Partners4Access	オランダ	○				
			Speaker	Darren Walsh	Senior Director, Market Access & Government Affairs, EU Orchard Therapeutics	（英国）	○				
	Patient Access & Investment in Cell & Gene Therapy	Panel: European Investment landscape for cell & gene therapy	Moderator	Raghuram Selvaraju	Managing Director, Healthcare Equity Research, H.C. Wainwright & Co.	米国	○				
			Speaker	Sander van Deventer	Executive Vice President, Research and Product Development, UniQure & Operating Partner, Forbion Capital Partners	オランダ	○				
			Speaker	Steven M. Altschuler	Managing Director, Ziff Capital Partners	米国	○				
			Speaker	Owen Smith	Investment Director, 4BIO Capital	英国	○				
			Speaker	Alan J Muir	Director Life Science & Healthcare Investment, Seven Hills Venture Partners	英国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)											
	CLOSING PLENARY SESSIONS	Plenary panel: The impact of digital & computational tools on diagnostics and patient care	Moderator	Denis Costello	Executive Director, CML Advocates Network	スイス					○
			Speaker	Yann Le Cam	Chief Executive Office, EURORDIS Rare Disease Europe	（フランス）					○
			Speaker	Hartmann Wellhoefer	VP, Head Rare Metabolic Diseases, Global Medical Affairs, Takeda	（日本）	○				
			Speaker	Ryan Taft	Vice President for Scientific Research, Illumina	米国	○				
	CLOSING PLENARY SESSIONS	Plenary panel: The impact of digital & computational tools on diagnostics and patient care	Speaker	Julian Isla	Data and Artificial Intelligence Resource Manager, Microsoft & Chairman and Co-founder, Foundation29, Member of COMP, EMA	オランダ		○			
	CLOSING PLENARY SESSIONS	Plenary panel: What are the real impacts & benefits of cross-border collaborations?	Moderator	Sabine Vogler	Director of a WHO Collaborating Centre affiliated to the Austrian Public Health Institute	オーストリア		○			○
			Speaker	Diane Kleinermans	Advisor to the Minister of Public Health and Social Affairs, Belgian Federal Government	ベルギー		○			
			Speaker	Marcin Czech	Former Vice Minister, Ministry of Health, Poland, Dp of Pharmacoeconomics, Institute of Mother and Child & President	ポーランド		○			
			Speaker	Hon. Christopher Fearne	Deputy Prime Minister, Ministry for Health, Malta	マルタ		○			
			Speaker	Einar Andreassen	Senior Adviser, HTA and Reimbursement, Norwegian medicines Agency	ノルウェー		○			
			Speaker	Ulrika Vestin	Expert/Special Advisor, Swedish Association of Local Authorities and Regions (SKL)	スウェーデン					○
The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)											
	Oncogenetics -Israeli Medical Genetic Association Meeting		Session Chair	Eitan Friedman	Director of the Suzanne Levy-Gertner Oncogenetics Unit, Sheba Medical Center, Israel	イスラエル				○	
			Session Chair	Chana Vinkler	Genetics Institute, Wolfson Medical Center, Holon, Israel	イスラエル				○	
	Oncogenetics -Israeli Medical Genetic Association Meeting	The pendulum of mismatch repair deficiency (MMRd) - from a rare disease to a common undiagnosed condition – new insight and implications for the Israeli population	Speaker	Yael Goldberg	Raphael Recanati Genetics Institute, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel	イスラエル				○	
		MUTYH Associated Polyposis in the Non-Jewish Population in Northern Israel	Speaker	Gili Reznick Levi	The Genetics Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel	イスラエル		○		○	
		Recontacting former breast cancer patients for updated genetic testing	Speaker	Shiri Shkedi-Rafid	Genetics and Metabolic Diseases, Hadassah Medical Center, Israel	イスラエル				○	
		Breast cancer in BRCA carriers: effect of prior vs. post diagnosis knowledge of carrier status on cancer stage, treatment and outcomes; implications for population screening	Speaker	Sari Lieberman	Medical Genetics Institute, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel	イスラエル				○	
		The genomic revolution in the 21st century: Implications for reproduction	Speaker	Arthur Beaudet	Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston,TX, USA	米国			○		
	Rare diseases -Israeli Medical Genetic Association Meeting		Session Chair	Ohad Birk	Kreitman Foundation Chair in Human Genetics, Head of the Genetics Institute, Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel Head, National Research Center for Rare / Orphan Diseases	イスラエル		○			
			Session Chair	Amir Peleg	Head of the Genetics Institute, Carmel Medical Center, Haifa, Israel	イスラエル				○	

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)											
	Rare diseases -Israeli Medical Genetic Association Meeting	Understanding intellectual disability	Speaker	Han G. Brunner	Radboud UMC, Department of Human Genetics, Nijmegen & Maastricht University Medical Center, Maastricht	オランダ			○		
		Severe developmental delay caused by a novel mutation in STXBP1 altering neurotransmitter release by reducing SNARE protein affinity	Speaker	Michal Linial	Department of Biological Chemistry, Institute of Life Sciences, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel	イスラエル			○		
		COG6-CDG: Expanding the phenotype of a congenital disorder of glycosylation with emphasis on male disorder of sex development	Speaker	Hanna Mandel	Institute of Human Genetics, Galilee Medical Center, Nahariya, Israel	イスラエル				○	
		KCNT1 -Related Epilepsy: Rare inheritance patterns, phenotypic variability and response to treatment	Speaker	Tova Hershkvotz	The Genetics Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel	イスラエル				○	
		Teaching Clinicians Practical Genomic Medicine – Our 7 Year Evaluated Experience	Speaker	Idit Maya	Recanati Genetic Institute, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah Tikva, Israel	イスラエル				○	
	Clinical Genetics -Israeli Medical Genetic Association Meeting		Session Chair	Tzipora Falik-Zaccai	Head of Institute of Human Genetics,Galilee Medical Center, Nahariya, Israel	イスラエル				○	
			Session Chair	Orit Reish	Director of the Genetic Institute ɴShamir (Assaf Harofeh) Medical Center, ZeriDirector of the Genetic Institute ɴShamir (Assaf Harofeh) Medical Center, Zerifin, Israel	イスラエル				○	
	Clinical Genetics -Israeli Medical Genetic Association Meeting	Criminal casework DNA analysis – The queen of evidence	Speaker	Nurit Bublil	National Center of Legal Medicine, Ministry of Health (Abu Kabir), Israel	イスラエル		○			
		ardiogenetic clinic- our experience from 360 patients from Israeli diverse ethnic population	Speaker	Noa Ruhrman Shahar	Genetic Institute, Recanati Genetic Institute, Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel, Israel	イスラエル				○	
		Exome Sequencing for Neurodevelopmental Disorders in Israel – Expect the Unexpected	Speaker	Karin Weiss	The Genetics Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel	イスラエル		○		○	
		Genetic diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Israel: Challenges and insights	Speaker	Tamar Paperna	The Genetics Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel	イスラエル		○		○	
	Opening of the conference		-	Hadar Yardeni	Head, Child development and rehabilitation, Ministry of health office, Israel	イスラエル		○			
			-	Manuel Posada	Director of Institute of Rare Diseases Research, Instituto de Salud Carlos III President of ICORD, Spain	スペイン					○
	Greetings		-	Rabbi Yaakov Litzman	Deputy Minister of Health, Israel	イスラエル		○			
			-	Moshe Bar-Siman-Tov	Director General, Ministry of Health, Israel	イスラエル		○			
	Panel with health policy makers from the world		Session Chair	Avi Israeli	Chief Scientist, Ministry of Health, Israel	イスラエル		○			
			Session Chair	Joff Masukawa	President, Diligentia, LLC, USA	米国	○				
			Participant	Lucia Monaco	IRDiRC Chair, Italy	イタリア					○
			Participant	David Pearce	Sanford Research USA and IRDIRC Vice - Chair, USA	米国					○
			Participant	Daria Julkowska	European Joint Program Rare Diseases and IRDiRC SciSec Director, France	フランス					○
			Participant	Daniel Scherman	President, The French Rare Diseases Foundation, France	フランス					○
			Participant	Elena Krasilnikova	Federal Scientific State Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute of Public Health ", Council of Experts of the State Duma of the Russian Federation on Health Care for Rare (Orphan) Diseases, Russia	ロシア		○			

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)											
	Prevention and rare diseases		Session Chair	Itzhak Ziev-Ner	Rehabilitation division Ministry of health, Israel	イスラエル		○			
			Session Chair	Manuel Posada	Director of Institute of Rare Diseases Research, Instituto de Salud Carlos III President of ICORD, Spain	スペイン					○
	Prevention and rare diseases	Rare diseases in inbred Bedouin and Jewish cohorts: from research insights to disaese prevention	Speaker	Ohad Birk	Soroka Medical Center & Ben-Gurion University of the Negev, Israel	イスラエル			○		
		Rare Diseases, Israel 2019: Past, present and future	Speaker	Annick Raas-Rothschild	Institute of Rare Diseases - Admon & Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Israel	イスラエル				○	
		Characteristics of genetic diseases in consanguineous populations in the genomic era	Speaker	Stavit Allon Shalev	Israel	イスラエル	–	–	–	–	–
		Clinical and molecular diagnosis of sudden death arrhythmias- a national multidisciplinary project	Speaker	Hagit Yonath	Head of the Adult Genetics Service, The Danek Gertner Institute of Human Genetics and Director of Internal Medicine A ward, Sheba Medical Center, Israel	イスラエル				○	
		Primary and secondary prevention of rare diseases	Speaker	Domenica Taruscio	National Centre for Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy	イタリア		○			
		Novel objective noninvasive biomarkers for retinitis pigmentosa monitoring using pupil response for focal chromatic light stimuli	Speaker	Ifat Sher	Israel	イスラエル	–	–	–	–	–
		Genotype or phenotype- rare cancers	Speaker	Asher Salmon	Head, Department of International relations, Ministry of Health, Jerusalem, Israel	イスラエル		○			
	Diagnosis		Session Chair	Ann Nordgren	Sweden	スウェーデン	–	–	–	–	–
			Session Chair	Adel Shalata	Director, Pediatrics and Medical Genetics, Simon Winter Institute for Human Genetics, The Bnei Zion Medical Center, Israel	イスラエル				○	
	Diagnosis	The changing nature of diagnostics and implications for clinical services	Speaker	Dian Donnai	Manchester Centre for Genomic Medicine & Saint Mary's Hospital, UK	英国				○	
		What's in a Name? The Approach to Diagnosis in the NIH Undiagnosed Diseases Program	Speaker	Cynthia Tifft	Director, the Pediatric Undiagnosed Diseases Program, NHGRI, USA	米国		○			
		Exome and beyond in the diagnosis of rare genetic diseases	Speaker	Orly Elpeleg	Department of Genetics, Hadassah Medical Center, Jerusalem	イスラエル				○	
		National Policy on rare disease in India	Speaker	Ashok Gupta	Sir Padampat Mother & Child Health Institute - SMS Medical College, India	インド			○		
		Single circulating trophoblast testing as a new form of noninvasive prenatal diagnosis	Speaker	Arthur Beaudet	Baylor College of Medicine, Houston,TX, USA	米国			○		
		First line whole exome sequencing in Palastinian and Israeli Arab patients with neurological disorders leads to high diagnostic yield and reveals new disease genes	Speaker	Muhammad Mahajnah	Israel	イスラエル	–	–	–	–	–
	Rare Diseases in Israel		Session Chair	Itamar Grotto	Health Ministry Deputy Director General, Israel	イスラエル		○			
	Rare Diseases in Israel	Rare disease from a family doctor's office	Participant	David Dvir	Head of Primary Care Division, Meuhedet Health Care	イスラエル	○				
		Rare diseases in the eye of the national insurance institute of Israel	Participant	Ishay Otsfeld	Medical Director, National Insurance Institute of Israel	イスラエル		○			
		National Initiative of Precision Medicine	Participant	Yael Villa	CEO, MOH Israel	イスラエル	○				
	Artificial intelligence and big data		Session Chair	Joan X. Comella	CEO, Vall d´Hebron Research Institute, Barcelona, Spain	スペイン	○				
	Artificial intelligence and big data	Big Data - A tool for problem solving	Speaker	Varda Shalev	CEO, Kahn-Sagol-Maccabi Research and Innovation Institute, Israel	イスラエル	○				
	Artificial intelligence and big data	Using next-generation genomics intelligence platforms for genomic data interpretation in genetics departments: automatic performance as compared to interpretation by external laboratories	Speaker	Lina Basel-Salmon	Head, Institute of Genetics, Beilinson Hospital & Schneider Medical Center, Israel	イスラエル				○	

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)											
	Artificial intelligence and big data	Meta-analysis of 30,000 patients with developmental disorders discovers new genes for ID (Sponsored by: Israel Ministry of Science & Technology)	Speaker	Han G. Brunner	Radboud UMC, Department of Human Genetics, Nijmegen & Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands	オランダ			○		
	Artificial intelligence and big data	National Rare Diseases Registry System of China and Related Cohort Studies: Vision and Roadmap	Speaker	Zhang Shuyang	Vice President of Peking Union Medical College Hospital and the Chair of NRDRS, China	中国			○		
	Artificial intelligence and big data	Capacity building programme in the European Joint Programme on Rare Diseases to address unmet needs in rare disease research education and training	Speaker	Virginie Bros-Facer	France	フランス	−	−	−	−	−
	Panel with families, patients and organizations		Session Chair	Barbara Wuebbels	Chairman, Professional Patient Advocates in the Life Sciences, USA	米国					○
			Session Chair	Muhammad Mahajnah	Israel	イスラエル	−	−	−	−	−
			Session Chair	Hadar Yardeni	Head, Child development and rehabilitation, Ministry of health office, Israel	イスラエル		○			
			Participant Participant	Yann Le Cam Yonit Banet Levi	Chief Executive Officer, Eurordis Child Developments Center, Israel	（フランス） イスラエル					○ ○
			Participant	Alice Anane	Chairwoman of "Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation", Israel	イスラエル					○
			Participant	Tali Kaplan	CEO Little Steps Association, Israel	イスラエル	○				
	Genetics Session -Novel Approaches and Initiatives		Session Chair	Elon Pras	Director of the The Danek Gertner Institute of Human Genetics, Sheba Medical center, Israel	イスラエル				○	
			Session Chair	Gheona Altarescu	Director of the Pre-Implantation Genetic Diagnosis (PGD), Department of Medical Genetics, Shaare Zedek, Jerusalem, Israel	イスラエル	○				
	Genetics Session -Novel Approaches and Initiatives	Phenotype-Based Search Using Free Online Databases Is Ineffective in Finding a Probable Genetic Diagnosis	Speaker	Avi Fellner	Raphael Recanati Genetic Institute, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petach Tikva, Israel	イスラエル				○	
	Genetics Session -Novel Approaches and Initiatives	Characterization to the Genomic Landscape in SMS with Whole-Genome Sequencing	Speaker	Sandra Smieszek	Genetics, Vanda Pharmaceuticals Inc., Washington DC, Washington DC, USA	米国	○				
	Genetics Session -Novel Approaches and Initiatives	A new approach to Oncogenetic counselling: "Triaging" the patients	Speaker	Laura Diskin	Maccabi Healthcare Services, Central Laboratory, Rehovot, Israel	イスラエル	○				
	Genetics Session -Prenatal Genetics		Session Chair	Arie Koifman	Head of medical genetics unit, Asuta Ashdod, Israel	イスラエル	○				
			Session Chair	Josefsberg Sagi	Director of the Institute of Clinical Genetics, Kaplan, Rehovot, Israel	イスラエル			○		
	Genetics Session -Prenatal Genetics	Maternal plasma genome-wide cell-free DNA testing can detect fetal aneuploidy in early and recurrent pregnancy loss	Speaker	Yuval Yaron	Director at Prenatal Genetic Diagnosis Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Israel	イスラエル				○	
	Genetics Session -Prenatal Genetics	Yield overpowers risk in amniocentesis performed in low-risk pregnancies: a cross-sectional and retrospective cohort study	Speaker	Shohat Motti	Maccabi Genetic Institute, Israel	イスラエル			○		
	Genetics Session -Prenatal Genetics	Identifying Single Point Mutations in Non Invasive Prenatal Diagnosis	Speaker	Noam Shomron	Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel	イスラエル			○		

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)											
	Ethics in medical policy 1		Session Chair	Orna Staretz-Chacham	Soroka Medical Center, Israel	イスラエル				○	
			Participant	Stephen C. Groft	NIH NCATS, USA	米国		○			
			Participant	Sergey Kutsev	Director, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, MD, PhD, DSci, corresponding member of RAS. Chief specialist in medical genetics of Ministry of Health of Russian Federation, Russia	ロシア		○			
			Participant	Shimon Glick	Faculty of Health Sciences, Israel	イスラエル		○			
			Participant	Talia Agmon	Deputy Chief Legal Counsel, Ministry of Health, Israel	イスラエル		○			
	Ethics in medical policy 2		Session Chair	Yaffa Rubinstein	National Library of Medicine, NIH, USA	米国		○			
			Participant	Hilla Alroy	journalist	-	○				
			Participant	Tal Morginstin	Medical Technology Administration, Ministry of Health, Israel	イスラエル		○			
	Debates		Session Chair	Sergey Kutsev	Director, FSBSI Research Centre for Medical Genetics, MD, PhD, DSci, corresponding member of RAS. Ministry of Healt, Chief specialist in medical genetics of Ministry of Health of Russian Federation, Russia	ロシア		○			
			Session Chair	Rivka Sukenik Halevy	Head, Prenatal Genetics service, Raphael Recanati Genetic Institute, Rabin Medical Center, Israel	イスラエル				○	
	Debates	Adding Genomic Information to Medical File	Participant	Han G. Brunner	Radboud UMC, Department of Human Genetics, Nijmegen & Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands	オランダ			○		
	Debates	Adding Genomic Information to Medical File	Participant	Shay Ben Sachar	Director precision medicine and genomics, Clalit research institute, Israel	イスラエル			○		
	Debates	Transparency and state funding of Orphan drugs	Participant	Fernando Royo	ICORD's Treasurer & Board Member. Past Chairman, ASEBIO & Board Member, EuropaBio, Spain	スペイン					○
	Debates	Transparency and state funding of Orphan drugs	Participant	Efrat Cohen	pharma Israel, Israel	イスラエル	○				
	Debates	Direct access to genetics testing	Participant	Yaniv Erlich	CSO, MyHeritage	イスラエル	○				
	Debates	Direct access to genetics testing	Participant	Lina Basel-Salmon	Head, Institute of Genetics, Beilinson Hospital & Schneider Medical Center, Israel	イスラエル				○	
	Treatment		Session Chair	Marlene E. Haffner	CEO of Haffner Associates, USA	米国	○				
			Session Chair	Nael Elias	General Director Francis hospital Nazrath, Israel	イスラエル				○	
	Treatment	What are the benefits of progress in genetics for patients? The answer of the lay person will certainly be: Gene therapy and therapeutic cloning	Speaker	Arnold Munnich	Imagine Institute for genetic diseases, Hôpital Necker Enfants Malades, Université Paris Descartes, France	フランス			○		
	Treatment	Novel therapies in patients with Hemophilia	Speaker	Gili Kenet	National Hemophilia Center and Coagulation Unit, Sheba Medical Center and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel	イスラエル			○		
	Treatment	Combing through the genetics of hair disorders	Speaker	Eli Sprecher	Department of Dermatology at the Tel Aviv Sourasky Medical Center, Israel	イスラエル				○	
	Treatment	The longterm outcomes of Cronkhite-Canada Syndrome: A Chinese experience	Speaker	Shuang Liu	Department of Gastroenterology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China	中国			○		
	Treatment	Nutrition challenges in rare diseases of the adults	Speaker	Brigitte Kochavi	Department of Nutrition, Pediatric Clinical Dietitian, Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Israel	イスラエル				○	

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)											
	Treatment	Gender Differences in Quality of Life among Mayasthenia Gravis Patients in China	Speaker	Siyue Yu	Jc School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, China	中国			○		
	Rare diseases – future aspects		Session Chair	Aviv Goldbart	Head, Dept. of Pediatrics B. Soroka Medical Center, Ben Gurion University, Israel	イスラエル			○		
			Session Chair	Catarina Edfjäll	ICORD Board Member, Bern, Switzerland	スイス					○
	Rare diseases – future aspects	Model to develop orphan drugs at fair prices	Speaker	Emilio Roldan	Div Innovation, Gador SA, Buenos Aires, Argentina	アルゼンチン	○				
	Rare diseases – future aspects	How should incidental findings in biobank research and genome sequencing studies be handled?	Speaker	Mats Hansson	Centre for Research Ethics & Bioethics, Uppsala University, Sweden	スウェーデン			○		
	Rare diseases – future aspects	From genetics to care – Genetics based tailored treatment	Speaker	Hagit Baris Feldman	Director of the Genetics Institute Tel Aviv Sourasky Medical Center and Chair of the Israeli Society of Medical Geneticists, Israel	イスラエル				○	
	Rare diseases – future aspects	Sustainable Development Goals, Universal Health Coverage and the Disabled Child	Speaker	Liesbeth J. Siderius	GGD IJsselland, The Netherlands	オランダ					○
	Rare diseases – future aspects	Gene therapy has arrived to the Clinic. Are we prepared to make good use of it?	Speaker	Luis Alejandro Barrera	Clinic On Inborn Errors of Metabolism, San Ignacio Hospital, Bogotá, Colombia	コロンビア				○	
	Rare diseases – future aspects	Modern therapeutic approaches to hereditary myopathies	Speaker	Argov Zohar	Prof (Emeritus) of Neurology, Hadassah-Hebrew University Medical School, Jerusalem	イスラエル			○		
	Rare diseases – future aspects	Meeting Regulatory Review and Clinical Trial Design Requirements for Rare Diseases and Orphan Products	Speaker	Simon Day	Clinical Trials Consulting & Training Limited, UK	英国	○				
	Rare diseases – future aspects	A National Center for a rare disease – a model to improve patient's health, quality of life and research opportunities	Speaker	Yakov Sivan	Israel	イスラエル	–	–	–	–	–
	Rare diseases – future aspects	The need to balance concerns about privacy and efficiency when sharing data in rare disease research	Speaker	Mats Hansson	Centre for Research Ethics & Bioethics, Uppsala University, Sweden	スウェーデン			○		
	Rare diseases – future aspects	ICORD 2020 GEORGIA	Speaker	Oleg Kvlividze	Georgian Foundation for Genetic and Rare Diseases	ジョージア					○
	Panel with families, patients and organizations		Session Chair	Barbara Wuebbels	Chairman, Professional Patient Advocates in the Life Sciences, USA	米国					○
			Session Chair	Manuel Katz	Patient safety, Meuhedet Health Services, Israel	イスラエル	○				
			Session Chair	Hadar Yardeni	Head, Child development and rehabilitation, Ministry of health office, Israel	イスラエル		○			
			Particip ant	Jayne Gershkowitz	Chief Patient Advocate, Amicus Therapeutics Inc, USA	米国	○				
			Particip ant	Albina Makaeva	Genetic Russia Federation, Russia	ロシア		○			
			Particip ant	Maya Davidovich-Cohen	NDF Certified Patient Advocate & Chairwomen, The Israeli GNE/ HIBM association, Israel	イスラエル					○
			Particip ant	Inbal Engler	Children of Light (Yaldey Ha'Or), Israel	イスラエル					○
			Particip ant	Hilla Ben-Pazi	Neuropediatrics, Movement Disorders, Israel	イスラエル					○
			Particip ant	Lilac Eylon-Rappel	Mother, Israel	イスラエル					○
	Chosen Posters – presentations		Co-Chair	Domenica Taruscio	National Centre for Rare Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy	イタリア		○			
			Co-Chair	Maja Stojilkovic	Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering, University of Belgrade, Serbia	セルビア			○		
	From Basic Science to Medicine -		-	Ada E. Yonath	Crystallography, Nobel Prize in Chemistry, Israel	イスラエル			○		
	ICORD 2019 Closing Remarks		-	Hadar Yardeni	Head, Child development and rehabilitation, Ministry of health office, Israel	イスラエル		○			
	ICORD 2020 Closing Remarks		-	Stephen Groft	NIH NCATS, USA	米国		○			

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
RARE DISEASES & ORPHAN PRODUCTS BREAKTHROUGH SUMMIT (NORD)											
	NORD Welcome	The Time is Now to Drive Innovation, Collaboration, Advocacy and Research	-	Peter L. Saltonstall	President and CEO, NORD®	米国	○				
	Patient/Caregiver Keynote Address	There is No Time Like the Present - Inspiration to Action	-	Terry Jo Bichell	Tennessee Rare Action Network® Ambassador, NORD; Angelman Syndrome Parent Advocate	米国					○
			-	Karen Pignet-Aiach	Founder, CEO and Board of Directors Chairperson, Lysogene; MPS IIIA Parent Advocate	フランス	○				
	The Time is Now: Addressing Affordability While Sustaining Innovation	Cutting-edge solutions that address affordability of rare disease therapies while sustaining innovation will be addressed.	Moderator	Peter L. Saltonstall	President and CEO, NORD	米国	○				
			Speaker	Scott Gottlieb	Special Partner, New Enterprise Associates Nick Leschly, MBA, CEO, bluebird bio	米国	○				
			Speaker	Steven D. Pearson	Founder and President, Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	米国	○				
			Speaker	Robert Popovian	Vice President, US Government Relations, Pfizer	米国					○
			Speaker	Dawn Rotellini	Senior Vice President, Program Development, National Hemophilia Foundation	米国	○				
			Speaker	Christine Simmon	Executive Director, The Biosimilars Council, and Senior Vice President, Policy and Strategic Alliances, Association for Accessible Medicines	米国					○
	The Right Time for Accelerating Access to Cures	The Right Time for Accelerating Access to Cures		Theresa Mullin	Acting Director for Strategic Initiatives, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA	米国					○
	Creating a Road Map for Collaboration Between Patient Organizations and Industry	Patients benefit when industry, patient organizations, government and academic researchers work together. Models for innovative and ethical partnerships will be presented.	Co-Moderator	Benjamin Yerxa	Foundation for Fighting Blindness	米国		○			
			Co-Moderator	Mwana Lugogo	Chief Ethics and Compliance Officer, Takeda Pharmaceuticals	米国					○
			Speaker	Joslyn Crowe	Executive Director, National Neimann-Pick Disease Foundation	（日本）	○				
	Creating a Road Map for Collaboration Between Patient Organizations and Industry	Patients benefit when industry, patient organizations, government and academic researchers work together. Models for innovative and ethical partnerships will be presented.	Speaker	Eric Dube	President and CEO, Retrophin	米国					○
			Speaker	Will Lewis	President and CEO, Insmed	米国	○				
			Speaker	Brad Wong	President and CEO, Pulmonary Hypertension Association	米国	○				○
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK A	Gene Therapy: Overcoming Challenges for Both Patients and Manufacturers With so much hope invested in gene therapy, this panel explores best practices for clinical trial design, inclusion criteria, ethical concerns and patient identity issues.	Moderator	Mark Rothera	President and CEO, Orchard Therapeutics	（英国）	○				
			Speaker	Olivier Danos	enior Vice President & Chief Scientific Officer, REGENXBIO, Inc.	米国	○				
			Speaker	Neil Horikoshi	CEO and Executive Director, Aplastic Anemia & MDS International Foundation (AAMDSIF)	米国	○				
			Speaker	Amy Price	Principal Consultant, Rarallel, LLC; Metachromatic Leukodystrophy Parent Advocate and Mother of Gene Therapy Recipient	米国	○				
			Speaker	Stephanie Uder	Vice President, Product Management, Accredo Specialty Pharmacy	米国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
RARE DISEASES & ORPHAN PRODUCTS BREAKTHROUGH SUMMIT (NORD)											
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK B	Social Media and Technology Platforms for Organizing Patients Potential, pitfalls and privacy — is technology a darling or a danger to rare disease organizing? Discuss options for building and convening networks and the pros and cons of using social media as that platform.	Moderator	Debbie Drell	Director of Membership, NORD	米国					○
			Speaker	Amanda Aikulola	Founder and President, Dysautonomia Support Network	米国					○
			Speaker	Tim Ehrhard	Director of Information Technology, NORD	米国					○
			Speaker	Linda Hageman	Executive Director, American Multiple Endocrine Neoplasia Support	米国					○
			Speaker	Neil Versel	Board Member, The Multiple System Atrophy Coalition	米国					○
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK C	Social Determinants of Health in Rare Diseases We will explore current inequities and bias in access to diagnosis and care and how they are being addressed.	Moderator	Patricia Jones	Program Director, NCATS, NIH	米国		○			
			Speaker	Lara Bloom	President and CEO, The Ehlers-Danlos Society	米国	○				
			Speaker	Beverley Francis-Gibson	President and CEO, Sickle Cell Disease Association of America	米国	○				
			Speaker	Lauren Lee	Chief Research Officer, NephCure Kidney International	米国					○
			Speaker	Oodaye Shukla	Chief Data and Analytics Officer, HVH Precision Analytics	米国	○				
			Speaker	Kalahn Taylor-Clark	Head, Patient Solutions, Sanofi Medical	フランス	○				
	NIH Town Hall	A Unique Moment in Time for Rare Disease Research	Moderator	Chris Austin	National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), NIH	米国		○			
			Speaker	Andrei Kindzelski	Program Director, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), NIH	米国		○			
			Speaker	Lora Reineck	Program Director, NHLBI, NIH	米国		○			
			Speaker	Nina Schor	Deputy Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), NIH	米国		○			
			Speaker	Geetha Senthil	Health Scientist Administrator, Office of Genomics Research Coordination, NIH	米国		○			
			Speaker	John F. Tisdale	Senior Investigator, NHLBI, NIH	米国		○			
	Town Hall	A Conversation with FDA Center Directors Bring your questions and observations!	Moderator	Wayne Pines	President, Health Care, APCO Worldwide	（米国）	○				
			Speaker	Peter Marks	Director, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), FDA	米国		○			
			Speaker	Jeffrey Shuren	Director, Center for Devices and Radiological Health (CDRH), FDA	米国		○			
			Speaker	Janet Woodcock	Director, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), FDA	米国		○			
	FDA Acting Commissioner Keynote	FDA Acting Commissioner Keynote	Speaker	Norman E. “Ned” Sharpless	Acting Commissioner, FDA	米国		○			
	Interactive Dialogue with FDA Senior Staff	Discussion on patient-focused drug development, real-world evidence, gene therapy, pediatric drugs and devices, natural history studies and more.	Moderator	Lucas Kempf	Acting Associate Director, Rare Diseases Program, Office of New Drugs, CDER, FDA	米国		○			
			Speaker	Janet Maynard	Director, Office of Orphan Products Development (OOPD), FDA	米国		○			
			Speaker	Vasum Peiris	Chief Medical Officer, Pediatrics and Special Populations, CDRH, FDA	米国		○			
			Speaker	Tejashri Purohit-Sheth	Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology, CBER, FDA	米国		○			
			Speaker	Peter Stein	Director, Office of New Drugs, CDER, FDA	米国		○			

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
RARE DISEASES & ORPHAN PRODUCTS BREAKTHROUGH SUMMIT (NORD)											
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK 1	Rare Disease Advisory Councils: A Unified Voice Driving Progress Rare Disease Advisory Councils have been implemented in many states to advise legislators on issues related to access and coverage for rare disease patients. Hear about their impact to date and future focus.	Moderator	Danielle Del Carlo	Director of State Policy, NORD	米国					○
			Speaker	Erica Barnes	Minnesota Rare Action Network Ambassador, NORD; Metachromatic Leukodystrophy Parent Advocate	米国					○
			Speaker	Marie Conley	Founder, The Conley Cushing's Disease Fund; Interim Chairman, Pennsylvania Rare Disease Advisory Council	米国					○
			Speaker	Sharon King	President, Taylor's Tale; CLN1 Disease (Batten) Parent Advocate; Member, North Carolina Rare Disease Advisory Council	米国					○
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK 2	Patient Registries and Natural History Studies: Impact, Data Ownership and Ethical Issues As more organizations develop patient registries and natural history studies, they are faced with ethical and legal considerations around data and data ownership. This session is designed to address these challenges as well as other topics related to best practices for data collection and management.	Moderator	Holly Tabor	Associate Professor, Stanford University School of Medicine	米国			○		
			Speaker	Kelly Mercier	Director of Medical and Scientific Affairs, Inivata Limited; Natural History Study Principal Investigator, The Desmoid Tumor Research Foundation (DTRF)	米国	○				
			Speaker	Patricia Seymour	Director of Operations, New England Independent Review Board	米国					○
			Speaker	Eric Sid	Presidential Management Fellow, Office of Rare Diseases Research, NIH	米国		○			
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK 3	Maximizing Access to Newborn Screening, Carrier Screening and Genetic/Diagnostic Testing Exome/genome sequencing, carrier screening and other diagnostic capabilities offer great promise. Investigate why many patients still do not have access to them.	Moderator	Jodie Vento	Manager, Center for Rare Disease Therapy, Children's Hospital of Pittsburgh	米国				○	
			Speaker	Aishwarya Arjunan	Clinical Product Specialist, Carrier Screening, Myriad Women's Health	米国	○				
			Speaker	John Boyle	President and CEO, Immune Deficiency Foundation	米国	○				
			Speaker	Denise L. Perry	Associate Director, Clinical Services Laboratory, Illumina	米国	○				
			Speaker	Kristin Stephenson	Executive Vice President, Chief Advocacy & Patient Services Officer, Muscular Dystrophy Association	米国					○
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK 4	Advancing Curative Therapies for Rare Cancers Explore advances in precision oncology, personalized combination therapies, cell and gene therapies and other breakthrough areas within the rare cancer space.	Moderator	John Hopper	President/Executive Director, Fibrolamellar Cancer Foundation; Co-Chair, Rare Cancer Coalition, NORD	米国					○
			Speaker	Elizabeth Dannenberg	Patient and Rare Cancer Survivor	-					○
			Speaker	Stefan Gross	Director, Enzymology, Agios Pharmaceuticals	米国	○				
			Speaker	Steven Lemery	Associate Deputy Director, Division of Oncology Products 2, FDA	米国		○			
			Speaker	Pooja Merchant	Head, Patient Partnerships and Engagement, Oncology, Global Medical Affairs, Bayer	（ドイツ）	○				
			Speaker	Susan Spinosa	Patient and Rare Cancer Survivor	-					○
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK 5	Ahead to 2020: Investment Opportunities in Orphan Products and Rare Disease Therapies Investors reveal anticipated trends and make predictions in orphan product development.	Moderator	David Scheer	President, Scheer & Company, Inc.	米国	○				
			Speaker	Jim Geraghty	Chairman, Orchard Therapeutics	（英国）	○				
			Speaker	Francois Nader	Chairman, Acceleron Pharma	米国	○				
			Speaker	Jennifer Fox	Co-Head, Health Care Investment Banking, North America, Citibanka	米国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
RARE DISEASES & ORPHAN PRODUCTS BREAKTHROUGH SUMMIT (NORD)											
	BREAKOUT SESSIONS: TRACK 6	Fostering Dialogue and Developing Partnerships Among Payers, Providers and Patients Providers and payers often have challenges getting what they need from each other while the patient is left frustrated. This session puts communication barriers under a microscope and gives novel examples of partnerships that exist among these three groups.	Moderator	Michelle Rice	Senior Vice President, External Affairs, National Hemophila Foundation	米国		○			
			Speaker	Patrick Collins	Senior Director, Global Healthcare Policy and External Affairs, CSL Behring	米国	○				
			Speaker	Debra Regier	Director of Genetic and Genomic Education, Children's National Medical Center	米国		○		○	
			Speaker	Jack Rollins	Senior Policy Analyst, National Association of Medicaid Directors	米国		○			
			Speaker	Michael Sherman	Chief Medical Officer, Harvard Pilgrim Health Care	米国			○	○	
	Ahead of Its Time: Next-Generation Technology and Innovation in Rare Diseases	Learn how technology is advancing rare disease diagnosis, research and treatment.	Moderator	Moira A. Gunn	Associate Professor, University of San Francisco, and Host, Tech Nation, National Public Radio	米国			○		
			Speaker	Sameer Antani	Staff Scientist and Acting Branch Chief, Communications Engineering Branch and Computer Science Branch, Lister Hill National Center for Biomedical Communications, National Library of Medicine, NIH	米国		○			
			Speaker	Deborah Fowler	President and Founder, Soft Bones	米国	○				
			Speaker	John Reynders	Vice President, Program Management and Data Sciences, Alexion	米国	○				
			Speaker	Bhaskar Sambasivan	President, Patient Services and Chief Strategy Officer, EVERSANA	（米国）	○				
			Speaker	Lisa Sniderman King	Interim Head, Medical Diagnostics and Strategic Partnerships, Sanofi Genzyme	フランス	○				
11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas											
	Regulatory, Commercial & Current Trends	Improving the precision of precision medicine: scientific and policy challenges - Despite the rapid growth of precision medicine, its use in the clinic is still limited. - Technical issues, including a lack of standards and issues surrounding data reproducibility, slow the discovery and translation of targeted therapies. - Translation of promising therapies to the clinic requires novel approaches to regulation, payment, and patient/provider education. - Expansion of precision medicine will rely on the development and effective use of real world-data, open-access resources, and other innovations.	Speaker	David Litwack	Director, Regulatory Strategy and Communications Prevails Therapeutics	米国	○				
	Regulatory, Commercial & Current Trends	The role of patients organizations in approval, pricing and reimbursement of new therapies -Acting as the honest broker -Patient preferences -Improving endpoints	Speaker	Isabelle Lousada	President & CEO, Amyloidosis Research Consortium	米国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas											
	Regulatory, Commercial & Current Trends	When building a commercialization platform for an asset for the management of rare disease, In-sight Mining associated with the Patient Path, Disease Burden and Unmet Needs are critical to establishing a product value proposition - Need for Education Platforms generating Disease awareness, and facilitating path to early diagnosis - Referral to Centers of Excellence offering a multi-disciplinary expert management and collaboration with the patient advocacy. - Case studies will be highlighted	Speaker	Haya Taitel	SVP, Chief Commercial Officer, Kadmon Pharmaceuticals	米国	○				
	Regulatory, Commercial & Current Trends	Asia – the rare disease final frontier – is this where innovation will be found in the 2020's?	Speaker	Robert (Bob) Ward	Chairman & CEO, Eloxx Pharmaceuticals	米国	○				
	Regulatory, Commercial & Current Trends	Challenges around the pricing and reimbursement of EDRDs - EDRDs are a fast growing market segment - EDRDs are more likely to generate high sales than commonly-used drugs - The opportunity costs for payers are significant - Pricing and affordability are barriers to access - The proposed Canadian pricing framework expected to make prescription drugs more affordable	Speaker	Elena Lungu	Manager, Policy Development, Patented Medicine Prices Review Board, Canada	カナダ		○			
	Access & Collaborations	Opening Address/Closing Remarks	Chairperson	Mike Page	Executive Director, Global Regulatory Affairs, Alexion	米国	○				
	Access & Collaborations	Global early access programs to support rare indications This session will provide key insights into the development and execution of global pre-approval access programs, including: - Considerations for successful program - Runway for effective early planning - Scope considerations - individual vs. cohort programs in global territories The skinny of data in early access program	Speaker	Anne B. Cropp	Chief Scientific Officer, Early Access Care LLC	米国	○				
	Access & Collaborations	Mobilizing Your Rare Disease Community: A Patient Organization's Role in R&D Tools for patients and caregivers to play an active role in accelerating therapeutic development. -How to identify rare communities with similar challenges -Forging efficient collaborations within the scientific, biotech and patient communities -A foundation's role in pre-clinical researchImportance of clinical trial readiness -Advocacy for regulatory approval	Speaker	Luke Rosen	Founder, KIF1A.ORG / VP, Patient Engagement & Gov't Affairs, Ovid Therapeutic	米国	○				
	Access & Collaborations	Why Do Sponsors with Orphan Disease Therapies need to be in Latin America? - Opportunities – Landscape and Logistics - Challenges – Culture and Complexities - Case studies: Pediatric & Adult	Speaker	Sara Tylosky	CEO and President, Farmacon.co	米国	○				

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas											
	Access & Collaborations	Raring to Go for CHI!: Collaborations to Improve the Lives of People with Congenital Hyperinsulinism -A Patient Partnership with Clinicians, Researchers, Nonprofits, and Biotech/Pharma -Patient-Powered Natural History for New Treatments and a Cure -Access to Genetic Testing and Existing Treatments -Improved Clinical Trial Operations, Protocol Design, and Expanded Access -Pilot Research Projects -Travel funds at Centers of Excellence -Physician and Patient Education Awareness through Conferences and Social Media -Family Support Forum	Speaker	Julie Raskin	Executive Director, Congenital Hyperinsulinism International	米国	○				
	Access & Collaborations	Drug Development Resources for Rare Disease Advocates: from Pre-Clinical to Post-Market -How the PMS Foundation has navigated the discovery stage of drug development -New Resources available to rare advocacy groups trying to navigate the drug development process -When should groups start working toward drug development? NOW -How do they gets started? - Ask for help and check out the resources from NCATS	Speaker	Megan O'Boyle	Principal Investigator, PMS International	英国	○				
	Innovations, Clinical Development & Advance Therapeutics	Opening Address/Closing Remarks	Chairperson	Khrystal Davis	Founder & President, Texas Rare Alliance, Advisory Member, Texas Newborn Screening	米国		○			○
	Innovations, Clinical Development & Advance Therapeutics	Platform Approaches to Rare Disease Therapeutics and the NIH Common Fund Somatic Cell Genome Editing Program -Grouping multiple rare diseases by underlying molecular etiology to accelerate clinical trials: learning from oncology -Overview of the NIH Common Fund Program on Somatic Cell Genome Editing -The Rare Disease Clinical Research Network as a platform for clinical trials	Speaker	P.J. Brooks	Program Director, Office of Rare Diseases Research, NCATS	米国		○			
	Innovations, Clinical Development & Advance Therapeutics	Rethinking clinical trial design in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - The future of DMD treatment is multimodal - Selection of study population and study design should be fit-for-purpose - Disease progression is an individual struggle with an increasing burden - Participation is key to success	Speaker	Samuel Agus	Chief Medical Officer, Biophytis	フランス	○				
	Innovations, Clinical Development & Advance Therapeutics	Hermansky-Pudlak Syndrome, Trial Recruitment and Inclusivity -Brief description of this rare congenital syndrome and its phenotypic presentation -Lessons learned from past incomplete recruitments - Natural History protocols - Pulmonary Fibrosis Drug Trial - GI Trial -Brief description of two case histories -Inclusivity in recruitment with respect to - Cultural difference - Language - Socio-Economic difference and "Big Medicine" - Disability	Speaker	Samuel L. Seward	Jr. Professor & Chair, Dept of Medicine, Mount Sinai	米国				○	

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas											
	Innovations, Clinical Development & Advance Therapeutics	Patients and the Value of Rare Therapies -Comprehensive Economic Impact Equation vs QALY -Recognizing Barriers to Access Rare Therapies -Patient Advocacy to Improve Access to Rare Therapies -New Therapies and New Payment Models	Speaker	Khrystal Davis	Founder & President, Texas Rare Alliance, Advisory Member, Texas Newborn Screening	米国		○			○
	Innovations, Clinical Development & Advance Therapeutics	Gene Therapy Trial with Randomized Enrichment Design with integrated Real-World Evidence -Legal foundation and regulatory pathways for innovative designs -Design framework with integrated real-world evidence -Virtual matched controls methodology for comparative effectiveness analysis -Examples	Speaker	Qing Liu	Founder & Principal QRMedSci, former Statistical Science, Amicus Therapeutics	米国	○				
	Keynote Panel Discussion	The role of registries in clinical research?	Moderator	Femida Gwadry-Sridhar	CEO & Founder, Pulse Infoframe Inc.	カナダ	○				
			Panelist	Neena Nizar	Founder and Executive Director, Jansen's Foundation	米国					○
			Panelist	Qing Liu	Founder & Principal QRMedSci	–	○				
			Panelist	Megan O'Boyle	Principal Investigator, PMS International	英国	○				
	Plenary session	Value of partnering with advocacy organizations to create innovative patient-driven solutions	Speaker	Dan Donovan	Founder & CEO, rareLife solutions, creators of onevoice	-	○				
	Plenary Session	Innovative models to accelerate diagnosis in rare disease: Multi-partner sponsored testing programs remove barriers and speed access to a genetic diagnosis.	Speaker	Daniel Anderson	Head of Commercial Partnerships, Invitae	米国	○				
	Plenary Session	Opportunities to leverage real-world data and natural history studies for targeted drug development	Speaker	Femida Gwadry-Sridhar	CEO & Founder, Pulse Infoframe Inc.	カナダ	○				
	ROUND TABLE DISCUSSIONS	Orphan Drugs in Europe: Current developments in a heterogeneous market	Speaker	Matthias Schoenermark	Professor, President and CEO, SKC Beratungsgesellschaft mbH	ドイツ	○		○		
	ROUND TABLE DISCUSSIONS	Epidemiology & market forecasting for rare diseases: value, challenges, and methods.	Speaker	David Lapidus	President, LapidusData Inc.	米国	○				
	ROUND TABLE DISCUSSIONS	Patient-Centric Clinical Development: The importance of patient education for rare disease and advanced therapy trials	Speaker	Derek Ansel	Director of Rare and Orphan Diseases, Synteract	米国	○				
	ROUND TABLE DISCUSSIONS	Using AI to better understand patients and caregivers burdens and experiences from social media	Speaker	Maria Picone	Co-Founder/CEO, TREND Community	米国	○				
	ROUND TABLE DISCUSSIONS	Strategy and Value of Early Access in the US and EU	Speaker	Stephan Toutain	SVP, Operations, Anavex Life Sciences	米国	○				
	ROUND TABLE DISCUSSIONS	Incorporating natural history and registry studies of real-world evidence in clinical development	Speaker	Qing Liu	Founder & Principal QRMedSci, former Statistical Science. Amicus Therapeutics	米国	○				
	ROUND TABLE DISCUSSIONS	The Role of a Rare Leader: A Template for Pushing the Science and Telling Your Story	Speaker	Jocelyn Duff	Co-Founder/Executive Director, CureCMT4J/Talia Duff Foundation	米国					○
	Keynote Panel Discussion	Pricing and Return of Investment (ROI) of Orphan Drugs: What is the Right Price Strategy for Orphan Drugs to Continue to Treat Patients and Remain Commercially Viable for Manufacturers?	Moderator	Ken Kengatharan	Managing Partner, Atheneos Ventures, CEO, Auxesia Orion	米国	○				
			Panelist	Matthias Schoenermark	Professor, President and CEO, SKC	ドイツ	○				
			Panelist	Samuel Agus	Chief Medical Officer, Biophytis	フランス	○				
			Panelist	Khrystal Davis	Founder & President, Texas Rare Alliance	米国		○			○

学会名							セクター				
	発表区分	発表タイトル（テーマ）	役割	氏名	職位・所属	国・地域	産	官	学	医	家族会・非営利組織
11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas											
	Keynote Plenary Session	Challenging Rare Disease in the Commonwealth: The Effort to Create a Massachusetts Rare Disease Advisory Council	Speaker	Hannah E. Kane	State Representative, Boston, Massachusetts	米国		○			
	Joint Platform	Social Listening – as a tool to enhance Big Data	Speaker	Femida Gwadry-Sridhar	CEO & Founder, Pulse Infoframe Inc.	カナダ	○				
			Speaker	Anthony Gucciardo	SVP, Strategic Partnerships, National Kidney Foundation	米国					○
	Closing Keynote Address	Set Extraordinary Expectations	Speaker	Kristin Smedley	President, Curing Retinal Blindness Foundation	米国					○
	Closing Panel Discussion	The Importance of Patient Networks and Advocacy Groups in Designing of Clinical Trials and Patient Recruitment?	Moderator	Femida Gwadry-Sridhar	CEO & Founder, Pulse Infoframe Inc.	カナダ	○				
			Panelist	Luke Rosen	Founder, KIF1A.ORG / VP, Patient Engagement, Ovid Therapeutics	米国	○				
			Panelist	Anne B. Cropp	Chief Scientific Officer, Early Access Care LLC	米国	○				
			Panelist	Anthony Gucciardo	SVP, Strategic Partnerships, National Kidney Foundation	米国					○
			Panelist	Dan Donovan	Founder & CEO, rareLife solutions, creators of onevoice	米国	○				

括弧付きの国・地域名は、機関の本社所在地を表す。

表 4-2　表 4-1 における国・地域別の発表者数

順位	国・地域名（本社の所在地を含む）	発表者のべ人数（人）
11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas（米国）		
1	米国	31
2	カナダ	5
3	英国	2
3	フランス	2
3	ドイツ	2
RARE DISEASES & ORPHAN PRODUCTS BREAKTHROUGH SUMMIT (NORD)　（米国）		
1	米国	74
2	フランス	3
3	英国	2
4	ドイツ	1
5	日本	1
The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)（イスラエル）		
1	イスラエル	77
2	米国	13
3	フランス	5
4	オランダ	4
4	スペイン	4
4	ロシア	4
World Orphan Drug Congress 2019 Europe（スペイン）		
1	米国	65
2	英国	25
3	オランダ	18
4	フランス	14
4	ベルギー	14

表 4-3　表 4-1 における発表件数上位者

件数	氏名	所属	所在地	セクター	学会名
5	Femida Gwadry-Sridhar	CEO & Founder, Pulse Infoframe Inc.	カナダ	産	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona) 11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas
4	Hadar Yardeni	Head, Child development and rehabilitation, Ministry of health office, Israel	イスラエル	官	The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)
4	Michela Gabaldo	Head, Alliance Management & Regulatory Affairs, Fondazione Telethon	イタリア	産	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)
3	Alexander Natz	Secretary General, EUCOPE	ベルギー	産	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)
3	Diane Kleinermans	Advisor to the Minister of Public Health and Social Affairs, Belgian Federal Government	ベルギー	官	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)
3	Diego Ardigo	Chair, IRDiRC Therapies Scientific Committee & R&D Rare Diseases Unit Head, Chiesi Group	イタリア	産	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)
3	Han G. Brunner	Radboud UMC, Department of Human Genetics, Nijmegen & Maastricht University Medical Center, Maastricht	オランダ	学	The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)
3	Kristina Larsson	Head of Orphan Drugs, EMA	オランダ	官	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)
3	Qing Liu	Founder & Principal QRMedSci, former Statistical Science, Amicus Therapeutics	米国	産	11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas
3	Scott Schliebner	Senior Vice President, Center for Rare Diseases, PRA Health Sciences	米国	産	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)
3	Ulrika Vestin	Expert/Special Advisor, Swedish Association of Local Authorities and Regions (SKL)	スウェーデン	患者団体、非営利団体	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona)
3	Yann Le Cam	Chief Executive Office, EURORDIS Rare Disease Europe	（フランス）	患者団体、非営利団体	World Orphan Drug Congress 2019 Europe (Barcelona) The 14th Meeting of the International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD)
3	Khrystal Davis	Founder & President, Texas Rare Alliance, Advisory Member, Texas Newborn Screening	米国	官、患者団体、非営利団体	11th Orphan Drugs & Rare Diseases Global Congress 2019 Americas

5. ウルトラオーファンドラッグ品目調査

5.1 ウルトラオーファンドラッグ品目リスト

NIBIOHN が公開している希少疾病用医薬品指定品目一覧表（令和元年 9 月 17 日）に掲載されている 444 品目の国内における対象患者数を厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会および同第二部会の議事録、国立感染症研究所ウェブサイト、難病情報センターウェブサイト、小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト、各種学会等の情報をもとに概算し、ウルトラオーファンドラッグに該当する品目を調査した。なお、該当性の判断の際に、国内において極めて稀であるか（国内患者数 1,000 人未満であるかどうか）の判断を行うために患者数の推計を行ったが、推計に用いたエビデンスレベルは様々であり、国内における正確な患者数を示すものではないことに注意されたい。

調査の結果、ウルトラオーファンドラッグは適応症変更に伴い新たな指定番号を付与された 2 品目を除くと 134 品目がウルトラオーファンドラッグに該当することが判明した（指定取消品目を含む）。そのうち、製造販売承認品目は 97 品目、承認整理された品目は 6 品目、未承認品目は 32 品目であった（表 5-1）。また、ウルトラオーファンドラッグのうち、18 品目は指定取消となっていた（表 5-2）。ウルトラオーファンドラッグを「がん」「感染症」「遺伝性疾患」「その他」に分類するとそれぞれ、17、41、50、22 品目であった（表 5-3）。なお、分野は複数該当可とし、いずれにも非該当の場合を「その他」とした。製造販売承認品目、承認整理品目、未承認品目の一覧をそれぞれ表 5-4、表 5-5、表 5-6 に示す。

表 5-1　承認状況

承認状況	品目数
承認品目	97
承認整理品目	6
未承認品目	32

表 5-2　指定状況

指定状況	品目数
指定	117
指定取消	17

表 5-3　分野

分類*1	品目数
がん	17
感染症	41
遺伝性疾患	50
その他	22

*1: 複数該当品目あり。いずれの分類にも非該当の場合は「その他」。

表 5-4　承認品目リスト

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(5 薬 B)第 4 号	アルベンダゾール	包虫症	スミスクライン・ビーチャム製薬㈱	包虫症	グラクソ・スミスクライン㈱	アルベンダゾール		承認	10 年間で 425 例
(5 薬 B)第 6 号	インターフェロンガンマ―1a(遺伝子組換え)	慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度及び重篤度の軽減	塩野義製薬㈱	慢性肉芽腫症に伴う重症感染の頻度と重篤度の軽減	塩野義製薬㈱	インターフェロンガンマ―1a(遺伝子組換え)		承認	300～400 人以下
(5 薬 B)第 7 号	インドメタシンナトリウム	次の疾患で保存療法(水分制限、利尿剤投与等)が無効の場合：未熟児の動脈管開存症	萬有製薬㈱	下記疾患で保存療法(水分制限、利尿剤投与等)が無効の場合:未熟児の動脈管開存症	ノーベルファーマ㈱	インドメタシンナトリウム		承認	7 年間で 3491 例
(5 薬 B)第 13 号	塩酸トリエンチン	次の疾患において D―ペニシラミンに不耐性である場合：ウィルソン病	㈱ツムラ	ウィルソン病(D―ペニシラミンに不耐性である場合)	㈱ツムラ	塩酸トリエンチン		承認	400~750 人程度
(5 薬 B)第 15 号	塩酸バンコマイシン	メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌による腸炎	塩野義製薬㈱	メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌による腸炎	塩野義製薬㈱	バンコマイシン塩酸塩		承認	極めて稀
(5 薬 A)第 29 号	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	日本ロシュ㈱	急性前骨髄球性白血病	中外製薬㈱	トレチノイン		承認	年間 1000 人程度
(5 薬 B)第 33 号	メカセルミン(遺伝子組換え)	成長ホルモン抵抗性小人症(成長ホルモン単独欠損症タイプ 1A 及びラロン型小人症)	藤沢薬品工業㈱ (現アステラス製薬㈱)	下記疾患における成長障害の改善: 成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症 Type1A、ラロン型小人症	㈱オーファンパシフィック	メカセルミン(遺伝子組換え)		承認	4 人以上、極めて稀
(5 薬 B)第 38 号	溶血性連鎖状球菌をベンジルペニシリンカリウムとともに加熱し、凍結乾燥したもの	リンパ管腫	中外製薬㈱	リンパ管腫	中外製薬㈱	ストレプトコックス・ピオゲネス(A 群 3 型)Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末		承認	100 人程度
(6 薬 A)第 44 号	インターフェロン―アルファ	イノシンプラノベクスとの併用による亜急性硬化性全脳炎患者の生存期間の延長	住友製薬㈱	亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制	大日本住友製薬㈱	インターフェロン アルファ(NAMALWA)		承認	150 人程度
(6 薬 A)第 48 号	ウサギ由来抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン	骨髄移植における移植片対宿主病(GVHD)の治療	ローヌ・プーラン ジャパン㈱	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	サノフィ㈱	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン		承認	年間 440～715 人程度
(6 薬 A)第 51 号	塩酸メフロキン	マラリアの治療	エスエス製薬㈱ 同仁医薬化工㈱	マラリア	久光製薬㈱	メフロキン塩酸塩		承認	年間 48 人以下
(6 薬 A)第 54 号	活性型血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組換え)	インヒビターを保有する血液凝固第Ⅷ因子欠乏(血友病 A)患者又は第Ⅸ因子欠乏(血友病 B) 患者の出血抑制	ノボ ノルディスクファーマ㈱	血液凝固第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病及び後天性血友病患者の出血抑制	ノボ ノルディスクファーマ㈱	エプタコグ アルファ(活性型)(遺伝子組換え)		承認	114 人程度
(6 薬 A)第 58 号	クラリスロマイシン	後天性免疫不全症候群における播種性マイコバクテリア感染症	大正製薬㈱ ダイナボット㈱	後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリア感染症	大正製薬㈱ アボット ジャパン㈱	クラリスロマイシン		承認	94 人程度
(6 薬 A)第 69 号	リン酸フルダラビン	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病	日本シェーリング㈱	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病	サノフィ㈱	フルダラビンリン酸エステル		承認	年間発症率 10 万人当たり 0.3 人程度
(7 薬 A)第 73 号	クラドリビン	ヘアリーセル白血病	ヤンセン協和㈱	ヘアリーセル白血病	ヤンセンファーマ㈱	クラドリビン		承認	年間 10～400 人程度
(7 薬 A)第 79 号	ホスカルネットナトリウム水和物	後天性免疫不全症候群におけるサイトメガロウィルス網膜炎	アストラジャパン㈱	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウィルス網膜炎	アストラゼネカ㈱	ホスカルネットナトリウム水和物		承認	1,146 人以下

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(8 薬 A)第 81 号	イミグルセラーゼ(遺伝子組換え)	ゴーシェ病患者の諸症状(貧血・血小板減少症、肝脾腫、骨症状等)の改善	ジェンザイム・ジャパン㈱	ゴーシェ病患者の諸症状(貧血・血小板減少症、肝脾腫、骨症状等)の改善	ジェンザイム・ジャパン㈱	イミグルセラーゼ(遺伝子組換え)		承認	40～100 人程度
(8 薬 A)第 85 号	オフロキサシン	ハンセン病	第一製薬㈱	ハンセン病	第一三共㈱	オフロキサシン		承認	毎年数人程度
(8 薬 A)第 87 号	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱ ②帝人㈱	ギラン・バレー症候群(急性増悪期で歩行困難な重症例)	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	生物学的製剤基準乾燥スルホ化人免疫グロブリン	①指定取消(H30.7.2)	承認	発症率 10 万人当たり 0.74 人程度
(8 薬 A)第 88 号	クロファジミン	ハンセン病	日本チバガイギー㈱	ハンセン病(多菌型、らい性結節性紅斑)	ノバルティス ファーマ㈱	クロファジミン		承認	毎年数人程度
(8 薬 A)第 97 号	リファンピシン	ハンセン病	科研製薬㈱	ハンセン病	科研製薬㈱	リファンピシン		承認	毎年数人程度
(8 薬 A)第 98 号	リファンピシン	ハンセン病	鐘紡㈱	ハンセン病	サンド㈱	リファンピシン		承認	毎年数人程度
(8 薬 A)第 99 号	リファンピシン	ハンセン病	第一製薬㈱	ハンセン病	第一三共㈱	リファンピシン		承認	毎年数人程度
(9 薬 A)第 107 号	クロトリマゾール	HIV 感染者の口腔カンジダ症	バイエル薬品㈱	HIV 感染症患者における口腔カンジダ症(軽症、中等症)	バイエル薬品㈱	クロトリマゾール		承認	10 年間で 30 人程度
(10 薬 A)第 116 号	タミバロテン	急性前骨髄球性白血病	東光薬品工業㈱	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病	東光薬品工業㈱	タミバロテン		承認	年間 1000 人程度
(11 薬 A)第 124 号	塩酸バンコマイシン	ペニシリン高度耐性の肺炎球菌による髄膜炎、敗血症、肺炎	日本イーライリリー㈱	＜適応菌種＞バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP) ＜適応症＞敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎	塩野義製薬㈱	バンコマイシン塩酸塩		承認	稀
(11 薬)第 133 号	α―L―イズロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅰ型患者の諸症状の緩和	ジェンザイム・ジャパン㈱	ムコ多糖症Ⅰ型	ジェンザイム・ジャパン㈱	ラロニダーゼ(遺伝子組換え)		承認	70 人程度
(12 薬)第 141 号	ソマトロピン(遺伝子組換え)	プラダー・ウィリー症候群における体組成異常の改善	ファルマシア・アップジョン㈱	骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長 プラダー・ウィリー症候群	ファイザー㈱	ソマトロピン(遺伝子組換え)		承認	1,000 人程度
(12 薬)第 144 号	4―(4―ﾒﾁﾙ―ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ―1―ｲﾙﾒﾁﾙ)―N―[4―ﾒﾁﾙ―3―[(4―ﾋﾟﾘｼﾞﾝ―3―ｲﾙ)―ﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ―2―ｲﾙｱﾐﾉ]ﾌｪﾆﾙ]ﾍﾞﾝｽﾞｱﾐﾄﾞ―ﾒﾀﾝｽﾙﾎﾝ酸塩	フィラデルフィア染色体陽性白血病	ノバルティス ファーマ㈱	慢性骨髄性白血病 フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ノバルティス ファーマ㈱	イマチニブメシル酸塩		承認	年間発症患者数 250～350 人程度
(12 薬)第 147 号	アジスロマイシン水和物	後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリア感染症	ファイザー製薬㈱	後天性免疫不全症候群(エイズ)に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC) 症の発症抑制及び治療	ファイザー㈱	アジスロマイシン水和物		承認	8 年間で 447 例
(13 薬)第 152 号	バンコマイシン眼軟膏	メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌による眼瞼炎、結膜炎又は角膜炎等の眼感染症	東亜薬品㈱	＜適応菌種＞バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE) ＜適応症＞既存治療で効果不十分な下記疾患結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎	東亜薬品㈱	バンコマイシン塩酸塩		承認	稀
(14 薬)第 156 号	インフリキシマブ	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	田辺製薬㈱	ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分な場合に限る)	田辺三菱製薬㈱	インフリキシマブ(遺伝子組換え)		承認	年間発症数 150～190 人程度
(14 薬)第 159 号	メシル酸イマチニブ	消化管間質腫瘍	日本チバガイギー㈱	KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍	ノバルティス ファーマ㈱	イマチニブメシル酸塩		承認	発症率 10 万人当たり 1 人程度

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(16 薬)第 169 号	バルガンシクロビル	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウィルス網膜炎の治療	田辺製薬㈱	ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型に後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウィルス網膜炎の治療	田辺三菱製薬㈱	バルガンシクロビル塩酸塩		承認	9 年間で 211 例
(18 薬)第 181 号	アルグルコシダーゼアルファ(遺伝子組換え)	糖原病Ⅱ型	ジェンザイム・ジャパン㈱	糖原病Ⅱ型	ジェンザイム・ジャパン㈱	アルグルコシダーゼアルファ（遺伝子組換え）		承認	100～400 人程度
(18 薬)第 183 号	塩酸ドキソルビシンリポソーム注射剤	エイズ関連カポジ肉腫	ヤンセンファーマ㈱	エイズ関連カポジ肉腫	ヤンセンファーマ㈱	ドキソルビシン塩酸塩		承認	17 人程度
(18 薬)第 184 号	沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	インフルエンザ(H5N1)の予防	デンカ生研㈱	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	デンカ生研㈱	生物学的製剤基準沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）		承認	5 人程度
(18 薬)第 185 号	沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	インフルエンザ(H5N1)の予防	㈳北里研究所	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	北里第一三共ワクチン㈱	生物学的製剤基準沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）		承認	5 人程度
(18 薬)第 186 号	沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	インフルエンザ(H5N1)の予防	㈶阪大微生物病研究所	本剤は、新型インフルエンザ(H5N1)の予防に使用する。	㈶阪大微生物病研究会	生物学的製剤基準沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）		承認	5 人程度
(18 薬)第 187 号	沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	インフルエンザ(H5N1)の予防	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	生物学的製剤基準沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）	①指定取消（H30.7.2）	承認	5 人程度
(18 薬)第 188 号	ネララビン	成人及び小児における再発・難治性の下記疾患 ・T 細胞性急性リンパ芽球性白血病 ・T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫 ・成人 T 細胞白血病／リンパ腫	①H18.6.9 グラクソ・スミスクライン㈱ ②H28.3.7 ノバルティス ファーマ㈱	再発又は難治性の下記疾患 ・T 細胞急性リンパ性白血病 ・T 細胞リンパ芽球性リンパ腫	①グラクソ・スミスクライン㈱ ②ノバルティス ファーマ㈱	ネララビン	①指定取消（H28.3.7）	承認	1,300 人未満
(18 薬)第 190 号	リセドロン酸ナトリウム水和物	骨ページェット病	味の素㈱ 武田薬品工業㈱	骨ページェット病	味の素製薬㈱ 武田薬品工業㈱	リセドロン酸ナトリウム水和物		承認	300 人程度
(18 薬)第 194 号	イデュルスルファーゼ	ムコ多糖症Ⅱ型	ジェンザイム・ジャパン㈱	ムコ多糖症Ⅱ型	ジェンザイム・ジャパン㈱	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）		承認	120～140 人程度
(19 薬)第 198 号	ニロチニブ塩酸塩水和物	メシル酸イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ノバルティス ファーマ㈱	慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病	ノバルティス ファーマ㈱	ニロチニブ塩酸塩水和物		承認	1,000 人程度
(19 薬)第 199 号	ダサチニブ水和物	メシル酸イマチニブ抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病及び再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ブリストル・マイヤーズ㈱	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	ブリストル・マイヤーズ㈱	ダサチニブ水和物		承認	1,000 人程度
(19 薬)第 201 号	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅵ型	アンジェス㈱	ムコ多糖症Ⅵ型	アンジェス㈱	ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）		承認	4 人程度
(19 薬)第 202 号	塩酸サプロプテリン	テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく 1(テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下	アスビオファーマ㈱	テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下	第一三共㈱	サプロプテリン塩酸塩		承認	100～140 人程度
(20 薬)第 207 号	CC―5013 lenalidomide	5(q31―33)欠失を伴う(他の付加的細胞遺伝的異常の有無を問わない)低あるいは中間―1 リスクの骨髄異形成症候群による貧血	セルジーン㈱	5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	セルジーン㈱	レナリドミド水和物		承認	92 人程度

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(20 薬)第 216 号	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	①H20.9.12 ユーサイクリッドファーマ インク ②H23.7.11 シミック㈱	尿素サイクル異常症	㈱オーファンパシフィック	フェニル酪酸ナトリウム		承認	200 人程度
(20 薬)第 218 号	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	次の疾患における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合) チャーグ・ストラウス症候群アレルギー性肉芽腫性血管炎	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱ ②帝人ファーマ㈱	次の疾患における神経障害の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る) チャーグ・ストラウス症候群アレルギー性肉芽腫性血管炎	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	生物学的製剤基準乾燥スルホ化人免疫グロブリン	①指定取消(H30.7.2)	承認	150 人程度
(20 薬)第 220 号	エクリズマブ	発作性夜間ヘモグロビン尿症	アレクシオン ファーマ㈱	発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制	アレクシオン ファーマ(同)	エクリズマブ(遺伝子組換え)		承認	400 人程度
(22 薬)第 229 号	BLB―750(細胞培養 H5N1 インフルエンザワクチン)	H5N1 インフルエンザの予防	①H22.6.16 バクスター㈱ ②H23.6.10 武田薬品工業㈱	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	①バクスター㈱ ②武田薬品工業㈱	細胞培養インフルエンザワクチン (H5N1 株)	①指定取消(H29.3.10) 細胞培養インフルエンザワクチン H5N1「バクスター」は、承認整理されています。	承認「タケダ」取消「バクスター」	0 人
(22 薬)第 231 号	Canakinumab	2 歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群 家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患	ノバルティス ファーマ㈱	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	ノバルティス ファーマ㈱	カナキヌマブ(遺伝子組換え)		承認	120 人程度
(23 薬)第 241 号	Genz―112638	ゴーシェ病 1 型	ジェンザイム・ジャパン㈱	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	ジェンザイム・ジャパン㈱	エリグルスタット酒石酸塩		承認	100 人程度
(23 薬)第 242 号	ミグルスタット	ニーマン・ピック病 C 型	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン㈱	ニーマン・ピック病 C 型	アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン㈱	ミグルスタット		承認	16 人程度
(23 薬)第 243 号	Velaglucerase alfa	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	①H23.5.13Shire Human Genetic Therapies, Inc. ②H25.4.4 シャイアー・ジャパン㈱	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	シャイアー・ジャパン㈱	ベラグルセラーゼアルファ(遺伝子組換え)	①指定取消(H25.4.4)	承認	100 人程度
(23 薬)第 244 号	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	嚢胞性線維症における肺機能の改善	中外製薬㈱	嚢胞性線維症における肺機能の改善	中外製薬㈱	ドルナーゼ アルファ(遺伝子組換え)		承認	13～15 人程度
(23 薬)第 246 号	スニチニブリンゴ酸塩	根治切除不能な膵内分泌腫瘍	ファイザー㈱	膵神経内分泌腫瘍	ファイザー㈱	スニチニブリンゴ酸塩		承認	600 人程度
(23 薬)第 251 号	テトラベナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	アルフレッサ ファーマ㈱	ハンチントン病に伴う舞踏運動	アルフレッサ ファーマ㈱	テトラベナジン		承認	700～800 人程度
(23 薬)第 253 号	ヘミン	急性ポルフィリン症の発作	シミック㈱	急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善	㈱オーファンパシフィック	ヘミン		承認	330 人程度
(23 薬)第 259 号	tafamidis meglumine	トランスサイレチンアミロイドポリニューロパチー(家族性アミロイドポリニューロパチー)	ファイザー㈱	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制	ファイザー㈱	タファミジスメグルミン		承認	110～140 人程度
(23 薬)第 260 号	サリドマイド	らい性結節性紅斑	藤本製薬㈱	らい性結節性紅斑	藤本製薬㈱	サリドマイド		承認	年間発症 1～11 人程度
(23 薬)第 261 号	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1―PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	ノバルティス ファーマ㈱	FIP1L1―PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	ノバルティス ファーマ㈱	イマチニブメシル酸塩		承認	120 人程度

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(24 薬)第 262 号	パシレオチドパモ酸塩	クッシング病	ノバルティス ファーマ㈱	①③ クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合） ②④ 1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合） 2. クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）	ノバルティス ファーマ㈱	パシレオチドパモ酸塩		承認	450 人程度
(24 薬)第 264 号	無水ベタイン	以下の欠損又は異常を伴う、ホモシスチン尿症の補助療法 ・シスタチオンβ合成酵素(CBS) ・5, 10ーメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR) ・コバラミン補酵素代謝(cbl)	㈱レクメド	ホモシスチン尿症	㈱レクメド	ベタイン		承認	患者発見頻度 80 万人当たり 1 人程度
(24 薬)第 271 号	MPRー1020	腎性シスチン症	マイラン製薬㈱	腎性シスチン症	マイラン製薬㈱	システアミン酒石酸塩		承認	10 人以下
(24 薬)第 274 号	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン(H5N1 株)	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン H5N1	①指定取消 (H30.7.2)	承認	0 人
(24 薬)第 275 号	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン(プロトタイプワクチン)	新型インフルエンザの予防	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	パンデミックインフルエンザの予防	①㈶化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチン（プロトタイプ）	①指定取消 (H30.7.2)	承認	0 人
(24 薬)第 277 号	メトレレプチン	脂肪萎縮症に起因する糖尿病又は脂質異常症の治療	塩野義製薬㈱	脂肪萎縮症	塩野義製㈱	メトレレプチン（遺伝子組換え）		承認	40～100 人程度
(24 薬)第 286 号	sirolimus	リンパ脈管筋腫症（LAM）	ノーベルファーマ㈱	リンパ脈管筋腫症	ノーベルファーマ㈱	シロリムス		承認	有病率人口 100 万人当たり 1.9～4.5 人程度
(24 薬)第 289 号	細胞培養全粒子プロトタイプワクチン	パンデミックインフルエンザの予防	バクスター㈱ 武田薬品工業㈱	パンデミックインフルエンザの予防	バクスター㈱ 武田薬品工業㈱	細胞培養インフルエンザワクチン（プロトタイプ）	バクスターのみ 指定取消 (H29.3.10)	承認「タケダ」取消「バクスター」	0 人
(24 薬)第 292 号	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（全身ステロイド療法の効果不十分な場合）	日本製薬㈱	スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合）	日本製薬㈱	生物学的製剤基準乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン		承認	429 人～536 人
(24 薬)第 294 号	シナカルセト塩酸塩	副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症	協和発酵キリン㈱	下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	協和発酵キリン㈱	シナカルセト塩酸塩		承認	年間数人程度
(24 薬)第 295 号	BMN110	ムコ多糖症 IVA 型	BioMarin Pharmaceutical Inc.	ムコ多糖症 IV A 型	BioMarin Pharmaceutical Japan㈱	エロスルファーゼアルファ(遺伝子組換え)		承認	20 人程度
(24 薬)第 296 号	沈降細胞培養インフルエンザワクチン （ H5N1 株）	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	北里第一三共ワクチン㈱	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	北里第一三共ワクチン㈱	沈降細胞培養インフルエンザワクチン （H5N1 株）		承認	0 人

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(25 薬)第 310 号	Lomitapide mesylate ロミタピドメシル酸塩	家族性高コレステロール血症ホモ接合体(HoFH) 患者に対する治療	①H25.9.3Aegerion Pharmaceuticals,Inc. ②H28.7.7AEGERION PHARMACEUTICALS㈱	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	AEGERION PHARMACEUTICALS㈱	ロミタピドメシル酸塩	①指定取消(H28.7.7)	承認	120～130 人程度
(26 薬)第 333 号	catridecacog	先天性血液凝固第ⅩⅢ因子 A サブユニット欠乏患者の出血抑制	ノボ ノルディスクファーマ㈱	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制	ノボ ノルディスクファーマ㈱	カトリデカコグ(遺伝子組換え)		承認	60～90 人程度
(26 薬)第 334 号	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	メバロン酸キナーゼ欠乏症	ノバルティス ファーマ㈱	高 IgD 症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)	ノバルティス ファーマ㈱	カナキヌマブ(遺伝子組換え)		承認	5 人程度
(26 薬)第 335 号	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	TNF 受容体関連周期性症候群	ノバルティス ファーマ㈱	TNF 受容体関連周期性症候群	ノバルティス ファーマ㈱	カナキヌマブ(遺伝子組換え)		承認	52 人程度
(26 薬)第 336 号	カナキヌマブ(遺伝子組換え)	家族性地中海熱	ノバルティス ファーマ㈱	既存治療で効果不十分な下記疾患 家族性地中海熱	ノバルティス ファーマ㈱	カナキヌマブ(遺伝子組換え)		承認	292 人程度
(26 薬)第 337 号	MC710(乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子)	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制	①㈶ 化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制	①㈶ 化学及血清療法研究所 ②KM バイオロジクス㈱	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子	予定される使用目的、効能又は効果の変更(範囲拡大)に伴う、(21 薬)第 221 号からの指定付け替え品目。 ①指定取消(H30.7.2)	承認	255 人程度
(26 薬)第 346 号	asfotase alfa	低ホスファターゼ症	アレクシオン ファーマ(同)	低ホスファターゼ症	アレクシオン ファーマ(同)	アスホターゼアルファ(遺伝子組換え)		承認	200 人程度
(26 薬)第 357 号	carglumic acid	下記疾患が関与すると考えられる血中アンモニア濃度の上昇抑制 N―アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症	㈱ポーラファルマ	下記疾患による高アンモニア血症 ・N―アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 ・イソ吉草酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症	㈱ポーラファルマ	カルグルミン酸		承認	100 人程度
(26 薬)第 358 号	エクリズマブ(遺伝子組換え)	難治性全身型重症筋無力症	アレクシオ ンファーマ(同)	全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)	アレクシオン ファーマ(同)	エクリズマブ(遺伝子組換え)		承認	1,000 人程度
(27 薬)第 361 号	リツキシマブ(遺伝子組換え)	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植、肝移植	全薬工業㈱	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植、肝移植	全薬工業㈱	リツキシマブ(遺伝子組換え)		承認	年間 260～460 人程度
(27 薬)第 366 号	ベダキリンフマル酸塩	＜適応菌種＞本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞多剤耐性肺結核	ヤンセンファーマ㈱	多剤耐性肺結核	ヤンセンファーマ㈱	ベダキリンフマル酸塩		承認	100 人程度
(28 薬)第 377 号	STM―279	アデノシンデアミナーゼ欠損症	帝人ファーマ㈱	アデノシンデアミナーゼ欠損症	帝人ファーマ㈱	エラペグアデマーゼ(遺伝子組換え)		承認	9 人程度
(28 薬)第 383 号	パチシラン	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	①ジェンザイム・ジャパン㈱ ②Alnylam Japan ㈱	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	Alnylam Japan ㈱	パチシランナトリウム	①指定取消(H30.9.4)	承認	700 人程度
(28 薬)第 388 号	RO5534262	インヒビターを保有する先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	中外製薬㈱	血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	中外製薬㈱	エミシズマブ(遺伝子組換え)		承認	102 人程度

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(28 薬)第 389 号	ダブラフェニブメシル酸塩	BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ノバルティス ファーマ㈱	BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ノバルティス ファーマ㈱	ダブラフェニブメシル酸塩		承認	430～2,040 人程度
(28 薬)第 390 号	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ノバルティス ファーマ㈱	BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	ノバルティス ファーマ㈱	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物		承認	430～2,040 人程度
(28 薬)第 394 号	avelumab	メルケル細胞癌	メルクセローノ㈱	根治切除不能なメルケル細胞癌	メルクセローノ㈱	アベルマブ（遺伝子組換え）		承認	75 人程度
(30 薬)第 410 号	タウリン	MELAS(Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes)における脳卒中様発作の再発抑制	大正製薬㈱	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制	大正製薬㈱	タウリン			452 人程度
(30 薬)第 414 号	タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM）	ファイザー㈱	トランスサイレチン型心アミロイドーシス	ファイザー㈱	タファミジスメグルミン			750 人程度
(30 薬)第 415 号	ブロスマブ（遺伝子組換え）	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	協和発酵キリン㈱	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	協和キリン株式会社	ブロスマブ（遺伝子組換え）			5 年間で 331 人
(30 薬)第 418 号	ラブリズマブ（遺伝子組換え）	発作性夜間ヘモグロビン尿症	アレクシオン ファーマ(同)	発作性夜間ヘモグロビン尿症	アレクシオン ファーマ(同)	ラブリズマブ（遺伝子組換え）			430 人程度
(31 薬)第 435 号	デフィブロチドナトリウム	肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）	日本新薬㈱	肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）	日本新薬㈱	デフィブロチドナトリウム	指定を受けた予定される効能又は効果の変更に伴う、(30 薬)第 419 号からの指定付替え品目。		年間 461 人程度

出所）以下およびその他の公開情報より作成

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/orphan_support/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127851.html（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127852.html（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

国立感染症研究所ウェブサイト https://www.niid.go.jp/niid/ja/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

難病情報センターウェブサイト http://www.nanbyou.or.jp/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト https://www.shouman.jp/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

表 5-5　承認整理品目リスト

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	製造販売承認を受けた効能又は効果	製造販売承認を受けた者の名称	有効成分の一般名	備考	状況	概算患者数
(5 薬 B)第 2 号	アルグルセラーゼ	ゴーシェ病Ⅰ型患者の諸症状(貧血・血小板減少症、肝脾腫等)の改善	ジェンザイム・ジャパン㈱	ゴーシェ病Ⅰ型患者の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	ジェンザイム・ジャパン㈱	アルグルセラーゼ	代わりに指定番号(8 薬)第 81 号の製剤が供給されています。	承認整理	100 人程度
(6 薬 A)第 46 号	インターフェロン ベータ	イノシンプラノベクスとの併用による亜急性硬化性全脳炎患者の生存期間の延長	持田製薬㈱	亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制	持田製薬㈱	インターフェロン ベータ		承認整理	150 人程度
(6 薬 A)第 64 号	フェニルアラニン減量ミルク(乳蛋白酵素分解低フェニルアラニンペプチド粉末配合)	フェニルケトン尿症	雪印乳業㈱	フェニルケトン尿症	雪印乳業㈱	―		承認整理	500 人程度
(8 薬 A)第 86 号	ガンシクロビル	サイトメガロウイルス網膜炎の維持療法	田辺製薬㈱	下記疾患における注射用ガンシクロビル等による初期治療で安定しているサイトメガロウイルス網膜炎の維持療法: ・後天性免疫不全症候群(エイズ)下記疾患におけるサイトメガロウイルス網膜炎の発症抑制 ・CD4 リンパ球数 100/mm3 以下の進行した HIV 感染症	田辺三菱製薬㈱	ガンシクロビル	代わりに指定番号(16 薬)第 169 号の製剤が供給されています。	承認整理	1,146 人以下
(8 薬 A)第 100 号	リファンピシン	ハンセン病	日本チバガイギー㈱	ハンセン病	サンド㈱	リファンピシン		承認整理	毎年数人程度
(8 薬 A)第 101 号	リファンピシン	ハンセン病	菱山製薬㈱	ハンセン病	ニプロファーマ㈱	リファンピシン		承認整理	毎年数人程度

出所）以下およびその他の公開情報より作成

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/orphan_support/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部議事録　https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127851.html（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部議事録　https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127852.html（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

国立感染症研究所ウェブサイト　https://www.niid.go.jp/niid/ja/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

難病情報センターウェブサイト　http://www.nanbyou.or.jp/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト　https://www.shouman.jp/（最終閲覧 2019 年 11 月 15 日）

表 5-6　未承認品目リスト

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	備考	状況	概算患者数
(5 薬 A)第 14 号	塩酸ハロファントリン	マラリア	スミスクライン・ビーチャム製薬㈱	指定取消(H11.5.27)	取消	年間 48 人以下
(5 薬 A)第 27 号	タクロリムス	ベーチェット病を中心とする難治性ぶどう膜炎	藤沢薬品工業㈱ (現アステラス製薬㈱)	指定取消(H12.9.20)	取消	年間発症 150～190 人程度
(6 薬 A)第 45 号	インターフェロン―アルファ	イノシンプラノベクスとの併用による亜急性硬化性全脳炎患者の生存期間の延長	持田製薬㈱	指定取消(H13.8.24)	取消	150 人程度
(6 薬 A)第 52 号	塩酸メフロキン	マラリアの治療	日本ロシュ㈱	指定取消(H15.1.31)	取消	年間 48 人以下
(6 薬 A)第 55 号	乾燥濃縮人活性化血液凝固第 Ⅷ因子	インヒビターを保有する血液凝固第Ⅷ因子欠乏(血友病 A)患者又は第Ⅸ因子欠乏(血友病 B) 患者の出血抑制	㈶化学及血清療法研究所	指定取消(H16.4.21)	取消	114 人程度
(7 薬 A)第 74 号	抗ヒト CD11a マウスモノクローナル抗体	重症複合免疫不全症患者の HLA 非適合骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病(GVHD)の抑制	パスツール・メリュー血清ワクチン㈱	指定取消(H12.5.10)	取消	発症率 10 万人当たり 1～3 人未満
(8 薬 A)第 94 号	フィブロネクチン(ヒト血漿)	既存の角膜上皮障害治療剤で少なくとも 1 週間治療しても効果が認められず、かつ、細隙灯顕微鏡検査により角膜上皮全層の欠損及び欠損部辺縁の巻き上がりが明瞭に認められる遷延性角膜上皮欠損	日本ケミカルリサーチ㈱	指定取消(H16.7.7)	取消	稀
(9 薬 A)第 108 号	フルコナゾール	後天性免疫不全症候群患者におけるクリプトコッカス髄膜炎の再発抑制及び口腔カンジダ症	ファイザー製薬㈱			年間 5～30 人程度
(11 薬)第 140 号	ガンシクロビル眼内埋植用製剤	後天性免疫不全症候群におけるサイトメガロウイルス網膜炎	ボシュロム・ジャパン㈱	指定取消(H26.2.26)	取消	1,146 人以下
(20 薬)第 211 号	①UMN―0501(組換えインフルエンザ HA ワクチン(H5N1)) ②ASP7373(組換えインフルエンザ HA ワクチン(H5N1))	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	①H20.6.6㈱UMN ファーマ ②H23.11.16 アステラス製薬㈱	①指定取消(H23.11.16) ②指定取消(H29.3.10)	取消	0 人
(20 薬)第 215 号	GSK1557484A(AS03 アジュバント添加(プレ) パンデミック(H5N1)インフルエンザウイルスワクチン)	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	グラクソ・スミスクライン㈱	指定取消(H29.3.10)	取消	0 人
(24 薬)第 268 号	遺伝子組換え型フォンビルブランド因子(Rvwf)	フォンビルブランド病患者に対し、血漿中フォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。	バクスター㈱(現 バクスアルタ㈱) H30.3.22 バクスアルタ㈱がシャイアー・ジャパン㈱を吸収合併(H30.2.1 付け)し、社名をシャイアー・ジャパン㈱に変更			944 人程度
(24 薬)第 269 号	ルリオクトコグアルファ(遺伝子組換え)	血漿中の血液凝固第Ⅷ因子濃度が低下しているフォンビルブランド病患者に対し、血漿中の血液凝固第Ⅷ因子を補い、その出血傾向を抑制する。	バクスター㈱(現 バクスアルタ㈱) H30.3.22 バクスアルタ㈱がシャイアー・ジャパン㈱を吸収合併(H30.2.1 付け)し、社名をシャイアー・ジャパン㈱に変更			944 人程度
(24 薬)第 297 号	沈降細胞培養インフルエンザワクチン(プロトタイプワクチン)	新型インフルエンザの予防	北里第一三共ワクチン㈱			0 人
(25 薬)第 320 号	ヒト C1 インヒビター	遺伝性又は自然突然変異によるヒト C1 インヒビター(C1 INH)欠損症患者における血管性浮腫発作の予防及び治療	ViroPharma Incorporated			142 人程度
(26 薬)第 332 号	EPI―743	リー脳症	大日本住友製薬㈱			170 人程度
(26 薬)第 343 号	リツキシマブ(遺伝子組換え)	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	全薬工業㈱			500 人未満
(26 薬)第 344 号	ISIS 420915	トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー	グラクソ・スミスクライン㈱			111～135 人程度
(26 薬)第 352 号	サリドマイド	クロウ・深瀬症候群	藤本製薬㈱			340 人程度
(26 薬)第 356 号	teduglutide(遺伝子組換え)	短腸症候群	NPS Pharma Japan㈱			195 人程度
(28 薬)第 379 号	ヒト alpha1―Proteinase Inhibitor	COPD を発症した重症α1―アンチトリプシン欠乏症	グリフォルス㈱			100 人未満
(30 薬)第 408 号	ランレオチド酢酸塩	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	帝人ファーマ㈱			125～375 人程度
(30 薬)第 420 号	セルリポナーゼ アルファ(遺伝子組換え)	セロイドリポフスチン症 2 型	BioMarin Pharmaceutical Japan㈱			11 人以下
(30 薬)第 425 号	BCX7353	遺伝性血管性浮腫の発作抑制	①㈱Integrated Development Associates ②BioCryst Pharmaceuticals, Inc.	①指定取消(H31.4.1)		800～2,400 人程度

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	指定を受けた申請者の氏名又は名称	備考	状況	概算患者数
(31 薬)第 428 号	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	(一社)日本血液製剤機構			640 人程度
(31 薬)第 429 号	sutimlimab	寒冷凝集素症患者における溶血抑制	バイオベラティブ・ジャパン㈱			80～100 人程度
(31 薬)第 432 号	evinacumab	家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)	㈱Integrated Development Associates			202 人程度
(31 薬)第 433 号	リスジプラム	脊髄性筋萎縮症	中外製薬㈱			855 人程度
(31 薬)第 437 号	アレクチニブ塩酸塩	ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫	中外製薬㈱			640 人程度
(31 薬)第 440 号	ビルトラルセン	エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー	日本新薬㈱			400 人程度
(31 薬)第 444 号	アダリムマブ(遺伝子組換え)	壊疽性膿皮症	アッヴィ(同)			5 人以下

出所) 以下およびその他の公開情報より作成

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/orphan_support/(最終閲覧 2019 年 11 月 15 日)

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127851.html(最終閲覧 2019 年 11 月 15 日)

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第一部議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127852.html(最終閲覧 2019 年 11 月 15 日)

国立感染症研究所ウェブサイト https://www.niid.go.jp/niid/ja/(最終閲覧 2019 年 11 月 15 日)

難病情報センターウェブサイト http://www.nanbyou.or.jp/(最終閲覧 2019 年 11 月 15 日)

小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト https://www.shouman.jp/(最終閲覧 2019 年 11 月 15 日)

5.2 審査報告書調査

調査により特定したウルトラオーファンドラッグ 134 品目のうち、AMED が選定した 50 品目について、審査報告書や申請資料概要、医薬品インタビューフォーム、その他公開情報をもとに、薬剤基本情報、対象疾病情報、臨床試験情報を調査した。

(1) 調査方法、留意点

希少疾病用医薬品として指定された適応症以外の疾患に対しても適応症を有している品目については、指定された適応症に関する情報のみを掲載した。また、医薬品名、成分名、適応症および日本における用法・用量は、表現を変えることなく原文のまま記載した。また薬価は公開されている日本の薬価および RED BOOK における米国の AWP (Average Wholesale Price)を調査対象とした。なお、本調査結果については、以下の事項に留意されたい。

- ✓ 各情報は、原則として審査時点の情報を収集したため、最新の情報ではない。
- ✓ 患者数の推計に用いたエビデンスレベルは様々であり、国内における正確な患者数を示すものではない。
- ✓ 専門医、専門病院、患者団体等は、代表的なものを例として挙げており、診療の質、団体の信頼性等を保証するものではない。

また、「審査報告書記載の治験」欄の表記については、以下の通りである。

- ✓ 「RCT」；指定された適応症患者を対象としたランダム化二重盲検比較試験
- ✓ 「健常人」「〇〇患者」；指定された適応症患者以外を対象として実施した試験の対象者
- ✓ 「国内」；日本国内のみで実施された試験
- ✓ 「国際」；日本を含む複数の国で実施された国際共同治験
- ✓ 「海外」；日本以外の国で実施された試験（日本を含まない国際共同治験を含む）

(2) 個票

50 品目の調査結果の個票を次頁以降、表 5-7 から表 5-56 に記す。

(3) 分類表

50 品目の製造販売承認状況、臨床試験実施状況、疾病特性について分類した（表 5-57）。ウルトラオーファンドラッグ 134 品目のうち、審査報告書が公開されている遺伝性疾患を中心に選定した 50 品目であるため、バイアスが生じてはいるものの、オーファン指定・製造販売承認の時期が近年になるほど、日本を含む国際共同治験を実施し、ランダム化二重盲検比較試験（RCT）が行われている傾向が強い。但し、がんについては疾患特性からか、患者を対象とした RCT は行われていない。なお、成川らの報告[1]によると、2014 年 3 月以前に

[1] 成川衛　他；平成 25 年度～26 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）　患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の有効性・安全性評価のためのガイダンス作成に関する研究

承認されたウルトラオーファンドラッグ（抗 HIV 薬・ワクチン、審査報告書入手不能を除く）36 品目では、無作為化比較試験の実施は 0 件であった。このことからも、ウルトラオーファンドラッグにおける RCT の実施は 2014 年以降の近年で実施が増加していることがわかる。

また、がんを除く 45 品目のうち、患者数が推計できなかった 1 品目と、国内患者数が 0 人である 2 品目を除いた 42 品目について、国内患者数が 100 人未満と 100 人以上で、RCT 実施の有無を比較すると、国内患者数 100 人未満の 13 品目では日本を含む国際共同治験での RCT の実施は 3 品目（23%）、日本を含まない海外での RCT を含めると 9 品目（69%）であり（図 5-1）、一方、国内患者数 100 人以上の 29 品目では、日本を含む国際共同治験での RCT の実施は 6 品目（20%）、日本を含まない海外での RCT を含めると 21 品目（72%）であり（図 5-2）、国内患者数の違いによる RCT 実施率に大きな差はなかった。

https://www.pmda.go.jp/files/000215700.pdf （2020 年 3 月 12 日閲覧）

表 5-7　審査報告書調査個票 (11 薬)第 133 号

指定番号	(11 薬)第 133 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	α-L-イズロニダーゼ	LARONIDASE	Laronidase
c) 指定された適応症	ムコ多糖症Ⅰ型患者の諸症状の緩和	mucopolysaccharidosis-I.	Mucopolysaccharidosis type 1
d) 製造販売承認	2006 年	2003 年	2003 年
e) 製造販売承認された成分名	ラロニダーゼ（遺伝子組換え）	laronidase	Laronidase
f) 製造販売承認された適応症	ムコ多糖症Ⅰ型	patients with Hurler and Hurler-Scheie forms of Mucopolysaccharidosis I (MPS I) and for patients with the Scheie form who have moderate to severe symptoms.	long-term enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of Mucopolysaccharidosis I (MPS I; α-L-iduronidase deficiency) to treat the nonneurological manifestations of the disease
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【アウドラザイム点滴静注液 2.9mg】 116,675 円	（AWP Unit Price） 【ALDURAZYME Strength：0.58mg/mL, Package Size：5mL】 217.356 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	70 名程度	重症患者は出生児 100,000 人当たり 1 人 軽症患者は出生児 500,000 人当たり 1 人	有病率は 0.025/10,000 人（約 950 名に相当）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 ムコ多糖症Ⅰ型（以下、MPSⅠ）は、グリコサミノグリカン（GAG）の一種であるデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸の末端α-L-イズロン酸残基を加水分解するα-L-イズロニダーゼ（以下、α-L-IDU）の欠損により発症し、多くの組織でデルマタン硫酸及びヘパラン硫酸が蓄積し、慢性進行性の障害が生じる酵素欠損症である。通常 MPSⅠは症状の種類・重症度に基づく臨床型に分類され、最も重症がハーラー（MPS I-H）型、中等症がハーラー・シャイエ（MPS I H/S）型、比較的軽症がシャイエ（MPS I-S）型の 3 つに分類される。 発症時期 MPS I-H 型が生後 6 カ月～2 歳の間、MPS I H/S 型が 3 歳～8 歳、MPS I-S 型が 5 歳以降に発症する。 死亡時期・原因 閉塞性気道疾患、呼吸器感染及び心臓合併症等により、MPS I-H 型が 10 歳までに、MPS I H/S が通常 20～30 歳代で死亡する		
k) 原因遺伝子の同定の有無	有：α-L-イズロニダーゼ遺伝子（染色体 4p16.3）		
l) 診断法、予防法	MPSⅠの診断基準は、ⅰ）酵素活性の著しい低下又は病因タンパクの欠損/機能異常が生化学的検査により、又は当該遺伝子の病因となる変異が遺伝子検査により確認されること。ⅱ）同疾患による臨床症状を有するもの（厚生労働省特定疾患対策研究事業のライソゾーム病診断基準より）とされる。		
m) 従来の治療法	幹細胞または骨髄移植等外科的処置、各臨床症状に合わせた対症療法を行うが根治治療は確立されていない。	米国承認時には、造血幹細胞移植もしくは骨髄移植に限られていた。	MPSⅠ患者大部分の治療法の選択肢は対処療法に限定されている。MPS I-H 型患者には骨髄移植が適用されている。 根治治療は確立されていない。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	本剤は、α-L-イズロニダーゼの遺伝子組換え製剤であり、欠損しているα-L-IDU を補充し、ライソゾーム内に蓄積したグリコサミノグリカン（GAG）を加水分解する。 通常、ラロニダーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 0.58mg を週 1 回、点滴静注する。	体重 1 kg あたり 0.58mg を週 1 回、点滴静注する。	体重 1 kg あたり 1000.58mg を週 1 回、点滴静注する
o) 専門病院、専門医師	衛藤 義勝 東京慈恵会医科大学 名誉教授 （ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究 衛藤班 研究代表者）	Lorne A. Clarke MD, CM, FRCPC, FCCMG Professor Medical Genetics, University of British Columbia （NORD Rare Disease Database 執筆者）	Jameson E Willink Biochemical Genetics Unit, Manchester Centre for Genomic Medicine, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, St Mary's Hospital, Oxford Road, Manchester, UK, M13 9WL. （参考資料 18 の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	日本ムコ多糖症患者家族の会 http://www.mps-japan.org/	National MPS Society https://mpssociety.org/	MPS Society https://www.mpssociety.org.uk/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	日本における MPSⅠ患者数が少ないため、2005 年 12 月～2006 年 10 月、国内 2 施設にて臨床試験（ALID02205）を開始するとともに、米国 13 施設で、本薬の安全性及び有効性を確認する目的で実施された海外臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験および第Ⅰ/Ⅱ相継続試験（BIO7500-001），第Ⅲ相試験（ALID-003-99），第Ⅲ相継続臨床試験（ALID-006-01）、5 歳未満児を対象とした第Ⅳ相臨床試験（ALID-014-02）、及びレトロスペクティブ調査の 1 例の中間報告である国内臨床試験（ALID02205）に関する資料が申請時に提出された。申請時には海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験及び第Ⅰ/Ⅱ相継続臨床試験（BIO7500-00：288 週まで）,海外第Ⅲ相臨床試験（ALID-003-99：26 週）及び海外第Ⅲ相継続臨床試験（ALID-006-01：144 週まで）が提出された。その後、海外第Ⅲ相継続臨床試験（ALID-006-01：182 週まで）、海外第Ⅳ相臨床試験（ALID-014-02：52 週）及び国内臨床試験（ALID02205：26 週まで）が提出された。 また、審査中に調査継続中だった以下の試験成績の提出を求めた。 ・第Ⅳ相用量設定試験（ALID-017-03） ・第Ⅳ相抗体－尿中 GAG 相関性評価試	承認審査に関する公開資料はない。	（日本の審査報告書に記載の内容以外） Compassionate use programme（ALID-007-001）として第Ⅲ相試験と同様の投薬を実施した。（用法・用量は 1.0mg/mL HSA を添加した生理食塩液 100 又は 250mL で希釈し pH 5.8 に調整した本薬 100U/kg（0.58mg/kg）を約 4 時間程度で投与できるように調整し投与する。尚静注点滴前には、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン薬投与することとする）なお、登録患者は、本剤に HSA を添加して投与した患者と、HSA を添加しないで投与した患者がこのプログラムの対象者となった。

		験（ALID-02003） ・第Ⅳ相授乳婦及び乳児に対する影響の検討試験（ALID-018-03） ・国内臨床試験（ALID-02205） なお、2003 年 4 月に米国で承認を取得したのをはじめ、2006 年 5 月時点で、39 ヵ国で承認されている。2017 年 8 月時点では 70 か国で承認・市販されている。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 ●BI07500-001（CL-IDU-001）（海外、n=10） ●BI07500-001（CL-IDU-001A）（海外、BI07500-001 継続試験、n=8） 第Ⅲ相試験 ●ALID-003-99（海外、RCT、n=45） ●ALID-006-01（海外、003-99 継続試験、n=45） 第Ⅳ相試験 ●ALID-014-02（海外、n=20） 国内安全性確認試験 ●ALID02205（国内、n=1）（途中結果）	承認審査に関する公開資料はない。	（日本の審査報告書に記載の治験以外） Compassionate use ●ALID-007-001（ALID-006-01 後の継続使用）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=106097（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aldurazyme （2020 年 1 月 23 日閲覧）
6)サノフィ株式会社　アウドラザイム点滴静注液 2.9mg 医薬品インタビューフォーム
7) PMDA アウドラザイム点滴静注液 2.9mg 審査報告書
8) PMDA アウドラザイム点滴静注液 2.9mg 再審査報告書
9) サノフィ株式会社　アウドラザイム点滴静注液 2.9mg 添付文書 2018 年 6 月改訂（第 8 版）
10) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%82%BD%E3%82%BE%E3%83%BC%E3%83%A0%E7%97%85%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
11) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm （2020 年 1 月 24 日閲覧）
12) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu301022 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
13) Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=EN&data_id=596&Tradename=Laronidase&Typ=Sub&search=Drugs_Search_SubstanceTradename&data_type=Product&title=Laronidase&diseaseType=Drug&Drugs_Drugs_Search_ClinicalTrialPhase=&Drugs_Drugs_Search_GeographicType=&Drugs_Drugs_Search_country=&diseaseGroup= （2020 年 1 月 23 日閲覧）
14) NORD, Rare Disease Information, https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-i/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
15) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4061 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
16) Orphanet https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup.php?lng=EN （2020 年 1 月 24 日閲覧）
17) 診断と治療社　ムコ多糖症診療マニュアル http://www.japan-lsd-mhlw.jp/doc/manual_mucopolysaccharidosis.pdf （2020 年 2 月 26 日閲覧）
18) Jameson E, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 18;6:CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub5. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I.

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5	○	○	○	○													○	○
6				○	○	○				○	○	○	○	○				
7					○	○	○			○	○	○	○				○	○
8																	○	○
9					○	○												
10																		
11				○	○	○			○					○				
12	○								○									
13	○																	
14									○	○	○	○	○			○		
15															○			
16																○		
17									○									
18															○			

表 5-8　審査報告書調査個票 (13 薬)第 152 号

指定番号	(13 薬)第 152 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	無	無
b) 指定された医薬品名	バンコマイシン眼軟膏	—	—
c) 指定された適応症	メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌による眼瞼炎、結膜炎又は角膜炎等の眼感染症	—	—
d) 製造販売承認	2009 年	無	無
e) 製造販売承認された成分名	バンコマイシン塩酸塩	—	—
f) 製造販売承認された適応症	＜適応菌種＞バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE) ＜適応症＞既存治療で効果不十分な下記疾患 結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎	—	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【バンコマイシン眼軟膏 1%】 4938.30 円	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	稀（詳細なデータなし）	情報なし	情報なし
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因・発症時期 コアグラーゼ陽性の黄色ブドウ球菌（MRSA）と、コアグラーゼ陰性の表皮ブドウ球菌（MRSE）に代表されるブドウ球菌は、眼瞼や結膜に最も多く保菌されている細菌の一つであり、メチシリン抗生物質に対する薬剤耐性を獲得した黄色ブドウ球菌である。 通常はヒトや動物の皮膚、消化管内などの体表面に常在し、無害であるが、皮膚の切創などに伴う化膿症などの皮膚軟部組織または、外科的処置により、保菌者に感染する。1989 年頃から MRSA 眼感染症が報告されるようになり、MRSA 及び MRSE が、さまざまな眼感染症の起因菌となり、特に涙嚢炎、角膜炎、眼内炎では多く認められる。外眼部の感染症として、MRSA、MRSE 眼感染症は免疫能の低下した患者、高齢者、低出生体重児、眼局所的に抵抗の減弱した眼内手術後、眼外傷後、あるいは涙液減少、コンタクトレンズ装用者などの ocular surface の生物学的、また機械的防御機構の破綻した患者において発症する可能性が高く角膜移植後には免疫抑制剤と抗生物質を長期に投与するため局所的に易感染性となっており、MRSA、MRSE 感染症を発症し易い。また、院内感染による涙嚢炎、結膜炎、角膜炎などの眼感染症において、特に多剤耐性である場合、著しい重症に陥りやすく、時には失明に至ることがある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	診断法 細菌学的培養・同定検査、感受性試験（MIC,MBC）、臨床検査、 予防法 無菌的な予防措置（手洗い、共有器具の滅菌など）		
m) 従来の治療法	フルオロキノロン系薬の点眼を行い、無効な場合、または感染が重篤な場合、診療現場で自家製造し、VCM、または ABK の注射用薬剤を希釈し、0.5～5%溶剤を調整して点眼投与する。または、眼軟膏を使用する。	—	—
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	細胞の細胞壁ペプチドグリカンの合成を阻害し、細胞膜の透過性に変化を与え、RNA 合成を阻害する。		
	通常、適量を 1 日 4 回塗布する。	—	—
o) 専門病院、専門医師	外園千恵 京都府立医科大学眼科学教室教授 （日本眼感染症学会理事長）	情報なし	情報なし
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	なし	なし
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本剤の安全性及び薬物動態に関する評価資料として、健康成人男性計 60 名を対象とした、国内第Ⅰ相、単回および反復投与無作為化プラセボ対照二重盲検試験（TN011）を実施した。また、本剤の有効性及び安全性を検討するため、TN011 試験の MRSA 又は MRSE に起因する外眼部細菌性感染症患者 25 名を対象とした国内第Ⅲ相、非盲検非対照試験（1101Ph2）を実施した。有効性の主要評価項目は臨床効果判定とされ、有効率が評価された。	—	—
r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●TN011（国内、健常人、n=40） 第Ⅲ相試験 ●1101Ph2（国内、n=25）	—	—

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA バンコマイシン眼軟膏 1 %　審査報告書
6) 日東メディック株式会社 バンコマイシン眼軟膏 1 % 医薬品インタビューフォーム
7) 東亜薬品工業　バンコマイシン眼軟膏 1 %に関する資料（申請資料）
8) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会「MRSA 感染症の治療ガイドライン　改訂版 2019」
9) 国立感染症研究所　https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/474-mrsa.html （2020 年 1 月 6 日閲覧）
10) MSD マニュアルプロフェッショナル　https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/13-%E6%84%9F%E6%9F%93%E6%80%A7%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%82%B0%E3%83%A9%E3%83%A0%E9%99%BD%E6%80%A7%E7%90%83%E8%8F%8C/%E3%83%96%E3%83%89%E3%82%A6%E7%90%83%E8%8F%8C%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
11) 日本眼感染症学会　http://www.jaoi.jp/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	J	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○	○			○			○				○	○
6				○	○	○				○			○	○			○	○
7										○			○				○	○
8										○								
9										○			○					
10												○						
11															○			

表 5-9　審査報告書調査個票 (16 薬)第 169 号

指定番号	(16 薬)第 169 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	無	無
b) 指定された医薬品名	バルガンシクロビル	—	—
c) 指定された適応症	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウィルス網膜炎の治療	—	—
d) 製造販売承認	2004 年	2001 年	2002 年
e) 製造販売承認された成分名	バルガンシクロビル塩酸塩	valganciclovir hydrochloride tablets	valganciclovir hydrochloride
f) 製造販売承認された適応症	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウィルス網膜炎の治療	the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)	Treatment of infection due to cytomegalovirus in immunocompromised patients
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【バリキサ錠 450mg 】 3,067.3 円 【バリキサドライシロップ 5000mg】 615.8 円	（AWP Unit Price） 【VALCYTE Stregth：450mg, Package：60s ea】 14.59318ドル 【VALCYTE Stregth：50mg/mL, Package：80mL】 106.08283ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	9 年間で 211 例	情報なし	情報なし
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 サイトメガロウィルス網膜炎（CMV 網膜炎）は AIDS 患者における日和見感染の代表例の一つである。CMV は、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）やヒトヘルペスウイルス 7（HHV-7 ）と同じヘルペスウイルス科βヘルペスウイルス亜科に属する。直径約 180nm、230kbp からなる 2 本鎖 DNA ウイルスで、ヘルペスウイルス科の中では最大である。CMV（ヒトヘルペスウイルス 5 型）は血液，体液，または移植臓器を介して伝播される。易感染性患者では，CMV は合併症および死亡の主要な原因である。疾患はしばしば，潜伏性ウイルスの再活性化に起因し、肺，消化管，または中枢神経系が影響を受ける可能性がある。現在、抗レトロウイルス療法（ART）を受けている HIV/AIDS 患者では有病率が低下している。 発症時期 AIDS の末期段階において、CMV 感染により最大 40%の患者に発症している。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	診断法 臨床的特徴は、自覚症状として、霧視、飛蚊症が多く見られる。また、検眼鏡的には網膜は白色に混濁し、網膜出血が多発し、網膜混濁には出血の混在した「ビザパイ様」の眼底所見を呈する CD4 陽性細胞数検査：100/μL 未満 予防法 ガンシクロビル，バルガンシクロビル，ホスカルネットの投与		
m) 従来の治療法	点滴静注用ガンシクロビル製剤、ガンシクロビルカプセル製剤、点滴静注用ホスカルネット製剤の 3 剤が使用されている。ガンシクロビルカプセル製剤は製造元が製造中止となり、国内販売されていない。	CMV の治療は 3 週間の導入期（初期治療）と維持期に分けられ、導入期の治療として、現在、点滴静注用ガンシクロビル、点滴静注用ホスカルネット、点滴静注シドフォビルがあり、さらに、抗サイトメガロウィルス (CMV) 薬のホミビルセンとガンシクロビルの眼内注入をする局所治療が利用可能である。	
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	ガンシクロビルのプロドラッグであり、ガンシクロビルは、CMV 感染細胞内においてウイルス由来のプロテインキナーゼ（UL97）によってリン酸化され、ウイルスの DNA polymerase を阻害し、ウイルスの増殖を抑制する。		
	初期治療：通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg を 1 日 2 回、食後に経口投与する。 21 日間を超える投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限ること。 維持治療：通常、成人にはバルガンシクロビルとして 1 回 900mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。	初期治療：バルガンシクロビルとして 900mg（450mg 錠 2 錠）を 1 日 2 回食直後に，21 日間投与する。 維持療法：初期治療の後，もしくは非活動性 CMV 網膜炎患者に対し，バルガンシクロビルとして 900mg（450mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回食直後に投与する。 *本剤は AIDS 患者の CMV 網膜炎に対して、維持治療のみではなく導入治療（再発を含む）としても用いられている。	初期治療：活動期の CMV 網膜炎患者には,バルガンシクロビル 900mg（バルサイト 450mg 錠 2 錠）1 日 2 回，21 日間投与が推奨用量であり，できるだけ食直後に服用する。長期にわたる初期治療は骨髄毒性のリスクを増加させる可能性がある。 維持療法：初期治療の後，もしくは非活動性 CMV 網膜炎の患者には，バルガンシクロビル 900mg（バルサイト 450mg 錠 2 錠）1 日 1 回が推奨用量であり，できるだけ食直後に服用する。CMV 網膜炎が増悪した場合は初期（導入）治療を考慮すること。しかしウイルスの薬剤耐性の可能性に配慮する必要がある。維持治療の期間は個別に設定する。
o) 専門病院、専門医師	八代成子 国立研究開発法人国立国際医療研究センター眼科 （HIV 関連 CMV 網膜炎の臨床像に対する後ろ向き観察研究　研究責任者）	Marshall Glesby, M.D., Ph.D. Weill Cornell Medicine （臨床試験実施機関の責任者）	Charing Cross and Westminster Med School （AIDS 患者の CMV 治療に関する臨床試験に参加） Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils de Lyon（仏） （HIV 感染者の CMV 感染に関する臨床試験を実施）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	なし	なし
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	申請時には本剤は、事前評価として、米国での申請資料を使用した。また、バルガンシクロビルはガンシクロビルのプロドラッグであるため、ガンシクロビルで観察された効果・毒性はバルガンシクロビルにも同様に適用される。初期治療として、外国（米国）において、新たに CMV 網膜症と診断された HIV 陽性患者 160 例に対して、本剤投与群とデノシン点滴投与群に割付けし、4 週間の比較をした無作為化非盲検対照試験（WV15376）を実施した。また維持治療と	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		して、初期治療を引続き、900mg、1 回/1 日経口投与する維持治療に移行し、最低 4 週間抗 CMV 療法を受けた HIV 陽性患者 212 例に本剤を 900mg、1 回/1 日経口投与したオープン試験（WV15705）を実施し、約 252 名がバラシクロビルを 9 カ月（最長 36 カ月）投与し、生物学的同等性、有効性、および安全性を確立した。日本国内では、 初回承認時（平成 16 年 11 月 5 日）に付与された承認条件に基づき、日本人 AIDS 患者登録 8 例、国内 4 施設を対象にし、CMV 網膜症に対して、本剤を投与時の薬物動態等の検討のため、製造販売後臨床試験が実施され、平成 20 年 11 月 27 日に結果を報告した。また、日本人 AIDS 患者を対象に本剤投与時の使用実態下での安全性及び有効性を把握することを目的に HRD 共同調査に参加し、平成 16 年 11 月から平成 25 年 3 月の期間に国内 24 施設で使用成績調査を実施し、211 例を収集した。 本剤は 2018 年 4 月時点で、海外では米国をはじめ約 100 カ国で承認・販売されている。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅲ相試験 ●WV15376（海外、n=160） ●WV15705（海外、n＝212）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA バリキサ錠 450mg 審査報告書
6) PMDA バリキサ錠 450mg 再審査報告書
7) 田辺三菱製薬株式会社 バリキサ錠 450mg/ドライシロップ 5000mg 添付文書 2018 年 12 月改訂（第 9 版）
8) 田辺三菱製薬株式会社 バリキサ錠 450mg/ドライシロップ 5000mg 医薬品インタビューフォーム
9) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/17-%E7%9C%BC%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%81%B6%E3%81%A9%E3%81%86%E8%86%9C%E7%82%8E%E3%81%8A%E3%82%88%E3%81%B3%E9%96%A2%E9%80%A3%E7%96%BE%E6%82%A3/%E6%84%9F%E6%9F%93%E6%80%A7%E3%81%B6%E3%81%A9%E3%81%86%E8%86%9C%E7%82%8E?query=%E6%84%9F%E6%9F%93%E6%80%A7%E3%81%B6%E3%81%A9%E3%81%86%E8%86%9C%E7%82%8E （2020 年 1 月 23 日閲覧）
10) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021304 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
11) EMC, https://www.medicines.org.uk/emc/product/1641/smpc （2020 年 1 月 23 日閲覧）
12) 国立感染症研究所 https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html （2020 年 1 月 23 日閲覧）
13) Weill Cornell Medicine https://medicine.weill.cornell.edu/divisions-programs/infectious-diseases/research/hivaids/cctu （2020 年 1 月 23 日閲覧）
14) ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002222 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
15) ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002437 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
16) ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349359 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
17) 国立国際医療研究センター病院 HIV 関連 CMV 網膜炎の臨床像単施設研究 http://www.hosp.ncgm.go.jp/s033/topimage/kenkyu1.pdf （2020 年 1 月 23 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○	○			○		○	○	○			○	○
6									○								○	
7				○	○	○								○				
8				○	○	○								○				
9									○	○		○						
10				○	○	○							○	○				
11				○	○	○								○				
12									○			○	○					
13															○			
14															○			
15															○			
16															○			
17															○			

表 5-10　審査報告書調査個票 (18 薬)第 181 号

指定番号	(18 薬)第 181 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在は指定取消）
b) 指定された医薬品名	アルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	Recombinant human acid alpha-glucosidase; alglucosidase alfa	Recombinant human acid alpha-glucosidase
c) 指定された適応症	糖原病Ⅱ型	glycogen storage disease type II.	glycogen storage disease type II (Pompe's disease)
d) 製造販売承認	2007 年	2006 年	2006 年
e) 製造販売承認された成分名	アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	Alglucosidase alfa (recombinant human acid alpha-glucosidase,[rhGAA])	alglucosidase alfa;recombinant human acid alpha-glucosidase(rhGAA)
f) 製造販売承認された適応症	糖原病Ⅱ型	patients with Pompe disease	long-term enzyme replacement therapy (ERT) in patients with a confirmed diagnosis of Pompe disease (acid α-glucosidase deficiency).
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【マイオザイム点滴静注用 50mg】 98,470 円	（AWP Unit Price） 【LUMIZYME Sterength : 50mg,Package Size：10s ea】 989.604 ドル 【LUMIZYME Sterength : 50mg,Package Size：1s ea】 988.99 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	100～400 人程度	先進国で推定 5,000～10,000 人程度	有病率約 0.137/10,000 人（EU 内で約 5,200 人に相当）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 糖原病Ⅱ型【別名：Ⅱ型グリコーゲン貯蔵障害（GSDⅡ）、酸性マルターゼ欠損症（AMD）、又はポンペ病】は、ライソゾーム中のグリコーゲンを分解するグリコシターゼ（GAA）の欠損が常染色体劣性型で遺伝される希少な代謝性筋疾患であり、致命的なライソゾーム病の一つである。GAA はα-1,4 グリコシド結合及びα-1,6 グリコシド結合の加水分解の触媒となり、ライソゾーム内のグリコーゲンを分解する。細胞内で発現した GAA は小胞体からゴルジ体を経てライソゾームに移動する。この GAA 欠損により組織中及び細胞中にグリコーゲンが蓄積しライソゾームが破壊し、細胞の機能障害が引き起こされる。その障害は特に心臓、呼吸器及び骨格筋組織にて顕著であり、心筋症、呼吸機能障害を含む進行型筋肉低下に至る。GDSⅡ患者は発症年齢、罹患臓器の症状程度および死亡に至る進行の速さに基づき、典型的乳児型、非典型的乳児型、小児型、若年型、成人型のサブタイプに分類される。1932 年に Pompe により、突発性心肥大で死亡した 7 ヵ月の乳児で、心臓だけでなくその他の組織中の小胞中にグリコーゲンが蓄積した症例が報告された。これが GSDⅡの最初の報告となった。 発症時期 新生児、乳児期、小児期，若年、または成人期；と幅広い年齢分布で発症する。 典的乳児発症型ポンペ病：最も重症度が高い急速進行性の乳児型は、妊娠中に明らかになることもあるが、多くは生後 1 ヵ月～12 ヵ月以内のうちに症状・徴候として発症する。 非古典的な乳児発症型ポンペ病（非典型的乳児型）：生後 1 年以内に運動機能遅滞および、もしくは緩徐に進行する筋肉虚弱が起き発症する。 成人型 GSDⅡ型：小児早期から 50 歳代の間に骨格筋及び呼吸筋の徴候および症状が発現する。 死亡時期・原因 古典的乳児発症型ポンペ病（典型的乳児型）は酵素補充療法（ERT）をしなければ、生後 1 年以内に進行性左室流出路閉塞や心不全又は呼吸不全で死亡するのが通常である。非古典的な乳児発症型ポンペ病では生後 1 年以内に運動機能遅滞および、もしくは緩徐に進行する筋肉虚弱が起こり、なかには 1 歳より長く生存する場合もあるが、1 歳～2 歳の間に呼吸不全をきたすことが多い。 遅発性ポンペの若年型の場合は 30 代の終わり頃に死亡することがしばしばあり、主な死因は呼吸不全である。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	酸性α-グリコシターゼ ：GAA （染色体 17q25）		
l) 診断法、予防法	診断法 遺伝性代謝疾患が疑われる場合、新生児スクリーニング検査の結果を検討し、基本的代謝スクリーニング検査をすることで評価を開始する。 確定診断：血液、生検等より酸性α-グルコシダーゼ(GAA) 酵素活性確定を行う。	診断法 胸部 X 線、心電図、心エコー（心臓部症状確認の大きさがポンペ病乳児は心臓の大きさが拡大することがある） 親の GAA 遺伝子変異が判明している場合、CSV または羊水穿刺により出生前診断が可能である。皮膚生検および皮膚線維芽細胞培養よる GAA 酵素活性試験が確定診断として最も感度の高い試験である。	
m) 従来の治療法	対症療法（心臓病治療または抗生物質など）や肝型糖原病に対するグルコース源の維持を目的としたコーンスターチによる食事補給や筋型に対する運動回避など理学療法等が挙げられるが、根治的療法は確立されていない。	対症療法、理学療法、一部患者には機械的換気による呼吸補助や整形外科症状に対しての器具や手術、一部患者では食事療法などが挙げられる	申請時点で根治的療法は確立されていないため、緩和および対症療法が支持されている。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	酵素補充療法製剤であり、ライソゾーム内に蓄積しているグリコーゲンを分解、代謝し、蓄積したグリコーゲンを低下させる。 通常、アルグルコシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 20mg を隔週点滴静脈内投与する。	体重換算で 20 mg/kgを 2 週間毎に静脈内点滴投与することを推奨する。総投与量を患者の体重を基に算出し、約 4 時間かけて点滴投与する。	本剤の投与は、ポンペ病、その他の先天性代謝異常症、先天性神経筋疾患患者の治療経験がある医師管理の下で投与する。推奨用量は体重 1 kgあたり 20 mgを隔週で静脈内点滴投与する。
o) 専門病院、専門医師	中村 公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座 教授 （先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究 研究代表者） 大橋十也 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部 教授 （ポンペ病診療ガイドライン作成委員会 統括委員長）	Paul H. Plotz, M.D. Chief Arthritis and Rheumatism Branc National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) National Institute of Health Bethesda, Maryland （Acid Maltase Deficiency Association の科学委員）	Arnold J. J. Reuser, PhD Associate Professor of Cell Biology & Microscopical Anatomy, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands （NORD Rare Disease Database の執筆者、Acid Maltase Deficiency Association の科学委員）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	全国ポンペ病患者と家族の会 https://pompe-family.com/	Acid Maltase Deficiency Association http://www.amda-pompe.org/ Association for Glycogen Storage	Asociacion Española De Enfermos De Pompe http://www.asociaciondepompe.org/

			Disease https://www.agsdus.org/ United Pompe Foundation https://www.unitedpompe.com/	Association for Glycogen Storage Disease (UK) Ltd https://agsd.org.uk/all-about-gsd/what-is-gsd/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本剤の研究開発にあたり、先行製剤（Pharming 及び Synpac）の臨床試験により rhGAA による ERT の有効性及び安全性について一定の所見が得られていたことから、健常被験者での第Ⅰ相臨床試験、臨床薬理試験等は行わず、免学研究である乳児型 GSDⅡ168 人を対象とし、有効性及び安全性の検討をした、自然経過に関する調査研究：Natural History Study（AGLU-004-00）のデータに基づき既存対照群を設定した 2 つの試験（ピボタル試験：AGLU01602 及び AGLU01702）を計画した。 乳児型 GSDⅡ患者は重篤・緊急性が高いことから、AGLU01602 では生後 6 ヵ月以下の患者を対象とし、有効性、安全性、薬物動態を目的とした無作為化非盲検試験を実施し、AGLU01702 では生後 6 ヵ月から 36 カ月までの患者を対象とし、本剤 20 ㎎/kg隔週投与の有効性及び安全性を評価目的とした非盲検試験を実施した。なお、AGLU01702 試験には日本人が渡英して参加した。これら 2 試験は承認申請の根幹をなすものであり、典型的乳児型及び非典型的乳児型 GSDⅡ患者を対象とし組み入れた。2 つの臨床試験から、未治療の対照群と比較し、生存期間及び人口呼吸補助なしの生存期間の延長、また、症状および身体機能の維持および改善が確認された。 また、少数例ではあるが病気が進行した成人型 GSDⅡ患者にも改善が認められた。 承認申請をするにあたり、2 つの試験の他に海外より、疾患進行期乳児型 GSDⅡ患者を対象とした米国、非盲検継続提供試験（AGLU02203）、Synpac、Pharming 社 rhGAA による療法を既に実施した乳児型 GSDⅡ患者を対象とした、非盲検延長試験（AGLU02003、AGLU1205-02 A4/5）、また、重度の成人型 GSDⅡ患者への本剤の治療を実施するため、欧州で継続提供プログラム：成人型糖原病Ⅱ型を対象に非盲検継続試験（AGLU02503）を開始した。 Synpac 社または Pharming 社 rhGAA による療法を既に実施した患者 1 名を対象とした非盲検延長試験（AGLU02103）、単施設による安全性、薬物動態および有効性を検討する非盲検試験（AGLU02804）を欧州で実施し、他に参考資料として、日本より 5 施設、乳児型 GSDⅡを対象とした、20 ㎎/kg 38～90 週間隔週投与、非盲検継続提供プログラム（AGLU02203-Japan）、日本人成人型 GSDⅡ患者を対象とした非盲検継続提供プログラム（AGLU02603-Japan）を提出した。 なお、海外ではこの他に臨床試験が継続中だった。 糖原病Ⅱ型は極めて稀な疾患で集積が困難なため、国内臨床試験を行わず、FDA 承認申請資料と同一のデーターパッケージを国内申請資料とした。 本剤は国内での検討症例が、継続提供プログラム（AGLU02203-Japan、AGLU02603-Japan）による乳児 5 例、成人 5 例の計 10 例と少なく、評価に限界があったため、承認時の条件に基づき、日本人の使用実態下での長期使用に関する安全性及び有効性を確認する目的で、平成 19 年 6 月 11 日から平成 28 年 6 月 10 日までの期間内に全症を例対象とし、国内 79 施設で特定使用成績調査が実施され、123 例を収集した。	（左記国内申請時に対象とした試験以外の海外に実施された試験について） 当初、米国で、本剤はバイオリアクター容量 160L スケールで治療していた。2012 年 3 月 9 日から 2014 年 12 月 29 日の期間、1 歳以上のポンペ患者に対して、4000L スケールの投与をした場合の有効性と安全性評価を目的とした前向き研究、第Ⅳ相オープン試験（AGLU 09411）が実施された。トータル 114 名の登録患者より 113 名の患者が治療を受け、100 名が 52 週目のエンドポイントを完了した。アメリカでは、初期製造 160L スケールが Myozyme、4000L スケールが Lumizyme の薬剤名で登録されている。 ちなみに、欧州では 2008 年から本剤は 4000L のスケールが製造されており、追加する該当情報はなかった。2012 年 8 月 21 日-2014 年 12 月 1 日に乳児期発症のポンペ病と診断された試験参加時生後 12 カ月以下の患者を対象とした第Ⅲ/Ⅳ相、多施設共同、非無作為化非盲検試験（AGLU07510）が実施された。160L スケール（米国患者）または 4000L スケール（米国以外の患者）に 20 ㎎/kgを静脈内点滴投与した。主な目的は 52 週間後に左心室マス指数 Z スコア（LVMI-Z）のベースラインからの変化の点で 160 L スケール製品に 4000 L スケールで生成されたアルグルコシダーゼアルファの非劣性を実証するため、24 人登録目標の計画で実施し FDA 承認時点までに登録及び治療がされたのは 4 名のみだった。 ポンペ病の分類の中で、遅発性ポンペ病（以下 LOPD）に関しては本剤投与に関して、有効性において制限を受けたため、引き続き、LOPD に関して以下の試験、観察を行い、また、サポート資料およびデータを提出した。 ・医師主導による、ポンペ病の小児および成人（Phase02）における酵素療法の効果及び健康側面からの経済的影響」と、非古典的ポンペ病患者（Phase01）における自然経過、重症度および支持療法の重度の遅延性ポンペ病患者へ本剤投与をした 2 つの観察の追跡調査。また、本剤を投与した遅延性ポンペ病患者の肺機能障害の進行に関する観察研究（AGLU 4107）が 8 名を対象に行われた。 米国ジェンザイム社は、主な試験として、遅延性ポンペ病患者 90 名を対象とし、安全性、有効性及び薬物動態の評価を目的とした、非盲検延長試験多国籍・多施設、プラセボ対照二重盲検試験（AGLU02704）を実施した。また、臨床的特徴を明確化することを目的とした、12 カ月にわたる多国間多施設共同プロスペクティブ観察研究（AGLU02303）を遅延性（成人型）ポンペ病患者 61 名対象に施行し、登録患者の約半数 42 名が AGLU-02704 に参加する前に本試験を完了した。さらに、02704 の延長試験（AGLU03206）を行い、引き続き試験に参加した 81 名を対象に安全性及び有効性の評価が行われた。なお、AGLU02704 試験の重症度分布とは別にフォローアップとして、より重症度の高い遅発性ポンペ患者群での調査（AGLU03105）を行い、2007 年 12 月に最終 CSR を提出した。また、遅発性ポンペ病（以下 LOPD）の薬理的側面を調査するための小規模臨床試験（AGLU07310)を実施し、完了したことを通知した。 2015 年 6 月 29 日、AGLU09411 試験を完了し、報告を行った。 これらの観察試験および他 11 の研究措置報告、システムに集積したデータをサポート資料として提出し、LOPD 患者の延命、運動機能、呼吸状態への本剤の有効性が示され、LOPD 患者への使用への有効性が限られている文章は削除され、変更された。 ★捕捉データ（先行製剤の試験について：） Pharming rhGAA 試験：AGLU1202-01（試験 1202-02、03、03-01、AGLU-003-00 に順次移行）にて 7 例、AGLU1205-01（AGLU01205-02、02-Amendment1 に順次移行）にて 2 例の計 9 例の患者に投与。 その後、Synpac rhGAA を使用し、臨床試験を開始：GAA-CL-001（-002、GAA-CL-008-01 に順次移行）に 3 例、AGLU-001（AGLU009-02 に移行）にて 8 例、AGLU01502 にて 2 例に投与された他、Pharming rhGAA の試験 AGLU-003-00 から移行した試験 AGLU01402 にて 1 例、AGLU01205-02-Amendment1 から移行した-Amendment2、（試験 AGLU01205-02-Amendment3 に移行）にて 2 例の計 16 例の患者に投与。（乳児型 GSDⅡ患者 19 例、成人型 GSDⅡ患者 3 例） ⇒基幹となる 2 つの試験参加者、及び上記 2 社の製剤使用時の患者の 1 部が本剤を用いる別の臨床試験（AGLU02003、02103、02603）に移行した。 さらに臨床試験基準に合致しない患者への本剤提供のため、臨床試験プログラム（AGLU02503、02203、02603）を実施した。	
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ相試験 ●AGLU01702（海外、n＝15）*日本人 1 名が渡英して参加 ●AGLU02003（海外、n＝7、GAA-CL、AGLU008 登録患者延長試験） ●AGLU1205-02 A4/5（海外、n＝1、Synpac 社 rhGAA 治療移行継続試験） ●AGLU02103（海外、n=1、Pharming 社：	（日本の審査報告書記載の治験を除く/または記載はあるが日本国内の申請時に提出対象外とした試験） 第Ⅲ/Ⅳ相試験 ●AGLU07510(海外、n=4) 第Ⅳ相試験 ●AGLU02704（海外、RCT、n＝90） ●AGLU03206（海外、02704 のオープン延長試験、n＝81）	

		AGLU-1202 の 4 つの試験、Synpac 社：AGLU-003 rhGAA 治療参加者継続試験） ●AGLU02804（海外、n=5） 第Ⅱ/Ⅲ相試験 ●AGLU01602（海外、RCT、n＝18） 継続提供プログラム ●AGLU02203（海外:米国、n＝5） ●AGLU02503（海外、n＝3） その他試験 ●AGLU02203-Japan（国内、n=5） ●AGLU02603-Japan（国内、n=5）	●AGLU 09411（海外、n=113） Phase 不明 ●AGLU02303（海外、n=61） ●AGLU04107（海外、n=8） 継続提供プログラム ●AGLU02603（海外、n=10） ●AGLU02203（海外、n＝8） ●Expanded Access（海外：欧州、n=1） ●AGLU02604（海外、n=2） ●AGLU01202（海外：n=2）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=106597 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) FDA, Drug Approval Package https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125141s000_MyozymeTOC.cfm （2020 年 1 月 23 日閲覧）
6) EMA EU / 3/01/018 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu301018 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
7) EMA, EPAR Myozyme https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myozyme （2020 年 1 月 23 日閲覧）
8) PMDA マイオザイム点滴静注用 審査報告書
9) PMDA マイオザイム点滴静注用 再審査報告書
10) サノフィ株式会社 マイオザイム点滴静注用 申請資料概要
11) サノフィ株式会社 マイオザイム点滴静注用 医薬品インタビューフォーム
12) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%96%BE%E6%82%A3/%E7%B3%96%E5%8E%9F%E7%97%85?query=%E7%B3%96%E5%8E%9F%E7%97%85%E2%85%A1%E5%9E%8B （2020 年 1 月 23 日閲覧）
13) 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表 （令和元年 10 月 4 現在）
14) GeneReviews http://grj.umin.jp/grj/gsd2.htm （2020 年 1 月 23 日閲覧）
15) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4712 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
16) Acid Maltase Deficiency Association http://www.amda-pompe.org/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
17) 診断と治療社 ポンペ病診断ガイドライン 2017 http://www.japan-lsd-mhlw.jp/doc/pompe_practice-guideline_2017.pdf （2020 年 1 月 23 日閲覧）
18) NORD, Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/pompe-disease/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
6	○	○	○						○									
7				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
8					○	○	○			○	○	○	○	○			○	○
9																	○	○
10					○	○				○	○	○	○	○			○	○
11				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
12										○	○	○	○					
13							○											
14										○	○	○	○					
15															○			
16															○	○		
17															○			
18									○	○	○	○	○		○	○		

表 5-11　審査報告書調査個票 (18 薬)第 194 号

指定番号	(18 薬)第 194 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	イデュルスルファーゼ	Idursulfase	Idursulfase
c) 指定された適応症	ムコ多糖症Ⅱ型	Long term enzyme replacement therapy for patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome)	mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome)
d) 製造販売承認	2007 年	2006 年	2007 年
e) 製造販売承認された成分名	イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）	idursulfase	Idursulfase
f) 製造販売承認された適応症	ムコ多糖症Ⅱ型	patients with Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II)	the long-term treatment of patients with Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II).
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【エラプレース点滴静注液 6mg】 401,647 円	（AWP Unit Price） 【ELAPRASE Strength：2mg/mL, Package Size：3mL】 1254.33333 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	120～140 人程度（出生児 162,000 人に 1 人程度の発症率）	出生男児 10 万人～17 万人当たり 1 名	EU の人口 10,000 人当たり 0.02 人の罹患率（トータル約 760 名に相当する）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 ムコ多糖症（一般的：モルキオオ症候群）はグルコサミノグリカン（GAG）の異化のために必要とされる特定のライソゾーム酵素の欠乏によって引き起こされる。(*1) ムコ多糖症Ⅱ型（MPSⅡ型）はハンター病と呼ばれる X 連鎖性劣性遺伝性の疾患であり、GAG に属するヘパラン硫酸及びデルマタン硫酸の非還元末端 2-スルホ-イズロン酸の硫酸基を分解するリソソーム酵素であるイズロン酸-2-スルファターゼ（iduronate-2-sulfatase, I2S）が欠損又は酵素活性が低下していることにより、ヘパラン硫酸及びデルマタン硫酸が体内のリソソームに慢性的に蓄積し、細胞腫脹、臓器肥大、細胞死、細胞破壊およびその他臓器能障害が発現する。また、ほぼ全器官及び身体組織に GAG が進行性に蓄積するため、重大な全身性機能不全が生じ、寿命も短縮する。患者の大半が男性であり、まれにヘテロ接合体を保有する女性で症状を認めることがある。(*2) 発症時期 2～4 歳くらいで徴候または症状が発生する。 死亡時期・原因 呼吸不全や心不全などにより 20～30 歳代で死亡するとされている。平均寿命が 60 代までの可能性もあるが、非常にばらつきがある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	有：IDS（染色体：Xq28）		
l) 診断法、予防法	診断法 臨床的特徴：個人差が極めて高い。一般的に精神発達の遅延、舌の肥大、異常顔貌、難聴、歯列異常、拘束性肺疾患、肝脾腫大、心臓弁膜症、関節可動域の制限、骨格変形及び低身長、重度の気道閉塞、肺機能低下、および呼吸時無呼吸、ヘルニア、水頭症、粗造な毛髪などが認められ、ライソゾーム病全般成人期には精神運動発達遅滞、てんかん、歩行障害等の神経症状を呈する。また、 軽症型：幼児期の関節拘縮が初発で知能正常。重症型：進行性の知的・身体障害が認められる。呼吸器症状なども進行する。 尿中代謝物：デルマタン酸、ヘパラン硫酸 画像診断（骨 X 線、頭部 MRI など）：多発性異骨症、嚢胞状の変化、皮質の萎縮、脳室の拡大等を認める。 確定診断：男性発端者におけるムコ多糖症Ⅱ型は、白血球、線維芽細胞、血漿における I2S 活性の欠損／低下を認める。分子遺伝学的検査にて IDS 遺伝子変異の同定を行う。	診断法 臨床症状はかなりのばらつきがある。症状は出生時は現れないが、年齢とともに発達し進行する。一般的に顔貌粗造、関節硬直・拘縮、手根管症候群、肝脾腫、心臓および弁膜症、ならびに進行性難聴を認める。通常、二次的肺機能障害が現れる。重度の患者では、2 歳頃に診断されるが、精神発達は正常である。 診断：尿中 GAG 値が正常レベルの数倍の上昇、血液検査で I2S の欠損が認められる。また、母親が保因者の場合、出生前診断が可能である。	診断法 臨床症状は様々あるが、一般的症状と徴候としては、精神発達の遅さ、舌の拡大、顔の粗い特徴、難聴、異常な歯列、制限性肺疾患、肝脾腫、心臓弁膜症、関節可動域の低下、骨格奇形、重度の低身長。拘束性肺疾患に加えて、GAG の中咽頭および呼吸器の沈着は、巨舌、声門上狭窄、および気管軟化による重度の気道閉塞を引き起こし、肺機能障害および睡眠時無呼吸の原因となる。また、身体的持久力を必要とする活動を実行する能力の喪失と並行して、ハンター症候群患者は、日常生活の単純な活動できえ遂行する能力の多くも失う。疾患の後期では、GAG の蓄積が続くと臓器不全が進行し、寿命が著しく短くなり、場合によっては、中枢神経系の組織に GAG が蓄積すると、 重度の精神遅滞と進行性の神経衰弱。水頭症の伝達と頭蓋内圧の上昇により悪化する。
m) 従来の治療法	主に対症療法により症状の改善に焦点が置かれている。造血幹細胞移植（HSCT）や一部に骨髄移植が試みられているが 根治的治療は確立されていない	対症療法による症状の緩和が主であり、少数の患者には骨髄移植が行われているがリスクが伴い有効性が限られている。 根治的治療は確立されていない	主に対症療法に焦点をあてており、例えば、睡眠時無呼吸の治療として CPAP、造血幹細胞移植（HSCT）が提案されているが長期的な結果は限られている。少数には骨髄移植が行われるがリスクが高く、根治的治療は確立されていない。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	酵素補充療法製剤として、欠損している I2S を補充し、リソソーム内に蓄積した GAG を分解する		
	通常、イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え）として、1 回体重 1 kg あたり 0.5mg を週 1 回点滴静脈内投与する。	毎週 1 回、体重 1 kg あたり 0.5 mg を点滴静注する。	イデュルスルファーゼは、毎週 3 時間以上かけて 0.5 mg/kg を静脈内に投与する。Infusion-related reaction が起こらない場合は、徐々に 1 時間に短縮してもよい
o) 専門病院、専門医師	衛藤 義勝 東京慈恵会医科大学 名誉教授 （ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究 衛藤班 研究代表者）	Deborah Marsden, MD Metabolism Program, Boston Children's ospital （NORD Rare Disease Database 執筆者）	Maurizio Scarpa, MD, PhD Center for Rare Disease, Udine University Hospital（Italy （NORD Rare Disease Database 執筆者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	日本ムコ多糖症患者家族の会 http://www.mps-japan.org/	National MPS Society https://mpssociety.org/	MPS Society https://www.mpssociety.org.uk/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	MPSⅡ型は海外、日本ともに患者数が非常に少なく、生命を脅かす疾患であるため、安全性及び有効性を評価するにあたり、本剤は 5 歳以上の MPSⅡ患者 12 名を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相、プラセボ対照無作為二重盲検群間比較試験（TKT008）及び	transkaryotic therapies Inc.（TKT）社はリスクマネジメント計画書のために、2 つの治験の継続試験（TKT018、TKT024EXT）に加えて、以下市販後調査を提案した。 ▪Hunter Outcome Survey（HOS） ：この製造販売後臨床試験は、全例調査を	2007 年から 2011 年、5 歳以下（16 ヶ月から 7.5 歳まで）の MPSⅡ型男子患者 27 名を対象に本剤 0.5mg/kgを週 1 回投与し、子供の場合の安全性（免疫原性）を評価するため、非盲検で第Ⅳ相試験（HGT-ELA-038）を実施した。

		008 以後の非盲検継続投与試験（TKT018）、並びに有効性・安全性および薬物動態の検討をするため、MPSⅡ患者 96 名を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相、プラセボ対照無作為化二重盲検平行試験 **(TKT024)** 及び最終評価を終了した TKT024 参加者 94 例を対象とし、長期使用の安全性及び有効性を評価するため、継続投与試験（TKT024EXT）を実施した。 尚、日本人患者は TKT024 試験に 4 例、その後の TKT024EXT 試験 19～23 週間投与に引続き参加した。上記 4 件の試験を臨床プログラムとして、用量、投与方法及び投与時間を評価、また、TKT024 試験に渡米参加した日本人 4 名及び他 2 名を含む 6 名が参加した倫理的観点から行われた治験外提供の Named Patient Use 試験（TKT031NPU）までのデータ及び、本邦における医師主導による治療研究：Japan Elaprase Treatment(JET)の成人男性 7 例を対象とした研究データを中間報告で、参考資料として、提出した。 承認後、平成 19 年 10 月～平成 27 年 10 月、長期使用における安全性及び有効性の確認のため、130 施設で 172 名対象に特定使用成績調査を施行した。 また、海外で実施しているムコ多糖症Ⅱ患者の国際共同長期観察調査（Hunter Outcome Survey：HOS）の最新状況について、平成 29 年 1 月までの成績を含む年報を安全性定期報告で提出した。 本剤は、2006 年 7 月 24 日に米国で承認されたのを始め、2007 年 1 月欧州で承認されている。2009 年 1 月時点で EU27 カ国及び米国、スイス、カナダ、アイスランド、ノルウェー、リヒテンシュタインを含む 42 カ国で承認されている。	通して、MPSⅡ患者の自然経過に関する理解を深め、本剤による酵素補充療法の安全性及び有効性を観察することで、ハンター病のガイドラインの発展を目的とする。 ・immunogenicity sub-study（免疫原性試験） ：この調査は少なくとも 3 年の期間で 100 名以上の患者データを収集する。 ・Specific Sub-Population Studies（特定のサブ集団研究）： 子供を対象をする。	
r) 審査報告書記載の治験		第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●TKT008（海外、RCT、n=12） ●TKT018 試験（海外、008 継続試験、n=12) 第Ⅱ/Ⅲ試験 ●TKT024（海外、RCT、n=96） ●TKT024EXT（海外、024 継続試験、n=94） その他臨床試験 ●TKT031NPU（TKT024 参加日本人 4 名の安全性中間報告書） ●Japan Elaprase Treatment 酵素補充療法：ムコ多糖症Ⅱ型研究班による治療研究（国内、申請時 n=7）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	第Ⅳ相試験 ●HGT-ELA-038（海外、n=28）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=147301（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA エラプレース 審査報告書
6) サノフィ株式会社 エラプレース 医薬品インタビューフォーム
7) サノフィ株式会社 エラプレース 添付文書
8) サノフィ株式会社 エラプレース点滴静注液 6mg（イデュルスルファーゼ（遺伝子組換え））に関する資料 （申請資料）
9) MSD マニュアル プロフェッショナル版 https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%82%BD%E3%82%BE%E3%83%BC%E3%83%A0%E7%97%85%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81 （2020 年 1 月 27 日閲覧）
10) NORD, Rare Disease Information, https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidosis-type-ii-2/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
11) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4061 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
12) Orphanet https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup.php?lng=EN （2020 年 1 月 24 日閲覧）
13) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu301078 （2020 年 1 月 27 日閲覧）
14) ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00607386 （2020 年 1 月 27 日閲覧）
15) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/ （2020 年 2 月 11 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5				○	○	○	○			○	○	○	○	○			○	○
6				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
7				○	○	○								○				
8				○						○	○	○	○	○			○	○
9											○	○	○					
10									○	○	○	○	○		○	○		
11															○			
12																○		
13									○									
14																		○
15															○			

表 5-12　審査報告書調査個票 (19 薬)第 201 号

指定番号	(19 薬)第 201 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在は指定取消）
b) 指定された医薬品名	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	GALSULFASE	Galsulfase
c) 指定された適応症	ムコ多糖症 VI 型	Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI; Maroteaux-Lamy syndrome)	mucopolysaccharidosis VI (MPS VI or Maroteaux-Lamy syndrome).
d) 製造販売承認	2008 年	2005 年	2006 年
e) 製造販売承認された成分名	ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）	GALSULFASE	Galsulfase
f) 製造販売承認された適応症	ムコ多糖症 VI 型	MucopolysaccharidosisⅥ(MPS Ⅵ) NAGLAZYME has been shown to improve walking and stair-climbing capacity.	Long-term enzyme replacement therapy in patients with a confirmed diagnosis of MucopolysaccharidosisⅥ(MPS Ⅵ; N-acetylgalactosamine4-sulfatase deficiency;Maroteaux-Lamy syndrome)
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ナグラザイム点滴静注液 5mg】 268,986 円	（AWP Unit Price） 【NAGLAZYME Strength：1 mg/ml, Package Size：5mL】	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	4 人程度 （約 30 万人当たり 1 人）	推定、世界中で 1100 症例の患者が認められ、米国で 50～300 症例と考えられる。（*臨床試験に参加した患者 56 名は、MPSVI 患者の世界人口の約 5%を占める可能性がある。）	指定の時点、EU 内では推定 0.0088~0.024/10,000 人が発症すると考えられる。これは合計約 330~900 人に相当る。（先進国で 1,100 人未満の患者数と推定）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 ムコ多糖症（一般的：モルキオ症候群）はグルコサミノグリカン（GAG）の異化のために必要とされる特定のライソゾーム酵素の欠乏によって引き起こされる。(*1) ムコ多糖症 VI 型（MPSVI）はマロトー・ラミー症候群とも呼ばれる常染色体劣性遺伝病の 1 つであり、GAG の硫酸多糖成分（デルマタン硫酸）の加水分解酵素である N-アセチルガラクトサミン-4-スルファターゼ（別名アリルスルファターゼ B）の欠損又は酵素活性低下により、デルマタン硫酸が細胞内のライソゾームに蓄積し発症する。複数の臓器や組織に進行性の障害が発現する。病型分類として、急速進行する重症型（MPS VI A 型）と緩徐進行する軽症型（MPS VI B 型）がある。 発症時期 ハーラー症候群に類似することがあるが、0 歳で疾患の顕著な症状を示す患者から数十年かけて進行する緩徐進行型の患者まで多様である。 死亡時期・原因 MPS VI A 型では 10 代に死に至ることが多い。疾患進行が緩やかな患者で 40 代まで生存することがあるが、末期に著しい機能喪失を特徴とし、最終的には感染症や手術合併症、心肺不全により命を落とすことになる。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	ARSB（染色体：5q11-q13）		
l) 診断法、予防法	診断法 臨床的特徴： ハーラー型と同様であるが、知的障害は認められない。 A 型：乳幼児期より成長障害、特徴的顔貌粗造、骨変形、関節拘縮、視力・聴力障害、手根管症候群や脊髄圧迫、呼吸器機能及び心機能異常を呈し、急激に進行を認める B 型：思春期や青年期以降に視力・聴力障害、手根管症候群や脊髄圧迫、呼吸器・心機能異常等症状の緩やかな進行を認める。特徴的顔貌及び骨変形は呈さないが、極めて軽度。 検査： 全身骨 X 線で多発性異骨症（dysostosis multiplex）が認められる。頭部 MRI で「cribriform（ふるい状）」、「honeycomb—like（蜂の巣様）」と呼ばれる血管周囲腔拡大による陰影像。 尿中ムコ多糖かウロン酸濃度を調べ、いずれかの値に上昇を認めた場合、尿中ムコ多糖の分画を電気泳動で調べ、DS（デルマタン硫酸）のみ異常排泄（増加）を認めた場合は、MPSVI 型が最も疑がわれる。 確定診断： 白血球，あるいは培養線維芽細胞のアリルスルファターゼ B 活性の著しい低下を診断することで確定を行う。	診断法 臨床的特徴： MPSVI の典型として、生後約 6～24ヶ月の間に診断が行われる。身体的症状は成長遅滞、顔貌粗造、骨格及び関節の変形、上気道閉塞、心臓弁疾患、交通性水頭症を認めるが、精神発達は正常である。軽症型は、低身長、角膜混濁、股関節の骨壊死、大動脈狭窄が見られる場合がある。尿中グルコサミノグリカン（GAG）の数値が通常の数倍に上昇していることを認める。	診断法 臨床的特徴： 通常 1～5 歳くらいの間に診断される。身体的に短身、大きな頭部で動き回ることが困難な特徴をもつ。文献では、0 歳で顕著な症状を発症したケースと、何十年もかけてゆっくりと進行したケースを確認している。 最も急速に進行する病態の場合は、成長の遅滞、骨格変形、顔貌粗造、上気道閉塞、再発性呼吸感染症および耳感染、関節異常などの症状を認める。MPSVI は認知機能障害との関連は認められない。 検査： 尿中 GAG の測定 遺伝子同定検査 確定診断： アリルスルファターゼ B（ASB）の確認
m) 従来の治療法	個々の症状緩和のための対症療法と、根治的治療として骨髄移植術（BMT）が行われているが効果不十分なことが多く、また、リスクが高く限定的である。酵素補充療法（RET）があるが、国内において MPSVI に対して未承認のため、完全な根治治療は確立されていない。	主に症状を緩和するための対症療法と少数の患者には骨髄移植を行う。 根治治療は確立されていない。	多くの患者は BMT を有効としているが、適切なドナー不足や移植関連死亡率、生着した患者の 50%の移植片対宿主病発症など、リスクが高い。最近では、MPSVI や MPS Ⅰ患者の臍帯血移植による成功が報告されている。BMT 治療がない場合、対症療法のみ行う。十分な効果がある根治治療は確立されていない。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	酵素補充療法製剤として、GAG の硫酸多糖成分であるデルマタン硫酸を分解する。 通常、ガルスルファーゼ（遺伝子組換えとして、1 回体重 1kg あたり 1mg を週 1 回、点滴静注する。	NAGLAZYME の推奨用量・用法は、体重あたり 1mg/kg の週 1 回、点滴静注である。抗ヒスタミン剤単独、もしくは解熱剤を使用した前投与は Naglazyme 投与の 30～60 分前に行うのが望ましい。 本剤は総量を 4 時間以上かけて投与するこ	ムコ多糖症 VI 型患者又は遺伝性代謝疾患患者を管理した経験がある医師が Naglazyme 投与を監督すること。Naglazyme 投与は救急医療用の蘇生器具が利用可能な適切な医療施設で実施すること。

			と。Naglazyme は生理食塩液に溶解して最終容量が 250mL となるよう調整し、輸液ポンプを用いて静脈内投与する。開始後 1 時間の初期投与速度は6mL/hとする。投与に対する忍容性が良好であれば、その後 3 時間の速度を 80mL/hに上げることが可能である。Infusion reacton が発現した場合、投与時間は最高 20 時間まで延長可能である体重 20kg 以下で体液量過負荷になる恐れのある患者の場合、担当医は Naglazyme を 100mL に希釈することを考慮する。この場合、投与速度（mL/分）を減少させ、総投与時間を 4 時間以上とすること。 Naglazyme は 1 バイアルにつき galsugase5mg（たん白質含量として表示）を含有する溶液 5mL が入っている。各バイアルは単回使用であり、バイアルを 2 回以上使用してはならない。投与用濃溶液は必ず生理食塩液を用いて無菌的に希釈すること。Naglazyme の調整に当たっては PVC 製溶液を使用し、たん白結合性の低いインライン型フィルター（0.2μm）を取り付けた PVC 製輸液セットを用いて投与する。希釈した Naglazyme とガラス容器の適合性に関する情報はない。	Galsufase の推奨用法・用量では体重あたり 1mg/kg を週 1 回、4 時間かけて点滴静注する。総液量の約 2.5%が最初の 1 時間に投与され、残り約 97.5%がその後の 3 時間に注入されるよう初期注入速度を調整する。
	o) 専門病院、専門医師	衛藤 義勝 東京慈恵会医科大学 名誉教授 （ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究 衛藤班 研究代表者）	Deborah Marsden, MD Metabolism Program, Boston Children's ospital （NORD Rare Disease Database 執筆者）	Lampe C Department of Child Neurology, Justus-Liebig University, Gießen, Germany. （参考資料 20 の著者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	日本ムコ多糖症患者家族の会 http://www.mps-japan.org/	National MPS Society https://mpssociety.org/	MPS Society https://www.mpssociety.org.uk/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	MPSVI 型は国内の患者数が少ないため、本剤の有効性は、海外での 5 本の臨床試験（第 1/2 相試験、第 2 相試験、第 3 相二重盲検試験、第 3 相継続試験及び姉妹試験）において確認された。臨床薬物動態は、臨床試験 4 試験（ASB-00-01-PK、ASB-01-04-PK、ASB-03-05-PK、ASB-XO-001 試験）において健康成人ではなく、 MPSVI 患者投与対象にて検討された。2000 年 9 月から、評価資料として、5 歳以上の MPSVI 患者 7 名を対象とし、2 用量の週 1 回点滴静注で 24 週間使用し、本剤の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的として、海外第Ⅰ/Ⅱ相無作為化二重盲検群間比較試験（ASB-00-01）を実施した。6 番目の患者が 24 週間投与完了した後、盲検を解除し、中間解析を実施し、それ以降の試験期間は、低用量から高用量（1.0mg/kg）に移行した。144 週間の投与完了時には GAG 濃度の大幅な低下が全患者で確認できた。製造販売承認を受けるまで、患者は治験治療を継続し、5 名が第 145 週から試験終了 260 週まで引続き長期使用した場合の評価検討のため、第Ⅰ/Ⅱ相継続試験を実施し、良好な忍容性を示し、その後、市販製剤へと移行した。 2002 年 10 例の MPSVI 患者群における、本剤 1.0mg/kg 使用で、214 週間の有効性、安全性及び薬物動態評価を目的とし、さらに第Ⅰ/Ⅱ相試験時より対象患者集団を均一化させ、持久力・可動性測定を追加した海外第Ⅱ相試験（ASB-01-04）を実施した。なお、ASB-00-01 継続試験と ASB-01-04 試験のデータより長期使用した後の治験・市販品の薬物動態及び薬力学的同等性を立証することを目的とした第Ⅲ相非盲検クロスオーバー試験（ASB-XO-001）を実施した。2003 年 7 月から 7 歳以上の MPSVI 患者 39 名を対象に、24 週間本剤投与の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的として、海外第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験（ASB-03-05）を実施し、投与中止した 1 名を除く、38 名が試験終了後、全参加者 38 名に本剤を使用した長期使用した場合の有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相非盲検継続試験（ASB-03-06）を実施した。また、特殊試験として、ASB-03-05 試験を実施する際の有効性評価等の標準的データを得るため、7 ヵ国、MPSVI121 名患者のデータ収集を目的に調査試験（ASB-00-02）とオーストラリアで生後 2 か月から投与している乳児患者と 3 年 7 ヵ月から投与している姉で安全性プロファイルを目的として医師主導試験（姉妹試験）が実施され、本剤の有効性	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		が示唆された。 海外長期投与 2 試験（ASB-00-01、ASB-03-06）、その他の海外 3 試験（ASB-01-04、ASB-03-05、ASB-00-02）が、参考資料として国内臨床研究の中間報告に提出された。日本人投与が極めて限られていたことから、承認時の条件に則り、製造販売後に特定使用成績調査によって全例調査を実施した。平成 20 年 3 月から 29 年 3 月の長期使用および、平成 29 年 4 月から平成 30 年 9 月までの継続調査を実施し、8 施設から 7 症例を収集し、再審査報告書として提出した。 本剤は 2005 年 5 月 31 日 MPSVI 治療薬として米国で承認された。EU25 ヶ国、アイスランド及びノルウェーで MPSVI と確定診断された患者に対する長期酵素補充療法として 2006 年 1 月 24 日承認され、オーストラリアで 2007 年 2 月 16 日、クロアチアで 2007 年 6 月 12 日に MPSVI 患者に対して承認された。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●ASB-00-01（海外、RCT、n=7） 第Ⅰ/Ⅱ相継続試験 ●ASB-00-01（海外、n=5） 第Ⅱ相試験 ●ASB-01-04（海外、n=10） 第Ⅲ相試験 ●ASB-03-05（海外、RCT、n=39） ●ASB-XO-001（海外、n=14） 第Ⅲ相継続試験 ●ASB-03-06（海外、03-05 継続試験、n=38） その他試験（特殊試験）： 調査試験 ●ASB-00-02（海外、n=121） ●姉弟試験（医師主導試験）（海外、n=2）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 （2020 年 1 月 29 日閲覧）
2) FDA,（Search Orphan Drug Designations and Approvals） https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm（2020 年 1 月 30 日閲覧）
3) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu301025 （2020 年 2 月 3 日閲覧）
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 29 日閲覧）
5) 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在） http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0003.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
6) PMDA ナグラザイム点滴静注液 5mg 審査報告書
7) アンジェス MG 株式会社 ナグラザイム点滴静注液 5mg 申請資料概要
8) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%83%A9%E3%82%A4%E3%82%BD%E3%82%BE%E3%83%BC%E3%83%A0%E7%97%85%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81?query=%E3%83%A0%E3%82%B3%E5%A4%9A%E7%B3%96%E7%97%87%E2%85%A5%E5%9E%8B#v25254235_ja （2020 年 1 月 30 日閲覧）
9) 診断の手引きに準拠したムコ多糖症診療のマニュアル（2016 年 3 月 30 日発行、非売品） http://www.japan-lsd-mhlw.jp/doc/manual_mucopolysaccharidosis.pdf （2020 年 1 月 29 日閲覧）
10) BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 ナグラザイム点滴静注液 5mg 添付文書 2019 年 3 月改訂（第 7 版 継承に伴う改訂）
11) PMDA ナグラザイム点滴静注液 5mg 再審査報告書
12) 欧州 Orphan report series(Oct. 2019)：list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf （2020 年 1 月 30 日閲覧）
13) FDA https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/ui/spl-summaries/criteria/60813 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
14) FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/125117s000_NaglazyneTOC.cfm （2020 年 1 月 31 日閲覧）
15) orphanet https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?lng=EN&type_list=SupportGroups_Search_Simple&data_id=20356&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-6--rapidly-progressing&title=Mucopolysaccharidosis%20type%206,%20rapidly%20progressing&search=SupportGroup_Search_Simple&ChdId=20356&SupportGroup_SupportGroup_Search_diseaseGroup=mucopolysaccharidosis&SupportGroup_SupportGroup_Search_diseaseType=Pat&SupportGroup_SupportGroup_Search_country=NN （2020 年 2 月 4 日閲覧）
16) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/ （2020 年 2 月 11 日閲覧）
17) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4061 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
18) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 19 年 5 月 28 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/txt/s0528-3.txt （2020 年 2 月 11 日閲覧）
19) Lampe C, et al. Mol Genet Metab. 2019 Aug;127(4):355-360. Enzyme replacement therapy initiated in adulthood: Findings from the mucopolysaccharidosis VI Clinical Surveillance Program.

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○		○				○				○					
4								○										
5							○											
6							○		○	○		○						

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
7	○			○	○	○				○		○	○	○			○	○
8										○	○	○			○			
9									○	○		○			○			
10														○				
11																	○	○
12	○																	
13	○	○			○	○								○				
14	○					○			○			○		○			○	
15															○	○		
16																○		
17																○		
18									○									
19															○			

表 5-13　審査報告書調査個票 (19 薬)第 202 号

指定番号	(19 薬)第 202 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	塩酸サプロプテリン	sapropterin	Sapropterin
c) 指定された適応症	テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下	Indicated to reduce blood phenylalanine (Phe) levels in patients with hyperphenylalaninemia (HPA) due to tetrahydrobiopterin- (BH4-) responsive Phenylketonuria (PKU). Kuvan is to be used in conjunction with a Phe-restricted diet.	hyperphenylalaninaemia (HPA) in adults and paediatric patients of all ages with phenylketonuria (PKU) who have been shown to be responsive to such treatment
d) 製造販売承認	2008 年	2007 年	2008 年
e) 製造販売承認された成分名	サプロプテリン塩酸塩	SAPROPTERIN DIHYDROCHLORIDE	Sapropterin dihydrochloride
f) 製造販売承認された適応症	テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下	Reduction of phenylalanine (Phe) levels in patients with hyperphenylalaninemia (HPA) due to tetrahydrobiopterin- (BH4) responsive Phenylketonuria (PKU).	hyperphenylalaninaemia (HPA) in adults and paediatric patients of all ages with phenylketonuria (PKU) who have been shown to be responsive to such treatment
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ビオプテン顆粒 2.5%　0.4g】 3736.1 円 【ビオプテン顆粒 10%　1g】 37360.5 円	（AWP Unit Price） 【KUVAN Strength：100mg, Package Size：1ea】 【KUVAN Strength：100mg, Package Size：30s ea】 【KUVAN Strength：100mg, Package Size：120s ea】 48.36 ドル 【KUVAN Strength：500mg, Package Size：1ea】 【KUVAN Strength：500mg, Package Size：30s ea】 241.8 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	100～140 人程度	幼児約 1/15,000 人の罹患率	約 1.7/10,000 人の罹患率（EU）で（合計約 64,000 人に相当する）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 天然型テトラヒドロビオプテリン（BH_4）は神経伝達物質であるカテコールアミン、セロトニン（5-HT）生合成に関与する酵素であるフェニルアラニン水酸化酵素（PAH）及びチロシン水酸化酵素並びにトリプトファン水酸化酵素の補酵素として働いている。高フェニルアラニン血症：HPA（高 Phe 血症、フェニルケトン尿症（PKU）と疾患概念として同義）として診断される先天代謝異常疾患は、これら水酸化酵素のうち、PAH が欠損することにより精神遅滞などを発症する疾患と、BH_4 自身の生合成に必要な DHPR（ジヒドロプテリジン還元酵素）、DHBS（ジヒドロビオプテリン合成酵素、PTPS）、GTP シクロヒドロラーゼ I の酵素の先天的欠損により精神遅滞などを発症する疾患：異型高 Phe 血症（BH_4 欠乏症）が知られている。 1996 年頃から BH_4 欠乏症ではないが、大量の BH_4 投与に反応し、血中フェニルアラニン値が緩やかに低下する症例の存在が知られるようになり、1999 年、体液中プテリジン分析、赤血球中 DHPR 活性の測定により BH_4 欠乏症とは考え難いが、BH_4 投与により血中 Phe 値が正常化する症例が報告され、その症例において、PAH 遺伝子変異による酵素活性の低下が原因であることが示されたことから、本邦の Kure らにより、「BH_4 反応性高 Phe 血症（若しくは、BH_4 反応性 PAH 欠損症）」として J.Pediat に報告された。BH_4 反応性高 Phe 血症は PAH 欠損（PKU）が発症原因である。古典的 PKU が PAH 対立遺伝子の両方に重症度の遺伝子変異を持つのに対し、BH_4 反応性高 Phe 血症は PAH 対立遺伝子の少なくとも片方に軽症型の遺伝子変異をもち発症する。遺伝学的に欧米諸国に患児が多く、米国の PAH 欠損症の発現頻度は日本と比較して約 10 倍高いとされ、欧米諸国の患者総数は 5 万人と推定されている。 発症時期 新生児の生後 4-5 日目にマス・スクリーニングによって確認される。スクリーニングで発見されず、無治療の場合、生後数ヶ月から 2 歳頃までの乳児期に脳の発達障害をきたす。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	PAH（染色体：12q24.1）*BIOPKKU database によると R241C,P407S、Y414C など 75 種の PAH 遺伝子変異が報告されている）		
l) 診断法、予防法	診断法 症状：小頭症、てんかん、重度の精神発達遅滞、知的障害、行動上の問題などの徴候の他に特有の尿臭（ネズミ尿臭、カビ臭）、赤色・白色湿疹が見られることもある。 検査：新生児マス・スクリーニング アミノ酸分析（HPLC 法）で血中フェニルアラニン値の測定。2mg/dL（120μmol/L）以上（基準値：0.7-1.8mg/dL） プテリジン分析：BH_4 欠乏症か分類判断 BH 負荷試験：BH_4 反応性高 Phe 血症は前値より 20%以上低下。 遺伝子解析：PAH 遺伝子などの責任遺伝子において 2 アレルに病因となる変異同定 予防法：小学校入学までは原則 4 週ごとに血中 Phe 値を測定するとともに身体測定を行う。3 ヶ月ごとに血液一般・生化学検査を行う。	診断法 症状・徴候：血中フェニルアラニンの上昇は PKU の症状を引き起こし、精神発達遅滞、精神障害、知的障害、行動上の問題などの症状が確認される。 もし、PKU の妊婦が食事療法を行っていない場合、新生児は先天性心疾患、未熟児、小頭症などを罹患している可能性がある。 検査： 新生児スクリーニング 血中フェニルアラニン濃度の測定 予防法： 早い段階で食事療法を行い生涯にわたり、代謝制限を行う。	診断法 症状・徴候：未治療だと慢性的に衰弱していき、知的障害、小頭症、運動障害、発疹、発達障害、異常行動などの症状を引き起こす。 検査： 新生児スクリーニングプログラム 血中フェニルアラニン濃度の測定
m) 従来の治療法	基本的にフェニルアラニンを除去した食事療法（新生児には治療用特殊ミルク）のみが唯一の治療法であり、本剤申請時点での国内での治療薬はない。	低フェニルアラニン医療食品を摂取する。 申請時点で治療薬は確立されていない。	フェニルアラニン摂取を減らすことを目的とした生涯にわたる厳格な食事タンパク質制限をした食事療法のみ。 申請時点で治療薬は確立されていない。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	天然型のテトラヒドロビオプテリンとして投与され、フェニルアラニン代謝を回復することにより、血清フェニルアラニン値を低下させる		
	通常、サプロプテリン塩酸塩として 1 日 10mg/kg（ 1～3 回に分割経口投与）から投与を開始し、臨床症状等の観察を行いながら、年齢に相応した血清フェニルアラニ	Kuvan の推奨開始用量は 1 日 1 回、10mg/kg である。治療反応は推進用量を最大 1 ヵ月まで投与後の血中 Phe 値で判断する。血中 Phe は定期的に最長 1 ヵ月間測	PKU の成人および小児患者における Kuvan の開始用量は、1 日 1 回 10 mg / kg である。用量は適切な血中 Phe 値を維持するために、医師によって、通常、1 日あたり 5

		ン値の目標値に維持される用量をもって、有効維持量とする。	定を行わなければならない。1 日、10mg/kg のベースラインで血中 Phe が減少しない場合、用量を 1 日、20mg/kg まで増量することが可能である。1 日 20mg/kg で投与して 1ヵ月後の血中 Phe が減少しない場合は治療無反応なため、投与を中止する。1 日の投与量は 1 回に 5~20mg/kg の範囲で調整を行う。	～20mg/kg の間で調整される。 Kuvan を食事と一緒に 1 日 1 回服用し、吸収を高めるために、毎日同じ時間、できれば朝に服用する。
	o) 専門病院、専門医師	中村　公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座　教授 （先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究班　研究代表者）	Paldeep S. Atwal, MD, FACMG, FRCP(UK), FRCP(Glasg), Clinical & Biochemical Geneticist, Director. The Atwal Clinic （NORD Rare Disease Database 執筆者）	M. J. van Wegberg Division of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen, PO BOX 30.001, 9700 RB, Groningen, The Netherlands （参考資料 23 の筆者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	PKU（フェニルケトン尿症）治療ネット https://www.pku-dsc.info/	National PKU Alliance https://www.npkua.org/	E.S.PKU https://www.espku.org/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	1980 年に厚生省新薬開発研究の研究課題の中で、先天代謝異常であるBH_4欠乏症に基づく異型高 Phe 血症に対するBH_4による治療研究が取り上げられ、サントリ株式会社（現：アスビオファーマ株式会社）が の塩酸サプロプテリンの化合成法を確立し顆粒剤として製剤化した。異型高 Phe 血症に対する臨床試験を全国 10 施設、16 名を対象に実施し、1992 年 3 月 27 日、異型高 Phe 血症を適応症とした承認がされた。その後 15 年余にわたり臨床現場に供し、10 年間の再審査期間（全例調査）を経て、長期使用においても安全性・有効性に問題のないことを示した。本対象疾患である BH_4 反応性高 Phe 血症の症例がその後報告され、本邦において、本疾患を的確に診断し、安全に治療する指針を策定することを目的として、特殊ミルク共同安全開発事業の安全開発委員会が組織した「BH_4 反応性高 Phe 血症」に関する治療基準設定専門委員会が設置され、国内当該患者を対象とした公的な臨床研究報告（松原洋一他、特殊ミルク情報 38：44-59，2002）が行われた。負荷試験検討は 12 例の患児で行われ、長期投与試験は 9 例を対象に実施した。 これにより、BH_4 の有効性及び安全性が示され、患児の良好な発育が確認され、治療基準が提示された。本申請当初、適外使用に係る効能又は効果等が医学医薬上公知であると判断し、公的臨床研究成績と異型高 Phe 血症に対する効能で承認を取得した際に添付した、一般薬理試験、薬物動態試験、毒性試験の要約をもって「適用外使用に係る医療用医薬品の取り扱い」に基づき申請を行ったが、その時点で海外が未承認であり、当該通知には該当せず、また、安全性等の評価に十分な臨床試験が提示されていないとの判断に基づき、 BH_4 反応性高 Phe 血症を対象とした、欧米、カナダ 27 施設において実施した、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（PKU-003）を評価資料として、その他に、この PKU-003 試験の登録候補とするため、8 歳以上の PKU 患者を対象として適格性を検討実施した海外第Ⅱ相非盲検試験（PKU-001）、また、003 試験に継続して長期投与時の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相非盲検拡張期用量増減試験（PKU-004）及び Phe 摂取量の増加検討を行った海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（PKU-006）の成績を追加し、国内の臨床研究報告と共に参考資料として提出した。本申請に対し、国内の患者数が極めて少ないため、承認時の条件に則り、平成 20 年 7 月～平成 30 年 3 月の期間で 51 施設にて全例調査を実施した。87 例を収集し長期使用した場合の本剤の安全性と有効性に関する評価を行い、海外の 3 件の研究・措置報告と共に 2019 年、再審査報告書を提出した。 海外においては、本邦の治療基準設定専門委員会による臨床報告を経て、日本の異型高 Phe 血症に対する効能承認を得た際の資料を利用し、BM 社が FDA に申請を行い、米国を中心にカナダ、英国、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、アイルランド欧州において臨床試験（上記 003 試験）を実	2013 年 Kuvan は現在承認されている溶解錠剤の他に風味等を改良した粉末剤型が開発された。 BM 社は PKU-004、006 試験に参加した 40～50 歳 111 名の PKU 患者が試験終了後、本剤の長期投与の安全性を評価するため引続き、上記試験に登録していた PKU 患者 55 名を対象に、多施設、多国籍、非盲検の 3 年延長試験として第Ⅲ相b試験（PKU-008）を実施した。試験は 2009 年 9 月 30 日に完了し、2010 年 3 月 30 日に最終報告を行った。 2009 年、スクリーニング時の年齢が 0～6 歳の PKU の幼児（推定登録 230 名）を対象に神経認知機能を維持する上での Kuvan 長期投与（6 ヵ月治療）による有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相b試験（PKU-015）実施した。	Kuvan は 1992 年に日本で承認された顆粒製剤（Biopten®）を発展させ、溶解錠剤として経口投与することを目的とした即時放出固体剤形として開発された。 欧州委員会規則（EC）No 1234/2008 の第 16 条に従って 2011 年、Merck Serono Europe Limited は 0 歳から 4 歳までの 56 名の被験者を対象とした、多施設、非盲検、無作為化、対照試験の第Ⅲ相 b 試験（EMR700773-003）実施し、また、BM 社による PKU-004、015 試験からのプールされたデータを使用して、薬物動態の評価を行った。また、裏付けとなる PKU-015 試験のデータを支持研究として、EMR700773-003 のデータをメインに、有効性及び安全性の評価を行った。主な目的は 4 歳未満の乳児よび PKU 小児での食事療法単独と比較して、食事性 Phe 耐性の増加における本剤治療と制限食事療法の 26 週間後の有効性及び安全性を評価し、Phe 食事制限食に本剤を追加することで Phe 耐性が大幅に改善することを確認した。これらの結果をもって、4 歳未満の幼児への適応拡大のために変更申請を行った。さらに、市販後の安全性データベースより 0～48 ヵ月の小児全例の事例を評価し、4 歳未満に実施された文献研究の安全性データも提出された。

		施した。2007 年 5 月には本邦臨床試験及び、欧米での試験成績をまとめて提出し、2007 年 12 月 13 日に米国で承認された。また、欧州においても同試験結果をまとめて、Merck Serono S.A 社から EMEA に市販承認申請が行われた。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ相試験 ●PKU-001（海外、n=490） 第Ⅲ相試験 ●PKU-003（海外、RCT、n=89） ●PKU-004（海外、n=80、PKU-003 長期投与（拡張期用量増減）試験） ●PKU-006 part1（海外、n=90　PKU 患者対象） ●PKU-006　part2（海外、RCT、n=46） その他：国内公的臨床研究 ●診断目的の試験（国内、n=12） ●治療目的の試験（国内、n=9、長期投与試験：3 ヵ月～56 ヵ月）	（日本の審査報告書記載の治験を除く） 第Ⅲ相b試験 ●PKU-008（海外、n=55、004、006 試験終了後の PKU 登録患者） ●PKU-015（海外、n=230）	（日本の審査報告書記載の治験を除く） 第Ⅲ相b試験 ●EMR700773-003（海外、RCT、n=56）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表　（2020 年 2 月 4 日閲覧）
2) FDA Search Orphan Drug Designations and Approvals　https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=181503（2020 年 2 月 5 日閲覧）
3) EMA EU/3/04/199　https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu304199　（2020 年 2 月 7 日閲覧）
4) 薬価サーチ http://www.okusuri110.jp/pc/yaka/yaka_top_search.html　（2020 年 2 月 4 日閲覧）
5) PMDA 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
6) PMDA　ビオプテン顆粒 2.5%　審査報告書
7) 第一三共株式会社　塩酸サプロプテリン（ビオプテン顆粒 2.5%）申請資料概要
8) 日本先天代謝異常学会　診療ガイドライン（フェニルケトン尿症および類縁疾患）http://jsimd.net/pdf/guideline/01_jsimd-Guideline_draft.pdf　（2020 年 2 月 5 日閲覧）
9) 第一三共株式会社 PKU（フェニルケトン尿症）治療ネット　https://www.pku-dsc.info/pku/pku03.html　（2020 年 2 月 4 日閲覧）
10) 社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 BH4 反応性高フェニルアラニン血症の治療に対する提言 http://www.boshiaiikukai.jp/img/milk/BH4teigen.pdf　（2020 年 2 月 5 日閲覧）
11) 第一三共株式会社　ビオプテン顆粒 2.5%、ビオプテン顆粒 10%添付文書 2019 年 12 月改訂（第 14 版）
12) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%83%81%E3%83%AD%E3%82%B7%E3%83%B3%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%95%B0%E5%B8%B8%E7%97%87#v25252675_ja　（2020 年 2 月 4 日閲覧）
13) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4748（2020 年 2 月 4 日閲覧）
14) PMDA ビオプテン顆粒 2.5%、ビオプテン顆粒 10%再審査報告書
15) FDA Drug Approval Package https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022181TOC.cfm（2020 年 2 月 7 日閲覧）
16) EMA EPAR Kuvan https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kuvan　（2020 年 2 月 6 日、7 日閲覧）
17) ESPKU(PKU 疾患のための欧州協会)　https://www.espku.org/　（2020 年 2 月 6 日閲覧）
18) Laurie E. Bernstein Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic Diseases：https://books.google.co.jp/books?id=q1LMCQAAQBAJ&pg=PA130&lpg=PA130&dq=PKU-013&source=bl&ots=piQyyFnzJW&sig=ACfU3U3oCQthDNHJkaUdkBBsZQNS49oFuw&hl=ja&sa=X&ved=2ahUKEwjzwIrx47znAhVZFogKHbAYDFAQ6AEwAnoECAoQAQ#v=onepage&q=PKU-013&f=false　（2020 年 2 月 7 日閲覧）
19) National PKU Alliance https://www.npkua.org/　（2020 年 2 月 11 日閲覧）
20) University of Utah Health https://healthcare.utah.edu/　（2020 年 2 月 7 日閲覧）
21) ClinicalTrials.gov NCT01114737 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01114737　（2020 年 2 月 7 日閲覧）
22) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会　平成 19 年 8 月 29 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/txt/s0528-3.txt　（2020 年 2 月 11 日閲覧）
23) A. M. J. van Wegberg, et al. Orphanet Journal of Rare Diseases volume 12, Article number: 162 (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment
24) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/phenylketonuria/　（2020 年 2 月 11 日閲覧）
25) 第一三共株式会社　ビオプテン顆粒 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○														
3	○	○	○						○			○					○	○
4								○										
5							○											
6							○			○								
7				○						○	○		○					
8										○		○	○			○		
9										○						○		
10										○						○		
11														○				
12											○							
13															○			
14																	○	
15					○	○			○			○					○	
16																		
17												○		○	○	○		
18															○		○	○
19																○		
20																	○	○
21																	○	○

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
22									○									
23															○			
24															○			
25														○				

表 5-14　審査報告書調査個票 (20 薬)第 211 号

指定番号	(20 薬)第 211 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有（現在は指定取消）	無	無
b) 指定された医薬品名	・UMN－0501(組換えインフルエンザ HA ワクチン(H5N1))、 ・ASP7373(組換えインフルエンザ HA ワクチン(H5N1))	—	—
c) 指定された適応症	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	—	—
d) 製造販売承認	承認申請取り下げ	無	無
e) 製造販売承認された成分名	—	—	—
f) 製造販売承認された適応症	—	—	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	—	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	国内 0 例	全世界累積患者数 860 人（死亡数 454 人）（2003 年～2019 年 2 月）	
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	感染経路は以下の 2 種。 ①鳥からの感染：ウイルスを保有する鳥の体液や糞、並びにこれらに汚染された環境に触れた手などを介し、ヒトの口、鼻、眼から感染。また、これらの飛沫や塵埃を経気道的に吸入することでも感染。 ②ヒトからの感染：稀な感染経路。現時点でヒトへの感染力は弱く、ヒトからヒトへの持続的な感染は確認されていないが、変異しやすいため、ヒトへの効率良い感染力を獲得する可能性が懸念されている。 致死率は 53%と極めて高く、発症から平均 9, 10 日目に進行性の呼吸不全により死亡することが多い。 主に①の経路で感染する。②の感染例はあまり報告されていない。アジアにおける感染では血縁者、同居人に多く発生ししているが、遺伝子などの要因が関連しているかは明らかになっていない。 多くの感染者は 40 歳以下である。感染した場合、重度の呼吸疾患を引き起こし、約 60%が死亡する。このうち、10～19 歳の死亡率が最も高い。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	診断法 38 度以上の発熱と急性呼吸器症状を主とするインフルエンザ様症状があり、また、渡航歴、感染者、鳥との接触歴が確認される場合、RT-PCR によるインフルエンザ A 型の検査を行い判定する。 下気道症状が早期に発現し、呼吸窮迫、頻呼吸、呼吸時の異常音が認められ、多くが肺炎を起こす。 予防法 流行地域での鳥との濃厚な接触を避ける。手洗い・うがい等の衛生管理を行う。 2013 年時点で国内では、鶏卵培養インフルエンザワクチン H5N1 製剤（『ビケン』『化血研』『生研』本剤の『北里第一三共』）及び細胞培養インフルエンザワクチン H5N1『バクスター』『タケダ』投与される。		
m) 従来の治療法	オセルタミビルなどのノイラミニダーゼ阻害薬の抗ウイルス薬を用いた治療		
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	既存ワクチンのように鶏卵を使用するのではなく、昆虫細胞を用いた技術（BEMS（(Baculovirus Expression Vector System）*）により製造された組み換えインフルエンザ HA ワクチン（H5N1）。） *BEMS とは人体に影響がないとされているウイルス(Baculovirus)に標的遺伝子情報を組み込んだ後、昆虫細胞に感染させて目的タンパクを大量に製造する技術。UMN-0501 に用いた昆虫細胞はヨトウガ由来の細胞株 expresSF＋®である。		
	—	—	—
o) 専門病院、専門医師	石田　直 倉敷中央病院 （一般社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会　委員長）	Natalia A. Ilyushina, PhD Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital （WHO のレポート [13]にて Refrence に用いられている論文の著者）	Jan-Inge Henter Childhood Cancer Research Unit, Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Professor/senior physician （WHO のレポート [13]にて Refrence に用いられている論文の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	なし	なし
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	第Ⅰ/Ⅱ相試験（UMIN000001182）は国内にて健康成人を対象に非ランダム化試験が実施された。総患者数は 5 人。 第Ⅱ相試験（NCT01523171）も同様に国内に実施された。対象はインフルエンザ患者の非ランダム化試験である。総患者数は 87 人。 これらの臨床検査にて治験薬の評価項目絵を満たすデータが揃ったため、販売承認申請をするに至った。しかし、リスクベネフィットの観点から臨床的意義は極めて乏しく、審査の継続はできないとの見解が示された。そのため、申請を取り下げるに至った。	—	—
r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●UMIN000001182（国内、健常人、n=5） 第Ⅱ相試験 ●NCT01195038（国内、インフルエンザ患者、n=87）	—	—

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) 株式会社 UMN ファーマ　プレスリリース　http://file.swcms.net/file/umnpharma/ja/irnews/auto_20170110471033/pdfFile.pdf　（2019 年 12 月 19 日閲覧）
3) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会　平成 20 年 5 月 23 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/txt/s0523-2.txt　（2019 年 12 月 19 日閲覧）
4) 国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター インフルエンザ診断マニュアル（第 4 版）https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/influenza20190116.pdf　（2019 年 12 月 19 日閲覧）
5) 一般社団法人 日本感染症学会 感染症クリック・リファレンス 鳥インフルエンザ A(H5N1)感染症 http://www.kansensho.or.jp/ref/d46.html　（2019 年 12 月 19 日閲覧）
6) Centers for Disease Control and Prevention（CDC）, First Human Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection Reported in Americas https://www.cdc.gov/flu/news/first-human-h5n1-americas.htm　（2019 年 12 月 19 日閲覧）
7) CDC, Highly Pathogenic Asian Avian Influenza A(H5N1) Virus https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-virus.htm　（2019 年 12 月 19 日閲覧）

8) 厚生労働省 鳥インフルエンザについて https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144523.html （2019 年 12 月 19 日閲覧）
9) WHO, REGIONAL OFFICE FOR Europe, Health topics, Human infection with influenza A(H5N1) http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/zoonotic-influenza/old-links/human-infection-with-influenza-ah5n1 （2020 年 1 月 17 日閲覧）
10) WHO, REGIONAL OFFICE FOR Europe, Influenza, Avian and other zoonotic influenza https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/ （2020 年 1 月 17 日閲覧）
11) CDC, Influenza(Flu), Interim Guidance on Testing, Specimen Collection, and Processing for Patients with Suspected Infection with Novel Influenza A Viruses with the Potential to Cause Severe Disease in Humans https://www.cdc.gov/flu/avianflu/severe-potential.htm （2020 年 1 月 17 日閲覧）
12) WHO, REGIONAL OFFICE FOR Europe, Influenza, FAQs: H5N1 influenza https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/h5n1_research/faqs/en/ （2020 年 1 月 17 日閲覧）
13) WHO, REGIONAL OFFICE FOR Europe, Influenza, Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus https://www.who.int/influenza/resources/documents/ClinicalManagement07.pdf?ua=1 （2020 年 1 月 17 日閲覧）
14) 一般社団法人日本感染症学会提言鳥インフルエンザ A(H7N9)への対応【暫定】http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1305_teigen.pdf （2020 年 1 月 17 日閲覧）
15) Ilyushina N et al. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. Antiviral Research, 2006, 70:121–131.
16) Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital https://www.stjuderesearch.org/site/authors/ilyushina（2020 年 2 月 28 日閲覧）
17) Henter J et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. Lancet, 2006,367:870-873.
18) Childhood Cancer Research Unit, Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital https://staff.ki.se/people/janihe（閲覧日：2020 年 2 月 28 日）
19) Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines, 2019-2 https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/index.htm （2019 年 12 月 19 日閲覧）
20) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/ （2019 年 12 月 19 日閲覧）
21) orphan.net, Lists of medicinal products for rare diseases in Europe https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf （2019 年 12 月 19 日閲覧）
22) ClinicalTrail.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01195038（2019 年 12 月 19 日閲覧）
23) UMIN-CTR https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000001438&type=summary&language=J （2019 年 12 月 19 日閲覧）
24) 国立感染症研究所 https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/219-about-flu.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
25) 東京都感染症情報センター http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/avianflu/ （2020 年 1 月 29 日閲覧）
26) ミクス online https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=43694（2020 年 3 月 9 日閲覧）
27) FDA, Flublok Package Insert （2020 年 3 月 9 日閲覧）
28) アステラス製薬株式会社 UMN ファーマ社の細胞培インフルエンザワクチンプログラムに関する基本合意締結のお知らせ（2020 年 3 月 9 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2		○	○	○	○	○								○			○	
3									○									
4									○									
5									○	○								
6										○								
7										○								
8										○		○	○					
9										○		○						
10										○		○						
11												○	○					
12													○	○				
13																		
14															○			
15															○			
16															○			
17															○			
18															○			
19																○		
20	○																	
21	○																	
22																	○	○
23																	○	○
24										○		○	○					
25										○		○	○					
26														○				
27														○				

表 5-15　審査報告書調査個票 (20 薬)第 216 号

指定番号	(20 薬)第 216 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	フェニル酪酸ナトリウム	sodium phenylbutyrate	—
c) 指定された適応症	尿素サイクル異常症	Treatment of urea cycle disorders: carbamylphosphate synthetase deficiency, ornithine transcarbamylase deficiency, and arginiosuccinic acid synthetase deficiency.	—
d) 製造販売承認	2012 年	1996 年	1999 年
e) 製造販売承認された成分名	フェニル酪酸ナトリウム	sodium phenylbutyrate	Sodium phenylbutyrate
f) 製造販売承認された適応症	尿素サイクル異常症	Adjunctive therapy in the chronic management of patients with urea cycle disorders involving deficiencies of carbamylphosphate synthetase, ornithine transcarbamylase, or argininosuccinic acid synthetase.	adjunctive therapy in the chronic management of urea cycle disorders, involving deficiencies of carbamylphosphate synthetase, ornithine transcarbamylase or argininosuccinate synthetase
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ブフェニール錠 500mg】 470.6 円 【ブフェニール顆粒 94%】 871.3 円	（AWP Unit Price） 【BUPHENYL Strength：3 gm/1 dose, Package Size：250gm】 49.272 ドル／65.412 ドル 【BUPHENYL Strength：500mg, Package Size：250s ea】 32.712 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	200 人程度	正確な発生率は不明であり、過少報告されている。	尿素サイクル異常症の発症率は 1/8,200
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 尿素サイクル異常症（以下 UCD）は、肝臓において尿素サイクルを構成するオルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの 4 つの酵素の遺伝的欠損により、アンモニアの尿素への変換が低下し、血中アンモニア濃度が高値（高アンモニア血症）となることにより、食欲不振、嗜眠、錯乱、昏睡、更には脳障害を来して死に至ることも多い先天性代謝異常症の一つである。UCD にはカルバモイルリン酸合成酵素（CPS）欠損症，オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症，アルギニノコハク酸合成酵素（AS）欠損症（シトルリン血症），アルギニノコハク酸リアーゼ欠損症（アルギニノコハク酸尿症），およびアルギナーゼ（AG)欠損症（アルギニン血症）がある。さらに、N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症や Hyperornithinemia- Hyperammonemia-Homocitrullinuria（HHH 症候群）も報告されている。酵素欠損がより「近位」になるほど高アンモニア血症の重症度も高くなる。また、発症時期により、新生児発症型／遅発型に分類されている。 発症時期 新生児発症型：出生後数日以内に発症する。 遅発型：幼児期から成人期まで脳症様の症状で発症する。 死亡時期・原因 新生児発症型：治療を行った場合でも、多くが 1 年以内に脳障害を来して死に至る。1978 年から 1995 年末までの 5 年生存率は 22%と報告されている。 遅発型：脳症様症状で発症後、感染症等による発熱、飢餓、疲労が原因で突発性高アンモニア血症を引き起こし、迅速な治療を行わない場合、脳浮腫等が進行し死亡する。 OTC 欠損症：成人発症例では突然死が多く、女性患者に関しても死亡例が多い。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	OTC 欠損症：OTC（染色体：Xp21.1） NAGS 欠損症：NAGS（染色体：17q21.31） CPS 欠損症：CPS1（染色体：2q35） シトルリン血症Ⅰ型：ASS（染色体：9q34） シトルリン血症Ⅱ型：SCL25A13（染色体：7q21.3） アルギノコハク酸尿症：ASL（染色体：7cen−q11.2） アルギニン血症：ARG1（染色体：6q23）、		
l) 診断法、予防法	以下の（1）のうち 1 項目かつ（2）の①を含めた 2 項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が疑われ、確定診断のための検査を行う。 確定診断：診断の根拠となる以下の（3）①もしくは②で疾患特異的所見を認めるときに確定診断とする。 （1）臨床症状・家族歴 ・嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状 ・3 親等内の尿素サイクル異常症の存在（OTC 欠損症の場合） ・新生児期における同胞の突然死 （2）検査データ ①血中アンモニア高値 新生児 >120μmol/L(200μg/dL)、 乳児期以降 >60μmol/L(100μg/dL)以上が持続してみられる。 ②アニオンギャップ正常（<20)である。 ③血糖が正常範囲である（新生児期 >40mg/dL)。 （3）特異的検査 ①血中・尿中アミノ酸分析、尿有機酸分析（オロト酸）の特徴的高値あるは低値（表 1） ②酵素活性あるいは遺伝子解析における	臨床症状に加えて以下 a～c を満たす場合に強く疑い、血中アミノ酸分析や、酵素活性解析，遺伝子解析を行う。 a.血中アンモニア高値 新生児>150 μmol / L（> 260 μg / dl）以上の乳児期以降> 100 μmol / l（175 μg / dl） b.アニオンギャップ正常 c.血糖値正常	以下の 1), 2)にて診断に疑いを持ち、2)にて診断が確定する。 1) 臨床症状 ・ 高アンモニア血症の症状 2) 血液検査 ・ 血中アンモニア高値 3) 遺伝子検査

		異常		
	m) 従来の治療法	食事療法・栄養管理、高カロリー補給等の残余窒素生成の抑制、血液透析、腹膜透析等の物理的アンモニア除去、薬物療法、肝移植による酵素置換等。 根治治療は確立されていない。	食事療法（タンパク質制限と場合により必須アミノ酸補給）、腹膜透析、血液透析	食物タンパク質の摂取量を減らし、残余窒素生成の抑制、EU で承認されている高アンモニア血症の治療薬は申請時点ではない。肝移植による酵素補充療法がさらなる治療の選択肢である。
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	フェニル酢酸のプロドラッグであり、生体内でフェニル酢酸となり、尿素サイクルとは異なる代替経路によりグルタミンを尿中に排泄		
		通常、成人及び体重 20kg 以上の小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 9.9～13.0g/m2（体表面積）を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。体重 20kg 未満の新生児、乳幼児及び小児にはフェニル酪酸ナトリウムとして 1 日あたり 450～600mg/kg を 3 回～6 回に分割し、食事又は栄養補給とともに若しくは食直後に経口投与する。投与は少量より開始し、患者の状態、血中アンモニア濃度、血漿中アミノ酸濃度等を参考に適宜増減する。また、食事制限及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。	BUPHENYL 錠又は散剤の一日当たりの総投与量は通常、体重 20kg 以下の患者では 450～600mg/kg/日、それ以上の体重には 9.9～13.0g/㎡/日である。この錠剤や散剤は食事又は授乳の回数（1 日に 3～6 回）に均等に分けて投与する。	臨床試験におけるフェニル酪酸ナトリウムの通常の 1 日服用量は： ・体重 20kg 以下の小児で 450～600mg/kg/日 ・体重 20kg 以上の小児、または青年、成人で 9.9～13.0g/㎡/日 20g/日（40 錠）を超える用量に対する安全性及び有効性についてはまだ確立されていない。
	o) 専門病院、専門医師	中村　公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座　教授 （日本先天代謝異常学会　診断基準策定委員会　委員長／先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究班　研究代表者）	Marshall Summar, MD Division Chief, Genetics and Metabolism Center for Neuroscience and Behavioral Medicine Children's National Medical Center, Washington, D.C. （NORD　Physicians Guides の執筆者）	Dr Robin Lachmann PhD FRCP National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Charles Dent Metabolic Unit, Box 92, Queen Square, London WC1N 3BG （E-IMD にて紹介）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	全国尿素サイクル異常症患者と家族の会 https://ameblo.jp/nucda/	National Urea Cycle Disorders Foundation http://www.nucdf.org/	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) https://www.e-imd.org/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	日本国内では先天代謝異常学会・薬事委員会（委員長：大浦敏博医師：仙台市立病院小児科）が中心となり、2007 年 1 月より 3 施設共同のフェニル酪酸ナトリウムの尿素サイクル異常に対する臨床研究が開始された。 欧米で標準的臨床使用されているフェニル酪酸ナトリウムが日本国内で使用できない事態を憂慮し、「医療上の必要性の高い未承認・適応外薬検討会議」において 2010 年 5 月から国内開発企業を公募したが、開発企業が現れない状況が続いていた。 本剤は 2010 年、販売会社であった米国 Ucyclyd Pharma 社とシミックホールディングスがライセンス契約を締結し、国内開発に着手し、付け替え申請が行われ、改めて 2011 年希少疾患医薬品指定を受けた。 本剤の国内開発をするに当たっては、長年にわたる海外での使用実績等から有効性及び安全性に関するデータが蓄積されていると考え、「未承認薬使用問題検討ワーキンググループの答申」に沿った方針で開発を進め、承認準備を行ったが、現行の法令・通知に照らし、承認要件を満たしていないことから 2007 年 1 月の臨床研究参加患者 9 名（全 OTC 欠損症）対象に国内レトロスペクティブ調査（CM02-000）が開始され、臨床データが収集された。 評価資料として、実施中である日本人尿素サイクル異常症患者 11 名（内、薬物動態解析対象は 3 例）を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CM02-001）の有効性を認めた中間成績が提出された。 参考資料として、国内レトロスペクティブ調査、海外（米国）の本剤の有効性および安全性を確認するために施行された試験に組み入れた UCD 患者 208 例中 183 例（OTC 欠損症：122 例、シトルリン血症：39 例、CPS 欠損症：22 例）の拡大コホートを評価対象とした第Ⅲ相試験（StudyⅣ-17）、他、健康被験者 23 例を対象とした生物学的同等性試験（StudyⅣ-6）、及びその他臨床試験の成績と欧州での承認申請に使用された公表文献 2 件が提出された。 尚、申請時に提出した上記 StudyⅣ-6 及び 17 を除き、EU 申請時に記載された臨床研究：StudyⅣ-1～21（臨床薬理、薬物動態）	日本でも用いられている StudyⅣ-1-17 の試験が申請資料として提出された。 なお、薬物動態は主な患者集団（新生児、乳児、小児）では実施していないが、正常な成人から薬物動態のデータを取得した。 第Ⅲ相臨床試験では、UCD 患者（CPS、OTC、ASS）がオープン、非比較多施設試験に登録された。最初の患者は 1985 年に登録され、1996 年 2 月にデータ解析のカットオフを行った。本プログラムは 2 つのコホートで構成され、最初のコホートは、1985-1994 年の 162 名の患者で構成され、評価可能な症例は、148 例であった。うち、OTC99 例、ASS31 例、CPS18 例であった。 また、申請後に新しく組み入れられた 46 例の被験者のうち 31 例、及び申請時に評価対象から外されていたが申請後に評価対象となった被験者 4 名の合計 35 例が新しく評価対象として追加された。この追加された評価対象及び申請コホートの評価対象を合わせた 183 例を拡大コホートとした。拡大コホートでは、OTC122 例、ASS39 例、および CPS22 例であった。この 183 例中 139 例が死亡しており、生存率は約 76%であったが、尿素サイクル異常症の非常に高い死亡率と比較すると生存率が高かったため、有効性が確認された。	米国と同様

		は対象疾患および安全性データが報告がないため、検討外とされた。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●StudyⅣ-6（海外、健常人、n=21） 第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●CM02-001（国内、n=11） 第Ⅲ相試験 ●StudyⅣ-17（海外、n=183） その他参考資料 ●国内レトロスペクティブ調査（CM02-000）（国内、n=6） ●国内臨床研究（国内、n=6） ●参考文献 James MO, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1973: 5; 243-246（海外、健常人およびフェニルケトン尿症患者、各n=3） ●StudyⅣ-1（海外、n=1） ●StudyⅣ-2（海外、n=4） ●StudyⅣ-3（海外、n=1） ●StudyⅣ-4（海外、健常人、n=2） ●StudyⅣ-5（海外、健常人、n=1） ●StudyⅣ-10（海外、リジン尿性蛋白不耐症、n=5） ●StudyⅣ-11（海外、n=10） ●StudyⅣ-12（海外、n=1） ●StudyⅣ-14（海外、肝硬変患者、n=1） ●StudyⅣ-15（海外、肝硬変患者、n=4） ●StudyⅣ-16（海外、肝硬変患者、n=6）	（日本の審査報告書記載の治験を除く） 参考資料 ●StudyⅣ-7（海外、進行性固形癌、n=17） ●StudyⅣ-8（海外、進行性固形癌、n=18） ●StudyⅣ-9（海外、進行性固形癌、n=14） ●StudyⅣ-13（海外、鎌状赤血球貧血 5 例、β サラセミア 3 例）	米国と同様

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=77893 （2020 年 2 月 13 日閲覧）
3) EMA, EPAR Ammonaps https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ammonaps （2020 年 2 月 14 日閲覧）
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 2 月 12 日閲覧）
5) PMDA 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）（2020 年 2 月日 12 閲覧）
6) PMDA ブフェニール錠 500mg /ブフェニール顆粒 94% 審査報告書
7) シミックホールディングス株式会社 ブフェニール錠 500mg /ブフェニール顆粒 94% 申請資料概要
8) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%96%BE%E6%82%A3/%E5%B0%BF%E7%B4%A0%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%AF%E3%83%AB%E7%95%B0%E5%B8%B8%E7%97%87?query=%E5%B0%BF%E7%B4%A0%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%AF%E3%83%AB%E7%95%B0%E5%B8%B8%E7%97%87 （2020 年 2 月 12 日閲覧）
9) 日本先天代謝異常学会，尿素サイクル異常症の診療ガイドライン http://jsimd.net/pdf/guideline/06_jsimd-Guideline_draft.pdf （2020 年月 2 日 12 日閲覧）
10) 株式会社オーファンパシフィック ブフェニール錠 500mg /ブフェニール顆粒 94% 添付文書 2015 年 5 月改訂（第 4 版）
11) FDA, FDA-Approved Drugs, BUPHENYL https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020572 （2020 年 2 月 13 日閲覧）
12) NORD Physician guide https://rarediseases.org/physician-guide/urea-cycle-disorders/（2020 年 2 月 19 日閲覧）
13) list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf（2020 年 2 月 13 日閲覧）
14) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161705 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
15) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161706 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
16) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161707 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
17) European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) https://www.e-imd.org/ （2020 年 2 月 19 日閲覧）
18) EMA, Ravicti https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ravicti（2020 年 3 月 2 日閲覧）
19) 株式会社オーファンパシフィック ブフェニール 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○		○												
3	○	○	○		○	○						○	○	○			○	
4								○										
5							○											
6							○			○			○				○	○
7										○				○			○	○
8									○		○							
9									○	○		○			○			
10														○				
11					○	○						○	○				○	
12									○			○			○	○		
13	○					○												
14	○	○	○															
15	○	○	○															
16	○	○	○															
17															○	○		
18												○						
19														○				

表 5-16　審査報告書調査個票 (22 薬)第 231 号

指定番号	(22 薬)第 231 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在は、指定取消）
b) 指定された医薬品名	Canakinumab	CANAKINUMAB	Canakinumab
c) 指定された適応症	2 歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患	Treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), in adults and children 4 years of age and older.	the treatment of cryopirin-associated periodic syndromes (familial cold urticaria syndrome (FCUS), Muckle-Wells syndrome (MWS), and neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), also known as chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA).
d) 製造販売承認	2011 年	2009 年	2009 年
e) 製造販売承認された成分名	カナキヌマブ（ 遺伝子組換え）	canakinumab	canakinumab
f) 製造販売承認された適応症	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	the treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS), in adults and children 4 years of age and older including ・Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) ・Muckle-Wells Syndrome (MWS) (1)	Treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS) in adults, adolescents and children aged 4 years and older with body weight above 15 kg, including: − Muckle-Wells Syndrome (MWS), − Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA), − Severe forms of Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) / Familial Cold Urticaria (FCU) presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【イラリス皮下注用 150mg】 1,507,676 円 【イラリス皮下注射液 150mg】 1,507,676 円	（AWP Unit Price） 【ILARIS Strength：150 mg/ml, Package Size：1 ml】 19651.33 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	120 人程度	約 200～300 人程度（米国）	有病率は 0.05/10,000 人、EU で約 2,500 人
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 遺伝性クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）は、進行性に重症化する疾患スペクトラムである。炎症および IL-1β プロセシングを媒介するタンパクであるクリオピリンをコードする遺伝子の突然変異が原因である。クリオピリン活性が増強され，それによって NLRP3 インフラマソームからの IL-1β 放出が増大し，その結果炎症および発熱が生じる。臨床症状から、軽症の家族性寒冷自己炎症症候群（別名：家族性寒冷蕁麻疹症。Familial cold autoinflammatory syndrome、以下「FCAS」）、中等症のマックル・ウェルズ症候群（Muckle-Wells syndrome、以下「MWS」）、最重症の新生児期発症多臓器系炎症性疾患（別名：慢性乳児期発症神経皮膚関節症候群。Neonatal onset multi-system inflammatory disease、以下「NOMID」）の 3 つのフェノタイプに分類されている。また、NOMID の 40%、MWS の 25%、FCAS の 10%では、標準の遺伝子検査に基づき同定可能な変異が認められないものがおり、その患者の多くが体細胞モザイク（体細胞の遺伝子が突然変異を起すことにより、1 個体中に異なる遺伝子を持つ細胞が混在する状態）を呈していることが報告されている。このことは、各フェノタイプの発現が責任遺伝子である NALP3 の変異だけでは説明できないことを示しているが、これまでのところ、NALP3 変異以外の要因は解明されていない。 発症時期 出生直後から 10 歳くらいまでに発症し、FCAS は 6 歳未満（しばしば 1 歳まで）に発症する。 死亡時期・原因 NOMID は未治療の場合、20%もの患者がアミロイドーシスや感染症のため 20 歳までに死亡するとの報告がある。 小児 MWS 患者は、診断未確定のまま適切な治療が行われない場合、アミロイドーシスを発症してから通常 5～10 年で腎不全を来し、死亡する。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	NLRP3/CIAS1（染色体：1q44）		
l) 診断法、予防法	診断法： FCAS に対しては Hoffman らが診断基準案を提案しているが、MWS 及び NOMID の分類及び診断基準はないため、臨床現場では、公表文献で示されている病態特性に基づき、特徴的症状の有無、検査値、出生時からの病歴ならびに他の自己炎症疾患等との鑑別によりフェノタイプの分類及び診断を行っている。 症状： FCAS： 典型的に，寒冷によって誘発される蕁麻疹様発疹、発熱、ときに関節痛等の炎症発作を繰り返し生じる。炎症持続時間は 24 時間以内であり、発作時、結膜炎が見られるが、難聴・眼窩周囲浮腫・リンパ節症及び漿膜炎は見られない。 MWS： 寒冷、又はストレス刺激により数日間持続する蕁麻疹様発疹、関節痛、結膜炎、頭痛、発熱等の炎症症状が繰り返し生じることを特徴とし、後に進行性難聴を引き起こし、患者の 25%に腎アミロイドーシスが発生する。 NOMID： 生後まもなくから、発熱と移動する蕁麻疹様発疹、慢性無菌性髄膜炎、神経性乳頭浮	診断法： CAPS の 3 つの異なる症状（FCAS、MWS、NOMID）は、クリオピリンの遺伝子に共通する遺伝子変異を特徴とする兆候と症状が重複する症候群を表している。3 つの症候群はすべて、慢性炎症、発疹、発熱、結膜炎、関節痛、疲労、臓器浸潤を伴う多形核白血球増加、ならびに急性期の反応因子：C 反応性タンパク質（CRP）および血清アミロイド A（SAA）の増加によって特徴付けられる。 症状： FCAS： 3 つの分類の中で重症度が最も低いと考えられ、蕁麻疹様皮膚病変と関節の腫れやむくみ、結膜炎、寒冷による誘発される発熱を特徴とする。 MWS： 感音難聴が関連していることが特徴であり、また、アミロイドーシスのリスクを増大させる。 NOMID： 3 つの分類の中で最も重症度は重篤であり、皮膚科学的徴候、リウマチ学、および神経学系的徴候を生後まもなくから呈する。 検査：	診断法： FCAS は単独で発生する場合もあるが、下記、3 つのフェノタイプが重複する症候群として発症する場合もある。（米国と同じ内容） 症状： FCAS： 1940 年皮膚科文献で、断続的な症状のない期間を伴う、寒冷による発熱、関節痛、結膜炎、発疹の症状を繰り返すと説明されている。 MWS： 1962 年に蕁麻疹様発疹、感音難聴、アミロイドーシスの症状と関連する結膜炎、関痛、発熱を伴う、自己炎症症候群として説明された。 CINCA（NOMID）： 1980 年代初期に小児科の文献で、出生直後に始まる散在的重度な炎症性疾患であり、主に皮膚、骨格、中枢神経系に影響を及ぼすと説明された。 CAPS 患者の大多数は NLRP3 遺伝子に変異を持っているが、NOMID 患者の約 50%と MWS 患者の 25%は変異を示さず、変異陽性患者と同様に IL-1 ブロッカーに反応する。したがって、遺伝子型、治療に対する反応の違いにより FCAS, MWS and

		腫等の様々な炎症症状が持続的かつ繰り返し発現する。特徴的症状として、変形性関節障害、水頭症、感音性難聴、精神運動発達遅滞などの他に顔面変形、大脳萎縮、ぶどう膜炎、発達の遅れ，ならびにアミロイドーシスを引き起こす傾向がある。 検査： 白血球（好中球）、血清アミロイド A（SAA）、炎症マーカーとして CRP 値の上昇（FCAS は発熱発作時のみに上昇が認められる。）	炎症マーカーとして C 反応性タンパク質（CRP）と血清アミロイドA（SAA）の上昇が指標となる。	NOMID を分類することは難しい 検査： CRP、SAA の上昇
	m) 従来の治療法	非ステロイド抗炎症薬、副腎皮質ステロイド薬、メトトレキサートを含む抗リウマチ薬、エタネルセプトなどの腫瘍壊死因子 α を標的とする生物学的製剤などを使用しているが、原因療法ではなく効果は不十分であり、申請時根治治療は確立されていない。	アナボリックステロイド、金塩、コルヒチン、シクロホスファミド、アザチオプリン、サリドマイド、抗リウマチ薬（DMARD）、抗 TNF およびクロラムブシルを使用していたが、十分な効果は得られず、安全性上のリスクも高かった。また、IL-1 受容体拮抗薬であるアナキンラ（Kineret）が CAPS 患者に使用されているが、申請時、米国では CAPS では適応外の薬剤であった。12 歳以上の FCAS および MWS 患者の治療薬として米国ではリロナセプトが承認されていた。	診断は以下に基づき行われる。 1). 血液検査 ・ 血清アミロイド A タンパク質の上昇 ・ C 反応性タンパク質の上昇 （⇒漸新世の白血球増加症および好中球増加症の確認） 2) 尿検査 ・ タンパク尿の検出 （⇒アミロイドーシスの確認） 3) 髄液検査 ・ サイトカインまたはネオプテリンの増加 （⇒CINCA 症候群の確認） 4) 皮膚病理組織学的検査 （⇒好中球性皮膚症の確認） 5) 遺伝子検査（確定診断）
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体として、ヒト IL-1β に結合し、IL-1β の受容体結合を阻害することでその活性を中和し、抗炎症作用を示す。		
		クリオピリン関連周期性症候群通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2 mg/kg を、体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg を 8 週毎に皮下投与する。十分な臨床的効果（皮疹及び炎症症状の寛解）がみられない場合には適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40kg 以下の患者では 8 mg/kg、体重 40kg を超える患者では 600mg とする。最高用量まで増量し、8 週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を 4 週間まで短縮できる。なお、症状に応じて 1 回投与量の増減を検討すること。	皮下注による投与のみ。 体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg、体重 15kg 以上 40kg 以下の患者には 1 回 2mg/kg を投与することが推奨される。 体重 15kg 以上 40kg 以下の小児で十分な効果がみられない場合には、用量を 3mg/kg まで増量することができる。 8 週間毎に皮下投与する。	成人、青年、及び年齢 4 歳以上の小児： 体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg、体重 15kg 以上 40kg 以下の患者には 1 回 2mg/kg を投与することが推奨される。8 週毎に皮下投与する。 治療開始後 7 日までに十分な臨床的効果（発疹及び全身性炎症症状の寛解）が得られない場合、150mg 又は 2mg/kg の再投与を検討することができる。その後、最大の治療効果が得られた場合、投与量を増量し、維持用量として 8 週間毎に 300mg 又は 4mg/kg を投与すること。8 週間毎に 600mg を超える投与をした経験はない。投与間隔を 4 週間未満とした臨床経験は少ない。
	o) 専門病院、専門医師	西小森隆太 久留米大学医学部 准教授 （「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」研究班 研究代表者） 八角高裕 京都大学大学院医学研究科発達小児科学准教授 （自己炎症性疾患サイト運営）	Dr. Hal Hoffman Associate Professor of Pediatrics and Medicine, Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology at the University of California at San Diego School of Medicine （NORD Rare Disease Database 執筆者）	Hansmann S Department of Pediatric Rheumatology, autoinflammation reference centre Tuebingen (arcT), University Children's Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany. （参考資料 14 の著者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	自己炎症疾患友の会 http://autoinflammatory-family.org/index.html	Autoinflammatory Alliance http://autoinflammatory.org/index.php	International Society for Systemic Auto-Inflammatory Diseases https://issaid.umai-montpellier.fr/index.php
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	2006 年 12 月より日本人被験者を対象に本剤の安全性を検討するため、健康被験者 36 名を対象とした、第 I 相臨床試験（A1101）を実施した。その後、国内で承認申請するためには海外試験の結果以外に、日本人 CAPS 患者を対象に有効性及び安全性を検討する必要があると考え、2009 年 10 月より、全フェノタイプを含む CAPS 患者 19 名を対象に第Ⅲ相、非盲検、非対照試験（D2308）を実施した。本試験では先行している海外 D2306 の試験と用法・用量及び患者症状に応じて漸増可能とした最高用量の条件を同様に設定した。評価資料として、日本人被験者を対象とした A1101 試験及び D2308 試験データ、並びに外国 CAPS 患者データとして、米国及び欧州での承認申請に使用した 3 つの外国臨床試験（D2102、D2304、D2306）のデータを提出し、また、安全性の参考資料として、米国及び欧州の承認申請で使用した RA、喘息、加齢黄斑変性症、及び乾癬患者を対象とした臨床試験データのほか、健康被験者を対象にインフルエンザワクチン並びに髄膜炎ワクチンとの相互作用を検討した試験（A2106）のデータを用いた。特に RA 患者を対象とした 4 試験を参考資料として用いることで、国内外 CAPS 患者を対象とした試験に含まれない高齢者の安全性データ、並びに placebo を対象とした本剤の安全性デ	（左記日本申請概要書に記載されている海外で施行された試験について） 海外において、ノバルティス社は 2005 年 1 月より本剤の CAPS 患者に対する有効性、安全性、PK、PD、用法及び用量を検討する目的で、2 つのステージからなる、第 I/IIa 相、非盲検非対照、多施設共同試験（A2102）を実施した。ステージ 1 は 4 名を対象にし、ステージ 2 では小児：7 名、成人：27 名を対象として得られた PK・PD データより、用法・用量を検討し、組入れた 34 名を対象に用法・用量の妥当性を再燃までの期間を指標に確認した。その結果より、以後の試験では 40kg 以下の被験者に対し、本剤 2mg/kg、40kg を超える被験者に対し 150mg を 8 周ごとに皮下投与する用法及び用量を評価することを決定した。 2007 年 6 月より A2012 試験の有効性及び安全性を評価する目的で、4～75 歳の NALP3 変異が確認された MWS を対象に、パート 1～3 の 3 期からなる、ランダム化、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（D2304）を実施した。 さらに、2008 年 5 月より、A2102、D2201、D2304 試験に参加した被験者及び CAPS と診断された患者を対象に、被験者の症状に応じて最高用量を漸増可能とした、長期安全性及び有効性を評価する目的のため、	（日本の審査報告書記載の治験を除く） CACZ885D2401 試験（ß-Confident レジストリ研究）は、EMA が例外的な状況下で承認をするにあたって提示していた特別な条件（SOB）を満たすため実施した、多施設、長期、前向き観察研究である。 参加者は欧州・米国の計 12 ヶ国 38 施設の主に本剤を投与している 288 名の CAPS 患者を対象とした。5 年間のレジストリー研究で、18 歳未満の小児 CAPS 患者が 108 名含まれていた。この観察研究では約 4 年間の追跡調査がされた。本剤の長期治療が、全ベースラインの時点で、90%以上の患者の自己炎症性疾患活動性の欠如と関連しており、さらに、CRP および SAA の数値が正常化された。これらの結果が、小児患者と成人患者の本剤による長期的治療の有効性を示しており、治療効果欠如による投与中止率の低さ、有効性が不十分な場合のラベリングによる用量調整が適切で有効であることを示した。また、調査期間中報告された感染症等の有害事象は、過去の報告された既知の安全性プロファイルと一致していた。2010 年以降毎年、研究の中間データを含む年次評価レポートを提出し、この最大 4 年間の追跡調査による研究結果で、長期にわたる本剤の有効性が及び安全性が裏付けられた。 捕捉データ：

		ータを補完した。また、PSUR1（2009 年 6 月 17～2010 年 12 月 31 日）、PSUR2（2010.年 1 月「1 日～2010 年 6 月 30 日」、PSUR3（2010 年 7 月 1 日～2010 年 12 月 31 日）が作成され、2011 年時点で PSUR1 から 3 で収集された本剤の安全性に関する情報を要約し記載した。 なお、海外において、本剤の CAPS を対象とした臨床開発は 2005 年より開始され、2011 年 2 月時点で世界 45 ヵ国に承認された。2009 年 6 月米国では 4 歳以上の FCAS、MWS に、2009 年 7 月、スイス及び 2009 年 10 月に欧州では 4 歳以上の CAPS の全 3 つのフェノタイプが承認された。	非対照、非盲検、多施設、共同試験（D2306）を実施した。その結果、2 年間の長期安全性及び有効性が確認され、世界各国に対し承認申請を行い、CAPS を適応症として承認取得したが、対象年齢が 4 歳以上に限定されていること、また、米国で NOMID の承認が取得できていないことから、これらの追加承認を目的とし、2009 年 1 月 26 日より、非盲検、第Ⅲ相試験として、2 歳以上の NOMID 患者を対象とした試験（D2201）と生後 28 に以上、4 歳以下の CAPS 患者を対象とした試験（D2307）を実施した。	2015 年 10 月 3 日ベルギー保健当局からの要請に応えるため、国際 Ilaris®レジストリーに登録されている、本剤を投与しているベルギー全 CAPS 患者の健康に関連する QOL データを収集する、多施設、前向き観察研究（プロトコル：CACZ885DBE02）が実施された。この研究に同意し参加したのは成人 3 名と青年 1 名（研究に参加した時点では 18 歳未満）の計 4 名で、この研究は国際 Ilaris®レジストリー、CACZ885D2401 試験の補助的研究である。
r) 審査報告書記載の治験		第Ⅰ相試験 ●A1101（国内、健常人、n=48） 第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●A2102stage1,2（海外、n=34） 第Ⅲ相試験 ●D2308（国内、n=19） ●D2304part1（海外、n=35） ●D2304part2（海外、RCT、n=31、part1 完全寛解患者） ●D2304part3（海外、n=31） ●D2306（海外、n=166） ●D2201（海外、n=344） 参考資料：その他の疾患等での臨床試験 第Ⅰ相試験 ●A2101（海外、RA 患者 RCT、n=53） ●B2101part1（海外、健常人、n=18） ●B2101part2（海外、喘息患者 RCT、n=20） ●B2101part3（海外、喘息患者、n=6） ●A2106（海外、健常人、n=51） 第Ⅱ相試験 ●A2201（海外、RA 患者 RCT、n=465） ●A2204（海外、RA 患者 RCT、n=87） ●A2207（海外、RCT、RA：n=80／PT：n=50／健常人：n=10） ●F2201（海外、加齢黄斑変性患者 RCT、n=26） ●A2202（海外、乾癬患者 RCT、n=23） 第Ⅲ相試験 ●D2307（海外、NOMID 単群、n=15）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	（日本の審査報告書記載の治験を除く） その他試験（市販後） 前向き観察研究 ß-Confident レジストリー研究） ●CACZ885D2401（海外、n=288）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA(Orphan), https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=250507 （2020 年 2 月 20 日閲覧）
3) EMA, EPAR Ilaris https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris （2020 年 2 月 20 日閲覧）
4) 薬価サーチ http://www.okusuri110.jp/pc/yaka/yaka_top_search.html （2020 年 2 月 17 日閲覧）
5) PMDA 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf（2020 年 2 月 17 日閲覧）
6) PMDA イラリス皮下注射液 150mg、イラリス皮下注用 150mg 審査報告書
7) ノバルティス ファーマ株式会社 イラリス皮下注 150mg、イラリス皮下注用 150mg 申請資料概要
8) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E5%91%A8%E6%9C%9F%E7%86%B1%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E3%82%AF%E3%83%AA%E3%82%AA%E3%83%94%E3%83%AA%E3%83%B3%E9%96%A2%E9%80%A3%E5%91%A8%E6%9C%9F%E6%80%A7%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4%EF%BC%88%E3%82%AF%E3%83%AA%E3%82%AA%E3%83%94%E3%83%AA%E3%83%B3%E7%97%85%EF%BC%89?query=%E3%82%AF%E3%83%AA%E3%82%AA%E3%83%94%E3%83%AA%E3%83%B3%E9%96%A2%E9%80%A3%E5%91%A8%E6%9C%9F%E6%80%A7%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4 （2020 年 2 月 17 日閲覧）
9) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/3994 （2020 年 2 月 17 日閲覧）
10) ノバルティスファーマ株式会社イラリス皮下注射液 150mg 添付文書 2018 年 7 月改訂（第 2 版）
11) 欧州オーファンドラッグリスト list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
12) FDA, Drug Approval Package https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125319s000TOC.cfm （2020 年 2 月 19 日閲覧）
13) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 自己炎症性疾患サイト http://aid.kazusa.or.jp/2013/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
14) Hansmann S, et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2020 Feb 17;18(1):17. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative.
15) NORD, Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-cold-autoinflammatory-syndrome/ （2020 年 2 月 21 日閲覧）
16) NORD, Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/muckle-wells-syndrome/ （2020 年 2 月 21 日閲覧）
17) NORD, Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/neonatal-onset-multisystem-inflammatory-disease/ （2020 年 2 月 21 日閲覧）
18) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 22 年 7 月 30 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000v8xw.html （2020 年 2 月 21 日閲覧）
19) Orphanet Cryopyrin-associated periodic syndrome https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18613&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Cryopyrin-Associated-Periodic-Syndromes-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Cryopyrin-associated-periodic-syndrome&title=Cryopyrin-associated%20periodic%20syndrome&search=Disease_Search_Simple（2020 年 3 月 2 日閲覧）
20) ノバルティスファーマ株式会社イラリス皮下注 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
2	○	○	○	○														
3	○	○	○	○	○	○			○		○	○					○	○
4								○										
5							○											
6							○			○	○	○	○				○	
7										○			○	○				
8										○		○			○			
9															○	○		
10														○				
11	○																	
12					○										○			
13												○	○					
14															○			
15									○						○	○		
16									○						○	○		
17									○						○	○		
18									○									
19													○					
20														○				

表 5-17　審査報告書調査個票 (23 薬)第 241 号

指定番号	(23 薬)第 241 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	Genz-112638	eliglustat	(1R,2R)-octanoic acid[2-(2',3'-dihydro-benzo[1,4] dioxin-6'-yl)-2-hydroxy-1-pyrrolidin-1-ylmethyl-ethyl]-amide-L-tartaric acid salt
c) 指定された適応症	ゴーシェ病 1 型	Treatment of Type I Gaucher disease	the treatment of Gaucher disease
d) 製造販売承認	2015 年	2014 年	2015 年
e) 製造販売承認された成分名	エリグルスタット酒石酸塩	eliglustat	eliglustat
f) 製造販売承認された適応症	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善	Long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 who are CYP2D6 extensive metabolizers (EMs), intermediate metabolizers (IMs), or poor metabolizers (PMs) as detected by an FDA-cleared test.	Long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1), who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs), intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (Ems)
g) PMDA 先駆け認定の有無	—	—	—
h) 薬価	【サデルガカプセル 100mg】 78350.5 円	（AWP Unit Price） 【CERDELGA Strength：84mg, Package Size：56s ea】 585 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	100 人程度	6,000 人程度	10,000 人あたり 0.3 人（EU 全体で約 15,000 人相当）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 リソゾーム酵素であるβ-グルコセレブロシダーゼの遺伝子変異により、グルコセレブロシダーゼ活性が低下または欠損して生じる。グルコセレブロシダーゼ活性の低下により、その基質である糖脂質のグルコセレブロシドが主にマクロファージに進行的に蓄積し、肝脾腫、骨痛や病的骨折、中枢神経障害を引き起こす。 発症時期 幼児期から成人（0～80 歳） 死亡時期 非神経型であり、ゆっくりと進行するが、人によりさまざま。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	β-グルコセレブロシダーゼ遺伝子		
l) 診断法、予防法	疑診：臨床症状に加え a,b かつ c 確定診断：d または e 臨床症状 肝脾腫、骨痛や病的骨折、中枢神経障害、貧血等 臨床検査 a.貧血、血小板数減少 b.血清酸性ホスファターゼ（ACP）高値、アンジオテンシン変換酵素（ACE）高値 c.骨髄検査によるゴーシェ細胞の確認 d.培養皮膚線維芽細胞の酸性β-グルコシダーゼ（acid-β-glucosidase）活性低下 e.遺伝子解析によるβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異	臨床症状が疑われた場合に、臨床検査を行い、診断する。 臨床症状 原因不明の貧血、肝脾腫、骨折等 臨床検査 白血球数 線維芽細胞 遺伝子検査 また、家族にβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異がある場合は、出生前診断が可能。	初期診断 初期診断には、以下が用いられる。 ・ 肝脾腫の初期評価 ・ MR 肝脾腫のその後のモニタリング ・ X 線撮影、骨シンチグラフィー、 骨病変および合併症を検出するため ・ 骨密度測定 腰椎と大腿骨頸部の骨減少症の評価 ・ 血液検査 肺動脈高血圧の検出、キトトリオシダーゼ、アンギオテンシン変換酵素、フェリチン、酒石酸耐性酸性ホスファターゼなど 確定診断 診断は酵素アッセイにてαおよびβ-グルコシダーゼ活性低下を示すことで決定する。また、ジェノタイピングにより、この診断が確定する。 鑑別診断 他のリソソーム蓄積症との区別のため、特定の血液疾患（リンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病）を確認する。
m) 従来の治療法	・酵素補充療法（ERT） ・造血幹細胞移植 ・対症療法（抗痙攣薬、抗痙縮薬、リハビリ、気管切開、経管栄養）	酵素補充療法等が行われている。 酵素補充療法が継続できない患者には、基質合成抑制療法を行う。また、対症療法も行われている。	
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	基質合成抑制療法治療薬として、基質グルコシルセラミドの合成を阻害する 通常、CYP2D6 Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer の成人にはエリグルスタット酒石酸塩として 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。	CYP2D6 Extensive Metabolizer（EM）及び Intermediate Metabolizer（IM）の成人、 1 日 2 回,84mg/回 経口投与する （患者の状態に応じて適宜減量）。 CYP2D6 poor Metabolizer（PM）の成人、 1 日 1 回,84mg/回 経口投与する （患者の状態に応じて適宜減量）	
o) 専門病院、専門医師	井田　博幸 東京慈恵会医科大学小児科　教授 （日本ゴーシェ病の会　顧問）	Christina Hindo the Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences （NORD Rare Disease Database の執筆者） Roscoe O. Brady, MD (deceased) National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health （NORD Rare Disease Database の執筆者）	Gregory M. Pastores, MD, Clinical Professor, Medicine (Genetics), University College, Dublin, Ireland （NORD Rare Disease Database の執筆者）
p) 患者団体、家族団体、支援	日本ゴーシェ病の会	Gaucher Community Alliance	Gauchers Association

	団体名	https://www.gaucherjapan.com/	http://www.gauchercommunity.org/ National Gaucher Foundation https://www.gaucherdisease.org/	https://www.gaucher.org.uk/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	申請資料には、海外および国内で行われた第Ⅱ，Ⅲ試験が用いられた。 第Ⅱ相試験は海外で行われた。GZGD00304 はゴーシェ病 1 型患者を対象として有効性・安全性、薬物動態を評価するために行われた非盲検、多施設共同試験である。なお被験者はこれまで酵素補充療法（ERT），基質合成抑制療法（SRT）を受けていない患者である。 第Ⅲ相試験は国内外で行われた。 この内、GZGD02507、GZGD02607 は海外で行われた。 GZGD02507 はゴーシェ病 1 型患者を対象としており、有効性・安全性の検証することが目的であるランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験である。なお被験者はこれまで ERT, SRT を受けていない患者である。 GZGD02607 は酵素補充療法で治療目標を達成したゴーシェ病 1 型患者を対象とした有効性・安全性を評価する、ランダム化、多施設共同、非盲検、実薬対照試験である。なお被験者はこれまで ERT を受けてきた治療法を切り替えた患者である。 GZGD03109 は日本を含み国際的に実施された試験であり、治験薬 の 1 日 2 回投与により臨床的安定性を示したゴーシェ病 1 型患者を対象とした 1 回/日および 2 回/日投与の有効性、安全性および薬物動態を評価する、ランダム化、多施設共同、多国籍、二重盲検試験である。なお被験者はこれまでの ERT 治療歴を問わないで選ばれた。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ相試験 ●GZGD00304（海外、n=27） 第Ⅲ相試験 ●GZGD02507（ENGAGE 試験,）（海外、n=40） ●GZGD02607（ENCORE 試験,）（海外、n=159） ●GZGD03109（EDGE 試験）（国際、RCT 及び NRCT、n=170）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=265408 （閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
3) FDA, Drug Approval Package, Cerdelga (eliglustat) Capsules https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205494Orig1s000TOC.cfm（閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
5) EMA, Cerdelga https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerdelga（閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
6) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）（閲覧日：2020 年 1 月 31 日）
7) 薬価サーチ https://yakka-search.com/（2020 年 2 月 12 日閲覧）
8) RED BOOK® online
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 23 年 2 月 21 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001erqw.html（閲覧日：2020 年 1 月 20 日）
10) NORD Rare Disease Database, Gaucher Disease https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/（2020 年 2 月 14 日閲覧）
11) サノフィ株式会社, サデルガカプセル 100mg 申請資料概要
12) サノフィ株式会社, サデルガカプセル 100mg 医薬品インタビューフォーム
13) サノフィ株式会社 ゴーシェ病とは https://www.lysolife.jp/about/gdtype.html （2020 年 2 月 14 日閲覧）
14) 小児慢性特定疾病情報センター ゴーシェ（Gaucher）病 https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_090/ （2020 年 2 月 14 日閲覧）
15) 小児慢性特定疾病情報センター ゴーシェ（Gaucher）病 診断の手引き https://www.shouman.jp/disease/instructions/08_06_090/ （2020 年 2 月 14 日閲覧）
16) 日本ゴーシェ病の会 https://www.gaucherjapan.com/ （2020 年 2 月 14 日閲覧）
17) ClinicalTrials.gov, NCT00358150 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358150（2020 年 2 月 14 日閲覧）
18) ClinicalTrials.gov, NCT00891202 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891202（2020 年 2 月 14 日閲覧）
19) ClinicalTrials.gov, NCT00943111 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943111（2020 年 2 月 14 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov, NCT01074944 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074944（2020 年 2 月 14 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○								○			○	○
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○			○	○
6							○											
7								○										

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
8								○										
9									○									
10									○	○	○	○			○			
11										○	○						○	○
12				○						○	○			○				
13										○	○							
14										○	○							
15												○						
16															○	○		
17																	○	○
18																	○	○
19																	○	○
20																	○	○

表 5-18　審査報告書調査個票 (23 薬)第 242 号

<table>
<tr><th colspan="2">指定番号</th><th colspan="3">(23 薬)第 242 号</th></tr>
<tr><th colspan="2">基本情報</th><th>日本</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td colspan="2">a) オーファン指定</td><td>有</td><td>有（現在は、指定取消）</td><td>有（現在は、指定取消）</td></tr>
<tr><td colspan="2">b) 指定された医薬品名</td><td>ミグルスタット</td><td>miglustat</td><td>miglustat</td></tr>
<tr><td colspan="2">c) 指定された適応症</td><td>ニーマン・ピック病 C 型</td><td>Treatment of the neurological manifestations of Niemann-Pick disease,type C.</td><td>treatment of Niemann-Pick disease, type C</td></tr>
<tr><td colspan="2">d) 製造販売承認</td><td>2012 年</td><td>本適応症には無</td><td>2009 年</td></tr>
<tr><td colspan="2">e) 製造販売承認された成分名</td><td>ミグルスタット</td><td>—</td><td>miglustat</td></tr>
<tr><td colspan="2">f) 製造販売承認された適応症</td><td>ニーマン・ピック病 C 型</td><td>—</td><td>treatment of progressive neurological manifestations in adult patients and paediatric patients with Niemann-Pick type C disease</td></tr>
<tr><td colspan="2">g) PMDA 先駆け認定の有無</td><td>無</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="2">h) 薬価</td><td>【ブレーザベスカプセル 100mg】
1,0266.7 円</td><td>—</td><td></td></tr>
<tr><th colspan="2">疾病特性</th><th>日本</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td colspan="2">i) 患者数</td><td>15 人程度</td><td colspan="2">100,000～120,000 の出生に 1 人</td></tr>
<tr><td colspan="2">j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因</td><td colspan="3"><u>発症原因</u>
ニーマン・ピック病 C 型（NPC）は、膜蛋白質である NPC1 の欠損またはエンドゾームで NPC1 と共存する分泌性蛋白質である NPC2 の欠損により、中枢神経系（CNS）などの全身の組織において、細胞傷害性のライソゾーム／エンドソーム内脂質蓄積、特にスフィンゴ糖脂質（GSL）やコレステロールの蓄積をもたらす。

<u>発症時期</u>
新生児から成人までいずれの時期でも発症するが、小児や青少年で好発する。

<u>死亡時期</u>
進行性、障害性の神経学的な症状／徴候が起こり、末期になると、寝たきり、経鼻胃管栄養、認知症となり、最終的には 10～30 歳頃に早期死亡する。国内での死亡年齢の中央値は 12 歳である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">k) 原因遺伝子の同定の有無</td><td colspan="3">NPC1 遺伝子（染色体 18 番）、NPC2 遺伝子（染色体 14 番）</td></tr>
<tr><td colspan="2">l) 診断法、予防法</td><td colspan="3">培養線維芽細胞または骨髄の泡沫細胞のフィリピン染色による遊離型コレステロールの蓄積の確認と NPC1 または NPC2 遺伝子変異の同定で診断する</td></tr>
<tr><td colspan="2">m) 従来の治療法</td><td>有効な治療法はない。
対症療法として、ジストニアと振戦には塩酸トリヘキシフェニジルなどが有効のことがある。また、カタプレキシーや睡眠障害に対して、クロミプラミンが有効である。</td><td colspan="2">有効な治療法はなく、それぞれの症状に対し、対症療法を行う。</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）</td><td colspan="3">スフィンゴ糖脂質の生合成経路において、グルコシルセラミド合成酵素を阻害し、グルコシルセラミド合成を抑制</td></tr>
<tr><td>通常、成人には、1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与する。小児には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
<table><tr><th>体表面積（m²）</th><th>用量</th></tr><tr><td>0.47 以下</td><td>1 回 100 mg,
1 日 1 回</td></tr><tr><td>0.47 を超え
0.73 以下</td><td>1 回 100 mg,
1 日 2 回</td></tr><tr><td>0.73 を超え
0.88 以下</td><td>1 回 100 mg,
1 日 3 回</td></tr><tr><td>0.88 を超え
1.25 以下</td><td>1 回 200 mg,
1 日 2 回</td></tr><tr><td>1.25 を超える</td><td>1 回 200 mg,
1 日 3 回</td></tr></table></td><td>—</td><td>通常、12 歳以上には、1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与する。12 歳未満には、下表の通り体表面積に基づき用量を調整して経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
<table><tr><th>体表面積（m²）</th><th>用量</th></tr><tr><td>0.47 以下</td><td>1 回 100 mg,
1 日 1 回</td></tr><tr><td>0.47 を超え
0.73 以下</td><td>1 回 100 mg,
1 日 2 回</td></tr><tr><td>0.73 を超え
0.88 以下</td><td>1 回 100 mg,
1 日 3 回</td></tr><tr><td>0.88 を超え
1.25 以下</td><td>1 回 200 mg,
1 日 2 回</td></tr><tr><td>1.25 を超える</td><td>1 回 200 mg,
1 日 3 回</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2">o) 専門病院、専門医師</td><td>衛藤 義勝
東京慈恵会医科大学 名誉教授
（ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究 研究代表者）</td><td>Forbes D. Porter, MD, PhD
Senior Investigator, Clinical Director;
Simona E. Bianconi, MD
Staff Clinician;
An N. Dang Do, MD, PhD
Staff Clinician;
National Institute of Child Health and Human Development, Program in Developmental Endocrinology and Genetics, Section on Molecular Dysmorphology

（以上、NORD Rare Disease Database 執筆者）</td><td>Fiorenza MT
Division of Neuroscience, Department of Psychology, Sapienza University, Rome, Italy; IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy.
（参考資料 14 の共著者）</td></tr>
<tr><td colspan="2">p) 患者団体、家族団体、支援団体名</td><td>日本ニーマン・ピック病の会</td><td>National Niemann-Pick Disease Foundation
https://nnpdf.org/</td><td>Niemann-Pick UK (NPUK)
https://www.npuk.org/about-us/</td></tr>
<tr><th colspan="2">臨床開発</th><th>日本</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td colspan="2">q) 臨床研究、治験の経緯</td><td>英国と米国で 12 歳以上の本適応症を対象とした無作為化並行群間オープンラベル比較対照試験（対照群；標準治療）を 12 ヶ月間実施した。その後、延長試験（12 か月間）、延長継続試験（最大 68 ヶ月投与）を行い、臨床効果を検証した。
別途、小児サブスタディとして、小児患者に 12 ヶ月間投与し、延長試験としてさらに 12 ヶ月、延長継続試験として最長 52 ヶ月間投与した。

日本においては、NPC 患者 1 例を対象に、</td><td>—</td><td>（日本の審査報告書・申請資料概要等の記載以外）
薬物動態のデータを補足するために、プロドラッグを用いたファブリ—病患者での臨床試験（OGT924）を参考資料として提出した。</td></tr>
</table>

		本剤の安全性及び忍容性を検討することを主目的、有効性を検討することを探索的目的として、第Ⅲ相試験（AC-056C301 試験）が実施された。 また、AC-056C301 試験の患者適格基準を満たさなかった患者に対する緊急対処本剤の及び安全性および忍容性を調査するため、、非盲検非対照試験が実施され、5 例に投与された。 また、本適応症以外のゴーシェ病Ⅰ型、ゴーシェ病Ⅲ型、ファブリ―病、HIV 陽性患者、GM2 ガングリオシドーシスの患者での臨床試験を参考資料として提出した。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●OGT918-014（海外、健常人、n=24） ●OGT918-019（海外、健常人、n=6） ●AC-056-101（国内、健常人、n=8） 第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●OGT918-007（海外、n=29） 第Ⅱ相試験 ●OGT918-007 延長試験（海外、n=25） ●OGT918-007 延長継続試験（海外、n=16） ●OGT918-007 小児サブスタディ（海外、n=12） ●OGT918-007 小児サブスタディ延長試験（海外、n=10） ●OGT918-007 小児サブスタディ延長継続試験（海外、n=9） 第Ⅲ相試験 ●AC-056C301（国内、n=1、途中経過） ●AC-056C302（国内、n=5、途中経過） 参考資料（本適応症） ●海外レトロスペクティブ調査（海外、n=66） 参考資料（本適応症以外） ●NS8-88-02-001（海外、詳細不明） ●NS8-91-02-010（海外、HIV 陽性患者、n=7） ●NQ3-93-02-104（海外、詳細不明） ●NQ3-94-02-107（海外、詳細不明） ●OGT918-001（海外、ゴーシェⅠ型、n=28） ●OGT918-002（海外、ファブリ―病、n=16） ●OGT918-003（海外、ゴーシェⅠ型、n=18） ●OGT918-004（海外、ゴーシェⅠ型、n=29） ●OGT918-005（海外、詳細不明） ●OGT918-006（海外、ゴーシェ病Ⅲ型、n=13） ●OGT918-009（海外、GM2 ガングリオシドーシス、n=6）	―	（日本の審査報告書・申請資料概要等の記載以外） プロドラッグでの臨床試験 OGT 924（海外、ファブリ―病）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=270708 （2020 年 2 月 29 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 23 年 2 月 21 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001erqw.html （2020 年 2 月 29 日）
6) PMDA ブレーザベスカプセル 100mg 審査報告書
7) アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社 申請資料概要
8) アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社 医薬品インタビューフォーム
9) EMA, EPAR Zavesca https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavesca （2020 年 2 月 29 日閲覧）
10) 日本小児神経学会 小児神経 Q&A https://www.childneuro.jp/modules/general/index.php?content_id=56 （2020 年 2 月 29 日閲覧）
11) ライソゾーム病（ファブリ病を含む）に関する調査研究 http://www.japan-lsd-mhlw.jp/lsd_doctors_nimann_pick_c.html （2020 年 2 月 29 日閲覧）
12) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/niemann-pick-disease-type-c/ （2020 年 2 月 29 日閲覧）
13) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4063 （2020 年 2 月 29 日閲覧）
14) Erickson RP, et al. Lancet. 2017 Oct 14;390(10104):1720-1721. A hopeful therapy for Niemann-Pick C diseases.

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5									○									
6				○	○	○	○			○			○	○			○	○
7				○	○	○				○			○				○	○
8	○	○	○	○	○	○							○	○			○	○
9	○	○	○	○	○	○								○			○	○

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
10										○								
11										○	○	○	○					
12									○	○					○	○		
13															○			
14															○			

表 5-19　審査報告書調査個票 (23 薬)第 243 号

指定番号	(23 薬)第 243 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	Velaglucerase alfa	velaglucerase-alfa	Velaglucerase alfa
c) 指定された適応症	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	Treatment of Gaucher disease	treatment of Gaucher disease
d) 製造販売承認	2014 年	2010 年	2010 年
e) 製造販売承認された成分名	ベラグルセラーゼ　アルファ(遺伝子組換え)	velaglucerase alfa	velaglucerase alfa
f) 製造販売承認された適応症	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	Treatment of Type I Gaucher Disease	treatment of type 1 Gaucher disease
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ビプリブ点滴静注用 400 単位】 305,604 円	(AWP Unit Price) 【VPRIV Strength:400 u, Package Size:1ea】 1652.4 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	100 人程度	6,000 人程度	10,000 人あたり 0.3 人(EU 全体で約 15,000 人相当)
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 リソゾーム酵素であるβ-グルコセレブロシダーゼの遺伝子変異により、グルコセレブロシダーゼ活性が低下または欠損して生じる。グルコセレブロシダーゼ活性の低下により、その基質である糖脂質のグルコセレブロシドが主にマクロファージに進行的に蓄積し、肝脾腫、骨痛や病的骨折、中枢神経障害を引き起こす。 発症時期 Ⅰ型:幼児期から成人(0～80 歳) Ⅱ型:乳児期(生後 3～5 ヶ月) Ⅲ型:乳児期以降 死亡時期 Ⅰ型:非神経型であり、ゆっくりと進行するが、人によりさまざま。 Ⅱ型:急性神経型であり、2～3 歳までに死亡する。 Ⅲ型:亜急性神経型であり、Ⅱ型よりゆっくりと進行し、10～40 歳代までに死亡する。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	β-グルコセレブロシダーゼ遺伝子		
l) 診断法、予防法	疑診:臨床症状に加え a,b かつ c 確定診断:d または e 臨床症状 肝脾腫、骨痛や病的骨折、中枢神経障害、貧血等 臨床検査 a.貧血、血小板数減少 b.血清酸性ホスファターゼ(ACP)高値、アンジオテンシン変換酵素(ACE)高値 c.骨髄検査によるゴーシェ細胞の確認 d.培養皮膚線維芽細胞の酸性β-グルコシダーゼ(acid-β-glucosidase)活性低下 e.遺伝子解析によるβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異	臨床症状が疑われた場合に、臨床検査を行い、診断する。 臨床症状 原因不明の貧血、肝脾腫、骨折等 臨床検査 白血球数 線維芽細胞 遺伝子検査 また、家族にβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異がある場合は、出生前診断が可能。	
m) 従来の治療法	類薬であるイミグルセラーゼ(遺伝子組み換え)が先に承認されており、酵素補充療法等が行われている。 ・酵素補充療法(ERT) ・造血幹細胞移植 ・対症療法(抗痙攣薬、抗痙縮薬、リハビリ、気管切開、経管栄養) ※日本では基質合成抑制療法(SRT)は 2015 年に認可された。	類薬であるイミグルセラーゼ(遺伝子組み換え)が先に承認されており、酵素補充療法等が行われている。 酵素補充療法が継続できない患者には、基質合成抑制療法を行う。 また、対症療法も行われている。	
n) 本剤の治療法(用法・用量)	酵素補充療法製剤(ヒトグルコセレブロシダーゼ)として、グルコセレブロシドを分解する		
	通常、ベラグルセラーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1 回体重 1kg あたり 60 単位を隔週点滴静脈内投与する。	推奨開始用量は、隔週体重 1kg あたり 60 単位を 60 分間点滴静脈内投与する。 イミグルダーゼから本剤に切り替える際は、同じ用量で切り替える。 なお、患者の治療目標の達成状況と維持状況に応じて調節可能である。	
o) 専門病院、専門医師	井田　博幸 東京慈恵会医科大学小児科　教授 (日本ゴーシェ病の会　顧問)	Christina Hindo the Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences (NORD Rare Disease Database の執筆者) Roscoe O. Brady, MD (deceased) National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health (NORD Rare Disease Database の執筆者)	Gregory M. Pastores, MD, Clinical Professor, Medicine (Genetics), University College, Dublin, Ireland (NORD Rare Disease Database の執筆者)
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	日本ゴーシェ病の会 https://www.gaucherjapan.com/	Gaucher Community Alliance http://www.gauchercommunity.org/ National Gaucher Foundation https://www.gaucherdisease.org/	Gauchers Association https://www.gaucher.org.uk/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本剤は海外での臨床開発が先行し、6 試験が行われた(TKT025、TKT032、HGT-	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		GCB-039、TKT034、TKT025EXT、HGT-GCB-044）。さらに米国における治療プロトコール（HGT-GCB-058）が行われ、海外データとして、申請資料にデータが記載された。 2009 年 6 月に海外で承認されていた類薬のイミグルセラーゼの製造が一時中止され、世界的にイミグルセラーゼの供給不足が起こり、欧米では、本剤の緊急例外的使用が許可され、FDA 及び EMA は優先審査を認め、2010 年に FDA 及び EMA で製造販売承認された。 日本では、海外データに加え、酵素補充療法の治療歴のないゴーシェ病患者に対し、12 ヶ月の多施設非盲検第Ⅲ相臨床試験（HGT-GCB-087）が 2013 年まで行われ、計 6 例に投与された。2013 年に希少疾病用医薬品に指定され、2014 年に製造販売承認を取得した。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ／Ⅱ相試験 ●TKT025（海外、単群、n=12） ●TKT025EXT（継続試験）（海外、単群、n=10） 第Ⅱ／Ⅲ相試験 ●TKT034（海外、単群、n-40） 第Ⅲ相試験 ●TKT032（海外、RCT、n=25） ●HGT-GCB-039（海外、RCT、n=34） ●HGT-GCB-044（032、034、039 の継続試験）（海外、非盲検、n=95） ●HGT-GCB-058（海外、非盲検 n=211） ●HGT-GCB-087（国内、単群、n=6）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=283509（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 23 年 4 月 27 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001kzkm.html （2020 年 2 月 13 日閲覧）
6) FDA Drug Approval Package VPRIV https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022575s000TOC.cfm （2020 年 2 月 13 日閲覧）
7) EMA EU/3/10/752 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310752-0 （2020 年 2 月 13 日閲覧）
8) EMA EPAR Vpriv https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vpriv （2020 年 2 月 13 日閲覧）
9) PMDA ビプリブ点滴静注用 400 単位 審査報告書
10) シャイアー・ジャパン株式会社 ビプリブ点滴静注用 400 単位 医薬品インタビューフォーム
11) サノフィ株式会社 ゴーシェ病とは https://www.lysolife.jp/about/gdtype.html （2020 年 2 月 13 日閲覧）
12) 小児慢性特定疾病情報センター ゴーシェ（Gaucher）病 https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_090/ （2020 年 2 月 13 日閲覧）
13) 小児慢性特定疾病情報センター ゴーシェ（Gaucher）病 診断の手引き https://www.shouman.jp/disease/instructions/08_06_090/ （2020 年 2 月 13 日閲覧）
14) 日本ゴーシェ病の会 https://www.gaucherjapan.com/ （2020 年 2 月 13 日閲覧）
15) シャイアー・ジャパン株式会社 ビプリブ点滴静注用 400 単位 申請資料概要
16) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/ （2020 年 2 月 13 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○		○												
3	○	○	○															
4								○										
5									○									
6				○	○	○								○				
7	○	○	○						○				○					
8				○	○	○			○	○	○							
9							○		○		○		○	○				
10				○	○								○	○				
11										○		○	○					
12										○			○					
13												○						
14															○	○		
15														○				
16									○	○	○	○			○			

表 5-20　審査報告書調査個票 (23 薬)第 244 号

指定番号	(23 薬)第 244 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	ドルナーゼアルファ（遺伝子組換え）	Dornase alfa	—
c) 指定された適応症	嚢胞性線維症における肺機能の改善	To reduce mucous viscosity and enable the clearance of airway secretions in patients with cystic fibrosis.	—
d) 製造販売承認	2012 年	1993 年	1993 年
e) 製造販売承認された成分名	ドルナーゼアルファ（遺伝子組換え）	dornase alfa	dornase alfa
f) 製造販売承認された適応症	嚢胞性線維症における肺機能の改善	a recombinant DNase enzyme indicated in conjunction with standard therapies for the management of cystic fibrosis (CF) patients to improve pulmonary function.	Management of cystic fibrosis patients with a forced vital capacity (FVC) of greater than 40% of predicted and over 5 years of age to improve pulmonary function.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【プルモザイム吸入液 2.5mg】 6982.1 円	（AWP Unit Price） 【PULMOZYME Strength：2.5 mg/2.5 ml, Package Size：2.5 ml】 49.1ドル 【PULMOZYME Strength：2.5 mg/2.5 ml, Package Size：2.5 ml 30s】 55.16133ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	13～15 人程度	発生頻度は、白人で出生約 3300 人当たり 1 例 黒人で出生 15,300 人当たり 1 例 アジア系米国人で出生 32,000 人当たり 1 例	
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 嚢胞性線維症（同一の病態を膵嚢胞線維症と呼ぶこともあるが，本資料中では国際的名称である「嚢胞性線維症」と記載する。以下，CF）は、塩素イオンの（Cl^-）の分泌にかかわる cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（以下、CFTR）遺伝子の変異を原因として発症し、主に消化器系と呼吸器系を侵す分泌腺の常染色体劣性遺伝性疾患である。慢性肺疾患、膵外分泌機能不全、肝胆道疾患、および汗の電解質濃度の異常高値を引き起こす。CFTR はcAMP に調節される塩化物イオンチャネルであり、上皮膜を通過する塩化物およびナトリウムイオンの輸送を調節しているが、さらに、いくつかの別機能も担っている可能性が高い。ホモ接合体でのみ疾患として発症する。 CF は生命を脅かす遺伝性疾患として白人集団で最もよくみられるが、治療および余命が改善されたことにより，米国における CF 患者の約 50%が成人である。CFTR 変異は，その変異が CFTR タンパクの機能や処理にどのような影響を及ぼすかに応じて，5 つのクラスに分類されてきた。クラス I, II, III の変異を有する患者は，CFTR の機能が大部分または完全に消失した重症の遺伝子型を有しているとみなされる。一方，クラス IV または V の変異を 1 つまたは 2 つ有する患者は，CFTR の機能が残存する比較的軽症の遺伝子型を有しているとみなされる。 発症時期 主に新生児期、乳児期に発症する。 死亡時期・原因 過去には平均 7～8 歳で死亡していた患者の生命予後は、治療環境の進歩に伴い生存期間の延長を認めるが、平均寿命は 30 歳を超えることはない。ほとんどの患者が呼吸不全や呼吸器感染症が原因で死亡に至っている。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	CFTR（染色体：7q31.2）　*最も頻度の高い遺伝子変異である F508del が CF アレルの約 86%にみられるが，その他に頻度の低い CFTR 変異が 1900 以上同定されている。		
l) 診断法、予防法	症状、家族歴、検査を合わせて確定診断を行う。 症状 難治性の下気道感染症と末期の呼吸不全を伴う呼吸器病変、膵外分泌機能不全や胎便性イレウスなどの消化器病変が代表的である。他に、胆管、汗腺、生殖器などの全身の外分泌腺臓器の障害を認める。 また、後期合併症として、糖尿病があるが日本国内では稀である。男性患者のほぼ全例が先天性両側精管欠損による不妊である。 検査 新生児スクリーニングで陽性と判定。 ・CFTR 遺伝子検査 ・胸部 X 線、胸部 CT：肺機能悪化の場合 予防法 呼吸器感染症を予防することが最重要である。	症状または家族歴により臨床的診断を行い、検査にて確定診断を行う。 症状 肺疾患、膵機能不全等 検査 新生児スクリーニング、肝テスト（汗の塩分量測定）、遺伝子検査よる欠損遺伝子測定、Tag-It Cystic Fibrosis Kit などで確定診断を行う。	症状または家族歴により臨床的診断を行い、検査にて確定診断を行う。 症状 肺疾患、外分泌性膵機能不全（患者の 80-90%）、糖尿病、鼻ポリープ、閉塞性胆道疾患（患者の 15-20%）、および無精子症（罹患男性の 90%以上）がよく認められる。 肺疾患：咳、喀痰の喀出、呼吸困難、食欲不振、体重減少など感染から進行 外分泌性膵機能不全：小児患者には成長不良、および体重増加不良、骨形成不良の双方の起因となる吸収不良（脂肪便）および栄養不良の徴候が見られる。小児より上の患者では糖尿病が膵外分泌機能不全（30 歳の患者の 50%）に続くことがある。膵機能不全の患者はより重篤な肺疾患と肝臓の病変を有する可能性が高くなる。 検査 汗中の塩化物分泌の評価、鼻経上皮電位差（TEPD）の評価など CFTR 遺伝子の配列決定により、CF の疑いの確定診断を行う。 予防 慢性 PA（緑膿菌）感染の予防
m) 従来の治療法	呼吸器・消化器症状には対症療法（肺理学療法、去痰剤、気管支拡張剤、酵素剤、栄養管理、肺・肝臓移植等）が施行されているが予後は極めて不良である。 根治治療は確立されていない。	肺からの粘液除去（気道）に胸部理学療法、肺・気管支感染（緑膿菌）等に抗生物質（トブラマイシン及びアズトレオナム）、気管支拡張薬、CF 重症例の場合、肺移植が必要になる場合がある。他に膵機能不全に酵素補充療法と食事療法など。 根治治療は確立されていない。	1.吸入及び全身性抗菌薬治療　2.粘液排出治療として高張食塩液（及び本剤）　3.気管支拡張剤　4.抗炎症治療（吸入ステロイド、イブプロフェン、マクロライド）　5.　理学療法、栄養補助食品など
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素製剤として、DNA を選択的に加水分解し、DNA を多量に含む膿性分泌物の粘稠性を低下させる		
	通常、ドルナーゼ アルファ（遺伝子組換え）として 2.5mg を 1 日 1 回ネブライザーを用	大部分の嚢胞性線維症患者では，推奨するネブライザーを使用して 2.5 mg 単回使	本剤 2.5 mg を 1 日 1 回吸入する。 1 アンプル（2.5 mL）の内容物を希釈せず

		いて吸入投与する。なお、患者の状態に応じて 1 回 2.5mg を 1 日 2 回まで吸入投与することができる。	用アンプル 1 本を 1 日 1 回吸入投与することを推奨する。一部の患者には 1 日 2 回投与が有効である。推奨するネブライザー／コンプレッサーシステムは，臨床試験成績と検査情報を参考に選んだものである。本剤を希釈したり，ネブライザー内で他の薬剤と混和したりしてはならない。本剤を混和すると，本剤または混和した化合物に，有害な構造的および／または機能的変化が生じる可能性がある。患者には，使用前にアンプルを強く押し，漏れがないか確認するように指示すること。	に，ジェット式ネブライザー／コンプレッサーシステムを用いて吸入投与する。 21 歳以上の患者では 1 日 2 回投与が有効な場合がある。ほとんどの患者は，本剤を規則正しく毎日服用することで最適な効果が得られる。本剤を間欠投与した試験では，投与中止時に肺機能改善効果が低下した。したがって，中断せず毎日服薬するよう指示すること。患者は，標準的な胸部理学療法を含め，通常の治療を継続すべきである。呼吸器感染症が悪化した患者でも安全に継続して投与できる。 5 歳未満の患者や FVC が予測値の 40%未満である患者での安全性と有効性はまだ証明されていない。
	o) 専門病院、専門医師	仁尾　正記 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野　教授 （小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究班研究代表者）	Ran D. Anbar, MD President and Founder, Center Point Medicine （NORD Rare Disease Database の執筆者）	Prof. Isabelle Fajac Physiology Department Cochin Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris （EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY (ECFS)の President）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis）患者と家族の会 https://jcfn.jimdofree.com/	Cystic Fibrosis Foundation https://www.cff.org/ Cystic Fibrosis Worldwide https://www.cfww.org/	Cystic Fibrosis Trust https://www.cysticfibrosis.org.uk/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本剤は細胞外 DNA を切断する天然のヒトデオキシリボヌクレアーゼ I（DNase I）をもとに，遺伝子組換え技術を用いて作製された遺伝子組換えヒト DNA 分解酵素製剤である。臨床開発は Genentech 社により行われ、各種臨床試験は米国を中心に実施された。一方、日本国内では嚢胞性繊維症は極めて稀な疾患であり、開発は行われてこなかった。2010 年 5 月、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の枠組みによって、開発要請があり、機構と協議を行い、中外製薬は 2016 年 6 月に開発の意向ありとして、公知申請に係る企業見解を提出した。 国内では患者数が稀で治験実施が困難ではあるが、国内使用症例の情報を可能な限り収集し活用すべきであるとした検討結果を踏まえ、「第 3 回膵嚢胞線維症全国疫学調査（個人調査の解析）」で膵嚢胞線維症患者に対するドルナーゼ アルファ吸入薬の使用実績について、カルテ閲覧によるレトロスペクティブ調査を実施した。中外製薬は本剤開発権をもつ Roche 社との導入契約を締結し、国内のレトロスペクティブ調査結果及び、日本健康成人 24 名を対象とした第 I 相国内無作為化二重盲検試験（J3027-01）また、海外初回申請時及び海外一変申請時の資料を中心に使用し、国内承認申請を行った。申請時使用した主な海外資料は（詳細は右記欄に記載）、第 I 相臨床試験：Z0195g、Z0196g、Z0197g、第 II 相臨床試験：Z0266g、Z0340g、Z0338g、Z0400g、Z0644gと大規模な第 III 相臨床試験 Z0342g / Z0343g、Z0713gで薬物動態、有効性及び安全性の評価が行われた。評価の主目的は 1：本剤短期投与による肺機能の改善、CF 関連症状の緩和が示されること。2：本剤長期投与による短期投与同様の有効性の維持と、CF の肺疾患に合併する呼吸器系感染症発現率の低下が示されること。3：本剤長期使用時の安全性とした。 1993 年 9 月 3 日（国際誕生日）にスウェーデンで初めて承認された。EU では相互認証方式により 1993 年に承認され、無期限有効承認更新が 2009 年 5 月に認められた。1993 年 12 月にアメリカで承認された後、5 歳未満の小児の適応が 1998 年 2 月に承認された。本剤は、欧米を含め約 70 の国と地域で承認され、2011 年 6 月時点で全世界にて広く使用されている。	（日本の審査報告書、申請資料概要等に記載の欧米に関する記述より） 米国で健康成人 12 名を対象とした第 I 相、反復投与用量漸増臨床試験（Z0195g）、14 名 CF 患者を対象とした反復投与用量漸増臨床試験（Z0196g）、健康成人 4 名、α1 抗トリプシン欠乏症患者 1 名、慢性気管支炎患者 3 名及び CF 患者 33 名の患者を対象とした試験（Z0197g）が実施された。これらの臨床試験では、ネフライザーを用いたエアロゾル吸入による本剤の安全性と全身吸収量などを目的に検討され、Z0195gと 0196g試験では、投与期間・投与量・投与方法等を同内容で実施した。第 II 相臨床試験は米国で実施され、試験多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検試験（**Z0266g**）では 8 歳以上の小児を含む CF 患者 181 名を対象に本剤 10 日間投与による臨床至適用量探索を含む短期有効性の検討をした。この他に、高用量の間欠投与の有効性と安全性を検討する多施設共同、第 II 相、反復間欠投与、非盲検臨床試験**（Z0338g）**が実施された。また、2 つの第 III 相臨床試験（Z0342g及び Z0343g）を実施した。これらの試験は同一の試験デザインであった為、試験結果は統合して、CF 患者 968 名を対象に多施設共同、第 III 相プラセボ対照、無作為化二重盲検試験として評価が行われた。（以降 **0342g/Z0343g** 試験と表記）本試験は、5 歳以上の CF 患者を対象とした大規模なプラセボ対照、二重盲試験であり、呼吸器系感染症発現率は肺機能の変化、及び安全性が検討された。また、米国以外の英国医療機関で初めて第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検試験**（Z0340g）**が CF 患者 71 名を対象に実施され、短期投与の場合による肺機能の変化や安全性が検討された。 これらの臨床試験成績に基づき、1993 年 12 月、米国と、1994 年 1 月、英国にて FCV が予測値の 40%以上の CF 患者に対する治療薬として承認された。なお、この時点では、5 歳未満の臨床データがなかったため、欧米ともに適応は 5 歳以上の CF 患者に限れた。 上記試験に加えて、初回申請時では、重度 CF 患者 70 名を対象とした多施設共同、第 II 相プラセボ対照無作為化二重盲検試験（Z0400g）にて 14 日間投与による有効性評価、Z0341g 試験（内容マキシングのため詳細不明）、Z0401g（急性増悪期の CF 患者へ 14 日間投与）の成績が示された。尚、上記の他に 6 試験（Z0342g/Z0343g の継続試験、Z0507g、Z0339g、Z0554g、Z0555g及び Z0558g）が進行・計画中だった。以上海外初回申請では、主として、8 試験（第 I 相臨床試験；Z0195g、Z0196g、Z0197g、第 II 臨床試験；Z0266g 、Z0338g、Z0340g、Z0400g、 第 III 相臨床試験；Z0342g/Z0343g ）が提出された。	
	r) 審査報告書記載の治験	**第 I 相試験** ● J3027-01（国内、健常人、n=24） ● Z0195g（海外、健常人、n=12） ● Z0196g（海外、n=14） ● Z0197g（海外、n=51） **第 II 相試験** ● Z0266g（海外、RCT、n=181） ● Z0338g（海外、n=160） ● Z0340g（海外、RCT、n=71）	（日本の審査報告書記載の治験を除く） ● Z0341g 試験（詳細不明） ● Z0401g試験（詳細不明）	米国と同様

		●Z0400g（海外、RCT、n=70） ●Z0644g（海外、n=98） **第Ⅲ相試験** ●Z0342g/Z0343g（海外、RCT、n=968） ●Z0713g（PEIT）（海外、RCT、n=474） **その他：**（国内使用例の調査報告書） ●レトロスペクティブ調査（国内、n=24）		

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 （2020 年 2 月 20 日閲覧）
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=48090 （2020 年 2 月 21 日閲覧）
3) EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-need-guideline-development-new-medicinal-products-intended-management-treatment-cystic_en.pdf
（2020 年 2 月 21 日閲覧）
4) 薬価サーチ http://www.okusuri110.jp/pc/yaka/yaka_top_search.html （2020 年 2 月 20 日閲覧）
5) PMDA 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf（2020 年 2 月 20 日閲覧）
6) PMDA プルモザイム吸入液 2.5mg 審査報告書 （2020 年 2 月 25 日閲覧）
7) 中外製薬株式会社 プルモザイム吸入液 2.5mg 申請資料概要 （2020 年 2 月 21 日閲覧）
8) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E5%9A%A2%E8%83%9E%E6%80%A7%E7%B7%9A%E7%B6%AD%E7%97%87%EF%BC%88cf%EF%BC%89/%E5%9A%A2%E8%83%9E%E6%80%A7%E7%B7%9A%E7%B6%AD%E7%97%87?query=%E5%9A%A2%E8%83%9E%E6%80%A7%E7%B7%9A%E7%B6%AD%E7%97%87 （2020 年 2 月 20 日閲覧）
9) 欧州オーファンドラッグリスト list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
10) 難病情報センターhttps://www.nanbyou.or.jp/entry/4531 （2020 年 2 月 21 日閲覧）
11) 中外製薬株式会社プルモザイム吸入液 2.5mg 添付文書 2019 年 5 月改訂（第 1 版
12) Orphanet https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?SupportGroup_SupportGroup_Search_ActivitiesList_Sort=null&lng=EN&type_list=SupportGroups_Search_Simple&data_id=49&Disease%28s%29%2Fgroup_of_diseases=Cystic-fibrosis&title=Cystic+fibrosis&search=SupportGroup_Search_Simple&ChdId=49&SupportGroup_SupportGroup_Search_diseaseGroup=CF&SupportGroup_SupportGroup_Search_diseaseType=Pat&SupportGroup_SupportGroup_Search_country=NN#netpatientorganisation （2020 年 2 月 21 日閲覧）
13) EMC Pulmozyme 2500 U/ 2.5ml, nebuliser solution https://www.medicines.org.uk/emc/product/1112/smpc （2020 年 2 月 21 日閲覧）
14) FDA PULMOZYME. Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103532s5175lbl.pdf （2020 年 2 月 21 日閲覧）
15) NORD Raer Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/cystic-fibrosis/ （2020 年 2 月 21 日閲覧）
16) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 23 年 5 月 30 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001pcy6.html （2020 年 2 月 29 日閲覧）
17) EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY https://www.ecfs.eu/society-details/ecfs-board （2020 年 2 月 29 日閲覧）
18) 中外製薬株式会社プルモザイム吸入液 2.5mg 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○		○												
3		○			○							○				○		
4								○									○	
5							○											
6							○											
7						○			○	○		○	○	○	○		○	○
8									○	○	○	○						
9	○																	
10															○	○		
11														○				
12															○	○		
13		○			○													
14						○												
15											○	○	○			○		
16									○									
17															○			
18				○										○				

表 5-21　審査報告書調査個票 (23 薬)第 251 号

指定番号	(23 薬)第 251 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	テトラベナジン	Tetrabenazine	—
c) 指定された適応症	ハンチントン病に伴う舞踏運動	Treatment of Huntington's disease	—
d) 製造販売承認	2012 年	2008 年	1971 年
e) 製造販売承認された成分名	テトラベナジン	tetrabenazine	tetrabenazine
f) 製造販売承認された適応症	ハンチントン病に伴う舞踏運	The Treatment of chorea associated with Huntington's disease	Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hemiballismus, senile chorea, tic and Tourette's syndrome
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【コレアジン錠 12.5mg】 403.1 円	【XENAZINE Strength：12.5mg, Package Size：112s ea】 165.41482ドル 【XENAZINE Strength：25mg, Package Size：112s ea】 330.82982	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	700～800 人程度（0.7/100,000 人程度）	3,000 人。 発症率：人口 5～7/100,000 人	有病率は 4～10/100,000 人程度
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 ハンチントン病（HD）は，舞踏運動，精神神経症状，および進行性の認知機能低下を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。4 番染色体上のハンチンチン huntingtin（HTT）遺伝子の変異に起因し，この遺伝子は，アミノ酸のグルタミンをコードする DNA 配列である CAG のリピート異常をもたらす。その遺伝子産物はハンチンチンと呼ばれる大きなタンパクで，ポリグルタミン残基の拡大伸長がみられ，それがニューロン内に蓄積され，未知の機序により疾患をもたらす。CAG リピートが多くなるほど，発症年齢はより低くなり，表現型はより重度になる。世代を重ねるにつれてリピート数が増すことがあり，時代を経るほど家系内の表現型が重症化する（表現促進と呼ばれる）。また、ホモ接合体のほうがヘテロ接合体よりも重症である。20 歳以下で発症するタイプを若年型ハンチントン病と呼ぶ。 発症時期 症状及び徴候は潜行性に発生し、小児期から老例まで様々だが、通常は多くは 35～40 歳頃に発症する。20 歳以下で発症する若年型ハンチントン病の患者と 60 歳以上の患者は、それぞれ全体の 10%程度認められる。 死亡時期・原因 慢性進行性に増悪し、羅漢期間は 10～20 年あり、最終的に日常生活すべてに要介助、次いで失外套状態となり、死亡に至る。死因は低栄養、感染症、窒息が多い。また、自殺頻度も比較的高い。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	IT15 【interesting transcript 15：huntingtin（HTT）】（染色体：4p16.3）		
l) 診断法、予防法	認定基準： 常染色体優性遺伝の家族歴。 神経所見で（1）～（3）のいずれか 1 つ以上 （1）進行性の舞踏運動を中心とした不随意運動。ただし、若年発症例では仮面様顔貌，筋固縮，無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある. （2）易怒性，無頓着，攻撃性などの性格変化・精神症状 （3）記銘力低下，判断力低下などの認知症状 検査： 脳画像（CT、MRI）：尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大を認める。 鑑別診断（以下のいずれにも該当しない）：症候性舞踏病（小舞踏病、妊婦性舞踏病、脳血管障害）／薬剤性舞踏病（抗精神病剤による遅発性ジスキネジア、その他薬剤性ジスキネジア）／代謝性疾患（ウイルソン病，脂質症）／他の神経変性疾患（歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症：DRPLA、有棘赤血球症を伴う舞踏病） 確定診断： 遺伝子検査：DNA 解析により遺伝子（IT15）に CAG リピートの伸長を認める。 〈CAG リピート数を測定する〉 ・≤26：正常 ・27～35：正常だが不安定（子供がハンチトン病になるリスクが高まる。 ・36～39：異常だが浸透度は様々；不安定（ほとんどの患者が症状と特徴を有する） ・≥40：異常かつ完全浸透	診断法： 遺伝子検査；CAG リピート数が，36-39 回の遺伝子学的分類を「低浸透率ハンチントン病対立遺伝子（アレル）」とし，40 回以上を「ハンチントン病対立遺伝子（アレル）」とする.	診断法： 遺伝子検査； IT15 遺伝子の正常な対立遺伝子は，30 CAG リピート未満であり，40 以上で疾患に至る.
m) 従来の治療法	不随意運動及び精神症状等への対症療法が取られている。特に舞踏症状への対症療法として、ペルフェナジン、ハロペリドール等のドパミン受容体遮断薬が国内では適応外使用されているが効果が限定的で、副作用があり十分な治療は困難である。 根治治療は確立されていない。	うつ病、異常な行動および運動への対症療法が取られ、一般的にハロペリドール、フェノタジン、レスペリネン、テトラベナジン、アマタジン、コエンザイム Q10、抗ストレス薬が処方される。 根治治療は確立されていない。	
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	中枢神経系におけるモノアミン小胞トランスポーター2（VMAT2）の特異的阻害剤として、モノアミンのシナプス前小胞への取り込みを阻害し、神経終末のモノアミンを涸渇させる		
	通常、成人にはテトラベナジンとして1日量 12.5mg（12.5mg）の1日1回投与）から経口投与を開始し、以後症状を観察しながら1週毎に1日量として 12.5mg ずつ増量し、	本剤の用量は個々の患者毎に決定すること。 1 日用量 50mg までの場合： 開始用量：1 日 1 回朝 12.5mg。1 週間後、	本剤の用量は個々の患者毎に決定すること。 ・開始用量：1 日 12.5mg（1～3 分服）。3～4 日毎に 12.5mg ずつ、至適効果が得られ

		維持量を定める。その後は、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は 100mg とする。なお、1日量が 25mg の場合は1日2回、1日量が 37.5mg 以上の場合には1日3回に分けて投与することとし、1回最高投与量は 37.5mg とする	1 日 25mg（1 回 12.5mg1 日 2 回）に増量する。1 日 12.5mg ずつ週毎に漸増し、舞踏運動が消失する耐用量を決定する。 1 日 37.5mg～50mg を要する場合は 3 分服とする。1 回最高量は 25mg とする。 1 日用量 50mg 以上の場合： 最初に検査を行い、CYP2D6 の低代謝群(PM)か、高代謝群(EM)を判定し、患者毎に投与量を決定する。 CYP2D6 高代謝群（EM）及び中等度代謝群（IM）：最高量は 1 日 100mg、1 回 37.5mg とする。 CYP2D6 低代謝群（PM）：最高量は 1 日 50mg、1 回 25mg とする。	るまで又は、不耐性効果（鎮静、パーキンソニズム、うつ）が発現するまで、増量する。 1 日最高量は 200mg とする。
	o) 専門病院、専門医師	中島 健二 国立病院機構松江医療センター 院長 （神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 研究代表者）	Eric Molho, MD HDSA Center of Excellence at Albany Medical Center Parkinson's Disease and Movement Disorder Clinic （HDSA にて紹介されている HDSA Center of Excellence の 1 つ）	Dr Deborah Ruddy MRCP PhD Consultant clinical geneticist Clinical genetics Guy's Hospital （Huntington's disease clinic を開催）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	日本ハンチントン病ネットワーク https://www.jhdn.org/	The Huntington's Disease Society of America (HDSA) https://hdsa.org/	Huntington's Disease Association https://www.hda.org.uk/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	日本国内では、精神病・神経症などの治療薬として承認取得していたが、1977 年、再評価結果により有効性を示す根拠がないとされ、薬価基準より削除された。 2008 年 12 月 24 日にハンチントン病に対する本剤の有効性、安全性及び臨床的意義が検討された結果、2009 年 10 月 1 日に開発支援対象品目に指定された。また、国内ハンチントン病の希少性と本剤の医療上の必要性を考慮し、2011 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定された。20XX 年に国内開発に先立ち、機構と治験相談を行った結果、国内で以下 3 試験を実施した。 1.健康成人男性を対象とした BAF-105 の薬物動態試験（BAF-105-0101） 2.ハンチントン病患者 23 名を対象とした第Ⅲ相臨床試験（BAF105-0301）にて薬物動態および安全性についての検討 3.105-0301 試験に参加したハンチントン病患者 19 名を対象とした長期投与試験（BAF-105-0302、申請時実施中） なお、非臨床試験に関しては、欧米の承認申請に際して、新たに実施された効力を裏付ける薬理試験の一部及び安全性薬理試験以外は、公表論文のデータで補完された為、日本での申請に際しても同様に、FDA に提出された承認申請資料に加え、公表文献、ハンチントン病モデル動物を用いた効力薬理試験だけでなく、作用機序試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に関する論文の中から、参考資料として適切な文献を追加して評価した。また、海外の二重盲検比較試験（TBZ103,004）と国内の第Ⅲ相試験（BAF-105-0301）と有効性及び安全性にについて比較検討し、また海外で実施された 48 週間長期投与試験（TBZ103,006）及び 80 週間長期投与試験（TBZ103,007）について評価した。上記試験に海外 TBZ103,005 試験を評価資料とし、また、TBZ103,011 試験を参考資料として提出した。国内臨床試験で検討された症例は限られており、また、長期投与時の有効性及び安全性は十分な検討がされていないことから、本剤の製造販売後の全例調査を検討し、申請時点では長期継続投与試験（105-0302）が実施中だった為、投与開始からデータカットオフ 48 週までに収集されたデータを提出した。 本剤は 1971 年に英国とアイルランドで器質性中枢神経障害に伴う運動障害適応として認可され、以後欧州諸国、カナダ、オーストラリアなど世界十数ヵ国において、ハンチントン病など不随意運動の治療薬として承認されている。米国では 2008 年に承認され、申請時、世界的に使用されているハンチントン病に伴う舞踏運動に対する第一選択薬であった。	（日本の審査報告書、申請資料概要等に記載の欧米に関する記述より） 米国では 20XX 年（XX=マスキングのため不明）、プラセボ対照、二重盲比較試験（TBZ103,004）が実施された。また、20XX 年、HD 患者 30 名を対象に、本剤治療中止後の有効性を舞踏運動再燃により検討することを主目的とした、無作為化治療中止試験としてプラセボ対照、二重盲比較試験（TBZ103,005）を実施した。さらに、これらの比較対照試験に引き続き、004、005 の延長試験として、004 試験を完了した HD 患者より 75 名を対象とした、オープンラベル、非盲検、80 週間長期投与試験（TBZ103,007）を実施し、また 005 試験を完了した HD 患者 29 名を対象とした単施設、非盲検、48 週間長期投与試験（TBZ103,006）を実施し、長期投与における忍容性及び安全性を検討し、これら試験を評価資料と位置づけた。その他に米国において 19XX～20XX 年にかけて不随意運動障害に対する TBZ の安全性及び忍容性について解析した臨床試験：Compassionate-Use（TBZ103,011）が実施された。舞踏運動を持つ患者 145 名を対象に本剤 25㎎錠投与の安全性及び忍容性の他に至適用量に関連した有害事象の割り合の検討と、さらに、本剤 12.5～300mg/日の範囲での臨床効果と「至適用量」の範囲も検討した為、申請時参考資料とした。	資料無し
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相臨床試験 ●BAF-105-0101（国内、健常人、n=24） 第Ⅲ相臨床試験	（日本の審査報告書記載の治験を除く） アメリカ申請時の臨床試験左記以外（日本申請概要書より抜粋） 第Ⅰ相臨床試験	資料無し

		●BAF-105-0301（国内、n=23） ●TBZ103,004（海外、RCT、n=84） ●TBZ103,005（海外、RCT、n=30） ●TBZ103,006（海外、TBZ103,005 の継続試験、n=29） ●TBZ103,007（海外、TBZ103,004 の継続試験 n=75） 参考資料 ●TBZ103,011（海外、n=145） ●BAF-105-0302（国内、n=19）	生物薬剤学試験 ●TBZ103,003（海外、健常人、n=28） ●・TBZ104,012（海外、健常人、n=28） ●・**221/21411（海外、健常人、n=32） PK 試験 ●1700114（海外、健常人、n=37） ●試験名不明（海外、健常人、n=6） ●TBZ203,010（海外、肝機能障害者、n=24） ●TBZ203,009（海外、健常人、n=16） ●TBZ107,018（海外、健常人、n=30） ●TBZ106,017（海外、健常人、n=30） PD 試験 ●TBZ104,015（海外、健常人、n=51） ●TBZ202,001（海外、健常人、n=6） ●TBZ203,008（海外、健常人、n=13）	

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 （2020 年 2 月 25 日閲覧）
2) FDA（orphan）, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=108897 （2020 年 2 月 27 日閲覧）
3) EMA https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=tetrabenazine （2020 年 2 月 26 日閲覧）
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 2 月 25 日閲覧）
5) PMDA 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）（2020 年 2 月 25 日閲覧）
6) PMDA コレアジン錠 12.5 mg 審査報告書
7) アルフレッサ ファーマ株式会社 コレアジン錠 12.5 mg 申請資料概要
8) MSD マニュアルプロフェッショナル https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/07-%E7%A5%9E%E7%B5%8C%E7%96%BE%E6%82%A3/%E9%81%8B%E5%8B%95%E9%9A%9C%E5%AE%B3%E7%96%BE%E6%82%A3%E3%81%8A%E3%82%88%E3%81%B3%E5%B0%8F%E8%84%B3%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%83%8F%E3%83%B3%E3%83%81%E3%83%B3%E3%83%88%E3%83%B3%E7%97%85?query=%E3%83%8F%E3%83%B3%E3%83%81%E3%83%B3%E3%83%88%E3%83%B3%E7%97%85 （2020 年 2 月 25 日閲覧）
9)難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/175 （2020 年 2 月 25 日閲覧）
10) ハンチントン病と生きるーよりよい療養のためにーVer.2（難病情報センターHP 添付資料） http://plaza.umin.ac.jp/~neuro2/huntington.pdf （2020 年 2 月 25 日閲覧）
11) アルフレッサ ファーマ株式会社 コレアジン錠 12.5 mg 添付文書 2015 年 3 月改訂（第 5 版、処方箋医薬品表示変更に伴う改訂） https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1190021 （2020 年 2 月 25 日閲覧）
12) JHDN（日本ハンチントン病ネットワーク）https://www.jhdn.org/about-jhdn-j/jhdn-overview/ （2020 年 2 月 25 日閲覧）
13) FDA https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021894 （2020 年 2 月 26 日閲覧）
14) 欧州オーファンドラッグリスト list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf （2020 年 2 月 26 日閲覧）
15) KEGG DRUG 日欧米での新薬 https://www.genome.jp/kegg/drug/jp08328.html?id=D08575 （2020 年 2 月 26 日閲覧）
16) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/huntingtons-disease/ （2020 年 2 月 29 日閲覧）
17) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 23 年 8 月 26 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001x9ga.html （2020 年 2 月 29 日閲覧）
18) HDSA http://hdsa.org/hdsacoealbany/ （2020 年 2 月 29 日閲覧）
19) Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust https://www.guysandstthomas.nhs.uk/our-services/neurology/specialties/huntingtons/clinics.aspx（2020 年 2 月 29 日閲覧）
20) アルフレッサ ファーマ株式会社 コレアジン錠 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○		○			○			○	○		○			
3		○			○													
4								○										
5							○											
6							○						○				○	○
7				○	○	○				○		○		○			○	○
8										○	○	○			○			
9										○	○	○						
10										○		○						
11														○	○			
12																○		
13						○												
14	○																	
15	○																	
16									○						○	○		
17									○									
18															○	○		
19															○			
20														○				

表 5-22　審査報告書調査個票 (23 薬)第 253 号

指定番号	(23 薬)第 253 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	ヘミン	Heme arginate	—
c) 指定された適応症	急性ポルフィリン症の発作	Treatment of symptomatic stage of acute porphyria.	—
d) 製造販売承認	2013 年	無	1999 年
e) 製造販売承認された成分名	ヘミン	—	Human hemin
f) 製造販売承認された適応症	急性ポルフィリン症患者における急性発作症状の改善	—	Treatment of acute attacks of hepatic porphyria (acute intermittent porphyria, porphyria variegata, hereditary coproporphyria).
g) PMDA 先駆け認定の有無	—	—	—
h) 薬価	【ノーモサング点滴静注 250mg】 103,144 円	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	330 人程度	アメリカにおいては非常に稀	100 万人に約 4～20 人
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	ポルフィリン症は生体内に存在するヘムの合成に関わる酵素のいずれかの遺伝子に変異があることで引き起こる遺伝性疾患である。この遺伝子変異により、関連酵素の活性が低下するため、ヘムの合成量が減り、前駆体も蓄積する。これにより様々な症状を引き起こす。ヘムの合成経路には 8 つの酵素が関わっており、この内のアミノレブリン酸脱水酵素（ALAD）, ポルフォピリノーゲン脱アミノ化酵素（PBGD）, コプロポルフィリノーゲン酸化酵素（CPO）, プロトポルフィリノーゲン酸化酵素（PPO）が異常をきたすことが原因のポルフィリン症が急性型のポルフィリン症に分類される。この急性ポルフィリン症は以下の 4 種である。 ・ ALAD 欠損性ポルフィリン症（ADP） ・ 急性間欠性ポルフィリン症（AIP） ・ 遺伝性庫風呂ポルフィリン症（HCP） ・ 多様性ポルフィリン症（VP） 症状、発症時期は様々である。 ADP は胃腸、手足のしびれなど神経系および胃腸系に関する症状を引き起こす。また重症な場合は精神病を生き起こすことが報告されている。通常、幼児期、小児期に発症するが成人期に発症することもある。 AIP は胃腸への障害、手足のしびれなどへ神経系および胃腸系に関する症状を引き起こす。思春期に至るまでに発症することは稀であり、通常 20 代もしくは 30 代発症する。 HCP は貧血、疲労感、胸痛、めまい、臓器への障害など様々な症状を引き起こし、前駆体だけでなく、ポルフィリン体も体内に蓄積するため、ポルフィリン体の光毒性により、日光などに過敏になり皮膚症状を伴う。常は生後 2 年以内に発症するが、軽度の場青は成人まで診断されないことがある。 VP は腹痛、吐き気、四肢の痛み、不安、痙攣など神経学的な様々な症状を引き起こすが、HCP 同様にポルフィリン体も体内に蓄積するため、皮膚症状を伴う。 それぞれ症状の程度によっては死に至ることもある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	ADP：アミノレブリン酸脱水素酵素遺伝子（ALAD 遺伝子） AIP：ポルフォピリノーゲン脱アミノ酵素遺伝子（HMBS 遺伝子） HCP：コプロポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子（UROD 遺伝子） VP：プロトポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子（PPOX 遺伝子）		
l) 診断法、予防法	急性ポルフィリン症（ADP, AIP, HCP, VP）の診断基準は以下の通りである。 1. ADP 1).臨床初見 ① 腹痛、嘔吐などの消化器症状 ② 痙攣、末梢神経障害、うつ症状などの精神神経症状 ③ 高血圧などの諸症状 2).検査所見 ① 尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）増加： ② 尿中ポルホビリノゲン（PBG）正常 ③ ALAD 欠乏の原因の鑑別 3).遺伝子検査 アミノレブリン酸脱水素酵素遺伝子の異常を認める。 1)の臨床所見のいずれかをも満たす場合、症状の疑いを持つ。その後、2)の①～③を満たした場合、ADP が確認される。 2. AIP 1).臨床所見 ① 思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。 ② 種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状） ③ 四肢脱力、痙攣、精神異常（精神神経症状） ④ 高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状） ⑤ 他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状（光線過敏症）はみられない。 2).検査所見（発作時） ① 尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の3倍以上 ② 尿中ポルホビリノゲン（PBG）の著明な	急性ポルフィリン症（ADP, AIP, HCP, VP）の診断基準は以下の通りである。 1. ADP 以下の 1)~3)に基づいて ADP は診断される。 1).臨床所見 2).検査所見 尿中δ-アミノレブリン酸 3).識別診断 また、分子遺伝学的検査により、原因となる遺伝子変異を特定することで、診断の確認ができる。 2. AIP 以下の 1)~3)に基づいて AIP は診断される。 1).臨床所見 ① 繰りかえし起こる腹痛（原因不明） ② 心理学的症状ともに起こる脱力を伴う神経学的初見 ③ 心理学的症状ともに起こる原因不明の低ナトリウム血症 2).検査所見 ① 尿中 PBG の増加 ② 尿中 ALA の増加 ③ 血中、糞便中ポルフィリン正常 3).遺伝子検査 遺伝子変異の確認 診断は 1)①～③を満たす場合に AIP を疑い、2)①を満たしたとき AIP が示唆される。2)②も用いられるが必須ではない。③により、他の急性ポルフィリン症との区別を行う。3)は遺伝子変異の確認に用いられるが、2)の生化学的初見が特徴的なため必須検査ではない。	急性ポルフィリン症（ADP, AIP, HCP, VP）の診断基準は以下の通りである。 1. ADP 以下の 1)~3)に基づいて ADP は診断される。 1).臨床所見 光を当てた際の尿の色が赤もしくはピンク 2).検査所見 尿および血液中の ALA の増加 3).遺伝子検査 ALAD 遺伝子の変異の確認 1)により、ADP に疑いを持ち、2)で ADP と診断する。3)により確定診断する。 2. AIP 以下の 1)~3)に基づいて AIP は診断される。 1).観察所見 光を当てた際の尿の色が赤もしくはピンク 2).検査所見 ・ 尿中の PBG, ALA の増加 ・ 赤血球の PBG-D 活性が 50%以上 3).遺伝子検査 HMBS 遺伝子の確認 1)により、AIP に疑いを持ち、2)で ADP と診断する。3)により確定診断する。 3. HCP 以下の 1)~3)に基づいて AIP は診断される。 1).検査所見 ・ 尿中のポルフィリンの増加 ・ 尿のクロマトグラフィーの結果 ・ 血中のポルフィリンの増加 2).（確定診断） ・ 赤血球の URO-D の活性が 10%以下 1)により HCP と診断して、2)により確定診断する。鑑別診断にはギュンター病を用いる。

		増加：正常値平均値の 10 倍以上 （緩解期には ALA、PBG が高値（正常上限の2倍以上）を示す。） 3).遺伝子検査 ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素遺伝子の異常を認める。 4).除外診断 ① 器質的病変を基盤とする急性腹症 ② イレウス ③ 虫垂炎 ④ 解離性障害 ⑤ 鉛中毒症 ⑥ 他のポルフィリン症 5).参考事項 ① 家族歴がある。 ② 上記症状の既往がある。 ③ 発作の誘因（ある種の薬物★、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。 代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗痙攣薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。 以下のいずれかを満たすもの AIP と診断する。 A. 1)の臨床所見のいずれか、および 2)の①、②双方を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。 B. 1)の臨床所見のいずれか、および 3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。 3. HCP 1).臨床所見 ① 思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。 ② 種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状） ③ 四肢脱力、痙攣、精神異常（精神神経症状） ④ 高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状） ⑤ 皮膚症状（光線過敏症）がみられることがある。 2).検査所見（発作時） ① 尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上 ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の2倍以上 ② 尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の2倍以上 コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の3倍以上 ③ 赤血球中プロトポルフィリンは正常（ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す） 3).遺伝子検査 コプロポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める。 4).除外診断 ① 器質的病変を基盤とする急性腹症（胆石発作、尿路結石など） ② イレウス ③ 虫垂炎 ④ 解離性障害、 ⑤ 鉛中毒症 ⑥ 他のポルフィリン症 5).参考事項 ① 家族歴がある ② 上記症状の既往がある。 ③ 発作の誘因（ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。 ④ 糞便中コプロポルフィリンの増加：正常値平均値の約 360 倍	3. HCP 以下の 1)~3)に基づいて AIP は診断される。 1).臨床所見 HCP に特徴的な症状 2).検査所見 ① 血漿中ポルフィリンの増加 ② 尿中ポルフィリンの増加 ③ 赤血球中ポルフィリン増加 ④ 糞便中ポルフィリンの増加 3).遺伝子検査 UROD 遺伝子変異の確認 1), 2)を満たすことで HCP と診断される。3)は確認に用いられる。 4. VP 以下の 1)~3)に基づいて AIP は診断される。 1).臨床所見 ① 皮膚症状 2).検査所見 ① 尿中 PBG 増加 ② 尿中 ALA 増加 ③ 尿中ポルフィリン増加 ④ 血漿ポルフィリンの蛍光スペクトルのピーク波長測定 3).遺伝子検査 PPOX 遺伝子変異の確認 1)により AIP の疑いを落ち、 2)を満たすことで VP と診断される。3)は確認に用いられる。	4. VP 以下の結果に基づいて VP は診断される。 1).検査所見 ・ 尿中の PBG の増加 ・ 尿中の ALA の増加 ・ 糞便中のコプロポルフィリン ・ 糞便中のプロトポルフィリン 2).（確定診断） ・ 血漿中の蛍光ピーク（626-628 nm） 1)により VP と診断して、2)により病態的に確定診断する。鑑別診断には AIP, VP が用いられる。

		以下のいずれかを満たすものを HCP とする。 A. 1)の臨床所見のいずれか、および 2)の①から③を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの。 B. 1)の臨床所見のいずれか、および 3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。 4. VP 1).臨床所見 ① 思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。 ② 種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘（消化器症状） ③ 四肢脱力、痙攣、精神異常（精神神経症状） ④ 高血圧、頻脈、発熱など（自律神経症状） ⑤ 皮膚症状（光線過敏症） 2).検査所見（発作時） ① 尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上 ポルホビリノゲン（PBG）の著明な増加：正常値平均値の 1.5 倍以上 ② 尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の2倍以上 コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の4倍以上 ③ 赤血球中プロトポルフィリンは正常（ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す） 3).遺伝子検査 プロトポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を認める。 4).除外診断 ① 器質的病変を基盤とする急性腹症（胆石発作、尿路結石など） ② イレウス ③ 虫垂炎 ④ 解離性障害 ⑤ 鉛中毒症 ⑥ 他のポルフィリン症 5).参考事項 ① 家族歴がある。 ② 上記症状の既往がある。 ③ 発作の誘因（ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。 ④ 糞便中コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の約 80 倍 以下のいずれかを満たすもの異型ポルフィリン症とする。 A. 1)の臨床所見のいずれか、および 2)の①~③を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。 B. 1)の臨床所見のいずれか、および 3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。		
	m) 従来の治療法	効果が報告されている治療法は以下の通りである。 ●ブドウ糖の大量投与 ●シメチジンの投与 ●LH-RH アナログ製剤の投与 ●スズプロトポルフィリン（Sn-PP）の投与 ヘミン製剤未承認時には上記に挙げたブドウ糖投与が一般的に行われていたが、症状の程度により、効果が一定ではなく、予後が不明なことが多かった。そのため、基本的には対症療法が中心となる。対症療法については以下の通りである。 ●（疼痛、腰痛に対して） 麻薬性鎮痛剤 ●（不安神経症に対して） クロナゼパム、クロルプロマジンの投与 ●（高血圧に対して） プロプラノールの投与 ●（（VP, HCP のみ）遮光対策として） 日焼け止めの外用や紫外線をカットす	● ADP 治療法としてグルコースの投与が挙げられるが、有効ではないため以下のような対症療法が用いられる、 ・（疼痛などに対して） opiate などの鎮痛剤 ・（頻拍に対して） Propranolol などのβアドレナリン遮断薬、 ・（神経的な不安に対して） 鎮静剤、 ・（吐き気と嘔吐に対して） 制吐薬 ・（てんかん、痙攣などに対して） 抗てんかん薬、抗けいれん薬 ・（急性発作に対して） 整理食塩水の注入 また、アルコール、低カロリー食、特定の薬物などは発作の外的要因となるため注意が必要である。	● ADP 急性発作が確認された場合、炭水化物の灌流による緊急治療が必要である。 ● AIP 急性発作が確認された場合炭水化物の灌流による緊急治療が必要である。 症状の管理には、 ・ 誘発因子の抑制 ・ 疼痛緩和（アヘン剤） ・ 嘔吐および不安、誘発因子による発作の予防 が挙げられる。 ● HCP 症状の管理として ・ 皮膚の遮光対策 ・ 貧血に対しての輸血 が挙げられる。

		る衣服を装着する ●（貧血に対して） 輸血を行う。なお鉄剤は使用しない。 ●（成人期以降の肝疾患に対して） 肝移植を行う	● AIP 有効な治療法はないため以下のような対症療法が用いられる。 ・（疼痛などに対して） 鎮痛薬（モルヒネなど） ・（不安に対して） 抗不安薬 ・（頻脈に対して） ・降圧薬 ・（吐き気や嘔吐に対して） 制吐薬 ・（発作により感染した） 感染症の治療 ・（発作を誘発する可能性のある低ナトリウム血症に対して） 整理食塩水の注入 ・（発作に対して） ゴナドトロピン放出ホルモン類似体 重度の疾患を持つ個人の治療には最後の手段として肝移植が用いられる。 また、アルコール、低カロリー食、特定の薬物などは発作の外的要因となるため注意が必要である。 ● HCP 有効な治療法はなく、ADP, AIP と同様な対症療法が用いられる。 遮光対策としては日焼け止めの外用や紫外線をカットする衣服を装着する。また、日焼け止めは一般的に効果がないが、色素沈着を増加させる成分を含む特定の日焼け止は役立つことがある。このような日焼け止めの効果がある場合は遮光性ビニールやフィルムを活用できる可能もある。 貧血症状に対して、場合によっては輸血が必要となるかもしれない。 ● VP 有効な治療法はなく、ADP, AIP と同様な対症療法が用いられる。 外的要因となりうる特定の薬物には注意が必要である。このような要因を回避することで、慢性的な皮膚症状が改善されることがある。 また、HCP と同様に遮光対策も必要である。	● VP 急性発作に対する対処法なし（現在はヘミンを用いる）。 症状の管理には ・発作の外的要因に対する注意 ・疼痛緩和（アヘン剤） ・皮膚の遮光対策 が挙げられる。
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	ヘム合成経路の律速酵素であるδ-アミノレブリン酸合成酵素活性を低下させ、ポルフィリン前駆体の蓄積を低減させる。 通常、ヘミンとして 3mg/kg を 1 日 1 回、4 日間点滴静注する。ただし、1 日あたりの投与量は 250 mg を超えないこと。	—	3mg/kg を 1 日 1 回、4 日間点滴静注する。 1 日の最大投与量は 250mg とする。
	o) 専門病院、専門医師	錦織　千佳子 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野 （「神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立　研究班」研究代表者）	Karl E. Anderson, MD University of Texas Medical Branch （American Porphyria Foundation の Scientific Advisory Board にて会長を務める。）	Dr Mike Badminton MB,ChB, PhD, MRCPath Department of Medical Biochemistry & Immunology University Hospital of Wales （British Porphyria Association にて紹介されている専門医師と専門病院。）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	さくら友の会 https://www.sakuratomonokai.com/	American Porphyria Foundation http://www.porphyriafoundation.org/	British Porphyria Association http://www.porphyria.org.uk/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本申請には日本で実施された 3 試験および米国で実施された 3 試験が用いられた。 日本で実施された試験は ・CM01-001（第Ⅰ相試験） ・CM01-002（第Ⅱ相試験） ・CM01-003（第Ⅱ相試験） である。 CM01-001 は急性ポルフィリン症患者（n=5）を対象として、安全性および薬物動態を検討した非盲検、非対照試験である。 CM01-002 は急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者（n=1）を対象として、有効性および安全性を検討した非盲検、非対照試験である CM01-003 は急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者（n=1）を対象として、安全性を検討した非盲検、非対照試験である。なお副次的に有効性も検討した。また当初は CM01-002 を終了した被験者を対象としていたが、新たに発症した患者を被験者とした。 米国で実施された試験は ・LE110-92542-01（Az66）（第Ⅲ試験）	米国では日本で提出された 3 試験に基づき IND 申請がされたが、試験実施施設での治験審査委員会の不備等があり、一部 GCP に準拠していなかった。 また、FDA や企業のホームページからも米国で製造販売されている情報は得られなかった。	欧州では、多くの患者での試験が困難なため、大規模な対象試験は実施されておらず、28 の小規模な（n=1～24）の臨床研究および症例報告で承認申請が行われた。

		・LE110-92543-01（Az67）（第Ⅱ試験） ・LE110-92544-01（Az68）（第Ⅲ試験） である。 LE110-92542-01 は急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者（AIP、VP、HCP）（n=10）を対象として、有効性および安全性を検討した非盲検、非対照試験である。 LE110-92543-01 は急性発作症状が認められる急性ポルフィリン症患者（AIP）（n=4）を対象として、有効性および安全性を検討した非盲検、クロスオーバー試験である。 LE110-92544-01 は急性ポルフィリン症患者（AIP、VP、HCP）（n=15）を対象として、急性発作の予防に対する有効性および安全性を検討した非盲検、非対照試験である。		
	r）審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●CM01-001（国内、n=5） 第Ⅱ相試験 ●CM01-002（国内、n=1） ●CM01-003（国内、n=1） ●LE110-92543-01（Az67）（海外、n=4） 第Ⅲ相試験 ●LE110-92542-01（Az66）（海外、n=10） ●LE110-92544-01（Az68）（海外、n=15）	―	―

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=9185
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=683https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=9185（2020 年 2 月 19 日閲覧）
3) Recordati Rare Diseases Inc, Normosang https://www.recordatirarediseases.com/products/normosang（2020 年 2 月 19 日閲覧）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
5) Emc, Normosang 25 mg/ml, concentrate for solution for infusion https://www.medicines.org.uk/emc/product/6235/smpc（2020 年 2 月 19 日閲覧）
6) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
7) 薬価サーチ https://yakka-search.com/
8) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会　平成 23 年 8 月 25 日　議事録　https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001wvmc.html　（2020 年 2 月 19 日閲覧）
9) NORD, Acute Intermittent Porphyria https://rarediseases.org/rare-diseases/acute-intermittent-porphyria/（2020 年 2 月 19 日閲覧）
10) NORD, ALAD Porphyria https://rarediseases.org/rare-diseases/alad-porphyria/　（2020 年 2 月 19 日閲覧）
11) NORD, Variegate Porphyria https://rarediseases.org/rare-diseases/variegate-porphyria/（2020 年 2 月 19 日閲覧））
12) NORD, Hepatoerythropoietic Porphyria https://rarediseases.org/rare-diseases/hepatoerythropoietic-porphyria/（2020 年 2 月 19 日閲覧）
13) Orphanet, Porphyria due to ALA dehydratase deficiency https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14678&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=porphyria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Porphyria-due-to-ALA-dehydratase-deficiency&title=Porphyria%20due%20to%20ALA%20dehydratase%20deficiency&search=Disease_Search_Simple（2020 年 2 月 19 日閲覧）
14) Orphanet, Acute intermittent porphyria https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11302&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=porphyria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Acute-intermittent-porphyria&title=Acute%20intermittent%20porphyria&search=Disease_Search_Simple（2020 年 2 月 19 日閲覧）
15) Orphanet, Hepatoerythropoietic porphyria https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12580&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=porphyria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hepatoerythropoietic-porphyria&title=Hepatoerythropoietic%20porphyria&search=Disease_Search_Simple（2020 年 2 月 19 日閲覧）
16) Orphanet, Porphyria variegata https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11499&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=porphyria&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Porphyria-variegata&title=Porphyria%20variegata&search=Disease_Search_Simple（2020 年 2 月 19 日閲覧）
17) PMDA，ノーモサング点滴静注 250mg 審査報告書（2013 年 3 月 25 日）
18) シミックホールディングス株式会社，ノーモサング点滴静注 250mg 申請資料概要
19) 株式会社オーファンパシフィック，ノーモサング点滴静注 250mg 医薬品インタビューフォーム
20) 難病情報センター，ポルフィリン症（指定難病 254）https://www.nanbyou.or.jp/entry/5546（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
21) 小児慢性特定疾病情報センター，先天性ポルフィリン症 https://www.shouman.jp/disease/instructions/08_14_138/　（閲覧日：2020 年 2 月 20 日）
22) American Porphyria Foundation http://www.porphyriafoundation.org/　（閲覧日：2020 年 2 月 20 日）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○									○			
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○								○				
6							○											
7								○										
8									○									
9									○									
10									○									
11									○									
12									○									
13									○									
14									○									

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
15									○									
16									○									
17										○	○	○	○					
18										○	○	○	○			○	○	○
19										○	○	○	○	○				
20										○	○	○	○		○	○		
21										○	○	○	○					
22															○	○		

表 5-23　審査報告書調査個票 (23 薬)第 259 号

指定番号	(23 薬)第 259 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	無（他の疾患では有、414 号参照）	有
b) 指定された医薬品名	tafamidis meglumine	—	N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl) ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate
c) 指定された適応症	トランスサイレチンアミロイドポリニューロパチー(家族性アミロイドポリニューロパチー)	—	the treatment of familial amyloid polyneuropathy.
d) 製造販売承認	2013 年	無（他の疾患では有、414 号参照）	2011 年
e) 製造販売承認された成分名	タファミジスメグルミン	—	tafamidis
f) 製造販売承認された適応症	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制 （※上記に加え、2019 年に追加適応。第 414 号参照）	—	Treatment of transthyretin amyloidosis in adult patients with stage 1 symptomatic polyneuropathy to delay peripheral neurologic impairment.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ビンダケルカプセル 20mg】 58230.4 円	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	110～140 人程度 （世界で 1 万人程度）	約 10 万人に 1 人	10,000 人に 0.2 人未満
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	トランスサイレチン（TTR）遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患である。この遺伝子変異は、TTR の 4 量体を不安定にさせ、タンパク質のミスフォールドを引き起こし、アミロイドが形成する。これが各組織に浸潤することで様々な症状を引き起こす。 集積地における日本人患者の発症年齢はが 30 歳代であり、発症からの平均生存年数は 30 番目のバリンがメチオニンに置換した V30M 変異の患者では 9～11 年、それ以外の患者では 3～15 年である。死因としては、神経障害の悪化、二次感染、悪液質、突然死などが挙げられる。	TTR 遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患であるこの遺伝子変異によりアミロイドというタンパク質が各組織に蓄積し様々な症状を引き起こす。例えば末梢神経に蓄積した場合には末梢神経障害を引き起こす。その他には心臓、腎臓、目、および消化管などにも影響を及ぼす可能性がある。 発症時期も国によって異なり、ポルトガルと日本では、通常 20 代後半から 40 代である。また、50 歳まで症状が現れない地域もある。 治療開始時期などにより生存期間は異なるが、発症後わずか数年しか生きられない患者もいれば、何年も生きる患者もいる。平均的な生存年数は診断後 7～12 年である。	TTR 遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患である。TTR は主に肝臓で産生され、通常の形態は、4 量体である。罹患した場合、このタンパク質は機能を失うようになり、アミロイドを形成した後に、神経系を含む様々な組織（ex. 目 腎臓）に蓄積し始め、臓器などの機能を妨害する。そのため、命を脅かす症状も起こしうる。
k) 原因遺伝子の同定の有無	TTR 遺伝子		
l) 診断法、予防法	診断基準の主要事項として以下が挙げられる。 ① 臓器障害 a. 感覚障害 b. 運動障害 c. 自律神経の障害 d. 心障害 ② 発病は緩徐で、経過は漸次進行性である。 ③ 遺伝様式 ① 常染色体優性 ④ 組織所見 末梢神経、胃・直腸、畏怖、口腔粘膜、腹壁脂肪の吸引生検でアミロイド沈着を認める。 また参考事項としては以下が挙げられる。 ① 心臓検査所見 ② トランスサイレチン、ゲルゾリンなどの遺伝子診断 etc 臨床診断の基準としては①の(a)～(c)の 2 つ以上とアミロイド前タンパク質の遺伝子異常がある場合は確実であるが、家系内に確実者があり、①の(a)～(c)の 1 つ以上を認める場合は疑いのレベルである。 確定診断には胃、十二指腸、腹壁の生検組織の Congo red 染色、チオフラビン S 染色などによりアミロイド沈着を確認する。	以下の検査などから診断を行う。 ① 兆候と症状 ② 生検 （症状があらわれた箇所の組織を用いる） ③ 遺伝子検査 ①により疑いをもち、②，③により確定する。	診断には以下が用いられる。 ① 遺伝子検査 ② 臨床観察 ③ 組織生検 （神経，腎臓，口唇唾液腺，皮下脂肪組織、直腸粘膜を用いる。アミロイド沈着も確認される。） ①により診断がされ、②，③を用いて診断が確定する。
m) 従来の治療法	●TTR-FAP の症状は多様であるため，症状に応じた対症療法が実施されている。 ・ 心伝導障害 ⇒ペースメーカー植え込み ・ 心不全 ⇒利尿薬，ACE 阻害剤など etc ●疾患の進行を抑制できる治療法は国内外ともに肝移植のみである。	●治療法はなく、予防または進行を遅延させる治療法のみである。 例えばアミロイドの蓄積を遅らせるための薬剤として、tafamidis, diflunisal が挙げられる。その他には疾患に関連して、うっ血性心不全の管理のために利尿薬が用いられる（身体から余分な水分，塩分を除去するための投与）。 ●アミロイドの形成場所は肝臓であるため、ゴールドスタンダードな治療は肝移植である。 ●アミロイドが、その他の臓器に蓄積した場合には、心臓及び/または腎臓の移植、ペースメーカーの装着、眼の液体の交換（硝子体切除術）、様々な薬物療法が用いられる。	●疾患に対する唯一の治療法は肝移植のみである。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	トランスサイレチン 4 量体のサイロキシン結合部位に結合し、単量体への解離を阻害することで、アミロイドの形成や組織内への沈着を抑制する		

		通常、成人にはタファミジスメグルミンとして1回20mgを1日1回経口投与する。	—	1日1回20mg，経口投与する。
	o) 専門病院、専門医師	内木　宏延 福井大学学術研究院医学系部門医学領域病因病態医学講座分子病理学分野　教授 （アミロイドーシスに関する調査研究班研究代表者）	Morie A. Gertz, M.D. Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. （参考資料12）の著者）	National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	道しるべの会（FAP患者家族の会） http://site.wepage.com/mitisirube/page1	Amyloidosis Support Groups Inc https://www.amyloidosissupport.org/about.html	UK ATTR Amyloidosis Patients' Association https://ttramyloidosis.uk/ Association Française contre l'Amylose http://www.amylose.asso.fr/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	承認申請には国際的に実施された1試験、海外で実施された10試験、国内で実施された1試験が用いられた。 国際的に実施されたのは第1相試験（B3461009）であり、薬物動態、安全性、TTR安全化作用の目的で実施された。治験デザインは二重盲検，プラセボ，対照並行群間であった。また被験者は健康な日本人（n=8）および外国人（n=4）であった。 国外試験のうち，第Ⅰ相試験（Fx-002, Fx-003, Fx-004, Fx1A-105, Fx1A-107, Fx1A-108, Fx1A-109），第Ⅱ相試験（Fx1A-201），第Ⅱ/Ⅲ相試験（Fx-005, Fx-006）を評価資料とし，第Ⅲ相試験（Fx1A-303）を参考資料として申請に用いられた。 Fx-002は薬物動態を目的に実施された漸増、二重盲検、プラセボ対象試験である。健康成人18人を対象としている第Ⅰ相試験である。 Fx-003およびFx1A-108は食事の影響を目的とした試験である。前者は2群の並行群間試験であり、健康成人19人を対象としている第Ⅰ相試験である。後者はクロスオーバー試験であり、健康成人14名を対象としている第Ⅰ相試験である。 Fx-004は生物学的同等性について観ている3群の並行群間試験である。健康成人30名を対象としている第Ⅰ相試験である。 Fx1A-105は健康成人（n=9）および肝機能障害を有する患者（n=9）を対象にPKを検討した第Ⅰ相試験である。 Fx1A-107では投与時のADMEを検討しており、健康成人（n=6）を対象とした第Ⅰ相試験である。 Fx1A-109はヒト幹細胞初代培養系でCYP3A4の誘導が認められたため行われたCYP3A4誘導試験である。健康成人（n=16）を対象とした第Ⅰ相試験である。 Fx1A-201はTTR安定化作用について検討しており、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（TTR-FAP）および非30M TTR（30番目のバリンがメチオニンに置換されていない TTR）患者（n=21）を対象としている第Ⅱ相の非盲検試験である。 Fx-005, Fx-006, Fx1A-303は有効性および安全性を目的としている。Fx-005は二重盲検プラセボ対象試験であり、TTR-FAPおよび非30M TTR患者（n=128）を対象としている第Ⅱ/Ⅲ相試験である。Fx-006はFx-005の延長である非盲検試験である。TTR-FAPおよび非30M TTR患者（n=86）を対象にしている第Ⅱ/Ⅲ相試験である。Fx1A-303はFx-006またはFx1A-201の延長である非盲検試験であり、TTR-FARP患者（n=93）を対象としている第Ⅲ相試験である。 また、国内で実施されたのは第3相試験（B3461010）であり、有効性および安全性を目的に実施された。治験デザインは非盲検であった。また被験者はTTR-FAP,V30Mおよび非30M TTR患者（n=10）であった。	—	日本での承認申請資料の内容以外に追加情報はなし。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●B3461009（国際、健常人、n=12） ●Fx-002（海外、健常人、n=18） ●Fx-003（海外、健常人、n=19） ●Fx-004（海外、健常人、n=30） ●Fx1A-108C（海外、健常人、n=14） ●Fx1A-105（海外、健常人および肝機能障害を有する患者、n=18） ●Fx1A-107（海外、健常人、n=6）	—	日本での承認申請資料の内容以外に追加情報はなし。

		●Fx1A-109（海外、健常人、n=16） 第Ⅱ相試験 ●Fx1A-201（海外、n=21） 第Ⅱ/Ⅲ相試験 ●Fx-005（海外、RCT、n=128） ●Fx-006（海外、Fx-005 の延長試験、n=86） 第Ⅲ相試験 ●B3461010（国内、n=10） ●Fx1A-303（海外、Fx-006・Fx1A-201 の延長試験、n=93）		

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=363312 （閲覧日：2020 年 2 月 4 日）
3) FDA, VYNDAQEL https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211996Orig1s000,%20212161Orig1s000TOC.cfm （閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
5) EMA, VYNDAQEL https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel （閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
6) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
7) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 2 月 12 日閲覧）
8) RED BOOK® online（2020 年 2 月 12 日閲覧）
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 23 年 12 月 2 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000026ot8.html （閲覧日：2020 年 1 月 20 日）
10) GARD, DISEASES, FAMILIAL TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/656/familial-transthyretin-amyloidosis （閲覧日：2020/1/23）
11) PMDA, ビンダケルカプセル 20mg 審査報告書（2013 年 9 月 20 日）
12) ファイザー株式会社, ビンダケルカプセル 20mg 申請資料概要
13) ファイザー株式会社, ビンダケルカプセル 20mg 医薬品インタビューフォーム
14) Orphanet, ATTRV30M amyloidosis https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11720&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=familial-amyloid-polyneuropathy-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=ATTRV30M-amyloidosis&title=ATTRV30M%20amyloidosis&search=Disease_Search_Simple （閲覧日：2020 年 2 月 17 日）
15) ClinicaTrials.gov, NCT01369836 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01369836（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
16) ClinicaTrials.gov, NCT01358565 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358565（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
17) ClinicaTrials.gov, NCT00630864 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00630864（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
18) ClinicaTrials.gov, NCT00409175 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409175（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
19) ClinicaTrials.gov, NCT00791492 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00791492（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
20) ClinicaTrials.gov, NCT01435655 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01435655（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
21) ClinicaTrials.gov, NCT00925002 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925002（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
22) ClinicaTrials.gov, NCT01655511 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01655511（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
23) ClinicaTrials.gov, NCT00694161 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00694161（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
24) ClinicaTrials.gov, NCT00935012 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00935012（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
25) ClinicaTrials.gov, NCT01994889 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01994889（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
26) ClinicaTrials.gov, NCT02791230 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02791230（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
27) ClinicaTrials.gov, NCT00694161 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00694161（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
28) ClinicaTrials.gov, NCT00935012 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00935012（閲覧日：2020 年 2 月 19 日）
29) Gertz, MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2451-2466. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis.
30) Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. Curr Opin Neurol.2016; 29: S14-S26. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.
31) ファイザー株式会社トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（ TTR-FAP ）の情報サイト https://www.ttrfap.jp/before/find_medical.html（2020 年 1 月 6 日閲覧）
32) 難病情報センター「アミロイドーシスに関する調査研究班」https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/R1_28_kenkyumeibo.pdf （2020 年 1 月 6 日閲覧）
33) 国立精神・神経医療センターNCNP 病院 脳神経内科 https://www.ncnp.go.jp/hospital/guide/sd/shinkei.html （2019 年 12 月 25 日閲覧）
34) National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre （2020 年 1 月 23 日閲覧）
35) 難病情報センター 患者団体一覧 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4192 （2020 年 1 月 9 日閲覧）
36) orphanet, Patient organization, Association Française contre l'Amylose https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?lng=EN&data_id=713&title=Association%20Fran%E7aise%20contre%20l_Amylose （2019 年 12 月 25 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○											○	
3	○	○	○	○	○	○											○	
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○			○	○	○		○	○			○	
6							○											
7								○										
8								○										
9									○									
10									○	○	○	○	○					
11										○	○	○	○				○	
12										○	○	○	○				○	
13														○			○	
14												○						
15~28																		○
29															○			
30															○			

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
31															○			
32															○			
33															○			
34															○			
35																○		
36																○		

表 5-24　審査報告書調査個票 (23 薬)第 260 号

指定番号	(23 薬)第 260 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	サリドマイド	Thalidomide	—
c) 指定された適応症	らい性結節性紅斑	Treatment of erythema nodosum leprosum.	—
d) 製造販売承認	2012 年	1998 年	本適応症では未承認
e) 製造販売承認された成分名	サリドマイド	Thalidomide	—
f) 製造販売承認された適応症	らい性結節性紅斑	Acute treatment of the cutaneous manifestations of moderate to severe erythema nodosum leprosum (ENL) and as maintenance therapy for prevention and suppression of the cutaneous manifestations of ENL recurrences.	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【サレドカプセル 100　100mg】 6,883.3 円 【サレドカプセル 25　25mg】 4,845.7 円 【サレドカプセル 50　50mg】 5,775.3 円	（AWP Unit Price） 【THALOMID strength：50 mg, Package:1s ea】 【THALOMID strength：50 mg, Package:10s ea】 225.6 ドル 【THALOMID strength：50 mg, Package:28s ea】 【THALOMID strength：50 mg, Package:280s ea】 205.1 ドル 【THALOMID strength：100 mg, Package:28s ea】 【THALOMID strength：100 mg, Package:140s ea】 332.9 ドル 【THALOMID strength：150 mg, Package:28s ea】 【THALOMID strength：150 mg, Package:112s ea】 355.9 ドル 【THALOMID strength：200 mg, Package:28s ea】 【THALOMID strength：200 mg, Package:84s ea】 379.0 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	年間発症 1～11 人程度	（ハンセン病患者） 年間発症　約 200 人	年間発症　120 人未満
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	らい性結節性斑（ENL）はハンセン病の急性症状である。 ハンセン病は抗酸菌の一種である Mycobacteria leprae によって引き起こり、病型は宿主の免疫力により、以下の様に分類される。 菌類による分類（WHO 分類） ・ 多菌型(MB, multibacillary) ・ 少菌型(PB, paucibacillary) 免疫顎堤分類（Ridley-Jopling 分類） ・ TT 型(類結核型) ・ BT 型(境界群類結核型) ・ BB 型(中央境界群) ・ BL 型(境界群らい腫型) ・ LL 型(らい腫型) 先述した急性症状に関しては 1 型と 2 型があり、2 型が ENL である（1 型は反転反応（RR））。この症状が起こるのは BL 型、LL 型である。感染時期は免疫系が十分に機能していない乳幼児期で、その期間での濃厚で頻回な暴露のみが発病につながる。心臓や肺などの内臓に影響を及ぼすことは稀であり、死に至ることはほとんどない。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	ハンセン病の診断は以下の 4 項目の総合判断によって診断がなされる。 (1)知覚の障害を伴う皮疹 (2)末梢神経の肥厚や運動障害 (3)M. leprae の検出 (4)病理組織検査 ハンセン病と診断した場合、 ・ 少菌型（皮膚スメア陰性か、皮疹が 1～5 個） ・ 多菌型（皮膚スメア陽性か、皮疹が 6 個以上） を判断する。 免疫学的分類に関しては、以下に挙げるものから免疫応答能の差による分類を行う。 ・ らい菌の数 ・ 皮疹の性状や数 ・ 知覚障害 ・ 神経肥厚 ・ 運動障害 ・ 病理組織所見 etc	ハンセン病は臨床症状に基づいて疑いを持ち、生検により確認され、抗酸性染色により診断の裏付けを行う。 採取する検体に関しては以下を用いる。 ・ 耳たぶ、肘、膝の皮膚の汚れ ・ 皮膚生検 ・ 神経生検 疑いを持つハンセン病の形態に応じて、必要な検体を採取する。	診断は、臨床的、組織病理学的初見および細菌学的所見に基づく。 皮膚生検は、ハンセン病の形態を決定するために用いられる。皮膚の汚れを検査することで、細菌の定量が可能となる。 また PCR アッセイにより M. leprae's 16s rRNA の正確な検出が可能となる。 鑑別診断には以下が用いられる。 ・ 低色素性貧血 ・ 環状肉芽腫 ・ 環状紅斑 ・ 類結核型ハンセン病の皮膚病と輪状サルコイドーシス ・ 痛風 ・ 炎症後色素沈着減少症 ・ 低色素性または乳頭結節性サルコイドーシス ・ カポジ肉腫、 ・ 梅毒 ・ リンパ腫 ・ らい腫型ハンセン病における皮膚白血病.
m) 従来の治療法	ENL に対しては症状に合わせて以下の薬剤を投与する。	ハンセン病は、病気の形態に応じて抗生物質の組み合わせる多剤療法（MDT）で治	ハンセン病は、病気の形態に応じて抗生物質の組み合わせる多剤療法（MDT）で治

		●軽症 （皮膚症状のみ、疼痛 や潰瘍化はない） ・ 非ステロイド消炎鎮痛薬 ●重症 （神経痛、感覚異常、筋力低下などの運動麻痺の兆候、手足の浮腫、関節痛、発熱、精巣炎、虹彩毛様体炎） ・ サリドマイド （ただし、虹彩毛様体炎には単独の効果は少なく、ステロイドの併用が必要） ・ ステロイド（プレドニゾロン） ・ クロファジミン また神経炎などに対しては以下を行う。 ・ 神経炎に対して安静、保温、鎮静薬による対症療法、場合により観血的徐圧術 ・ （虹彩毛様体炎で、ステロイドの全身投与困難例では結膜下注射） ・ その他必要に応じて、眼科的治療、泌尿器科的治療など	療される。 ●PB ・ ダプソンを毎日投与し、リファンピシンを1ヶ月に1回投与する。 ●MB ・ 3剤の抗生物質（クロファジミン、リファンピシン、ダプソン）を毎日投与.する 治療は通常1～2年続き、完治させることができる。	療される。 ●PB ・ ダプソン、リファンピシンの2種類の抗生物質を投与する。 ●MB ・ クロファジミン、リファンピシン、ダプソンの3剤の抗生物質を投与する。 場合によっては、他の薬物（オフロキサシン、ミノサイクリン、クラリスロマイシン）を使用することもできる。治療期間は、PBは6ヶ月、MBでは少なくとも1年である。 発作時は全身性コルチコステロイドで治療できる可能性があり、RRは神経溶解、ENLはサリドマイド、コルチコステロイドまたはペントキシフィリンで治療できることもある。
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	作用機序は解明されていない。炎症性サイトカイン産生抑制、接着因子発現抑制、好中球の接着抑制、免疫調節、抗体産生抑制等の作用が報告されている。		
		通常、本剤を1日1回就寝前に経口投与する。用量は、成人にはサリドマイドとして50～100mgより投与を開始し、症状が緩和するまで必要に応じて漸増する。ただし、1日400mgを超えないこと。症状の改善に伴い漸減し、より低い維持用量で症状をコントロールする。	1日1回夕食の1時間後以降、できれば就寝前に100～300 mg投与する。 （体重が50kgに満たない場合は、用量範囲の下限から開始する必要がある。また、1日の最大投与量は400mg。患者の状態に応じて適宜増減。） 投与は少なくても2週間続ける必要があるが、その後2~4週間ごとに50mgずつ減量することもある。 重度のENLに伴う中～重度の神経炎の患者には、コルチコステロイドを併用することもある。神経炎が改善した場合、ステロイドの使用を段々と中止させることもできる。 再発を防ぐための維持治療もしくは投与量を減量している患者は反応制御のために最小用量を維持する必要がある。この減量は3～6ヶ月ごとに行うべきである。	—
	o) 専門病院、専門医師	石井則久 国立感染症研究所ハンセン病研究センター（らい性結節性紅斑（ENL）に対するサリドマイド診療ガイドラインの著者）	Suzame Bruce MD Department of Dermatology, Baylor College of Medicine, Houston （CDCのRefrenceに用いられていた論文のAuthor）	Dr. Christof Potschka Chef im Bundesministerium für Gesundheit （German Leprosy and Tuberculosis Relief Association（DAHW）の副議長を務める。）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	笹川保険財団 https://www.shf.or.jp/ 公益財団法人 日本財団 https://www.nippon-foundation.or.jp/	American Leprosy Missions https://www.leprosy.org/ 国際ハンセン病団体連合（ILEP） https://ilepfederation.org/）	German Leprosy and Tuberculosis Relief Association（DAHW） http://www.dahw.de/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	申請に際して ・ 国内の新規ENL患者は年間数名程度で極めて希少であり、臨床試験を行うことは困難である。 ・ 日本ハンセン病学会が実施した調査において日本人での本薬の使用実態が認められている。 という理由により、国内の臨床試験を行わずにENLに係る効能追加のため文献等を用いて非臨床試験結果及び臨床試験結果を取り纏め、医薬品製造販売承認事項一部変更申請を行うこととなった。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	—
	r) 審査報告書記載の治験	—	—	—

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=90795（2020年2月4日閲覧）
3) FDA, Thalidomide (marketed as Thalomid) Information https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/020785s000_ThalidomideTOC.cfm（2020年2月4日閲覧）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe（2020年2月4日閲覧）
5) EMA, Thalidomide Celgene (previously Thalidomide Pharmion) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thalidomide-celgene（2020年2月4日閲覧）
6) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年10月4日現在）
7) 薬価サーチ https://yakka-search.com/（2020年2月12日閲覧
8) RED BOOK® online（2020年2月12日閲覧）
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成23年12月1日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000026ppl.html（2020年2月4日閲覧）
10) NORD, Leprosy https://rarediseases.org/rare-diseases/leprosy/（2020年2月4日閲覧）
11) CDC, Hansen's Disease (Leprosy) https://www.cdc.gov/leprosy/transmission/index.html（2020年2月4日閲覧）
12) WHO, Leprosy eliminaton https://www.who.int/lep/en/（2020年2月4日閲覧）
13) Orphanet, Leprosy https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1036&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hansen&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Leprosy&title=Leprosy&search=Disease_Search_Simple（2020年2月4日閲覧）
14) 藤本製薬株式会社, サレドカプセル 申請資料概要（2012年5月25日）
15) PMDA, サレドカプセル 審査報告書
16) 藤本製薬株式会社, サレドカプセル 医薬品インタビューフォーム

17) 石井則久 他, Jpn J Lepr 80, 275-285(2011). らい性結節性紅斑（ENL）に対するサリドマイド診療ガイドライン http://www.hansen-gakkai.jp/doc/ishii110823.pdf（2020 年 2 月 4 日閲覧）
18) 国立感染症研究所 ハンセン病 医療関係者向け https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/leprosy/1841-lrc/1707-expert.html（2020 年 2 月 4 日閲覧）
19) 国立感染症研究所 ハンセン病とは https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/a/vhf/392-encyclopedia/468-leprosy-info.html（2020 年 2 月 4 日閲覧）
20) 国際ハンセン病団体連合（ILEP）https://ilepfederation.org/（2020 年 2 月 4 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○								○				
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○												
6							○											
7								○										
8								○										
9									○									
10									○							○		
11									○	○	○	○	○					
12									○									
13									○	○	○	○	○					
14									○	○	○	○	○					
15									○	○	○	○	○					
16									○	○	○	○	○	○				
17									○	○	○	○	○		○			
18									○	○	○	○	○					
19									○	○	○	○	○					
20																○		

表 5-25　審査報告書調査個票 (23 薬)第 261 号

指定番号	(23 薬)第 261 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	イマチニブメシル酸塩	Imatinib mesylate	imatinib mesilate
c) 指定された適応症	FIP1L1―PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	Treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome including acute and chronic eosinophilic leukemia	treatment of chronic eosinophilic leukaemia and the hypereosinophilic syndrome
d) 製造販売承認	2012 年	2006 年	2006 年
e) 製造販売承認された成分名	イマチニブメシル酸塩	imatinib mesylate	Imatinib
f) 製造販売承認された適応症	FIP1L1-PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	Adult patients with hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukemia (CEL) who have the FIP1L1-PDGFRα fusion kinase (mutational analysis or FISH demonstration of CHIC2 allele deletion) and for patients with HES and/or CEL who are FIP1L1- PDGFRα fusion kinase negative or unknown	adult patients with advanced hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukaemia (CEL) with FIP1L1-PDGFRα rearrangement.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	―	―
h) 薬価	【グリベック錠 100mg】 2,227.6 円	（AWP Unit Price） 【PULMOZYME Strength：2.5 mg/2.5 ml, Package Size：2.5 ml】 49.1 ドル 【PULMOZYME Strength：2.5 mg/2.5 ml, Package Size：2.5 ml 30s】 55.16133 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	120 人程度	不明	不明
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 好酸球増多症候群（HES）の従来からの定義は、1500/μL を超える末梢血中の好酸球増多が 6 カ月以上にわたり持続するものである。HES は、過去に特発性の疾患と考えられていたが、現在では様々な疾患に起因していることが知られており、その一部は原因が明らかになっている。HES の従来からの定義における限界の 1 つは、HES の既知の原因である同様な異常（例、染色体欠失）をいくつか有するが、好酸球増多の程度または持続期間に関して従来の HES の定義を満たさない患者が含まれていないことである。もう 1 つの限界として、HES の特徴である好酸球増多症および臓器障害を有する一部の患者では、従来の診断基準の確認に求められる 6 カ月を待たずに治療開始が必要なことが挙げられる。 発症時期 HES はまれであり、有病率は明らかになっていないが、20～50 歳の患者が最も多い。 死亡時期・原因 好酸球増多症が長期化した場合でも、好酸球増多症候群の特徴である臓器機能不全に至る患者は一部のみである。あらゆる臓器に障害が発生する可能性があるが、心臓、肺、脾臓、皮膚、および神経系の障害が一般的である。心臓に障害が及ぶと、重大な合併症および死亡の原因となることがある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	FIP1L1/PDGFRA 関連融合遺伝子		
l) 診断法、予防法	原因不明の 1500/μL を超える末梢血中好酸球増多が複数の機会に確認された患者で、特に臓器障害の所見を認める場合は、好酸球増多症候群についての評価を考慮すべきである。好酸球増多症の原因となる疾患を除外する検査を実施すべきである。 臓器障害の評価としては、血液生化学検査（肝酵素、クレアチンキナーゼ、腎機能、およびトロポニンを含む）、心電図、心エコー検査、肺機能検査に加え、胸部、腹部、および骨盤の CT を施行すべきである。骨髄穿刺および骨髄生検とともにフローサイトメトリー、細胞遺伝学的検査、および逆転写 PCR または蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）検査を施行して、FIP1L1/PDGFRA 関連融合遺伝子およびその他の可能性のある好酸球増多症の原因（例、慢性骨髄性白血病の特徴である BCR-ABL 異常）を同定する。		
m) 従来の治療法	好酸球増多症に対して、また多くの場合、臓器障害の継続的治療に対してコルチコステロイド。ときに好酸球数をコントロールする薬剤（例、ヒドロキシカルバミド、インターフェロン α、エトポシド、クラドリビン）。支持療法。有効な治療法はない。		
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	FIP1L1-PDGFR αの活性を阻害する。		
	成人にはイマチニブとして 1 日 1 回 100mg を食後に経口投与する。 なお、患者の状態により、適宜増減するが、1 日 1 回 400mg まで増量できる。	1 日 1 回 100mg から開始する。効果不十分な場合は、有害事象がないことを確認し、1 日 1 回 400mg まで増量できる。	
o) 専門病院、専門医師	糸永 英弘 長崎大学病院　血液内科 （参考資料 12 の著者）	Bikhchandani M California Pacific Medical Center, San Francisco, California （参考資料 13 の著者）	Lierman E Center for Human Genetics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium. （参考資料 14 の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	NPO 血液情報広場つばさ http://tsubasa-npo.org/	Leukemia & Lymphoma Society https://www.lls.org/	Leukaemia UK https://www.leukaemiauk.org.uk/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本薬は、既に「慢性骨髄性白血病」「「KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍」「「フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」の効能・効果が承認されており、 本申請では、新たな臨床試験は実施されなかった。また、検討会議にて取り纏められた報告書「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：イマチニブメシル酸塩（FIP1L1-PDGFR α　融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群）」、添付文書（案）等が資料として提出された。 なお、本薬に感受性を示すチロシンキナーゼに起因する様々な疾患を対象とした第Ⅱ相試験（STI571B2225 試験）が 2001 年 2 月から海外で開始された。総症例数 186 例のうち、慢性好酸球性白血病及び HES は	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		14 例であった。(但し FIP1L1-PDGFRα遺伝子の評価は行われていない)。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ相臨床試験 ●STI571B2225(海外、単群、HES、n=14)	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所) 以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Drug Approval Package https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021588s000_GleevecTOC.cfm (2020 年 3 月 2 日閲覧)
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ (2020 年 1 月 23 日閲覧)
5) PMDA グリベック錠 100mg 審査報告書
6) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=209005 (2020 年 3 月 2 日閲覧)
7) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021588_s017_gleevec.pdf (2020 年 3 月 2 日閲覧)
8) EMA, EU/3/05/320 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu305320 (2020 年 3 月 2 日閲覧)
9) EMA, EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glivec (2020 年 3 月 2 日閲覧)
10) MSD マニュアルプロフェッショナル, https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/11-%E8%A1%80%E6%B6%B2%E5%AD%A6%E3%81%8A%E3%82%88%E3%81%B3%E8%85%AB%E7%98%8D%E5%AD%A6/%E5%A5%BD%E9%85%B8%E7%90%83%E6%80%A7%E7%96%BE%E6%82%A3/%E5%A5%BD%E9%85%B8%E7%90%83%E5%A2%97%E5%A4%9A%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4#v28486354_ja (2020 年 3 月 2 日閲覧)
11) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 23 年 12 月 1 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000026ppl.html (2020 年 3 月 5 日閲覧)
12) 糸永 英弘 他. モダンメディア 63 巻 6 号 2017[臨床検査アップデート]133-137. 好酸球増多を伴う造血器腫瘍における FIP1L1/PDGFRA 関連融合遺伝子
13) Bikhchandani M, et al. Acta Haematol. 2018;140(2):67-70. Atypical Phenotype and Treatment Response Pattern in a Patient with FIP1L1-PDGFRα Mutation.
14) Lierman E, et al. Hemasphere. 2019 Feb 22;3(2):e182. FIP1L1-PDGFRα p.T674I-D842L: A Novel and Ponatinib Resistant Compound Mutation in FIP1L1-PDGFRα Positive Leukemia.
15) ノバルティスファーマ株式会社 グリベック錠 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○		○	○								○				
3	○	○	○															
4								○										
5							○		○		○			○			○	○
6	○	○	○	○														
7																	○	○
8	○	○	○	○														
9														○			○	○
10										○	○	○	○					
11									○									
12															○			
13															○			
14															○			
15														○				

表 5-26　審査報告書調査個票 (24 薬)第 264 号

指定番号	(24 薬)第 264 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	無水ベタイン	Betaine	—
c) 指定された適応症	以下の欠損又は異常を伴う、ホモシスチン尿症の補助療法 ・シスタチオンβ合成酵素(CBS) ・5, 10ーメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR) ・コバラミン補酵素代謝(cbl)	Treatment of homocystinuria.	—
d) 製造販売承認	2014 年	1996 年	2007 年
e) 製造販売承認された成分名	ベタイン	betaine anhydrous	betaine anhydrous
f) 製造販売承認された適応症	ホモシスチン尿症	Treatment of homocystinuria to decrease elevated homocysteine blood levels.	Adjunctive treatment of homocystinuria, involving deficiencies or defects in cystathionine beta- synthase (CBS), 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR), cobalamin cofactor metabolism(cbl). Cystadane should be used as supplement to other therapies such as vitamin B6 (pyridoxine), vitamin B12 (cobalamin), folate and a specific diet
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【サイスタダン原末】 456 円	（AWP Unit Price） 10.28～10.59 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	約 80 万人に 1 人	約 20～30 万人に 1 人	1 万人に 0.165 人 （約 6,200 人）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	ホモシスチン尿症は、先天的な酵素代謝異常により、ホモシステイン及びその重合体であるホモシスチンが血中に蓄積し、尿中に大量のホモシスチンが排泄される疾患である。 ホモシスチン尿症は、欠損または異常を伴う酵素の種類によって以下のように分類される。 ① シスタチオンβ合成酵素（CBS）欠損（Ⅰ型） ② コバラミン（cbl）代謝異常（Ⅱ型） ③ 5, 10ーメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）欠損（Ⅲ型） このうちⅠ型が最も多いとされており、狭義では、ホモシスチン症はⅠ型を指す。 Ⅰ型は CBS の欠損によりホモシステインが増加する常染色体劣性遺伝性疾患である。蓄積されたホモシステインにより、血液中及び尿中メチオニンが高値となるので、Ⅱ、Ⅲ型との鑑別診断に用いられる。さらに、Ⅰ型は、B6 反応型及び B6 非反応型に区分される。成人にビタミン B6 750 mg/日、小児に 200～500 mg/日を 6 週間投与した時の血清中遊離型ホモシステイン値が 20μmol/L 未満又は血漿中総ホモシステイン値が 50 μmol/L 未満を B6 反応型、左記の定義を満たさなかった場合を B6 非反応型と定義される。障害を受ける臓器は、眼、中枢神経系、骨格系、血管系であるが、出生時には正常で年齢とともに症状が出現する。特に、血栓塞栓症は主要死因である。また、年齢や部位に関係なく、冠動脈血栓、肺塞栓、脳血栓塞栓による急死例も報告されている。 Ⅱ型は cbl の代謝異常によりホモシステインが増加する疾患である。コバラミン代謝異常は cblA~cblG に分類されるが、このうちホモシスチン尿症に関係するのは、cblC~cblG である。更に大きく区分すると、 ● メチルコバラミンおよびアデノシルコバラミンのいずれも合成が阻害される「cblC、cblD、cblF」 ● メチオニン合成酵素（MS）還元酵素および MS のそれぞれの常染色体劣性遺伝の「cblE、cblG」 に大きく区分される。このうち、cblC が最も罹患率が高いとされている。 Ⅱ型は生後 2～3 ヶ月頃から、嘔吐、哺乳不良、嗜眠、筋緊張低下、発達遅延、巨赤芽球性貧血が認められる。また、血液中ホモシステイン値が増加するが、血液中メチオニン値は正常もしくは低値となる。 Ⅲ型は MTHFR の欠損によりホモシステインが増加する疾患である。新生児期に無	ホモシスチン尿症は体内のホモシステインを適切に代謝できないことで、血中および尿中にホモシステインが増加する疾患である。これは遺伝子変異による酵素欠損が原因であり、原因遺伝子により以下の様に分類される ① CBS 欠乏によるホモシスチン尿症 ② MTHFR 欠乏によるホモシスチン尿症 ③ メチル化 cbl 欠乏によるホモシスチン尿症 このうち CBS 欠損が最も一般的な疾患であり、米国のほとんどの州では出生時に新生児スクリーニングとして CBS 欠損の確認が行われている。 ①は正常に機能する CBS が不足することで、体内にホモシステインが蓄積し、血中および尿中にホモシステインが増加する疾患である。発症時期には幅があり、幼少期に発症することもあれば、成人期まで発症しないこともある。症状も様々であるが、幼児期においては成長障害があらわれ、その他にも、血栓リスクの増加、水晶体脱臼などの症状もみられる。 ②は MTHFR の不足による葉酸（ビタミン B9）の代謝不足に起因する遺伝的状態である。新生児においては症状をあらわさないが、乳児期には重度の症状をあらわす。小児期、成人期に症状をあらわすこともあるが、知的障害、小頭症、発達障害、血栓などが確認される。また重症度によっては死に至る。 ③は cbl が不足することで、食事から得られる栄養素を代謝できないことに起因する。発症時期も様々であるが、乳児期においては小頭症、知的障害、成長障害があらわれ、まれに眼に関する疾患や巨赤芽球性貧血も確認される。青年期や成人期に発症した場合には認知機能に影響を及ぼし、場合によっては認知症を引き起こす。	ホモシスチン尿症は遺伝性疾患であり、欠乏している酵素により、以下の様に分類される。 ① CBS 欠乏によるホモシスチン尿症 ② MTHFR 欠乏によるホモシスチン尿症 ③ ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症 ①は CBS の欠乏が原因である。出生時に正常であり、徐々に症状が現れる。症状としては眼、骨格、中枢神経系、血管系など様々だが、このなかで血栓塞栓症が、最も顕著な死因となっている。稀な症例として、生後 1 年から 2 年までに知的障害が現れ、臨床的に重大な精神疾患は、症例の 51%に見られる。 ②は通常、生後 1 年の間に発症し、睡眠時無呼吸、小頭症、痙攣などを伴う。小児期、青年期、成人期に発症した場合、精神退行、運動失調、そして最も多いのは脳血管障害に関連しているかもしれない統合失調症型の精神障害である。 ③は原因となる補酵素の種類により cblC, cblD, cblF, cblJ に分類される。幼児期から成人期までの間に発症し、メチルマロン酸血症もみられる。原因となる補酵素により、みられる症状も様々であるが、最も多い cblC においては急性神経学的悪化、網膜の悪化、小頭症、大脳基底核病変を含む重度の脳異常などが確認される。幼児期を過ぎて発症する場合は、運動失調、認知症または精神病を呈することがある。

		呼吸発作、ミオクローヌス発作がみられ、昏睡に陥り死亡した症例、慢性に経過し知的障害、小頭症、四肢硬直を示した症例、統合失調症と進行性知的障害を伴った症例等が報告されている。		
	k) 原因遺伝子の同定の有無	CBS 遺伝子、MTHER 遺伝子、MMACHC 遺伝子、MMADHC 遺伝子、LMBRD1 遺伝子、ABCD4 遺伝子。		
	l) 診断法、予防法	新生児マススクリーニングにおいては、血中メチオニン高値を以ってスクリーニングされる。 スクリーニングが陽性の場合には以下の検査を行い、Ⅰ型の診断を行う。 ① 血液検査 ・ 血中メチオニン：高値 ・ 血中ホモシステイン：高値 （高ホモシステイン血症） ② 尿検査 ・ 尿中ホモシスチン排泄 （基準値：検出されない） ③ 線維芽細胞、リンパ芽球を用いた CBS 活性測定 ・ 活性低下 ④ 遺伝子解析： ・ CBS 遺伝子の両アレルに病因として妥当な変異を確認 ①および②を満たせば、CBS 欠損症と確定診断ができる。血中ホモシステインが典型的でないため、他疾患との鑑別が困難な場合には、③もしく④の実施を考慮する。 Ⅱ型は血液検査において以下の項目を確認する ⑤ 血液検査 ・ 血中メチオニン：正常または低値 ・ 血中ホモシステイン：高値 ・ 血中コバラミン値：正常 ・ 血中葉酸値：正常 Ⅰ型においての①と上記の⑤により鑑別診断ができる Ⅲ型は血液検査において以下の項目を確認する ⑥ 血液検査 ・ 血中メチオニン：正常または低値 ・ 血中ホモシステイン：高値 ・ 血中コバラミン値：正常 ・ 血中葉酸値：正常または低値 Ⅰ型においての①とⅡ型においての⑤により鑑別診断ができる	アメリカのほとんどの州で新生児スクリーニングが実施される。陽性の場合、血液検査、尿検査および遺伝子検査を用いて診断を行う。 CBS 欠乏によるホモシスチン尿症の臨床評価は以下の検査により行われる。 ① 血液検査（アミノ酸血漿の定量） ・ ホモシステイン：極端な高値 ・ メチオニン：高値 ② 尿検査 ・ ホモシステイン：極端な高値 ③ 鑑別診断 ・ メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ I / III（MAT I / III）欠乏による高メチオニン血症; ・ グリシン n-メチルトランスフェラーゼ（GNMT）欠乏症 ・ アデノシルホモシステインヒドロラーゼ欠乏症 ・ 肝疾患; ・ 過栄養 ④ 遺伝子検査 ①、②を満たすとき CBS 欠乏によるホモシスチン症だと診断される。 以下については項目のみで詳細はである。 ● MTHFR 欠乏によるホモシスチン尿症 ⑤ 遺伝子検査 ● メチル化 cbl 欠乏によるホモシスチン尿症 ⑥ 血液検査（アミノ酸血漿の定量） ・ ホモシステイン：高値 ⑦ 遺伝子検査	（各疾患別に以下の様に診断される。） CBS 欠乏によるホモシスチン尿症の診断は以下の検査により行われる。 ① 血液検査 ・ ホモシステイン ② 酵素活性 ・ CBS 酵素活性の評価 ③ 遺伝子検査 MTHFR 欠乏によるホモシスチン症の出生前診断は分子または酵素分析により分析可能はである。また、診断は以下の検査により行われる。 ④ 血液検査 ・ ホモシステイン：高値 ・ メチオニン：低値 ⑤ 酵素活性 ・ リンパ球または線維芽細胞を用いた酵素活性 ⑥ 遺伝子検査 ⑦ 鑑別診断 ・（その他の）ホモシスチン尿症 メチル化 cbl 欠乏によるホモシスチン症の診断は以下の検査により行われる。 ⑧ 血液検査（アミノ酸血漿の定量） ・ ホモシステイン：高値 ・ コバラミン：正常 ⑨ 遺伝子検査 ⑩ 鑑別診断 ・ 後天性ビタミン B12 欠乏症 ・ ビタミン B12 反応性メチルマロン酸血症 ・（その他の）ホモシスチン症
	m) 従来の治療法	① 低メチオニン・高システン食事療法 （メチオニン制限） ・ 低メチオニンミルクなどで血中メチオニン濃度を一定の値に保ち、ホモシステインの生成を制御。新生児や乳児期には治療用ミルクを中心に与え、離乳期以降の幼児、学童では一般調整粉乳の代わりに一般食品や治療用低蛋白食品を自然蛋白源として用い、不足分のカロリーやアミノ酸などは治療用ミルクより補給する。 ・ 不足するシスチンの転嫁 ② ピリドキシン大量投与 ・ 食事療法の緩和が可能となることがある。 ③ ベタイン（試薬）投与 ・ 食事療法でのコントロール不良な場合に用いる。	CBS 欠乏によるホモシスチン尿症の治療には以下の方法が用いられる。 ①（ビタミン B6 への反応がない場合） 低メチオニン・高システン食事療法 ・ 葉酸、ビタミン B12、ベタインを組み合わせる場合もある。 ・ 栄養士と協力して必要とされるタンパク質を聴視する必要がある。 ②（ビタミン B6 への反応がある場合） ビタミン B6 を用いて治療 MTHFR 欠乏によるホモシスチ尿症の治療には以下の方法が用いられる。 ③ メチオニン、ビタミン B6, B12、葉酸、メチルテトラヒドロ葉酸のサプリメントと組み合わせたベタインの投与 ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症の治療には適切な治療法はなかった。	CBS 欠乏によるホモシスチン症の治療には以下の方法が用いられる。尿 ①（ピリドキシンの効果がある場合） 葉酸とビタミン B12 を組み合わせたピリドキシン投与 ②（ピリドキシンの効果がない場合） 葉酸、ビタミン B12、ピリドキシンを組み合わせた低メチオニン・高システン食事療法 ③ ベタイン（試薬）投与 ・ 食事療法の補助に用いる 重度の MTHFR 欠乏によるホモシスチン尿症の治療には以下の方法が用いられる。 ④ メチオニン、ピリドキシン、ビタミン B12、葉酸もしくはメチルテトラヒドロ葉酸のサプリメントと組み合わせた高用量ベタインの投与 ホモシスチン尿症を伴うメチルマロン酸血症の治療には以下の方法が用いられる。 ⑤ 薬剤投与 ・ ヒドロキシコバラミン ・ ベタイン ・ 葉酸
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	メチオニン代謝経路において、ベタイン-ホモシステインメチル基転移酵素の基質としてホモシステインをメチオニンにすることにより、体液中のホモシステインを低下させる		
		通常、ベタインとして 11 歳以上には 1 回 3g、11 歳未満には 1 回 50mg/kg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜	<u>3 歳未満の小児患者</u> 推奨開始用量は 1 日 2 回 100 mg / kg、（毎週 50 mg／kg ずつ増やす。） <u>成人および 3 歳以上の小児患者</u>	<u>成人および小児患者</u> 推奨投与量は 1 日 2 回 100mg/kg （患者の状態、血漿中総ホモシステイン値、血漿中メチオニン値等を参考に適宜増減）

		増減する。	1 日 2 回 3g 経口投与 （推奨用量:1 日 6 グラム） ・ 医師に指示された用量を服用するように注意する。 ・ 疾患により増加したホモシステインがわずかになるか、検出できなくなるまで、徐々に投与していく。 ・ 最大投与回数及び投与量は 1 日 2 回 150mg/kg	・ 治療目標を達成するには、200 mg / kg / 日を超える用量が必要な患者もいる。この場合、副作用に注意して、メチオニン濃度をモニターする必要がある。 ・ 治療の目的は、総ホモシステインの血漿レベルを 15 μM 以下もしくは可能な限り低くすることである。
	o) 専門病院、専門医師	深尾　敏幸 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学教授 （日本先天代謝異常学会理事長）	Kimberly A. Chapman Division of Genetic and Metabolism, Children's National Health System （CBS 欠乏によるホモシスチン症の診療ガイドラインの author）	Dr Sufin YAP The Sheffield Children's Hospital （Orphanet「Classic homocystinuria」のレビューを担当）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	フェニルケトン尿症親の会連絡協議会 https://www.japan-pku.net/	HCU Network America （https://hcunetworkamerica.org/）	Metabolic Support UK https://www.metabolicsupportuk.org/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本申請における臨床データパッケージとして以下の国内外の 3 つの試験のデータが用いられた。 国内では有効性、安全性および血漿中のベタイン濃度を検討するために、小児および成人の CBS が欠損したホモシスチン尿症患者（n=6）を対象とした第Ⅲ相の非無作為化、非盲検、非対照試験（BET-301）が行われた。 国外では 2 つの試験が実施された。 ひとつは、ベタインと代謝物の薬物動態の検討をするための健康成人（n=12）を対象とした 3 ピリオドのオープン試験である。 もう一つは、申請している効能効果と対象が異なるが、有効性、安全性を検討するために、血液透析併用中の末期腎障害を有する高ホモシステイン血症患者（n=45）を対象とした 第Ⅱ相の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（OMC-BETR-1）である。	米国においては、小児および成人 CBS 欠損患者（n=6）を対象にした二重盲検プラセボ対称クロスオーバー試験と CBS 欠乏症、MTHFR 欠乏症、または cbl 欠損によるホモシスチン尿症患者のコントロールなしの観察研究のデータが申請に用いられた。 後者は 16 のケーススタディと前者のレビューであり、合計 78 人（cbl 欠損:54 人、MTHFR 欠損:13 人、cbl 欠損:11 人）のホモシスチン尿症患者が含まれている。	欧州においては、日本同様に健康成人を対象にした薬物動態試験と有効性、安全性を検討するために第Ⅱ相の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験が申請に用いられた。 また臨床効能については 202 本の論文に基づいている。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ相試験 ●OMC-BETR-1（海外、RCT、n=45） 第Ⅲ相試験 ●BET-301（国内、n=6） 臨床試験（フェーズ記載なし） ●試験番号不明（海外、健常人、n=12）	不明 ●試験番号不明（海外、RCT（クロスオーバー）、n=6） ●試験番号不明（海外、n=78）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=81794 （2020 年 2 月 12 日閲覧）
3) FDA, CYSTADANE letter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2006/020576s008ltr.pdf （2020 年 2 月 12 日閲覧）
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2018/020576Orig1s014ltr.pdf
4) FDA, CYSTADANE label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020576s014lbl.pdf （2020 年 2 月 12 日閲覧）
5) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
6) EMA, EPAR Cystadane https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cystadane（2020 年 2 月 12 日閲覧）
7) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
8) 薬価サーチ https://yakka-search.com/（2020 年 2 月 12 日閲覧）
9) RED BOOK® online（2020 年 2 月 12 日閲覧）
10) 小児安静特定疾患情報センター, .ホモシスチン尿症 https://www.shouman.jp/disease/details/08_01_008/（2020 年 2 月 12 日閲覧）
11) 難病情報センター, メチルマロン酸血症（指定難病 246） https://www.nanbyou.or.jp/entry/4860 （2020 年 2 月 12 日閲覧）
12) 株式会社レクメド, サイスタダン原末 申請資料概要
13) PMDA, サイスタダン原末 審査報告書
14) 株式会社レクメド, サイスタダン原末 医薬品インタビューフォーム
15) ホモシスチン尿症 - 日本先天代謝異常学会（2020 年 2 月 12 日閲覧）
16) GARD, Homocystinuria https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10770/homocystinuria（2020 年 2 月 12 日閲覧）
17) GARD, Homocystinuria due to CBS deficiency https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6667/homocystinuria-due-to-cbs-deficiencyhttps://rarediseases.org/gard-rare-disease/6667/homocystinuria-due-to-cbs-deficiency/（2020 年 2 月 12 日閲覧）
18) GARD, Homocystinuria due to MTHFR deficiency https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2734/homocystinuria-due-to-mthfr-deficiency（2020 年 2 月 12 日閲覧）
19) GARD, Methylmalonic acidemia with homocystinuria https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3579/methylmalonic-acidemia-with-homocystinuria（2020 年 2 月 12 日閲覧）
20) GARD, Homocystinuria due to defect in methylation cbl e https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2732/homocystinuria-due-to-defect-in-methylation-cbl-e（2020 年 2 月 12 日閲覧）
21) GARD, Homocystinuria due to defect in methylation cbl g https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2733/homocystinuria-due-to-defect-in-methylation-cbl-g（2020 年 2 月 12 日閲覧）
22) Orphanet, Classic homocystinuria https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=173&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-Homocystinuria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Classic-homocystinuria&title=Classic%20homocystinuria&search=Disease_Search_Simple （2020 年 2 月 25 日閲覧）
23) Orphanet, Homocystinuria due to methylene tetrahydrofolate reductase deficiency https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=465&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-Homocystinuria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Homocystinuria-due-to-methylene-tetrahydrofolate-reductase-deficiency&title=Homocystinuria%20due%20to%20methylene%20tetrahydrofolate%20reductase%20deficiency&search=Disease_Search_Simple （2020 年 2 月 25 日閲覧）
24) Orphanet, Methylmalonic acidemia with homocystinuria https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=710&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-Homocystinuria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Methylmalonic-acidemia-with-homocystinuria&title=Methylmalonic%20acidemia%20with%20homocystinuria&search=Disease_Search_Simple （2020 年 2 月 25 日閲覧）

25) Orphanet, Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cblC https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11308&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-Homocystinuria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Methylmalonic-acidemia-with-homocystinuria--type-cblC&title=Methylmalonic%20acidemia%20with%20homocystinuria,%20type%20cblC&search=Disease_Search_Simple （2020 年 2 月 25 日閲覧）
26) Orphanet, Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cblD https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11309&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-Homocystinuria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Methylmalonic-acidemia-with-homocystinuria--type-cblD&title=Methylmalonic%20acidemia%20with%20homocystinuria,%20type%20cblD&search=Disease_Search_Simple （2020 年 2 月 25 日閲覧）
27) Orphanet, Methylmalonic acidemia with homocystinuria type cblF https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11310&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-Homocystinuria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Methylmalonic-acidemia-with-homocystinuria-type-cblF&title=Methylmalonic%20acidemia%20with%20homocystinuria%20type%20cblF&search=Disease_Search_Simple （2020 年 2 月 25 日閲覧）
28) 日本先天代謝異常学会 http://jsimd.net/index.html （2020 年 2 月 26 日閲覧）
29) 医薬品情報データベース 臨床試験情報 JapicCTI-121815 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=14615 （2020 年 2 月 26 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○												
4	○	○	○	○	○	○											○	○
5	○	○	○	○	○	○												
6	○	○	○	○	○	○			○									
7							○											
8								○										
9								○										
10									○	○								
11																		
12									○	○								
13										○								
14										○				○				
15										○								
16									○	○	○	○	○	○	○	○		
17									○	○	○	○	○	○				
18									○	○	○	○	○	○				
19									○	○	○	○	○	○				
20									○	○	○	○	○	○				
21									○	○	○	○	○	○				
22									○	○	○	○	○	○	○			
23									○	○	○	○	○	○				
24									○	○	○	○	○	○				
25									○	○	○	○	○	○				
26									○	○	○	○	○	○				
27									○	○	○	○	○	○				
28															○			
29																		

表 5-27　審査報告書調査個票 (24 薬)第 268 号

指定番号	(24 薬)第 268 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在は指定取消）
b) 指定された医薬品名	遺伝子組換え型フォンビルブランド因子(Rvwf)	von Willebrand factor (Recombinant)	recombinant human von Willebrand factor
c) 指定された適応症	フォンビルブランド病患者に対し、血漿中フォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。	the perioperative management of bleeding	von Willebrand disease
d) 製造販売承認	製造販売承認申請中	2015 年	2018 年
e) 製造販売承認された成分名	—	von Willebrand factor (Recombinant)	recombinant human von Willebrand factor
f) 製造販売承認された適応症	—	indicated for use in adults (age 18 and older) diagnosed with von Willebrand disease (VWD) for: ・ On-demand treatment and control of bleeding episodes. ・ Perioperative management of bleeding.	indicated in adults (age 18 and older) with von Willebrand Disease (VWD), when desmopressin (DDAVP) treatment alone is ineffective or not indicated for the - Treatment of haemorrhage and surgical bleeding - Prevention of surgical bleeding
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	—	（AWP Unit Price） 【VONVENDI Strength：1 iu, Package Size：1ea】 2.38ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	944～1,325 人程度	約 1 万人に 1 人	1 万人に 2 人未満
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	本症は止血に必要な血漿糖タンパク質であるフォン・ヴィレブランド因子(VWF)の遺伝子が変異し、VWF が質的異常もしくは量的低下・欠損を起こすことで発症する遺伝性の疾患である。重症度によっては、VWF が全く作れない場合もあり、出血を止めることができないため、軽い打撲でさえも重度の出血を起こし、場合によっては頭蓋内出血をきたすこともある。 分類として、1, 2A, 2B, 2N, 2M, 3 型の 6 つに分けられ、前述したような VWF が全く作れない症状は 3 型に分類される。 ・1 型：全体の約 7 割を占め、正常な VWF を作れるが、止血に十分な量が作れない。 ・ 2A 型：VWF の高分子マルチマーを欠くため、血小板を傷口に固定できない。 ・ 2B 型：血小板との結合が異常に進むため、正常な VWF 高分子マルチマーが減少する。 ・ 2M 型：高分子マルチマーはあるが、質的に異常があるので止血しない。 ・ 2N 型：VWF に異常があるため、第Ⅷ因子が結合できず止血できない。 （2 型は全体の約 2 割を占める。） ・ 3 型：全体の約 1 割を占め、VWF が全く作れない。 症状が軽い場合は、成人になってから診断されることもあるが、重症な場合には幼児期に症状があらわれることもある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	フォン・ヴィレブランド因子（VWF）遺伝子		
l) 診断法、予防法	以下の①、②にて症状が疑われたとき、③が行われる。 ① 臨床症状 ・ 出血症状 ② 血液凝固機構に関する検査 ・ 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長 ・ 血小板凝集低下 ③ VWF の検査（血液検査） ・ 血液検査（VWF：Ag, RCo, GPIbR, GPIbM etc） ・ マルチマー解析 ・ 遺伝子解析 なお血友病との鑑別のために、Ⅷ結合能アッセイが検討されることもある。	診断は以下の①、②に基づき行われる。 ① 家族歴 ② 臨床検査 （VWF の定量および機能検査ならびに第Ⅷ因子の量、血液の凝固能力が測定される。） スクリーニング検査 1).血液凝固スクリーニング検査 （活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）またはプロトロンビン（PT）検査） 2).血液スクリーニング検査 （全血球数（CBC）を含む） （1), 2)にて疑いがもたれた場合） 3).VWF の定量および機能検査 4).第Ⅷ因子凝固因子活性検査 （3), 4)にて陽性である場合） 5).マルチマー解析 （VWD のタイプの確認） 6).血小板機能検査 7).分子遺伝学的検査	診断は VWF および FVIII の機能的および免疫学的アッセイに基づいて行われる。 また、VWF マルチマー解析により VWD の型の確認が行われる。
m) 従来の治療法	基本的にデスモプレシン、VWF/FⅧ濃縮製剤にて治療が行われるが、2 型、3 型の重症な場合に対しては VWF/FⅧ濃縮製剤のみ有効。	デスモプレシン、VWF/FⅧ濃縮製剤、抗線溶薬	デスモプレシン、VWF 濃縮製剤
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	質的異常もしくは量的低下・欠損している VMF を補充する。 （製造販売承認申請中）	軽度の症状：最初に 40～50 IU/kg 服用し、その後 8～24 時間毎に 40～50 IU/kg 服用 重度の症状：最初に 50～80 IU/kg 服用し、約 2, 3 日間 8～24 時間毎に 40～60 IU/kg 服用	軽度の症状：最初に 40～50 IU/kg 服用し、その後 8～24 時間毎に 40～50 IU/kg 服用 重度の症状：最初に 50～80 IU/kg 服用し、約 2, 3 日間 8～24 時間毎に 40～60 IU/kg 服用 （もしくは必要な限り服用）
o) 専門病院、専門医師	髙橋　芳右 新潟県立加茂病院　名誉院長 （日本血液製剤協会 HP フォン・ヴィレブランド病に関する記述の執筆者）	Claire S. Philipp, MD Professor of Medicine, Associate Director, Division of Hematology, Chief, Division of Hematology, Robert Wood Johnson Medical （NORD Rare Disease Database 執筆者）	C.H. (Heleen) van Ommen PhD Principal Investigator, Pediatric Hematology/Oncology, Sophia Children's Hospital （参考資料 18 の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク https://hemophilia-japan.org/	World Federation of Hemophilia (WFH) https://www.wfh.org/ Hemophilia Federation of America, Inc. (HFA) https://www.hemophiliafed.org/	The Haemophilia Society https://haemophilia.org.uk/ Association Française des Hémophiles https://afh.asso.fr/avec-lafh/qui-sommes-nous/presentation/presentation/

			National Hemophilia Foundation https://www.hemophilia.org/	Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	第Ⅰ相試験は VWD 患者を対象に海外で実施されたランダム化試験である。総患者数は 32 人。 第Ⅲ相試験は国際共同治験ならびに海外治験が実施された。国際共同治験 0771001 は VWD 患者を対象に実施されたランダム化試験である。総患者数は 332 人。海外治験 071101 も同様に VWD 患者を対象に実施した単群試験である。総患者数は 24 人。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	薬物動態および忍容性の評価のために第Ⅰ相試験が海外にて実施された。血友病 A 患者を対象にした非ランダムか試験である。総患者数は 12 人。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●070701（海外、RCT、n=32） 第Ⅲ相試験 ●0771001（国際、n=49） ●071101（海外、n=24）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	第Ⅰ相試験 ●071104（海外、血友病 A 患者、n=12）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, April 13, 2018 Approval Letter https://wayback.archive-it.org/7993/20190208123328/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM605039.pdf （2019 年 12 月 19 日閲覧）
3) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310814 （2019 年 12 月 19 日閲覧）
4)武田薬品工業株式会社　プレスリリース　https://www.takeda.com/ja-jp/announcements/2019/vonvendi/（2019 年 12 月 19 日閲覧）
5) FDA, Package Insert – VONVENDI https://www.fda.gov/media/94863/download （2019 年 12 月 19 日閲覧）
6) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veyvondi （2019 年 12 月 19 日閲覧）
7) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会　平成 24 年 2 月 29 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002eiwc.html （2019 年 12 月 19 日閲覧）
8) FDA, April 13, 2018 Summary Basis for Regulatory Action Template – VONVENDI https://wayback.archive-it.org/7993/20190425014206/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM605430.pdf （2019 年 12 月 19 日閲覧）
9) 難病情報センター　http://www.nanbyou.or.jp/entry/4649 （2019 年 12 月 19 日閲覧）
10) 一般社団法人 日本血液製剤協会，関連疾患，凝固因子欠乏症，フォン・ヴィレブランド病　http://www.ketsukyo.or.jp/disease/solidification/sol_03.html （2019 年 12 月 20 日閲覧）
11) 一般社団法人 日本血栓止血学会 VWF 活性・抗原・マルチマー解析 https://www.jsth.org/glossary_detail/?id=134 （2020 年 1 月 16 日閲覧）
12) 日本内科学会雑誌第 107 巻第 9 号 von Willebrand 病の診断と治療 https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/107/9/107_1844/_pdf （2019 年 12 月 20 日閲覧）
13) NORD, Rare Disease Database, Von Willebrand Disease https://rarediseases.org/rare-diseases/von-willebrand-disease/ （2020 年 1 月 16 日閲覧）
14) orphanet, Search for a rare disease, Von Willebrand disease https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3497&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Von-Willebrand-Disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Von-Willebrand-disease&title=Von%20Willebrand%20disease&search=Disease_Search_Simple（2020 年 1 月 16 日閲覧）
15) FDA VONVENDI、Clinical Review https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/vonvendi （2020 年 1 月 16 日閲覧）
16) 難病情報センター 患者団体一覧 https://www.nanbyou.or.jp/entry/1364 （2020 年 1 月 16 日閲覧）
17) National Hemophilia Foundation https://www.hemophilia.org/ （2020 年 1 月 16 日閲覧）
18) van Ommen CH, Peters M. The bleeding child. Part 1: primary hemostatic disorders. Eur J Pediatr. 2012;171:1-10.
19) ClinicalTrail.gov, NCT00816660 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00816660 （2020 年 1 月 16 日閲覧）
20) Erasmus MC, Rsearch, C.H. (Heleen) van Ommen PhD https://www.erasmusmc.nl/en/sophia/research/researchers/ommen-heleen-van （2020 年 1 月 16 日閲覧）
21) The Haemophilia Society https://haemophilia.org.uk/ （2020 年 1 月 16 日閲覧）
22) ClinicalTrail.gov, NCT01410227 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01410227 （2020 年 1 月 16 日閲覧）
23) ClinicalTrail.gov, NCT02283268 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02283268 （2020 年 1 月 16 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○						○				○					
4				○	○	○		○	○	○				○			○	○
5					○	○								○				
6				○	○	○				○				○			○	○
7									○									
8	○								○								○	○
9										○								
10											○		○		○			
11												○						
12												○	○					
13										○		○			○	○		
14										○		○						
15				○													○	○
16																○		
17																○		
18															○			
19																	○	○
20															○			
21																○		
22															○		○	○
23																	○	○

表 5-28　審査報告書調査個票 (24 薬)第 271 号

指定番号	(24 薬)第 271 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	MPR－1020	cysteamine	—
c) 指定された適応症	腎性シスチン症	Treatment of nephropathic cystinosis.	—
d) 製造販売承認	2014 年	1994 年	1997 年
e) 製造販売承認された成分名	システアミン酒石酸塩	cysteamine bitartrate	Mercaptamine bitartrate
f) 製造販売承認された適応症	腎性シスチン症	Treatment of nephropathic cystinosis in adults and children.	Treatment of proven nephropathic cystinosis. Cysteamine reduces cystine accumulation in some cells (e.g. leukocytes, muscle and liver cells) of nephropathic cystinosis patients and, when treatment is started early, it delays the development of renal failure.
g) PMDA 先駆け認定の有無	—	—	—
h) 薬価	【ニシスタゴンカプセル 150mg】 578.9 円 【ニシスタゴンカプセル 50mg】 219.70 円	（AWP Unit Price） 【strength：50 mg, Package:100s ea】 0.434950ドル 【strength：50 mg, Package:500s ea】 0.38180ドル 【strength：150 mg, Package:100s ea】 1.27950ドル 【strength：150 mg, Package:500s ea】 1.11430ドル	—
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	10 人以下	10 万～20 万人に約 1 人	
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	シスチン症はシスチノシンの先天欠損によりより生じる疾患である。 シスチノシンはシスチンをライソゾームから細胞質へ輸送する役割を担っているが、この欠損による機能不全により、全身の細胞のライソゾーム内にシスチンが蓄積し、細胞障害が生じる。 シスチン症は発症時期、症状により以下の 3 つに分類される。 ① 腎性シスチン症 ② 中間型腎性シスチン症 ③ 非腎性シスチン症 本件の疾患である腎性シスチン症は出生時において無症状であるが、生後 6 カ月頃より腎性ファンコニー症候群が出現し、ネフローゼ症候群を呈して 10 歳前後に腎不全となる。角膜のシスチン結晶は、羞明、角膜びらん、網膜色素変性などを引き起こし、その他に骨髄、肝臓、脾臓、腸、筋肉、脳などの臓器におけるシスチン蓄積により、多彩な症状を合併する。そのため、適切な治療を行わなければ死に至る。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	CTNS 遺伝子		
l) 診断法、予防法	腎性シスチン症は以下に基づいて診断される。 ① 臨床所見 ・（生後～6 ヶ月） 腎尿腎尿細管性ファンコニー症候群 ・（生後 6 ヵ月） 成長遅延 ・（10 歳頃） 腎不全 ② 細隙灯顕微鏡（スリットランプ）検査による角膜のシスチン結晶の同定 ③ 多核白血球、培養線維芽細胞や生後の胎盤のシスチン量の増加 ④ 骨髄、結膜、腎臓、肝臓、腸などの組織の生検にてシスチン結晶を確認 ⑤ 遺伝子検査	腎性シスチン症は以下に基づいて診断される。 ① 臨床所見 ・ 腎尿腎尿細管性ファンコニー症候群 ・（尿検査の結果から同定） ② 細隙灯顕微鏡（スリットランプ）検査による角膜のシスチン結晶の同定 ③ 多核白血球のシスチン量の増加 ④ 遺伝子検査 ・ 絨毛膜絨毛の細胞から出生前診断をすることもできる。 （シスチン量増加により診断を判断）。	腎性シスチン症は以下に基づいて診断される。 ① 臨床所見 ・ 腎尿腎尿細管性ファンコニー症候 ・（尿検査、血液検査の結果から同定） ② 角膜のシスチン結晶の検出 ③ 多核白血球のシスチン量の増加 ④ 遺伝子検査 ・ 出生前診断をすることもできる。 なお鑑別診断には、腎尿腎尿細管性ファンコニー症候を引き起こす以下のような疾患が用いられる。 ・ ガラクトース血症、 ・ フルクトース不耐症 ・ チロシン血症 ・ ミトコンドリア腎症 etc
m) 従来の治療法	以下のような治療が行われていた。 ① 対症療法 ●（腎性ファンコニー症候群に対して、） 水分、電解質、アシドーシスの補正 ●（くる病骨病変に対して、） リン酸塩、ビタミン D の補充 ●（腎不全が進行した場合に対して、） 腎臓移植を適応 ●（甲状腺機能低下症に対して） 経口L-サイロキシン投与 ●（糖尿病に対して） インスリン投与、 ●（原発性性腺機能低下に対して） テストステロン投与、 ●（成長障害に対して） 成長ホルモンの投与 ② システアミンの点眼 角膜のシスチン結晶減少のため、システアミン（試薬）の点眼が行なわれていた。 ③ システアミン内服 細胞内のシスチンを除去するため、システアミン（試薬）を適当な溶媒に溶かし、経口内服していた。	以下のような対症療法が行われていた。 ① 対症療法 ●（腎性ファンコニー症候群に対して、） 水分、電解質、アシドーシスの補正。 （インドメタシンを使用することもあるが、副作用に注意。） ●（くる病骨病変に対して、） リン酸塩、ビタミン D の補充 ●（腎不全が進行した場合に対して、） 腎臓移植を適応 ●（甲状腺機能低下症に対して） 経口L-サイロキシン投与 ●（糖尿病に対して） インスリン投与、 ●（原発性性腺機能低下に対して） テストステロン投与、 ●（成長障害に対して） 成長ホルモンの投与 （インドメタシンを使用することもあるが、副作用に注意。） ●（嚥下障害、栄養不良、誤嚥のリスクの高い場合に対して） ガストロノミーチューブの埋め込み ② シスチン沈着症 ●明るい光を避けたり、サングラスの着用することで治療される可能性がある。 ●希少な例として角膜移植が必要となることもある。	以下のような対症療法が行われていた。 ●（一般的な症状、成長障害に対して、） 電解質、アルカリ、リン酸塩、ビタミン D のサプリメント、インドメタシンの投与

	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	ライソゾームに蓄積するシスチンと反応し、システイン-システアミン混合ジスルフィド及びシステインを生成し、細胞内シスチン濃度を低下させる		
		通常、12 歳未満の患者又は体重 50kg 未満の患者には、システアミンとして 1 日 1.3g/m^2(体表面積)、体重 50kg を超える 12 歳以上の患者には、システアミンとして 1 日 2g を 4 回に分割し経口投与する。 投与は少量より開始し、4～6 週間以上かけて上記用量まで漸増する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1.95g/m^2(体表面積)を上限とする。	6 歳未満への患者 誤嚥の可能性があるため、カプセルを直接投与できないが、内容物を食事に振りかけることにより、投与することはできる。 12 歳未満の患者 通常 1 日 1.3g/m^2(体表面積)、4 回に分けて投与するが、開始時は用量の 1/4~1/6 で開始する必要がある。その後、4~6 週間かけて、漸増していく。 体重 110 ポンドを超える 12 歳以上の患者 通常 1 日 2g、4 回に分けて投与するが、開始時は用量の 1/4~1/6 で開始する必要がある。その後、4~6 週間かけて、漸増していく。また、患者の状態に応じて適宜漸増するが、1 日 1.95g/m^2(体表面積)を上限とする。。	6 歳未満への患者 誤嚥の可能性があるため、カプセルを直接投与できないが、内容物を食事に振りかけることにより、投与することはできる。 食事として推奨されるのは、牛乳、ジャガイモなどデンプンベースであるが、オレンジジュースのような産生飲料は、粉末がよく混ざらない傾向があるため、組み合わせとして適さない。 12 歳未満の患者 通常 1 日 1.3g/m^2(体表面積)、4 回に分けて投与するが、開始時は用量の 1/4~1/6 で開始する必要がある。その後、4~6 週間かけて、漸増していく。 体重 50kg を超える 12 歳以上の患者 通常 1 日 2g、4 回に分けて投与するが、開始時は用量の 1/4~1/6 で開始する必要がある。その後、4~6 週間かけて、漸増していく。また、患者の状態に応じて適宜漸増するが、1 日 1.95g/m^2(体表面積)を上限とする。
	o) 専門病院、専門医師	衛藤 義勝 東京慈恵会医科大学 名誉教授 （「ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究 衛藤班」の研究代表者）	William A. Gahl, MD, PhD, Clinical Director National Human Genome Research Institute, Director, NIH Undiagnosed Diseases Program, National Institutes of Health （NORD Rare Disease Database の執筆者）	Prof Elena Levtcheko KU Leuven （Cystinosis Network Europe International Cystinosis Conference 2020 の議長を務める）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	シスチノーシス患者と家族の会 https://ae2dx5dg.wixsite.com/japan-cystinosis	Cystinosis Research Network, Inc. http://www.cystinosis.org/	Cystinosis Foundation UK http://www.cystinosis.org.uk/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本申請においては国内外で実施した臨床試験が用いられた。 海外においては ① バイオアベイラビリティ試験（CYST-9301） ② 生物学的同等性試験（CYST-9229） ③ 反復投与・切り替え・薬力学的試験（CYST-9325） ④ 定常状態における薬物動態試験（CYST-9750） ⑤ NCCS（9148-1） ⑥ オープン・非盲検・後向き研究(9148-2) ⑦ 長期投与研究（9148-3） が実施された。 ①はバイオアベイラビリティの検討を目的として健康成人（n=8）を対象に行われた無作為化、非盲検、単一用量、クロスオーバー試験である ②は生物学的同等性を目的として健康成人（n=26）を対象に行われた無作為化、非盲検、単一用量、クロスオーバー試験である。 ③は異なる薬剤での薬物動態、薬力学的比較を目的として小児シスチン患者（n=8）を対象に行われた非無作為化、非盲検、切り替え試験である。 ④は臨床投与下における薬物動態、薬力学的関係の検討を目的として、腎移植を受けていない腎性シスチン患者（n=11）を対象に行われた非無作為化、非盲検試験である。 ⑤は有効性及び安全性の評価を目的として腎性シスチン患者（n=94）を対象に行われた非無作為化、非盲検試験である。 ⑥は有効性及び安全性をレトロスペクティブに評価することを目的として腎性シスチン患者（n=59）を対象に行われた非無作為化、非盲検試験出会である。 ⑦は長期投与の有効性及び安全性の評価をすることを目的として腎性シスチン患者（n=139）を対象に行われた無作為化、非盲検、層別化試験である。 国内においては ⑧ 薬物動態試験（CYST1101） ⑨ 用量調節及び継続投与試験（CYST1102） が実施された。 ⑧は薬物動態の検討、海外 PK データと	資料無し	欧州の申請おいては国内同様に CYST-9301 、CYST-9235 、9148-1 、9148-2 、9148-3 が申請に用いられたが、これらに加えて、CYST9929 も用いられた。 CYST9929 は健康成人（n=24）を対象に行われた無作為化試験である。

		の比較／安全性及び忍容性の検討を目的として健康成人（n=6）を対象に行われた非無作為化、非盲検、単一用量試験である。 ⑨は有効性、安全性及び忍容性ならびに継続投与時の薬物動態及び薬力学を検討することを目的として小児および成人腎性シスチン症患者（n=6）を対象に行われた非無作為化、非盲検、用量調節及び継続投与試験である。		
	r) 審査報告書記載の治験	臨床試験（フェーズ記載なし） ●CYST-9301（海外、健常人、n=8） ●CYST-9229（海外、健常人、n=26） ●CYST1101（国内、健常人、n=6） ●CYST-9235（海外、n=8） ●CYST-9570（海外、n=11） ●CYST1102（国内、n=6） ●9148-1（海外、n=94） ●9148-2（海外、n=59） ●9148-3（海外、RCT、n=139）	資料無し	（日本の審査報告書記載以外の治験） 臨床試験（フェーズ記載なし） ●CYST-9929（海外、健康成人、RCT、n=24）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表（閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=55690 （閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
3) FDA, CYSTAGON label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020392s010lbl.pdf （閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe（閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
5) EMA, CYSTAGON https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cystagon（閲覧日：2020 年 2 月 12 日）
6) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）（閲覧日：2020 年 1 月 31 日）
7) 薬価サーチ https://yakka-search.com/（2020 年 2 月 12 日閲覧）
8) RED BOOK® online（2020 年 2 月 12 日閲覧）
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 24 年 4 月 27 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002je1j.html（閲覧日：2020 年 1 月 20 日）
10) NORD, Cystinosis https://rarediseases.org/rare-diseases/cystinosis/（閲覧日：2020 年 2 月 21 日）
11) Orphanet, Cystinosis https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=-cystinosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Cystinosis&title=Cystinosis&search=Disease_Search_Simple（閲覧日：2020 年 2 月 21 日）
12) PMDA, ニシスタゴンカプセル 審査報告書（2014 年 7 月 4 日）
13) マイラン製薬株式会社，ニシスタゴンカプセル 申請資料概要
14) マイラン製薬株式会社，ニシスタゴンカプセル 医薬品インタビューフォーム（2014 年 7 月 4 日）
15) 小児慢性特定疾病情報センター，シスチン症 https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_099/（閲覧日：2020 年 2 月 21 日）
16) 難病情報センターhttps://www.nanbyou.or.jp/entry/4061 （閲覧日：2020 年 2 月 21 日）
17) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター研究所 シスチノーシス（シスチン蓄積症）のひろば http://www.ri.ncgm.go.jp/cystinosis/index.html#05（閲覧日 2020 年 2 月 25 日）
18) Cystinosis Foundation UK http://www.cystinosis.org.uk/（閲覧日：2020 年 2 月 25 日）
19) Cystinosis Network Europe International Conference 2020, Dublin https://www.cystinosis-conference-dublin-2020.eu/（閲覧日：2020 年 2 月 25 日

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○								○				
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○								○				
6							○											
7								○										
8								○										
9									○									
10									○	○	○	○	○		○			
11									○	○	○	○	○					
12										○	○	○	○				○	○
13										○	○	○	○				○	○
14														○				
15										○	○	○	○					
16															○			
17										○	○	○	○			○		
18																○		
19															○			

表 5-29　審査報告書調査個票 (24 薬)第 277 号

指定番号	(24 薬)第 277 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	メトレレプチン	metreleptin	metreleptin
c) 指定された適応症	脂肪萎縮症に起因する糖尿病又は脂質異常症の治療	lipodystrophy	Treatment of Berardinelli-Seip syndrome Treatment of Familial Partial Lipodystrophy Treatment of Lawrence syndrome Treatment of Barraquer-Simons syndrome
d) 製造販売承認	2013 年	2014 年	2018 年
e) 製造販売承認された成分名	メトレレプチン（遺伝子組換え）	metreleptin	metreleptin
f) 製造販売承認された適応症	脂肪萎縮症	Treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy. ※家族性部分性脂肪萎縮症については適応外	・adults and children above the age of 2 years with generalised (throughout the body) lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome and Lawrence syndrome); ・adults and children above the age of 12 years with partial (localised) lipodystrophy (including Barraquer-Simons syndrome), when standard treatments have failed.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【メトレレプチン皮下注用 11.25mg「シオノギ」】 35,490 円	（AWP Unit Price） 【MYALEPT Strength：11.3mg, Package Size：1ea】 5559.38 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	40～100 人程度	世界で 1350 件（先天性約 1000 人、後天性約 350 人）の報告があり、報告者数は全患者の 1/4 と考えられるため、先天性の有病率は 100 万人に 1 名未満と推計されている。 先天性全身性脂肪萎縮症（CGL） 500 人 家族性部分性脂肪萎縮症（FPL） 有病率 100 万人に 1 人 後天性全身性脂肪萎縮症（AGL） 100 人 後天性部分性脂肪萎縮症（APL） 250 人 （いずれも世界における患者数または有病率）	EU での有病率は、以下の通り。 先天性全身性脂肪萎縮症（CGL） 10,000 人当たり 0.03 人 家族性部分性脂肪萎縮症（FPL） 10,000 人当たり 0.03 人 後天性全身性脂肪萎縮症（AGL） 10,000 人当たり 0.001 人 後天性部分性脂肪萎縮症（APL） 10,000 人当たり 0.002 人
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 先天性全身性脂肪萎縮症は、トリグリセライドとリン脂質の合成に関与する酵素の AGPAT2、脂肪組織の脂肪蓄積に関与するタンパク質のセイピン及び Caveolin1 等の遺伝子変異により脂肪細胞が欠如する。 家族性部分性脂肪萎縮症は、核タンパク質である LMNA、脂肪細胞分化に関する転写因子の PPARγ及びインスリンのシグナル伝達系に関与するタンパク質リン酸化酵素の AKT2/PKB 等の遺伝子変異により、脂肪細胞の部分的消失が認められる。 後天性脂肪萎縮症（全身性および部分性）の発症機序は不明であるが、自己免疫疾患により脂肪細胞が消失すると考えられている。 発症時期 先天性全身性脂肪萎縮症；出生時より発症。 家族性部分性脂肪萎縮症；思春期頃に発症。 後天性全身性脂肪萎縮症；小児期以降の発症。 後天性部分性脂肪萎縮症；小児期から思春期にかけて発症。 死亡時期・原因 重要例では、非アルコール性脂肪性肝炎が肝硬変に進展し、死因となる。平均寿命は、30～4-0 歳と言われている。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	先天性全身性脂肪萎縮症 原因遺伝子変異としては AGPAT2、BSCL2、CAV1、PTRF 各遺伝子のホモ接合体変異又は複合ヘテロ接合体変異 家族性部分性脂肪萎縮症 LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEC、PLIN1 のいずれかの遺伝子にヘテロ接合体変異又は PSMB8 遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異		
l) 診断法、予防法	先天性全身性脂肪萎縮症 出生直後より全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の 1 および 3 を満たす場合を確定とする。 1.MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。 2.神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。 家族性部分性脂肪萎縮症 思春期前後に四肢の皮下脂肪組織の消失が認められ、下記の 1、2、3 の全てを満たす場合を確定、1、2 の みを満たす場合を疑い例とする。 1.MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織の消失を認めること。 2.神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。 3.LMNA、PPARG、AKT2、ZMPSTE24、CIDEC、PLIN1 のいずれかの遺伝子にヘ	脂肪萎縮症の診断は確立されておらず、病歴、身体検査、体組成、および代謝状態に基づいて診断されている。 一般に脂肪萎縮症は、痩せ型で、軽度糖尿病、重度の高トリグリセリド血症、脂肪肝、肝脾腫、黒皮症、多嚢胞性卵巣症候群のいずれかを呈する患者に対し疑う。 先天性全身性脂肪萎縮症 遺伝子検査により診断される。 家族性部分性脂肪萎縮症 遺伝子検査により診断される。 後天性全身性脂肪萎縮症 先行する脂肪織炎の存在は後天性全身性脂肪萎縮症の裏付けとなる。また、先行する自己免疫疾患の存在は、後天性全身性脂肪萎縮症または後天性部分性脂肪萎縮症を示唆する。 後天性部分性脂肪萎縮症 先行する自己免疫疾患の存在は、後天性全身性脂肪萎縮症または後天性部分性脂肪萎縮症を示唆する。 また、16 歳未満の小児で、上半身で脂肪減少があるものの、下半身は減少していない場合、後天性部分性脂肪萎縮症が疑われる。	

		テロ接合体変異または PSMB8 遺伝子にホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異をみとめること。 後天性全身性脂肪萎縮症 出生時には脂肪組織の異常が認められないが、その後、全身の脂肪組織の消失が認められ、下記の 1 および 2 を満たす場合を確定とする。 1.MRI T1 強調画像にて全身の皮下脂肪組織、腹腔内脂肪組織の消失を認めること。 2.神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。 後天性部分性脂肪萎縮症 出生時には脂肪組織の異常を認められないが、その後、四肢の皮下脂肪組織や上半身の脂肪組織の消失が認められ、下記の 1、2、3 の全てを満たす場合を確定、1、2 のみを満たす場合を疑い例とする。 1.MRI T1 強調画像にて四肢の皮下脂肪組織あるいは頭頸部を含む上半身の脂肪組織の消失を認めること。 2.神経性食思不振症等の拒食症、悪性疾患や慢性疾患に伴う悪液質が除外されること。 3.抗 HIV 治療薬の使用、骨髄移植後あるいは C3 補体価の低下を認めること。 なお、抗 HIV 治療薬の使用や骨髄移植後では皮下脂肪組織の消失が認められ、C3 補体価の低下には上半身の脂肪組織の消失を合併する。		
	m) 従来の治療法	原因療法はなく、標準治療は確立されていない。対症療法として、食事療法、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬による治療が行われている。また、脂質萎縮性糖尿病に対し、IGF-I 製剤が承認されているが、治療効果は限定的である。	原因療法はない。対症療法として、食事療法、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬による治療が行われている。	脂肪萎縮症に対する治療法はない。
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤として、欠損しているレプチンを補充する。 通常，メトレレプチンとして，男性には 0.04mg/kg，18 歳未満の女性には 0.06mg/kg，18 歳以上の女性には 0.08mg/kg を 1 日 1 回皮下注射する。投与はそれぞれ 0.02mg/kg，0.03mg/kg，0.04mg/kg から投与開始し，1 ヵ月程度をかけ，上記投与量まで増量する。なお，症状に応じて適宜減量する。	・体重 40kg 以下の場合 0.06mg/kg/day から始め、0.02mg/kg ずつ増減させる。なお、最大投与量は 0.13mg/kg とする。 ・体重 40kg 以上の男性 2.5mg/day から始め、1.25mg から 2.5mg ずつ増減させる。最大投与量は 10mg とする。 ・体重 40kg 以上の女性 5mg/day から始め、1.25mg から 2.5mg ずつ増減させる。最大投与量は 10mg とする。	
	o) 専門病院、専門医師	中尾一和 京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター 特任教授 （「脂肪萎縮症診療ガイドライン」作成委員会 委員症／認定 NPO 法人 日本ホルモンステーション 脂肪萎縮症委員会 委員長）	Abhimanyu Garg, M.D. Professor of Internal Medicine, Chief, Division of Nutrition and Metabolic Diseases, Distinguished Chair in Human Nutrition Research （NORD Rare Disease Information における本疾病情報の執筆者）	Rebecca J. Brown Committee Chair National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (R.J.B., K.I.R.), University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain （The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline の筆頭著者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	認定 NPO 法人 日本ホルモンステーション 脂肪萎縮症委員会 http://www.npo-hsj.jp/isyuku.html	Lipodystrophy United (LU) https://www.lipodystrophyunited.org/	（英）Metabolic Support UK https://www.metabolicsupportuk.org/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	当初 Amgen 社により肥満症治療薬として開発が行われたが、脂肪萎縮症に起因する糖及び脂質代謝の異常の主たる原因がレプチンの欠乏であることが判明し、2000 年より米国で臨床試験が開始され、例外的使用として継続使用されてきた。その後、2006 年に Amylin 社が本剤の開発権を取得し、脂肪萎縮症を対象とした臨床試験を実施。米国では 2001 年、欧州では 2012 年に脂肪萎縮症についてオーファン指定され、米国では 2014 年、欧州では 2018 年に製造販売承認を取得した。 日本においては、2002 年より、京都大学において臨床研究が開始され、2010 年より、医師主導治験が実施された。2009 年に塩野義製薬が Amylin 社より国内での開発権を取得した。2012 年 6 月にオーファン指定され、医師主導治験を含む国内外の成績をもとに、2012 年 7 月に承認申請を行い、2013 年に製造販売承認を取得した。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相臨床試験 ●LEPT- 970121（海外、健常人、n=125） ●LEPT- 950272（海外、健常人、n=256） その他の臨床試験 ●医師主導治験[KUTR-003-1]（国内、n=4） ●臨床研究[KUTR-003-0]（国内、n=11）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		●高度医療試験[KUTR-003-2]（国内、n=12） ●NIH 臨床試験[991265/20010769]（海外、n=55） ●Amylin 社臨床試験[FHA101]（海外、n=10） ●Amylin 社 ISS[統合概括安全性情報]（海外、肥満症患者、n=1072）		

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=146701（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA, 審査報告書 http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300038/340018000_22500AMX00885_A100_1.pdf （2020 年 1 月 22 日閲覧）
6) 塩野義製薬株式会社, 医薬品インタビューフォーム https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340018_2499414D1023_1_005_1F.pdf （2020 年 1 月 22 日閲覧）
7) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/5332 （2020 年 1 月 22 日閲覧）
8) FDA , https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125390Orig1s000TOC.cfm（2020 年 1 月 24 日閲覧）
9) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myalepta （2020 年 1 月 24 日閲覧）
10) NORD, Congenital Generalized Lipodystrophy https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-generalized-lipodystrophy/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
11) NORD, Familial Partial Lipodystrophy https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-partial-lipodystrophy/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
12) NORD, Acquired Lipodystrophy https://rarediseases.org/rare-diseases/acquired-lipodystrophy/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
13)Orphanet, Search for a patient organisation https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup.php?lng=EN （2020 年 1 月 22 日閲覧）
14) J-STAGE, 脂肪萎縮症診療ガイドライン（全文） https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/94/S.September/94_1/_article/-char/ja （2020 年 1 月 22 日閲覧）
15)Rebecca J. Brown, et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 12, 1 December 2016, Pages 4500–4511; The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○	○						○	○			○	○
6				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
7										○	○	○	○					
8				○	○	○							○	○			○	○
9	○			○	○	○			○				○	○				
10									○	○	○	○	○		○	○		
11									○	○	○	○	○		○	○		
12									○	○	○	○	○		○	○		
13																○		
14															○	○		
15																○		

表 5-30　審査報告書調査個票 (24 薬)第 294 号

指定番号	(24 薬)第 294 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	シナカルセト塩酸塩	Cinacalcet (HCL)	—
c) 指定された適応症	副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症	・hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism for whom parathyroidectomy would be indicated on the basis of serum calcium levels, but who are unable to undergo surgery ・hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma	—
d) 製造販売承認	2014 年	2011 年	2008 年（現在、販売中止）
e) 製造販売承認された成分名	シナカルセト塩酸塩	cinacalcet	Cinacalcet
f) 製造販売承認された適応症	下記疾患における高カルシウム血症 ・ 副甲状腺癌 ・ 副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	・Treatment of hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma ・Treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism for whom parathyroidectomy would be indicated on the basis of serum calcium levels, but who are unable to undergo surgery	Reduction of hypercalcaemia in patients with ・ parathyroid carcinoma. ・ primary HPT for whom parathyroidectomy would be indicated on the basis of serum calcium levels (as defined by relevant treatment guidelines), but in whom parathyroidectomy is not clinically appropriate or is contraindicated.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【レグパラ錠 12.5mg】 381.1 円 【レグパラ錠 25mg】 559.1 円 【レグパラ錠 75mg】 1026.8 円	（AWP Unit Price） 【SENSIPAR Strength：30mg, Package Size：30s ea】 32.268ドル 【SENSIPAR Strength：60mg, Package Size：30s ea】 64.536ドル 【SENSIPAR Strength：90mg, Package Size：30s ea】 96.804ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	年間数人程度	不明	不明
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 原発性副甲状腺機能亢進症（以下、「PHPT」）は、副甲状腺に発生する腫瘍等から副甲状腺ホルモン（以下、「PTH」）が過剰分泌される疾患で、高カルシウム血症等の病態を引き起こす。副甲状腺癌による PHPT は、根治的な治療法である、副甲状腺摘出術（以下、「PTx」）後、30～50%の患者で再発し、転移等により全切除が不可能な患者は、予後不良な高カルシウム血症治療に難渋する場合がある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	診断法 補正血清カルシウム濃度 予防法 投与中は血清カルシウム濃度を定期的に確認する		
m) 従来の治療法	尿中カルシウム排泄促進のための生理食塩液の大量輸注及びフロセミドによる利尿や、骨吸収抑制のためのカルシトニン及びビスホスホネート製剤の投与等 （但し、一時的効果）		
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	副甲状腺細胞の膜表面に存在するカルシウム受容体に作用し、副甲状腺ホルモン（PTH）の分泌を抑制する		
	開始用量としては、成人にはシナカルセトとして 1 回 25mg を 1 日 2 回経口投与する。以後は、患者の血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 25～75mg の間で適宜用量を調整し、1 日 2 回経口投与する。増量を行う場合は 1 回の増量幅を 25mg とし、2 週間以上の間隔をあけて行うこと。なお、血清カルシウム濃度の改善が認められない場合は、1 回 75mg を 1 日 3 回又は 4 回まで経口投与できる。	開始用量としては、1 日 2 回 30 mg を経口投与する。以後、血清カルシウム濃度の十分な観察のもと、1 回 30 mg、60 mg、90 mg で 1 日 2 回、または、90 mg で 1 日 3 回～4 回の連続投与にて、2～4 週間ごとに適宜用量を調整する。 2 か月ごとに血清カルシウム濃度を観察する。	開始用量としては、成人に 1 日 2 回 30 mg を経口投与する。以後、血清カルシウム濃度の十分な観察もと、1 回 30 m、60 mg、90 mg で 1 日 2 回、または、90 mg で 1 日 3 回～4 回の連続投与にて、2～4 週間ごとに適宜用量を調整する。 投与開始または、投与量調整後 1 週間以内に血清カルシウム濃度を測定し、 適宜用量を調整後は 2～3 か月ごとに 血清カルシウム濃度を観察する。
o) 専門病院、専門医師	山本貴之、冨永芳博 名古屋第二赤十字病院移植外科・内分泌外科 （「シナカルセトの適応拡大後の原発性副甲状腺機能亢進症，副甲状腺癌に対する治療戦略」著者）	Bilezikian JP Division of Endocrinology, Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York. （"Primary Hyperparathyroidism"著者）	Marcocci C Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, and Endocrine Unit 2, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy. （" Epidemiology, pathogenesis of primary hyperparathyroidism: Current data."著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	なし	なし
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	副甲状腺癌患者（29 名）及び難治性 PHPT（17 名）患者において、有効性・安全性、及び PK を検討する目的で、本薬は、2001 年 4 月～2005 年 9 月、海外第Ⅱ相試験が海外 6 か国 23 施設で実施された。 また、国内では、2011 年 11 月～2013 年 7 月に国内第Ⅲ相試験が国内 7 施設で実施された。 2013 年 2 月時点で、本薬は、副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症に関する適応は 58 ヵ国、PTx が施行不能又は禁忌の PHPT における高カルシウム血症に関する	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		適応は 56 ヵ国で承認されている。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ相試験 ●AMG 073 20000204（海外、n=46） 第Ⅲ相試験 ●KRN1493-101（国内、n=7） 参考資料（詳細不明） ●AMG 073 980125 ●AMG 073 990160 ●AMG 073 990120（RCT） ●AMG 073 20000159	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=165102（2019 年 11 月 18 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2019 年 11 月 18 日閲覧）
5) PMDA レグパラ錠　審査報告書
6) 協和キリン株式会社　レグパラ錠　医薬品インタビューフォーム
7) 協和キリン株式会社　レグパラ錠　添付文書
8) FDA, Drug Approval Package, Sensipar (Cinacalcet HCl) Tablets https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-688_Sensipar.cfm （2019 年 11 月 18 日閲覧）
9) EMA, Parareg, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/parareg （2019 年 11 月 18 日閲覧）
10) Bilezikian JP, J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):3993-4004, Primary Hyperparathyroidism.
11) 山本　貴之，内分泌甲状腺外会誌　31（3）：205-209，2014，「シナカルセトの適応拡大後の原発性副甲状腺機能亢進症，副甲状腺癌に対する治療戦略」
12) Marcocci C, et al. Ann Endocrinol (Paris). 2015 May;76(2):113-5., Epidemiology, pathogenesis of primary hyperparathyroidism: Current data.
13) NORD https://rarediseases.org/rare-diseases/primary-hyperparathyroidism/ （2020 年 1 月 29 日閲覧）
14) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会　平成 24 年 11 月 30 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000031p7o.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
15) 一般社団法人日本感染症学会提言鳥インフルエンザ A(H7N9)への対応【暫定】http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1305_teigen.pdf （2020 年 1 月 17 日閲覧）
16) Raffael Nachbagauer et al, Pandemic influenza virus vaccines boost hemagglutinin stalk-specific antibody responses in primed adult and pediatric cohorts. NPJ Vaccines. 2019; 4: 51. Published online 2019 Dec 6.
17) Mount Sinai, Profiles, Raffael Nachbagauer, MD, PhD https://www.mountsinai.org/profiles/raffael-nachbagauer （2020 年 1 月 17 日閲覧）
18) Duong TN et al. Vaccine. 2019 Dec 4. pii: S0264-410X(19)31601-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.059. A Phase 2/3 double blinded, randomized, placebo-controlled study in healthy adult participants in Vietnam to examine the safety and immunogenicity of an inactivated whole virion, alum adjuvanted, A(H5N1) influenza vaccine (IVACFLU-A/H5N1).
19) The International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (isirv), Emanuele Montomoli, Faculty of Medicine and Surgery of the University of Siena https://isirv.org/site/index.php/board-members/10-board/58-emanuele-montomoli （2020 年 1 月 17 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○	○			○	○		○	○			○	○
6				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
7				○	○	○								○				
8				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
9				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
10															○			
11															○			
12															○			
13									○									
14									○									
15															○			
16															○			
17															○			
18															○			
19															○			

表 5-31　審査報告書調査個票 (24 薬)第 295 号

指定番号	(24 薬)第 295 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	BMN 110	Elosulfase Alfa	Elosulfase alfa
c) 指定された適応症	ムコ多糖症 IVA 型	mucopolysaccharidosis (MPS) Type IV A (Morquio A syndrome)	mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A syndrome)
d) 製造販売承認	2014 年	2014 年	2014 年
e) 製造販売承認された成分名	エロスルファーゼアルファ(遺伝子組換え)	A recombinant human enzyme N–acetylgalactosamine 6-sulfatase (elosulfase alfa)	Recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase（elosulfase alfa）
f) 製造販売承認された適応症	ムコ多糖症 IVA 型	a hydrolytic lysosomal glycosaminoglycan (GAG)-specific enzyme indicated for patients with Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA; Morquio A syndrome)	the treatment of ucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A Syndrome, MPS IVA) in patients of all ages.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ビミジム点滴静注液 5mg】 132,314 円	（AWP Unit Price） 【VIMIZIM Strength：1 mg/ml, Package Size：5 ml】 284.4 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	20 人程度	推定有病率は 200,000～300,000 人に 1 人で、患者数は 520～800 人	推定有病率は 0.03/10.000 人と推定され、概算すると 1500 人
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 ムコ多糖症（一般的：モルキオ症候群）はグルコサミノグリカン（GAG）の異化のために必要とされる特定のライソゾーム酵素の欠乏によって引き起こされる。MPS IVA はムコ多糖症 IV 型（MPS IV）として分類され、尿中にケラタン硫酸（KS）及びコンドロイチン-6-硫酸（C6S）を含む GAG を分解する N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（GALNS）遺伝子の変異により、活性が欠損または減少する希少な常染色体劣勢遺伝疾患であり、重度の骨格形成不全による著しい低身長や膝、胸部及び脊椎に先天性異常が認められる。GAG の各身体器官および組織への蓄積は多機能性の臨床的障害をもたらし、早期死期をもたらす。 発症時期 遺伝子異常の重症度により、発症時期は乳幼児期、幼児期、若年期、成人期幅広い年齢分布で発症する。 死亡時期・原因 進行が速い場合、10～20 歳代で死亡することがある。心呼吸系又は中枢神経系の合併症（脊髄・頚髄圧迫）による死亡が多く、また、閉塞性及び拘束性肺疾患がある場合、肺炎や呼吸不全の併発により死亡することがある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	GALNS（染色体 16q24.3）		
l) 診断法、予防法	診断法 診察、骨格系 X 線追等の所見にて、顔貌の異常、進行性の骨格形成不全、外科的処置を要する筋骨格障害又は呼吸器不全、並びに可動性持久力及び呼吸機能の顕著な低下が特徴とされる。 N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（GALNS）酵素活性の測定、もしくは分子遺伝学的検査で GALNS 遺伝子の両アレル病原性変異を同定する。	診断法 病歴、身体検査、骨格 X 線、および尿中グリコサミノグリカン（GAG）によって疑う。通常、過剰な量のケラタン硫酸が尿中に認められる。 N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ（GALNS）酵素活性の測定、もしくは分子遺伝学的検査で GALNS 遺伝子の両アレル病原性変異を同定することで、鑑別診断する。	
m) 従来の治療法	疼痛や感染症に対する薬物療法や頸椎固定術、頸椎減圧術、大腿骨切り術、膝の矯正手術等の外科的処置、骨髄移植などの対症療法はあるが、根治させる治療は確立されていない。	鎮痛剤、抗生物を投与する薬物療法、酸素補給、骨髄移植、頚髄減圧/融合、耳管留置、骨切り術、股関節再建と置換等の外科的処置による支持療法はあるが、MPS IVA に対する治療は確立されていない。	関節痛や肺感染に対する非ステロイド系抗炎症薬、肺機能障害及び閉塞性睡眠無呼吸症に対しての酸素補給、骨髄移植、頚椎固定術/減圧術、骨切り術、矯正膝関節手術などの外科的処置による支持療法はあるが MPSIVA に対する治療は確立されていない。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	酵素補充療法剤として、ライソゾーム内に取り込まれ、ライソゾーム内に蓄積した GAG の異化を亢進し、蓄積を減少させる 通常、エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、1 回体重 1kg あたり 2mg を週 1 回、点滴静注する。	体重 1kg あたり 2mg を週 1 回、静注量に基づき最短でも 3.5～4.5 時間かけて点滴静注する。 ・体重 25kg 未満：最終容量は 100mL とし、3.5 時間かけて静注する。 ・体重 25kg 以上：最終容量は 250mL とし、4.5 時間かけて静注する。 投与開始 30～60 分前に前に抗ヒスタミン剤を単独又は解熱鎮痛剤との併用で投与する。	体重 1 kg あたり 2mg を週 1 回投与すること。静注する総投与容量は約 4 時間以上かけて投与する。 ・体重 25kg 未満：総投与量 100mL とし、最初の注入速度を 3ml/hrとし、最大速度が 36ml/hr に達するまで、15 分ごとに 6ml/hr ずつ増加させる。 ・体重 25kg 以上：総投与量 250mLとし、最初の注入速度を 6ml/hrとし、最大速度が 72ml/hr に達するまで 15 分ごとに 12ml/hr ずつ増加させる。
o) 専門病院、専門医師	衛藤 義勝 東京慈恵会医科大学 名誉教授 （ライソゾーム病（ファブリ病含む）に関する調査研究 衛藤班 研究代表者）	Deborah Marsden, MD Metabolism Program, Boston Children's ospital （NORD Rare Disease Database 執筆者）	Roland Rebuyon NORD Editorial Intern from the University of Notre Dame （NORD Rare Disease Database 執筆者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	日本ムコ多糖症患者家族の会 http://www.mps-japan.org/	National MPS Society https://mpssociety.org/	MPS Society https://www.mpssociety.org.uk/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本剤の開発は海外において、2009 年 4 月からムコ多糖症 IVA 型患者を対象に第Ⅰ/Ⅱ相試験（MOR-002）が開始され、MOR-100 試験にて、002 に参加した患者 17 例の第Ⅰ/Ⅱ相試験長期継続試験が実施されている。 他に、5 歳未満のムコ多糖症 IVA を対象とした第Ⅱ相海外試験（MOR-007 試験）と 6MWT で 200m以上歩行可能な 7 歳以上のムコ多糖症 IVA 患者を対象とした第Ⅱ相海外試験（MOR-008）が実施された。また、	他の臨床試験として、歩行能力が重度に制限された（6MWT 歩行距離が 30m 以下）5 歳以上の IVA 患者を対象とした（MOR-006）海外非盲検、非対象試験が実施されているが、提出時点で、患者登録中のため、提出資料対象外となっている。	米国と同様

		2011 年 2 月から、本邦を含む 17 国が参加するムコ多糖症 IV 型患者を対象としたプラセボ対照、国際共同第Ⅲ相試験（MOR-004）が開始され、2011 年 7 月から、004 試験に参加した患者 176 例の第Ⅲ相長期継続試験（MOR-005）が実施されている。評価資料として、MOR-004、005、002 の成績が提出され、参考資料として、MOR-100、007、008 のデータ及びムコ多糖症 IVA 患者の自然観察試験（MOR-001 試験、10 か国、1 歳から 66 歳、325 例の自然経過を最長 10 年観察する海外試験）の初回来院時データのみが提出された。 本剤は、2014 年 2 月に米国、2014 年 4 月に欧州で承認され、2014 年 8 月時点、30 か国以上で承認されている。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●MOR-002（海外、n=18） ●MOR-100（海外、002 継続試験、n=17） 第Ⅱ相試験 ●MOR-007（海外、n=15） ●MOR-008（海外、n=25 第Ⅲ相試験 ●MOR-004（国際、RCT、n=175） ●MOR-005（国際、004 継続試験、RCT、n=172） その他の試験（途中結果） ●MOR-001（海外、自然経過、n=325）	（日本の審査報告書記載以外の治験） 第Ⅱ相試験 ●MOR-006 試験（海外、申請時点患者登録中）	米国と同様

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=280809 （2020 年 2 月 21 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA, ビミジム点滴 審査報告書
6) BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 ビミジム点滴 申請資料概要
7) BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社 ビミジム点滴 医薬品インタビューフォーム
8) FDA, Drug Approval Package https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000TOC.cfm （2019 年 11 月 21 日閲覧）
9) EMA EPAR Vimizim https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vimizim （2019 年 11 月 21 日閲覧）
10) EMA EU / 3/09/657 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309657 （2019 年 11 月 21 日閲覧）
11) GeneReviews http://grj.umin.jp/grj/mps4a.htm （2019 年 11 月 21 日閲覧）
12) Orphanet Mucopolysaccharidosis type 4 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=872&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mucopolysaccharidosis-type-4&title=Mucopolysaccharidosis%20type%204&search=Disease_Search_Simple （2019 年 11 月 21 日閲覧）
13) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/ （2020 年 2 月 11 日閲覧）
14) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/morquio-syndrome/ （2020 年 2 月 11 日閲覧）
15) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 24 年 11 月 30 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000031p7o.html （2020 年 2 月 11 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5				○	○	○	○			○	○	○	○				○	○
6										○	○	○	○				○	○
7				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
8				○	○	○			○	○	○	○	○	○			○	○
9				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
10	○	○	○						○									
11										○	○	○	○					
12									○	○	○	○	○					
13									○	○	○	○	○		○	○		
14									○	○	○	○	○		○	○		
15									○									

表 5-32　審査報告書調査個票 (24 薬)第 296 号

指定番号	(24 薬)第 296 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	無	無
b) 指定された医薬品名	沈降細胞培養インフルエンザワクチン（ H5N1 株）	—	—
c) 指定された適応症	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	—	—
d) 製造販売承認	2014 年	無	無
e) 製造販売承認された成分名	沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1 株）	—	—
f) 製造販売承認された適応症	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	—	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	無	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	0 例	2003 年～2018 年 3 月時点で 16 か国から計 860 例（うち死亡 454 例）が WHO へ報告された。	
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 H5N1 型高原病性鳥インフルエンザは、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素（Hemagglutinin：HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase：NA）の抗原性の違いにより亜型分類される A 型であり、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスであり、鳥からの飛沫・接触による感染によって起こる急性呼吸器疾患である。抗原不連続変異（抗原シフト）により、抗原性及び種特異性が異なる亜型の A 型ウイルスとして出現した。現状、ヒト間での感染は稀ではあるが、遺伝形質が近縁な親族内での感染が報告されている。また、ヒトの間で次々と感染を繰り返し、世界的なパンデミックを起こす懸念がされている。 発症時期 1997 年香港で H5N1 型高原病性鳥インフルエンザのヒトでの致死的感染が認められた。感染から症状が出るまでの潜伏期間は 2～8 日間くらいである。 死亡時期・原因 ウイルスの全身感染から、出血傾向、多臓器不全、サイトカインストーム等の極めて重篤な病態を呈し、死亡に至る。 2013 時点では、致死率は約 60%とされる。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	診断法 38 度以上の発熱と急性呼吸器症状を主とするインフルエンザ様症状があり、また、渡航歴、感染者、鳥との接触歴が確認される場合、RT-PCR によるインフルエンザ A 型の検査を行い判定する。 下気道症状が早期に発現し、呼吸窮迫、頻呼吸、呼吸時の異常音が認められ、多くが肺炎を起こす。 予防法 流行地域での鳥との濃厚な接触を避ける。手洗い・うがい等の衛生管理を行う。 2013 年時点で国内では、鶏卵培養インフルエンザワクチン H5N1 製剤（『ビケン』『化血研』『生研』本剤の『北里第一三共』）及び細胞培養インフルエンザワクチン H5N1『バクスター』『タケダ』投与される。		
m) 従来の治療法	オセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物等の抗インフルエンザ薬の投与。	—	—
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	培養細胞に感染させ、増殖させた弱毒株のインフルエンザウイルス（リバース・ジェネティクス法により作製）を、β-プロピオラクトン処理によって不活化した不活化インフルエンザウイルス（H5N1 株）を有効成分とする細胞培養インフルエンザワクチン		
	通常、6 ヶ月以上 13 歳未満のものには 0.25mL を、13 歳以上 20 歳未満のものには 0.5mL を、20 歳以上のものには 1mL を 2 週間以上の間隔をおいて、筋肉内に 2 回注射する。	—	—
o) 専門病院、専門医師	石田　直 倉敷中央病院 （一般社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会　委員長）	Natalia A. Ilyushina, PhD Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital （WHO のレポート[15]にて Refrence に用いられている論文の著者）	Jan-Inge Henter Childhood Cancer Research Unit, Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Professor/senior physician （WHO のレポート[15]にて Refrence に用いられている論文の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	なし	なし
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	用量及び安全性を見極めることを肯定とした第Ⅰ相試験で、日本人健康成人男性を対象、用量を 3 群に分けた（KIB-PCI01）が 1 施設で実施された。結果を踏まえ、増量した 2 群（30 μg、60 μg）に分けて（KIB-PCI02）試験を実施し、2 つの試験の結果から、免疫原性及び安全性評価を目的として、30 μg、60 μgの 2 用量を設定しプロトワクチンガイドライン基準（主要評価項目として、SRH 抗体陽転率、GMT 変化率、SRH 抗体保有率）を満たすため、日本人健康成人を対象にした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較第Ⅱ/Ⅲ相試験試験（KIBPCI-A-J301）が 3 施設で実施された。30 μg製剤 0.5mL の免疫原性が既承認の同社の鶏卵培養ワクチンに劣らないことを検証する目的で、日本人健康成人を対象とした多施設共同無作為化二重盲検並行比較第Ⅲ相試験（KIBPCI-A-J302）が実施され、鶏卵培養群に対する非劣性は認められなかった。 これらを持って、承認申請し、2014 年に製造販売承認を取得した。	海外において開発は行われていない。	海外において開発は行われていない。

		その後、小児に対する有効性及び安全性を目的として、7歳以上 20 歳未満、13 歳以上 20 歳未満の 2 群、各 15 例を対象とした、非盲検非対照第Ⅱ相試験（KIBPCI-A-J201）が国内、1 施設で施行され、パンデミックインフルエンザに備えたプロトワクチンガイドの免疫原性評価に対する適合性が検討された。特定有害事象を除き、臨検値異常のみが認められた。また、投与量を 3 群に分けて投与した場合の本剤の免疫原性及び安全性を検討することを目的とし、6 か月以上 20 歳未満の健康小児を対象とした多施設共同非盲検非対照第Ⅱ/Ⅲ相試験（KIBPCI-A-J303）が国内 10 施設で施行された。観察期間において、重篤な有害事象、試験中止に至る有害事象、死亡例は認められなかった。 小児における安全性は忍容可能と判断された。 これらを持って、小児に対する新用量の申請をした。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●KIB-PCI01（国内、健常人、n=90） ●KIB-PCI02（国内、健常人、n=60） 第Ⅱ/Ⅲ相試験 ●KIBPCI-A-J301（国内、健常人 RCT、n=602） ●KIBPCI-A-J303（国内、健常人、n=184） 第Ⅲ相試験 KIBPCI-A-J302（国内、健常人 RCT、n=802） ※以下は小児に対する新用量申請のための臨床試験 第Ⅱ相試験 ●KIBPCI-A-J201（国内、健常人、n=30） 第Ⅱ/Ⅲ相試験 ●KIBPCI-A-J303（国内、健常人、n=184）	―	―

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA 沈降細胞培養インフルエンザワクチン 審査報告書
6) 国立感染症研究所 https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/219-about-flu.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
7) 東京都感染症情報センター http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/avianflu/ （2020 年 1 月 29 日閲覧）
8) 厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144523.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
9) 国立感染症研究所 https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/2393-disease-based/ta/bird-flu/idsc/8108-bird-fluh-20180622.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
10) WHO, REGIONAL OFFICE FOR Europe, Health topics, Human infection with influenza A(H5N1) http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/zoonotic-influenza/old-links/human-infection-with-influenza-ah5n1 （2020 年 1 月 17 日閲覧）
11) WHO, REGIONAL OFFICE FOR Europe, Influenza, Avian and other zoonotic influenza https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/ （2020 年 1 月 17 日閲覧）
12) CDC, Influenza(Flu), Interim Guidance on Testing, Specimen Collection, and Processing for Patients with Suspected Infection with Novel Influenza A Viruses with the Potential to Cause Severe Disease in Humans https://www.cdc.gov/flu/avianflu/severe-potential.htm （2020 年 1 月 17 日閲覧）
13) Centers for Disease Control and Prevention（CDC）, First Human Avian Influenza A (H5N1) Virus Infection Reported in Americas https://www.cdc.gov/flu/news/first-human-h5n1-americas.htm （2019 年 12 月 19 日閲覧）
14) CDC, Highly Pathogenic Asian Avian Influenza A(H5N1) Virus https://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-virus.htm （2019 年 12 月 19 日閲覧）
15)WHO, REGIONAL OFFICE FOR Europe, Influenza, Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus https://www.who.int/influenza/resources/documents/ClinicalManagement07.pdf?ua=1 （2020 年 2 月 28 日閲覧）
16) Ilyushina N et al. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. Antiviral Research, 2006, 70:121–131.
17) Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital https://www.stjuderesearch.org/site/authors/ilyushina（2020 年 2 月 28 日）閲覧
18) Henter J et al. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. Lancet, 2006,367:870-873.
19) Childhood Cancer Research Unit, Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital https://staff.ki.se/people/janihe（2020 年 2 月 28 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○	○			○		○	○	○			○	○
6										○		○	○					
7										○		○	○					
8										○		○	○					
9									○									
10										○		○						
11										○		○						
12												○	○					

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
13										○								
14										○								
15															○			
16															○			
17															○			
18															○			
19															○			

表 5-33　審査報告書調査個票 (25 薬)第 310 号

指定番号	(25 薬)第 310 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	Lomitapide mesylate ロミタピドメシル酸塩	Lomitapide	—
c) 指定された適応症	家族性高コレステロール血症ホモ接合体(HoFH)患者に対する治療	homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) as an adjunct to diet and other lipid-lowering treatments	—
d) 製造販売承認	2016 年	2012 年	2013 年
e) 製造販売承認された成分名	ロミタピドメシル酸塩	lomitapide	Lomitapide
f) 製造販売承認された適応症	ホモ接合体家族性高コレステロール血症	Homozygous familial hypercholesterolemia	(heterozygous or homozygous) familial hypercholesterolaemia
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ジャクスタピッドカプセル 5mg】 81160.4 円 【ジャクスタピッドカプセル 10mg】 92815.6 円 【ジャクスタピッドカプセル 20mg】 105660.9 円	(AWP Unit Price) 【JUXTAPID Strength:5mg, Package Size:28s ea】 【JUXTAPID Strength:10mg, Package Size:28s ea】 【JUXTAPID Strength:20mg, Package Size:28s ea】 【JUXTAPID Strength:30mg, Package Size:28s ea】 【JUXTAPID Strength:40mg, Package Size:28s ea】 【JUXTAPID Strength:60mg, Package Size:28s ea】 1743.03643ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	120～130 人	推定罹患率は 1/100 万人で、米国では約 300 人と推定される。	推定罹患率は 1/100 万人(ヘテロ接合 FH 患者の推定罹患率 1/500 人に基づいて算定)
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 ホモ接合体家族性高コレステロール血症(HoFH)は LDLR 遺伝子、又は LDLR のエンドサイトーシス及びリサイクリングに影響を与える他の遺伝子変異により発症し、低比重リポタンパクコレステロール(LDL-C)の顕著な増加を特徴とする。また、LDLR の分解を促進する proportein convertase subtilisin/kexin type9(PCSK9)の機能獲得型変異も原因となる。 発症時期 出生時から高 LDL コレステロール血症、皮膚黄色腫等の徴候が現れ、乳幼児期に小児期には、重度徴候が認められる。 死亡時期・原因 早期性冠動脈疾患を高率で発症し、動脈硬化も進行することで、治療抵抗性の場合、30 歳までに患進行を早め、心臓疾患等により若年での突然死を引き起こすことがある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	有:LDL 受容体遺伝子(LDLR)、PCSK9、Apo B		
l) 診断法、予防法	診断法 理学・血液・生化学検査所見より、総コレステロール値 600mg/dL 以上、小児期から手指、肘、膝の関節などの黄色腫、全身性動脈硬化、両親がヘテロ接合体で診断が可能。 確定診断:Definite(LDL 代謝経路関連遺伝子解析または LDL 受容体活性測定で ホモ接合体と診断)	診断法 理学・血液・生化学所見より、高 LDL コレステロール、小児期には、腱・皮膚結節性黄色腫、20 台前後までには、びまん性または急性進行型アテローム動脈硬化症の症状などを認める。 未治療の場合、LDL コレステロール値:650mg/dL 以上及び、死亡につながる心疾患が認めれらる。	診断法 (familial hypercholesterolaemia) ・小児(16 歳未満)で、総コレステロール 6.7mmol / L 以上、または LDL コレステロール 4.0mmol / L 以上 ・成人で、総コレステロール 7.5mmol / L 以上、または LDL コレステロール 4.9mmol / L 以上 上記に加え、以下のいずれかに該当した場合 ・本人または家族(2 親等以内)の腱黄色腫 ・LDL 受容体変異または家族性のアポ B-100 欠損または PCSK9 変異
m) 従来の治療法	食事療法、運動療法、禁煙等の生活習慣の改善と適正体重に維持と同時に脂質低下療法を行う。スタチンを最大耐用量まで増量し、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、MTP 阻害薬、レジン、プロブコールの併用をし、効果不十分な場合 LDL アフェレーシスを導入する。LDL コレステロールは一次予防 100mg/dL 未満、二次予防 70mg/dL を目指す。 但し、根治治療は確立されていない。	最初にスタチン投与を開始し、次にエゼチミブ、続いてナイアシン、胆汁酸吸着レジン(コレスチラミン等)又は抗 PCSK9 抗体を併用した上で、効果不十分の場合はさらに 4 剤目の薬剤を追加(HoFH 患者に対しては本剤又は mipomersen が推奨されている)非薬物療法として、LDL アフェレーシスを考慮することが推奨されている 他、門脈大静脈吻合、部分的空腸バイパス、肝移植など外科的処置。但し、効果は一時的である	生活様式の改善に加えて、スタチン単独又はエゼチミブやその他の薬剤(ニコチン酸、プロブコーノレ等)との併用による薬物療法と LDL アフェレーシスとの組合せによる治療が強く推奨されている。 但し、根治治療は、確立されていない。
n) 本剤の治療法(作用機序、用法・用量)	小胞体内腔のミクロソームトリグリセリド転送タンパク質(MTP)に結合し、肝細胞及び小腸上皮細胞内でトリグリセリドとアポ蛋白 B を含むリポタンパク質への転送を阻害する。 通常、成人には、1 日 1 回夕食後 2 時間以上あけて、ロミタピドとして 5mg の経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には 2 週間以上の間隔をあけて 10mg に増量する。さらに増量が必要な場合には、4 週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に 20mg、40mg に増量することができる。	治療前に、ALT、AST、ALP、総ビリルビンを測定し、低脂肪食を開始する。 夕食後 2 時間以上あけた空腹時に、1 日 1 回 5mg で投与を開始する。忍容性に問題がなければ、2 週間以上の間隔をあけて、10mg に増量し、その後 4 週間以上の間隔で 20mg、40mg、最大用量 60mg まで増量する。(但し、透析中の末期腎疾患患者、軽度肝機能障害がある場合、最大用量は 40mg とする)	夕食後 2 時間以上あけて、経口投与する。投与開始時は 1 日 1 回 5mg とし、投与後 2 週間を空けて、忍容性に問題がなければ 10mg に増量投与する。その後、4 週間以上の間隔で、20mg、40mg、最大用量 60mg/1 日まで段階的に増量投与する。
o) 専門病院、専門医師	斯波 真理子 国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部 部長 (本疾患に関する数多くの論文を執筆)	Joshua W. Knowles, MD, PhD Attending Physician, Stanford Center for Inherited Cardiovascular Disease and Chief Medical Advisor (NORD Rare Disease Database 著者)	Gossios T Barts Heart Centre, St Bartholomew's Hospital, W Smithfield, London EC1A 7BE, United Kingdom. (Multimodal Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia.の著者)
p) 患者団体、家族団体、支援	難治性家族性高コレステロール血症患者	The FH Foundation	HEART UK

	団体名	会 http://ldl-apheresis.com/	https://thefhfoundation.org/	https://www.heartuk.org.uk/cholesterol/what-is-fh
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本剤の有効性と安全性の検討のために2003 年 6 月から、海外 1 施設で、第Ⅱ相単群、用量漸増試験（UP1001）が施行された。試験時に低脂肪食に従うことを規定し、段階的増量により、良好な忍容性を認めた。この結果を踏まえ、2007 年 12 月から、米国の 11 施設において、第Ⅲ相 UP1002 試験が施行された。その後施設を追加すると共に、米国外の施設を追加し、2007 年 12 月から、第Ⅲ相単群試験（AEGR-733-005）が施行され、2009 年 10 月から、UP1002/AEGR-733-005 試験完了後適格と判断した被験者を対象とした長期継続試験（AEGR-733-012）に移行した。 2012 年 11 月より、安全性、忍容性及び薬物動態検討のため、日本人及び白人を対象とした無作為化二重盲検第Ⅰ相試験（AEGR-733-023）が施行された。 2014 年 4 月から日本人における有効性及び安全性の検討を目的とし、国内 6 施設にて、非盲検非対照第Ⅲ相試験（AEGR-733-030）を実施した。 本剤は、2012 年 12 月 21 日に米国で最初の承認を取得し、欧州（EU 加盟 28 ヵ国）でも 2013 年 7 月 31 日に承認を取得した。2016 年 4 月時点で、米国、欧州のほかにカナダ等、合計 38 ヵ国で承認されている。	HoFH 患者の試験設計のために、Lojuxta の臨床プログラムとして、15 の第Ⅰ相試験、中等度高コレステロール血症の患者を対象とした 6 つの海外第Ⅱ相試験と HoFH 患者を対照とした 1 つの第Ⅱ相試験、3 つの第Ⅲ相試験が実施された。	米国と同様
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●AEGR-733-002（海外、健常人、n=15） ●AEGR-733-010（海外、健常人、n=6） ●AEGR-733-011（海外、健常人、n=56） ●AEGR-733-013（海外、健常人、n=16） ●AEGR-733-015（海外、健常人、n=28） ●AEGR-733-017（海外、軽度、中等度肝機能障害者及び正常被験者、n=32） ●AEGR-733-018（海外、健常人、n=30） ●AEGR-733-019（海外、健常人、n=16） ●AEGR-733-021（海外、血液透析を受けている末期腎不全被験者及び健康被験者、n=14） ●AEGR-733-023（国際、健常人、n=72） ●AEGR-733-024（海外、健常人、n=32） ●AEGR-733-026（海外、健常人、n=15） ●AEGR-733-029（海外、健常人、n=32） ●AEGR-733-032（海外、健常人、n=32） ●AEGR-733-101（海外、健常人、n=18） ●CV145-001（海外、TC 高値成人、n=54） ●CV145-002（海外、健常人、n=36） ●CV145-003（海外、健常人、n=32） ●CV145-005（海外、健常人、n=2） ●CV145-010（海外、健常人、n=18） 第Ⅱ相試験 ●AEGR-733-001（海外、中等度の高コレステロール血症患者、RCT、n=85） ●AEGR-733-003a（海外、中等度の高コレステロール血症患者、RCT、n=113） ●AEGR-733-003b（海外、中等度の高コレステロール血症患者、RCT、n=157） ●AEGR-733-004（海外、中等度の高コレステロール血症患者、RCT、n=260） ●AEGR-733-006（海外、中等度の高コレステロール血症患者、RCT、n=44） ●CV145-009（海外、成人原発性高コレステロール血症、RCT、n=76） ●UP1001（海外、n=6） 第Ⅲ相試験 ●UP1002/AEGR733-005（海外、n=29） ●AEGR-733-012（海外、UP1002/AEGR733-005 継続試験、n=19） ●AEGR-733-030（国内、n=9） その他の臨床試験（PPK 解析） ●AEGR--733PC0036（国際、AEGR-733-023 参加の高コレステロール血症患者、n=56） ●AEGR--733PC0036（海外、CV145-001、002,003 参加の高コレステロール血症患者、n=18）	（左記日本の審査報告書記載の治験を除く米国資料記載の治験） 第Ⅰ相試験 ●CV145-006（海外、健常人、n=6）	（左記日本および米国の審査報告書記載の治験を除く欧州資料記載の治験） 第Ⅰ相試験 ●AEGR- 733PC0029（海外、PBPK 試験）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=245907（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA ジャクスタピッドカプセル 審査報告書
6) レコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社 ジャクスタピッドカプセル 医薬品インタビューフォーム
7) レコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社 ジャクスタピッドカプセル 添付文書
8) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/226 （2019 年 12 月 2 日閲覧）
9) FDA JUXTAPID https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/2038858_juxtapid_toc.cfm （2019 年 12 月 2 日閲覧）
10) EMA Lojuxta https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lojuxta （2019 年 12 月 2 日閲覧）
11) PMDA ロミタピドメシル酸塩 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/2189020 （2019 年 12 月 2 日閲覧）
12) 国立循環器病研究センター研究所 http://www.ncvc.go.jp/res/divisions/molecular_innovation_in_lipidology/10-theme01.html （2019 年 12 月 2 日閲覧）
13) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4192 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
14) NORD https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-hypercholesterolemia/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
15) HEART UK https://www.heartuk.org.uk/cholesterol/fh-diagnosis-criteria （2020 年 1 月 30 日閲覧）
16) Gossios T, et al. Curr Pharm Des. 2018;24(31):3616-3621. Multimodal Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia.
17) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 25 年 8 月 2 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000044930.html （2020 年 1 月 30 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○	○			○	○		○	○			○	○
6				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
7					○	○								○				
8										○	○	○	○					
9				○	○	○			○	○	○	○	○	○			○	○
10				○	○	○			○	○	○	○	○	○			○	○
11				○							○	○						
12															○			
13																○		
14															○	○		
15												○				○		
16															○			
17									○									

表 5-34　審査報告書調査個票 (25 薬)第 320 号

指定番号	(25 薬)第 320 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	ヒト C1 インヒビター	C1 Esterase Inhibitor (Human)	human C1 inhibitor
c) 指定された適応症	遺伝性又は自然突然変異によるヒト C1 インヒビター（C1 INH）欠損症患者における血管性浮腫発作の予防及び治療	hereditary angioedema (HAE)	the treatment of angioedema caused by C1 inhibitor deficiency.
d) 製造販売承認	無	2008 年	2011 年
e) 製造販売承認された成分名	—	C1 Esterase Inhibitor [Human]	C1 inhibitor(human)
f) 製造販売承認された適応症	—	a C1 esterase inhibitor indicated for routine prophylaxis against angioedema attacks in adults, adolescents and pediatric patients (6 years of age and older) with Hereditary Angioedema (HAE).	Treatment and pre-procedure prevention of angioedema attacks in adults and adolescents with hereditary angioedema (HAE). Routine prevention of angioedema attacks in adults and adolescents with severe and recurrent attacks of hereditary angioedema (HAE), who are intolerant to or insufficiently protected by oral prevention treatments, or patients who are inadequately managed with repeated acute treatment.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	—	（AWP Unit Price） 【CINRYZE Strength：500 u, Package Size：1ea】 3310.55 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	142 人程度	約 5-15 万人に 1 人	約 1 万人に 2 人
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	本症は C1-INH の欠損が原因である遺伝子疾患である。病型はⅠ～Ⅲ型に分類され、検査結果により以下の様に分類される。 1 型：C1-INH の産生低下。通常 10 代で発症。 2 型：C1-INH の産生正常だが機能に障害がある。通常 10 代で発症。家族歴のない新生変異（de novo）である場合も 25%でみられる。 3 型：通常 20 歳以降に発症。女性に多い。血液凝固第 XII 因子、アンジオポエチン I、プラスミノーゲンの異常など C1-INH 以外の原因遺伝子によるもの。家族歴のない孤発例もある。これらの遺伝子以外の異常でも生じる可能性がある。 咽頭浮腫が原因の窒息死が死亡原因として挙げられ、適切に治療をされない場合の致死率は 30%である。	本疾患は常染色体優性形質として遺伝し、症状は C1-INH の欠乏もしくは正常に機能しない C1-INH が原因で発症する。 病型はⅠ～Ⅲ型に分類される。 1 型：C1-INH の産生低下。全体の 85%を占める。 2 型：C1-INH の機能に障害がある。全体の 15%を占める。 3 型：C1-INH に異常はなく、その他に原因がある非常に稀な疾患。一例としては F12 遺伝子に原因があるとされているが、それ以外の遺伝子に原因がある可能性もある。 患者の 5 割が 7 歳までに発症し、66%以上が 13 歳までに発症する。しかし、7 歳未満に発症するケースも報告されている。 咽頭浮腫による窒息死が死亡原因として挙げられる。	本症は遺伝性および後天性の疾患である。前者は、C1-INH の産生に関与する遺伝子の異常により引き起こされ、後者は、がんや免疫反応が C1-INH を攻撃することで引き起こされる。これらが原因となり C1-INH の欠乏（C1-INH レベル低下）が引き起こされ発症する。本疾患により引き起こされる血管浮腫は喉頭で腫れが発生すると、気道を塞ぎ、呼吸を妨げ、死亡原因となる可能性がある。
k) 原因遺伝子の同定の有無	C1-INH の遺伝子		
l) 診断法、予防法	診断は以下に基づいて行われる。 ①臨床症候 ・皮下浮腫、粘膜下浮腫（痒みを伴わない、あらゆる部位） ・消化器症状（腹痛、吐き気、嘔吐、下痢） ・喉頭浮腫 ・発作は精神的ストレス、外傷や抜歯、過労などの肉体的ストレス、妊娠、生理、薬物などで誘発される。 ・発作は通常 24 時間でピークとなり 72 時間でおさまるが、それ以上続くこともある。 ・家族歴がある。 ②スクリーニング（血液検査） ・C1 インヒビター活性：低値 ・C4 値：基準値以下 ③（さらに詳しく病型を検討する場合）C1 インヒビター定量 ・低値：Ⅰ型 HAE ・正常値：Ⅱ型 HAE ④家族歴がない場合、後天性血管性浮腫との鑑別が必要となるため以下を行う。 ・血液検査 C1q （低値であれば後天性であるが、遺伝性の場合でも低値を示す場合がある。） ・遺伝子解析 （確定診断） ⑤鑑別診断として以下が用いられる。 ・後天性血管性浮腫 ・薬剤性血管性浮腫	診断は以下に基づいて行われる。 ●患者歴 ●血液検査 ・C1 インヒビターの定量定量検査 ・C1 インヒビターの機能検査 ・C4 高い臨床的な疑いや不確実な病因での再発性の場合は遺伝子検査が行われる。	診断は以下に基づいて行われる。 ① 以下の臨床症状がある場合、HAE の疑いがかかる。 ●家族歴−家族内に同様の症状を示すものがいる。 ●24 時間以上持続し、抗ヒスタミン剤に反応しない腫脹の再発エピソードがある。（喉頭炎なし） ●再発する原因不明の腹痛 ●小児期に始まり、青年期に症状が悪化する。 ②1 型と 2 型の診断は以下の様に行われる。 ●C4 値：低値 ●（C4 値が低い場合）C1 INH 値および機能の測定 ●（C4 値が正常であるが HAE が疑われる場）C1 INH 値および機能の測定 ●（C1INH 値が正常であれば） 発作時に C4 値を測定 ⇒この値が異常な場合は C1 INH 値と機能を評価する。。 ●（上記の測定に疑いがある場合）遺伝子検査 ③3 型の診断は以下のように行われる。 ●C4 および C1 INH レベル：正常 ●（必要な場合には以下を行う）F12 遺伝子変異の遺伝子分析およびキニノゲナーゼ活性測定	

		・アレルギー性血管性浮腫 etc なお、III 型 HAE を疑う場合は、第 XII 因子の変異の可能性がある。		
	m) 従来の治療法	発作時の治療法として、基本は C1INH の補充療法が選択されるが、トラキネム酸が用いられることもある。今現在も治療法は確立していない。 小児、妊婦への発作時の治療に関しては有益性が危険性を上回ると判断された場合にヒト血漿由来 C1 インヒビター製剤を用いる。	米国では「Cinryze」が初めて発売された HAE を予防するため薬剤であり、今現在も治療法は確立していない。コルチコステロイド、抗ヒスタミン薬などの薬剤が用いられることもあるが直接的な治療にはならない。 呼吸困難の恐れがある急性発作では、気道の維持もしくは確立するために気管切開を行う。	治療には一部の EU 諸国で治療および予防が認可された医薬品や全 EU 諸国で利用可能なイカチバントが用いられていた。
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	欠損している C1 インヒビターを補充する。 —	（予防としての投与） 大人 ● 10 分間、1mL/min の注入速度で 1,000Units を 3, 4 日毎に投与 子供（6～11 歳） ● 5 分間、1mL/min の注入速度で 500Units を 3, 4 日毎に投与	（予防としての投与） ●1,000Units を 3, 4 日毎に投与 （発作への投与） ●1,000Units を投与（反応しなかった場合などは更に 1,000Units 投与。）。
	o) 専門病院、専門医師	堀内孝彦 九州大学病院別府病院 （一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン 作成委員会 委員長）	Craig T Department of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey, PA, USA .（参考文献 16）の共著者）	Maurer M Department of Dermatology and Allergy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. （参考文献 16）の著者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	特定非営利活動法人 血管性浮腫情報センター http://www.create2011.jp/ HAE 情報センター https://csl-info.com/hae-info/index.html HAE JAPAN／遺伝性血管性浮腫患者会 NPO 法人 HAE ジャパン（HAEJ） https://haei.org/hae-member-countries/japan/	HAE International (HAEi) https://haei.org/ US Hereditary Angioedema Association, Inc. https://www.haea.org/	HAEUK https://www.haeuk.org/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	第Ⅰおよび Ⅱ 相試験に関しては詳細不明。 第Ⅲ相試験（NCT02865720）は HAE 患者を対象に実施された非ランダム化試験である。総患者数は 8 人である。	第Ⅰ相試験 LEVP 2006-5 は HAE 患者を対象に実施されたランダム化試験である。総患者数は 27 人である。 第Ⅱ相試験に関しては詳細不明。 第Ⅲ相試験は HAE 患者を対象に。実施された。 SHP616-301 、LEVP2005-1/Part A 、LEVP2005-1/Part B はランダム化試験であり、総患者数はそれぞれ 12 人, 26 人, 83 人。 LEVP2006-1、LEVP2006-4 は単群試験であり、総患者数はそれぞれ 113, 146 人。	第Ⅰおよび Ⅲ 相試験に関しては詳細不明。 第Ⅱ相試験（NCT00119431）は HAE および神経浮腫患者を対象としたランダム化試験。総患者数は 12 人。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅲ相試験 ●NCT02865720（国内、 n=8）	第Ⅰ相試験 ●LEVP 2006-5（海外、RCT、n=27） 第Ⅲ相試験 ●SHP616-301（海外、RCT、n=12） ●LEVP2005-1/Part A（海外、RCT、n=83） ●LEVP2005-1/Part B、Protocol 0624-200（海外、RCT、n=26） ●LEVP2006-1（海外、n=113） ●LEVP2006-4（海外、n=146）	第Ⅱ相試験 ●NCT00119431（海外、RCT、HAE および血管神経性浮腫患者、n=12）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Approved Blood Products, CINRYZE, https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/cinryze （2019 年 12 月 23 日閲覧）
3) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309668（2019 年 12 月 23 日閲覧）
4) 武田薬品工業株式会社 第 143 回定時株主総会 臨床試験の後期ステージに 18 の新規候補物質 https://www.takeda.com/siteassets/jp/home/investors/report/shareholders-meetings/sm_143_p01_jp.pdf（2019 年 12 月 23 日閲覧）
5) FDA, Package Insert – CINRYZE https://www.fda.gov/media/75907/download （2019 年 12 月 23 日閲覧）
6) FDA, Supporting Documents older than three years - CINRYZE, Fial Clinal Review http://bit.ly/2xwf2pI （2019 年 12 月 23 日閲覧）
7) Lists of medicinal products for rare diseases in Europe
8) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 25 年 11 月 18 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000052979.html （2019 年 12 月 23 日閲覧）
9) 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会；遺伝性血管性浮腫 (HAE) ガイドライン改訂 2014 年版 http://square.umin.ac.jp/compl/common/images/disease-information/hae/HAEGuideline2014.pdf （2019 年 12 月 23 日閲覧）
10) US Hereditary Angioedema Association, Inc., Treatment Opitions https://www.haea.org/pages/p/Treatment （2019 年 12 月 23 日閲覧）
11) EMA Cinryze https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinryze （2020 年 1 月 23 日閲覧）
12) FDA, Approved Blood Products, CINRYZE, June 20, 2018 Summary Basis for Regulatory Action Template https://www.fda.gov/media/114114/download （2019 年 12 月 23 日閲覧）
13) NORD, Rare Disease Database, Hereditary Angioedema https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-angioedema/ （2020 年 1 月 9 日閲覧）
14) US Hereditary Angioedema Association, Inc., Attack Triggers https://www.haea.org/pages/p/Triggers （2020 年 1 月 9 日閲覧）
15) HAE 情報センター, HAE と診断された方へ：HAE と遺伝を考えてみる https://csl-info.com/hae-info/diagnose/heredity.html （2020 年 1 月 9 日閲覧）
16) Maurer M, et al. Allergy. 2018 Aug;73(8):1575-1596. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update.
17) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals（Cinryze(R)）https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=185804 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
18) HAEUK http://www.haeuk.org/ （2020 年 1 月 9 日閲覧）
19) 特定非営利活動法人 血管性浮腫情報センター http://www.create2011.jp/index.html （2020 年 1 月 10 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov, NCT02865720 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865720 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
21) ClinicalTrials.gov, NCT02052141 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052141 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
22) ClinicalTrials.gov, NCT00462709 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00462709 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
23) ClinicalTrials.gov, NCT01005888 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01005888 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
24) ClinicalTrials.gov, NCT00289211 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00289211 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov, NCT00119431 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00119431 （2019 年 12 月 23 日閲覧）

26) ClinicalTrials.gov, NCT00432510 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432510 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
27) ClinicalTrials.gov, NCT00438815 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00438815 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
28) GARD, Hereditary angioedema https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5979/hereditary-angioedema（2020 年 3 月 4 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○														
2		○	○															
3		○	○						○	○			○					
4					○	○								○				
5				○	○	○								○			○	
6					○	○											○	○
7	○			○	○	○												
8									○								○	
9									○	○	○	○	○		○		○	
10																	○	○
11	○									○		○		○			○	○
12									○	○		○	○				○	○
13									○	○	○		○			○		
14										○	○		○					
15										○	○							
16															○			
17	○																	
18													○					
19																		
20																	○	○
21																	○	○
22																	○	○
23																	○	○
24																	○	○
25																	○	○
26																	○	○
27																	○	○
28										○		○						

表 5-35　審査報告書調査個票 (26 薬)第 332 号

指定番号	(26 薬)第 332 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	EPI-743	vatiquinone	alpha-tocotrienol quinone
c) 指定された適応症	リー脳症	Treatment of Leigh Syndrome	the treatment of Leigh syndrome
d) 製造販売承認	無	無	無
e) 製造販売承認された成分名	—	—	—
f) 製造販売承認された適応症	—	—	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	—	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	170 人程度	出生児 3.6～7.7 万人に 1 人	出生児 3.6 万人に 1 人
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	原因は様々であるが、mtDNA 異常(8993, 9176, 13513 変異など)が比較的多い。この中で、最も頻度が高いのが電子伝達系酵素異常症である。乳幼児期(0 歳～)に発症し、知的退行、筋緊張低下、けいれん発作、呼吸不全をきたし、数年の経過で寝たきりや死亡に至る。	発症には様々な原因があるが、そのひとつは特定の mtDNA 欠損(mtDNA nt 8993)の可能性がある。通常 3 ヶ月から 2 歳の間に発症する。数年先まで発症しないことまり、まれに青年期や成人に症状が現れることがある。複数の異なる酵素の不足により代謝異常が引き起こされる。これらの酵素の欠乏は、いくつかの異なる疾患遺伝子の突然変異によって引き起こされるが、遺伝的原因は特定できていない。	複数の原因があるが、そのうちの多くはミトコンドリア DNA 突然変異である。いくつかの症例には特定の生化学的欠陥が存在するにもかかわらず、リー症候群の症例の多くの遺伝的原因は不明のままである。症状は 1 歳になるまでには発生するが、まれに思春期または成人期初期に発症する。予後は不良であり、エネルギー生産に欠落が生まれ、ほとんどの患者の平均余命はわずか数年となる。
k) 原因遺伝子の同定の有無	原因遺伝子は 100 種類以上存在し、その 80%以上が mtDNA 上の遺伝子(8993, 9176, 13513 変異など)にある。		
l) 診断法、予防法	診断は以下の①、②にて行われるが、これらで困難な場合は、③で診断を行う ① 病理所見 ② 画像初見 ③ 遺伝子診断 なお、リー脳症はミトコンドリア病に分類されるが、本症の場合は血中乳酸値が非常に高い値を示すため、これにより鑑別ができる。	診断は以下に基づいて行われる。 ● 脳 MRI ● 脳 CT・ ● 血液検査 ・乳酸アシドーシス:高値 ・ピルビン酸:高値 ・アラニン:高値 ・血糖値:通常よりわずかに低値 ・ピルビン酸デヒドロゲナーゼの検出	診断は以下に基づいて行われる。 ●脳画像診断 ●脳脊髄液検査 ・ 乳酸レベル増加 ●血液検査 ・ 乳酸レベル増加 ・ ピルビン酸デヒドロゲナーゼの検出 ●病理学的検査 ・ ピルビン酸デヒドロゲナーゼの検出 ・ (筋肉中または肝臓中での)酸化的リン酸化の分析 なお出生前遺伝子診断も可能である。
m) 従来の治療法	経管栄養、中心静脈栄養、人工呼吸管理、酸素療法などが挙げられるが、予後を改善可能な治療法は確立していない。	有効な治療法は確立していないため、基本は症状に基づいた栄養療法である。一般的にはチアミンやチアミン誘導体の投与であるが、その他に高脂肪、低炭水化物の食事が推奨されることもある。	有効な治療法は確立していないため、基本は栄養療法である。
n) 本剤の治療法(作用機序、用法・用量)	細胞内で NQO1(NADPH quinone oxidase 1)に作用して還元型グルタチン産生を誘導させ、産生した還元型グルタチンがミトコンドリア内に効率的に取り込まれて活性酸素を消去し、細胞機能改善、細胞死抑制をもたらす		
	—	—	—
o) 専門病院、専門医師	後藤雄一 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部　部長 (ミトコンドリア病の調査研究班　研究代表者)	Peter W. Stacpoole, PhD, MD Professor of Medicine, Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, University of Florida (NORD Rare Disease Database の筆者)	The Newcastle Mitochondrial Clinic (Medical School of Newcastle University 内の Wellcome Centre for Mitochondrial Research が運営している専門クリニック)
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	ミトコンドリア病患者・家族の会 http://mcm.sakura.ne.jp/wpnew/	UNITED MITOCHONDRIAL DIEASE FOUNDATION https://www.umdf.org/types/leighs-disease/	Metabolic Support UK https://www.metabolicsupportuk.org/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	現在、第Ⅲ相試験を実施中である。 第Ⅱ/Ⅲ試験は多施設共同、無対照、非盲検の試験である。目標症例数は 5 人であるが、最終的な治験者数は不明。なお年齢上限は 17 歳である。 第Ⅲ相試験はⅡ/Ⅲ相試験からの継続試験であり、同様のデザインで行われた。また、同様に目標症例数は 5 人であるが、最終的な治験者数は不明。また年齢上限も同様である。	現在、第Ⅱ相試験を実施中である。 NCT01721733 は試験が完了している小児リー脳症患者を対象にしたランダム化試験である。米にて行われ、総患者数は 35 人である。 現在実施中の NCT02352896 は NCT01721733 の継続試験である。同様に小児リー脳症患者を対象にした単群試験である。米にて行われ、総患者数は 31 人である。	現在、第Ⅱ相試験を実施中である。 EudraCT Number: 2012-001294-84 は小児リー脳症患者を対象にイタリアで行われている単群試験である。総患者数は 10 人である。
r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ/Ⅲ相試験 ● JapicCTI-132349(国内、n=5) 第Ⅲ相試験 ● JapicCTI-142628(国内、JapicCTI-132349 継続試験、n=5)	第Ⅱ相試験 ● NCT01721733(海外、RCT、n=35) ● NCT02352896(海外、NCT01721733 の継続試験、n=31)	第Ⅱ相試験 ● EudraCT Number: 2012-001294-84(海外、n=10)

出所) 以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA Grants Edison Pharmaceuticals' EPI-743 Orphan Status for Leigh Syndrome https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-grants-edison-pharmaceuticals-epi-743-orphan-status-for-leigh-syndrome-262328791.html (2019 年 12 月 23 日閲覧)
3) Lists of medicinal products for rare diseases in Europe
4) EMA, Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and a deferral https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0174/2013-ema-decision-30-july-2013-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral-alpha_en.pdf (2019 年 12 月 23 日閲覧)
5) 大日本住友製薬株式会社 主な開発品のプロフィール (2019 年 10 月 28 日現在) https://www.ds-pharma.co.jp/rd/clinical/pdf/pro20191028.pdf (2019 年 12 月 23 日閲覧)
6) PTC Therapeutics, FORM 8-K October 25, 2019 http://ir.ptcbio.com/node/12286/html (2019 年 12 月 23 日閲覧)
7) EU Clinical Trials Register, EudraCT Number: 2012-001294-84 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001294-84/IT (2019 年 12 月 23 日閲覧)
8) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会　平成 26 年 4 月 25 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000057237.html (2019 年 12 月 23 日閲覧)

9) UNITED MITOCHONDRIAL DIEASE FOUNDATION, Types of Mitochondrial Disease, Leigh’s Disease https://www.umdf.org/types/leighs-disease/ （2019 年 12 月 23 日閲覧）
10) EMA, EU / 3/11/937 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu311937 （2019 年 12 月 23 日閲覧）
11) 国立精神・神経医療研究センター, 発達障害疾患リスト, Leigh 脳症 https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r2/genedigmanu_html/Leigh.html （2019 年 12 月 23 日閲覧）
12) 平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」分担研究報告書 本邦における Leigh 脳症患者の自然経過 https://www.shouman.jp/research/pdf/14_24/24_14.pdf （2019 年 12 月 24 日閲覧）
13) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/194 （2019 年 12 月 24 日閲覧）
14) NORD, Rare Disease Database, Leigh Syndrome https://rarediseases.org/rare-diseases/leigh-syndrome/ （2020 年 1 月 8 日閲覧）
15) Orphanet, Search for a rare disease, Leigh syndrome https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=532&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Leigh-Syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Leigh-syndrome&title=Leigh%20syndrome&search=Disease_Search_Simple （2020 年 1 月 8 日閲覧）
16) 難病情報センター, FAQ（よくある質問と回答） https://www.nanbyou.or.jp/entry/428 （2019 年 12 月 24 日閲覧）
17) 国立精神・神経医療研究センター NCNP 病院 小児神経科 https://www.ncnp.go.jp/hospital/guide/sd/shouni.html （2020 年 1 月 8 日閲覧）
18) UNITED MITOCHONDRIAL DIEASE FOUNDATION, Ahead of Awareness Week, Scientists, Clinicians And Advocacy Groups Form Innovative Research Network for Leigh Syndrome https://www.umdf.org/ahead-of-awareness-week-scientists-clinicians-and-advocacy-groups-form-innovative-research-network-for-leigh-syndrome/ （2020 年 1 月 8 日閲覧）
19) EURORDIS RARE DIEASES EUROPE, Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V. https://www.eurordis.org/content/ukrainian-national-charitable-fund-zaporuka （2019 年 12 月 24 日閲覧）
20) Shamima Rahman, FRCP, FRCPCH, PhD and David Thorburn, PhD. Nuclear Gene-Encoded Leigh Syndrome Overview, GeneReviews®
21) The Newcastle Mitochondrial Clinic https://www.newcastle-mitochondria.com/patient-and-public-home-page/about-our-clinic/ （2020 年 1 月 8 日閲覧）
22) Metabolic Support UK, List of supported Inherited Metabolic Disorders https://www.metabolicsupportuk.org/disorders/ （2020 年 1 月 8 日閲覧）
23) 医薬品情報データベース iyakuSearch JapicCTI-132349 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-132349 （2019 年 12 月 24 日閲覧）
24) 医薬品情報データベース iyakuSearch JapicCTI-142628 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-142628 （2019 年 12 月 24 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov NCT01721733 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721733 （2019 年 12 月 24 日閲覧）
26) ClinicalTrials.gov NCT02352896 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352896 （2019 年 12 月 24 日閲覧）
27) 大日本住友製薬株式会社 R&D 技術説明会＜新規分野＞2014 年 3 月 5 日 https://www.ds-pharma.co.jp/ir/library/presentation/pdf/ir20140305.pdf （2020 年 3 月 2 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4		○	○															
5					○	○											○	
6					○	○											○	
7					○	○											○	
8									○									
9									○	○			○			○		
10	○	○	○						○				○					
11										○		○						
12										○			○					
13										○					○			
14									○	○		○	○		○			
15									○	○		○	○		○			
16											○				○			
17															○			
18															○			
19															○			
20															○			
21															○			
22																○		
23																	○	○
24																	○	○
25																	○	○
26																	○	○
27														○				

表 5-36　審査報告書調査個票 (26 薬)第 333 号

指定番号	(26 薬)第 333 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	Catridecacog	coagulation factor XIII A-subunit (recombinant)	—
c) 指定された適応症	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者の出血抑制	Prophylaxis of bleeding associated with congential factor XIII deficiency	—
d) 製造販売承認	2016 年	2013 年	2012 年
e) 製造販売承認された成分名	カトリデカコグ（遺伝子組換え）	Coagulation Factor XIII A-Subunit (Recombinant)	catridecacog
f) 製造販売承認された適応症	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制	Routine prophylaxis of bleeding in patients with congenital Factor XIII A-subunit deficiency.	Long term prophylactic treatment of bleeding in in adult and paediatric patients with congenital factor XIII A-subunit deficiency
g) PMDA 先駆け認定の有無	—	—	—
h) 薬価	【ノボサーティーン静注用2500】 3,716,010 円	【TRETTEN Strength：1 iu, Package Size：1ea】 19.06ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	60～90 人程度	約 200 万~500 万人に 1 人 （未診断や誤診の可能性もあるため、正確な患者数を算出するのは難しい。）	100 万人に 1 人。 欧州にて約 380 人。
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 先天性血液凝固第 XIII 因子（FXIII）欠乏症は、FXIII の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる。先天性 FXIII 欠乏症には、欠乏しているサブユニットの種類により、FXIII A サブユニット欠乏症と FXIII B サブユニット欠乏症があり、先天性 FXIII 欠乏患者の大多数（95%以上）は、酵素活性部位を有する A サブユニットを欠乏する FXIII A サブユニット欠乏患者と考えられている。 発症時期 先天性のため生後まもなく発症する可能性があり、生後 1 週目にて症状が現れた例もある。 死亡時期・原因 ごく些細な打撲などの外傷後にみられる頭蓋内出血が原因で，死亡することがある。	発症原因 先天性 FXIII 欠損には大きく 2 種類の表現型クラスがあり、FXIII の A サブユニットまたは B サブユニットのいずれかに影響する。先天性 FXIII 欠損症の既知の症例の約 95%は、触媒 A サブユニットをコードする遺伝子の変異によるものである。 発症時期 年齢に関係なく発症する可能性がある。 死亡時期・原因 FXIII 欠乏症のどちらのサブタイプでも、出血する傾向が高く、死亡することもあるような頭蓋内出血などのエピソードが大きく占める。	
k) 原因遺伝子の同定の有無	FXIII 遺伝子		
l) 診断法、予防法	プロトロンビン時間（PT），活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は正常であり，出血傾向が認められる場合，本症を疑い第 XIII 因子活性や抗原量を測定する。	診断法や予防法は以下のとおりである。 診断法 XIII 因子欠乏症の診断は、特徴的な症状の特定、詳細な患者歴、徹底的な臨床評価、およびさまざまな専門テストに基づいている。APTT や PT などの出血障害の診断に使用される標準的な検査は正常であるため、効果はない。 また、XIII 因子の診断は、出生時に重度または異常な出血を経験している乳児で疑われる場合がある。確認のために血栓溶解度試験を行うこともあるが、定性的であり XIII 因子が活性であるときポジティブな結果となる。 診断を確実にするために第 XIII 因子の質量分析を行うこともできる。 予防法 予防には以下の方法が用いられる。 ・3～4 週間ごとの第 XIII 因子濃縮物投与 ・定期的な運動 ・特定の鎮痛剤や血液濃度が薄くなる薬の投与禁止。 ・歯科衛生を良好に保つ。 ・出血をしないようにすること。	診断法や予防法は以下のとおりである。 診断法 主に①で診断される。 ①XIII 因子の活性および抗原量の測定 ・本症では凝固系のスクリーニング検査で汎用されている PT や APTT に異常は認めない．そのため、XIII 因子の活性や抗原を測定し，特徴的な低値が確認されれば比較的容易に診断ができる． ②鑑別診断 ・II、V、VII、X、XI、VIII、IX など他の先天性凝固因子欠乏症が用いられる。 ③出生前診断 ・原因となる変異が家族歴にあれば、出生前診断はできる。 予防法 ・頭蓋内出血などの再発性出血を防ぐために、FXIII 濃縮物が用いられる。
m) 従来の治療法	血漿由来の第 XIII 因子製剤（a2b2）が用いられる。月に 1 回（4 週間隔）、定期的に投与を行うことで出血症状はほぼ消失する．	新鮮または凍結した血漿（寒冷沈降物）を少量注入するか、もしくは 3～4 週間ごとに第 XIII 因子濃縮物を投与。	通常出血に対して、第 XIII 因子濃縮物が用いられる。しかし、利用できない場合は新鮮な凍結血漿が用いられる。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	血液凝固第 XIII 因子(FXIII)A サブユニットのホモダイマーであり、内因性 FXIII A サブユニットと同様、FXIII B サブユニットと結合してヘテロテトラマー(A2B2)を形成する。カルシウムの存在下でトロンビンにより活性化し、、FXIII B サブユニットから解離後、フィブリン分子及び他のタンパク質を架橋結合させ、フィブリン塊の機械的強度及び線溶抵抗性を高め、損傷組織への血小板及びフィブリン塊の接着を強固にする		
	本剤を添付の溶解液全量で溶解し、2mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。体重 1kg 当たり 35 国際単位を 4 週ごとに定期的に投与する。なお、出血時に投与する場合、体重 1kg 当たり 35 国際単	月 1 回, 35IU/kg 静注投与（推奨用量） 投与する際は、2mL/min を超えない速度で緩徐に静注する。また、体重が 24kg 以下の場合は、注射液を希釈する必要がある。	

		位を投与することができる。		
	o) 専門病院、専門医師	天野景裕 東京医科大学臨床検査医学講座　教授 藤井輝久 広島大学病院輸血部　准教授 （日本血栓止血学会　インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会　委員長および副委員長）	Hemophilia Treatment Centers 全米約 141 施設 （National Hemophilia Foundation より） Dr. Nigel S. Key Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, U.S.A. （GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition ワーキンググループメンバー）	Dr. Steve Kitchen, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK Dr. Christopher A. Ludlam Comprehensive Care Haemophilia and, Thrombosis Centre, Royal Infirmary, Edinburgh, U.K. Dr. Andrew K. Brewer Department of Oral Surgery, The Royal Infirmary, Glasgow, Scotland （以上、GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition ワーキンググループメンバー）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク https://hemophilia-japan.org/	World Federation of Hemophilia (WFH) https://www.wfh.org/ Hemophilia Federation of America, Inc. (HFA) https://www.hemophiliafed.org/ National Hemophilia Foundation https://www.hemophilia.org/	The Haemophilia Society https://haemophilia.org.uk/ Association Française des Hémophiles https://afh.asso.fr/avec-lafh/qui-sommes-nous/presentation/presentation/ Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本剤は国内外で行われた臨床試験が申請に用いられた。この申請に用いられた臨床試験は 5 つの第Ⅰ相試験と 4 つの第Ⅲ相試験である。 実施された第Ⅰ相試験は以下の通りである。 ① F13-1661（UKHV-1） ② F13-1662（112C01.0） ③ NN1841-3788 ④ NN1810-3733 ⑤ F13-1663（CD1.3） このうち①～④は健康成人が対象であり、⑤の対象は先天性 FXIII 欠乏症患者である。また以下は①～⑤の概略である。 ①は単回投与後の安全性および薬物動態の検討のために海外で行われた単回投与薬物動態試験である（n=50）。 ②は 5 日間連続投与後の安全性および薬物動態の検討のために海外で行われた反復投与薬物動態試験である（n=24）。 ③は Avecia（外部製造所）製剤と Novo Nordisk 製剤の単回投与後の生物学的同等性および薬物動態の検討のために海外で行われた生物学的同等性試験である（n=50）。 ④は単回投与後の安全性及び薬物動態の検討のために国内で行われた単回投与薬物動態試験である（n=24）。 ⑤は単価投与後の安全性および薬物動態の検討のために海外で行われた単回投与薬物動態試験である（n=9）。 続いて、実施された第Ⅲ相試験は以下の通りである。 ⑥ F13CD-1725 ⑦ F13CD-3720 ⑧ F13CD-3760 ⑨ F13CD-3835 これらの対象は全て先天性 FXIII 欠乏症患者である。また以下は⑥～⑨の概略である。 ⑥は月 1 回補充療法の有効性（出血予防）および安全性を検討のための前向き、1 群、非盲検試験である（n=41）。 ⑦は⑥の延長試験であり、安全性および有効性（出血予防および破綻出血の治療）の検討のための試験（n=60）。 ⑧は小児試験（1 歳~6 歳未満）であり、単回投与後の薬物動態および安全性の検討のために行われた試験である（n=6）。 ⑨は⑧の延長試験であり、月 1 回補充療法の安全性の検討のために行われた試験である（n=6）。 また、参考資料として以下の 3 つの試験が申請に用いられた。 ⑩ F13CARD-1660 ⑪ NN1810-3540 ⑫ NN1841-3868 ⑩、⑪は別の適応症の取得が目的である心臓手術施行患者を対象にした試験であり、⑫は本愛の治療を受けた患者を対象とした製造販売後観察試験である。以下は⑩～⑫の概略である。 ⑩は心臓手術を受ける患者を対象とした	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		rFXIII 単回投与後の安全性および薬物動態の検討のために行われた第Ⅰ相試験である(n=43)。 ⑪は人工心肺下の手術における同種血輸血の回避に対する rFXIII 補充投与の効果および安全性プロファイルの検討のために行われた第Ⅱ相試験である(n=409)。 ⑫は市販後の rFXIII の安全性プロファイルを立証する目的で、ファーマコビジランスプランの一部として行われた製造販売後観察試験である(n=30)。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相臨床試験 ●F13-1661(UKHV-1)(海外、健常人、n=50) ●F13-1662(112C01.0)(海外、健常人、n=24) ●NN1841-3788(海外、健常人、n=50) ●NN1810-3733(国内、健常人、n=24) ●F13-1663(海外、n=9) 第Ⅲ相臨床試験 ●F13CD-1725(CD1.3)(海外、n=41) ●F13CD-1725 の延長試験(海外、n=60) ●F13CD-3760(海外、n=6) ●F13CD-3760 の延長試験(海外、n=6) 【参考試験】 第Ⅰ相臨床試験 ●F13CARD-1660(海外、心臓手術施行患者、RCT、n=43) 第Ⅱ相臨床試験 ●NN1810-3540(国際、心臓手術施行患者、RCT、n=409) ●NN1841-3868(国際、コホート、製造販売後観察試験、n=30)	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals Tretten https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=174803（2020 年 3 月 2 日閲覧）
3) FDA, TRETTEN https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/tretten（2020 年 3 月 2 日閲覧）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
5) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在） https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf（2020 年 3 月 2 日閲覧）
6) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 3 月 2 日閲覧）
7) RED BOOK® online（2020 年 3 月 2 日閲覧）
8) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 26 年 4 月 30 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000061822.html（2020 年 3 月 2 日閲覧）
9) NORD, Factor XIII Deficiency https://rarediseases.org/rare-diseases/factor-xiii-deficiency/（2020 年 3 月 2 日閲覧）
10) EMA, NovoThirteen https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/novothirteen（2020 年 3 月日閲覧）
11) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社, カトリデカコグ（遺伝子組換え）申請資料概要
12) PMDA, カトリデカコグ（遺伝子組換え）審査報告書
13) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社, カトリデカコグ（遺伝子組換え）医薬品インタビューフォーム
14) III. 先天性疾患の診断と治療 2. 凝固因子欠乏症の疫学, 遺伝子解析 日本内科学会雑誌 第 98 巻 第 7 号・平成 21 年 7 月 10 日（2020 年 3 月 2 日閲覧）
15) GARD, Factor XIII deficiency https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10766/factor-xiii-deficiency（2020 年 3 月 2 日閲覧）
16) Mayo Clinic, Hemophilia Diagnosis & treatment https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hemophilia/diagnosis-treatment/drc-20373333（2020 年 3 月 2 日閲覧）
17)Orphanet, Congenital factor XIII deficiency https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3336&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Factor-XIII-Deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Congenital-factor-XIII-deficiency&title=Congenital%20factor%20XIII%20deficiency&search=Disease_Search_Simple（2020 年 3 月 2 日閲覧）
18) ClinicalTrials.gov, NCT01847989 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847989（2020 年 3 月 3 日閲覧）
19) ClinicalTrials.gov, NCT01848002 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848002（2020 年 3 月 3 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov, NCT01082406 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01082406（2020 年 3 月 3 日閲覧）
21) ClinicalTrials.gov, NCT01153997 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01153997（2020 年 3 月 3 日閲覧）
22) ClinicalTrials.gov, NCT00056589 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00056589（2020 年 3 月 3 日閲覧）
23) ClinicalTrials.gov, NCT00713648 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00713648（2020 年 3 月 3 日閲覧）
24) ClinicalTrials.gov, NCT00978380 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00978380（2020 年 3 月 3 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov, NCT01230021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01230021（2020 年 3 月 3 日閲覧）
26) ClinicalTrials.gov, NCT01253811 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01253811（2020 年 3 月 3 日閲覧）
27) ClinicalTrials.gov, NCT02239146 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239146（2020 年 3 月 3 日閲覧）
28) ClinicalTrials.gov, NCT00914589 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00914589（2020 年 3 月 3 日閲覧）
29) ClinicalTrials.gov, NCT01862367 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01862367（2020 年 3 月 3 日閲覧）
30) World Federation of Hemophilia (WFH), GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition
31) 一般社団法人日本血栓止血学会 インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン http://www.jsth.org/guideline/ （2020 年 3 月 6 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○		○												
3				○	○	○				○							○	○
4	○	○	○	○	○	○												
5							○											
6								○										
7								○										

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
8									○									
9									○	○		○			○	○		
10									○	○				○			○	○
11										○	○	○	○	○			○	○
12											○	○	○					
13											○	○	○	○				
14											○	○	○					
15												○						
16												○						
17										○		○	○					
18~29																	○	○
30															○			
31															○			

表 5-37　審査報告書調査個票 (26 薬)第 334 号

指定番号	(26 薬)第 334 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	canakinumab	canakinumab
c) 指定された適応症	メバロン酸キナーゼ欠乏症	Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome	Hyperimmunoglobulin D syndrome
d) 製造販売承認	2016 年	2016 年	2017 年
e) 製造販売承認された成分名	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	canakinumab	canakinumab
f) 製造販売承認された適応症	高 IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）	Hyperimmunoglobulin D (Hyper-IgD) Syndrome (HIDS)/Mevalonate Kinase Deficiency (MKD) in adult and pediatric patients.	hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS)/mevalonate kinase deficiency (MKD)
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【イラリス皮下注用 150mg】 1,507,676 円 【イラリス皮下注射液 150mg】 1,507,676 円	（AWP Unit Price） 【ILARIS Strength：150 mg/mL, Package Size：1mL】 19651.33 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	5 人程度	世界で約 300 名。そのうちの 60%がオランダとフランスにいる。	
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 高 IgD 症候群（HIDS）はコレステロール生合成経路に関わるメバロン酸キナーゼ（MVK）の活性低下により発症する、周期性発熱症候群に分類される常染色体劣性の自己炎症疾患である。抗炎症性のイソプレニル化タンパクの合成減少がこの臨床症候群の原因の可能性がある。高 IgD 症候群はオランダ，フランス，およびその他の北欧諸国に祖先をもつ小児に集中し、遺伝子変異が認められているが、日本国内の症例では、遺伝子変異は認められていない。発作は通常 4～6 日間続き，ワクチン接種や軽度の外傷などの生理的ストレスによって誘発されることがある。 発症時期 乳幼児期に発症する。海外では 6 か月以後に発症例が多いが、日本国内では診断した全例が生後 3 か月までに発症している。 死亡時期・原因 発達障害が発症し重症型の場合、乳幼児期に死亡する場合がある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	メバロン酸キナーゼ（MVK）遺伝子（染色体 12）		
l) 診断法、予防法	診断法 必須条件として、CRP の上昇を伴う、6 か月以上続く反復性発熱発作（日常生活に支障をきたす程の高熱や悪寒）があり、微候として、ほとんどの患者で頸部リンパ節腫脹が認められ、約半数の患者でアフタ性口内炎、粘膜潰瘍、腹痛の臨床的症状を認める。その他に、漿膜炎、無菌性髄膜炎・頭痛、関節痛・関節炎，皮膚病変（斑状丘疹状皮疹，点状出血，または紫斑）や時に肝肥大や脾腫の症状を伴う。熱発作時の尿中メバロン酸値の測定、MVK遺伝子解析を行い、さらにMVK酵素活性を測定することで確定診断とする。	診断法 4～6 週間ごとに 3～7 日続く発熱発作があり、リンパ節腫脹、アフタ性潰瘍、脾腫、関節痛/関節炎、腹痛、発疹、疾病表現型（重度の障害、メバロン酸尿症、小脳性運動失調、精神遅滞、成長障害等の症状を伴う）等臨床的症状を認める。 血清ポリクローナル IgD レベルの上昇を特徴とし、CRP、SAA、フィブリノーゲン、ESR、白血球の増加を認め、MVK遺伝子解析によって診断される。	診断法 4～6 週間ごとに、3～7 日続く発熱発作が特徴とされ、急性期反応血清レベルの（CRP、SAA、フィブリノーゲン、ESR、白血球の増加等）上昇が顕著に認められる。腹痛、嘔吐、下痢、頭痛、多発性関節痛、関節炎、皮膚病変等の症状を伴う。
m) 従来の治療法	発作予防に関する治療は確立しておらず発作時の抗炎症薬 NSAID，コルチコステロイド薬の短期的全身投与が有効とされているが長期的治療法は確立していない。	高用量のコルチコステロイドや筋肉痛または発熱時に NSAID の投与が有効とされているが、長期的治療法は確立していない。	NSAID またはコルチコステロイドにより一部の患者の熱性発作に関連する症状を軽減することは可能。またアナキンラ（ヒト IL-1 受容体拮抗薬）とエタナセプト（TNF-α阻害薬）は周期性発熱症候群に効果的との示唆はあるが、適応承認されていない。根本的治療は確立されていない
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体として、ヒト IL-1β に結合し、IL-1β の受容体結合を阻害することでその活性を中和し、抗炎症作用を示す。 通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2mg/kg を、体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg を、4 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40kg 以下の患者では 6mg/kg、体重 40kg を超える患者では 450mg とする。	本剤の推奨用量は体重を基準に算出する。体重 40 kg 以下の患者：4 週ごとに 2mg/kg を投与する。臨床的効果が不十分な場合、4mg/kg を 4 週間隔投与に増量できる。体重 40kg を超える患者：4 週ごとに 150 mg を投与する。臨床的効果が不十分な場合 300 mg4 週間隔投与に増量できる。	体重が 40kg を超える患者の場合 1 回 150mg、40kg 以下の患者の場合、1 回 2mg/kg を 4 週間ごとに皮下注射で投与する。治療開始 7 日以後に効果が不十分な場合、40kg を超える患者：1 回 150mg、40kg 以下の患者：1 回 2mg/kg の投与が可能である。次回投与時には 40kg を超える患者の場合 1 回 300mg、40kg 以下の患者の場合、1 回 4mg/kg に増量し、4 週間ごとに投与する。医師が適切と判断した場合は、トレーニング後、患者自身もしくは介護士による投与が可能である。
o) 専門病院、専門医師	西小森隆太 久留米大学医学部　准教授 （「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」研究班　研究代表者） 八角高裕 京都大学大学院医学研究科発達小児科学　准教授 （自己炎症性疾患サイト運営）	Grant S Schulert. MD, PhD, Division of Rheumatology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center （NORD Rare Disease Database の筆者） Zeft A Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. （参考資料 15.の共著者）	Lachmann HJ University College London, London, UK. （参考資料 15.の共著者） van der Hilst JC Department of General Internal Medicine, Radboud University Nijmegen, Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands. （参考資料 26.の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	自己炎症疾患友の会 http://autoinflammatory-family.org/index.html	Autoinflammatory Alliance http://autoinflammatory.org/index.php	International Society for Systemic Auto-Inflammatory Diseases https://issaid.umai-montpellier.fr/index.php
臨床開発	日本	米国	欧州

	q) 臨床研究、治験の経緯	2014 年 6 月、第Ⅲ相国際共同試験（CACZ885 N2301）が日本、イタリア、スペイン、トルコ等の 16 カ国で施行された。日本人を含む、TRAPS*1 46 名, HIDS/MKD*1 72 名, FMF*1 63 名のランダム化した合計 181 人の被験者患者を対象とし、12 週間のスクリーニング期（パート 1）、16 週間のプラセボとの比較でイラリスの有効性を確認する二重盲検期（パート 2）、24 週間の再ランダム化投与中断・投与頻度低減期（パート 3）、72 週間の非盲検期（パート 4）で安全性を検証した。申請時点で試験実施中だったため、パート 2 のデータを提出した。投与開始後 15 日までに再燃の寛解が得られ, 投与後 16 週までに再燃しなかった被験者の割合を主要評価項目として, プラセボ群に対するカナキヌマブ 150 mg 4 週間隔投与群の優越性が確認された。 その他参考資料として, 上記以外に海外で実施された crFMF, TRAPS, MKD/HIDS に対する有効性と安全性を探索する Proof of concept 試験として 4 つの、オープンラベル第Ⅱ相試験『D2203 試験（TRAPS 患者 9 名を対象）, D2204 試験, DTR01 試験（crFMF患者を対象）D2402 試験（HIDS/MKD 患者を対象）』を, 2010 年 9 月、凍結乾燥製剤（国内既承認製剤）及びプレフィルドシリンジ製剤（国内未承認）の生物学的同等性試験として、海外で施行した健康成人 130 例を対象とした第Ⅰ相非盲検ランダム化平行群間比較試験（A2104）を、また、長期投与の安全性を確認するため, 本申請の適応症と同じく周期性発熱症候群に属する CAPS 患者を対象とした 5 つの臨床試験（D2308 試験, D2201 試験, D2304 試験, A2102 試験, D2306 試験）を日本国内申請時に記載した。 海外においては、本剤の TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する臨床開発は 2010 年 10 月より開始され、米国では 2016 年 9 月に承認、欧州では 2017 年に承認された。日本国内は 2014 年 7 月より開始され国際共同治験に基づき 2016 年、HIDS/MKD に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一部変更が承認された。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●A2104（海外、健常人、n=130） 第Ⅲ相試験 ●N2301（国際、RCT、n=181）（4 つのパート構成） パート 1.（国際、単群） パート 2.（国際、RCT、withdrawal） パート 3.（国際、RCT） パート 4.（国際、単群／パート 2 の日本人及び乳児を含む、2203 国際試験に参加した被験者を対象） PoC 試験（参考資料） ●D2203（海外、n=20） ●D2402（海外、n=9） ●D2204（海外、n=15） ●DTR01（海外、n=10） その他の臨床試験（参考資料） ●A2102（海外、FCAS/MWS/NOMID*2、n=34） ●D2306（海外、FCAS/MWS/NOMID、n=166） ●D2201（海外、NOMID、n=6）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

*1 TRAPS（TNF 受容体関連周期性症候群）/ HIDS/MKD（高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症）/ FMF（家族性地中海熱）
*2 FCAS（家族性寒冷自己炎症症候群）/MWS（マックル・ウェルズ症候群）/NOMID（新生児期発症多臓器系炎症性疾患）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=412913（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA イラリス 審査報告書
6) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 医薬品インタビューフォーム
7) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 添付文書
8) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 申請資料概要

9) MSD マニュアルプロフェッショナル版 HP https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E5%91%A8%E6%9C%9F%E7%86%B1%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4/%E9%AB%98igd%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4 （2019 年 12 月 5 日閲覧）
10) 難病情報センター http://www.nanbyou.or.jp/entry/4751 （2019 年 12 月 5 日閲覧）
11) FDA, Drug Approval Package, Ilaris https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125319s000TOC.cfm （2019 年 12 月 12 日閲覧）
12) EMA, Ilaris, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris （2019 年 12 月 12 日閲覧）
13) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 26 年 4 月 30 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000061822.html （2020 年 1 月 30 日閲覧）
14) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4750 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
15) Ozen S, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Apr;69(4):578-586. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome.
16) Judith Sánchez-Manubens, Estibaliz Iglesias & Jordi Anton (2019): Canakinumab for the treatment of hyperimmunoglobulin D syndrome, Expert Review of Clinical Immunology, DOI: 10.1080/1744666X.2019.1571410
17) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/hyper-igd-syndrome/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
18) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 自己炎症性疾患サイト http://aid.kazusa.or.jp/2013/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
19) ClinicalTrials.gov NCT01242813 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242813
20) ClinicalTrials.gov NCT01303380 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01303380
21) ClinicalTrials.gov NCT01148797 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01148797
22) ClinicalTrials.gov NCT01088880 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088880
23) ClinicalTrials.gov NCT00487708 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00487708
24) ClinicalTrials.gov NCT00685373 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685373
25) ClinicalTrials.gov NCT00770601 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601
26) van der Hilst JC, et al. Medicine, 01 Nov 2008, 87(6):301-310. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome.

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	L	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○				○	○	○	○	○			○	○
6				○	○	○	○			○	○	○	○	○			○	○
7				○	○	○								○				
8																	○	○
9										○	○	○	○					
10										○	○	○	○					
11	○			○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
12	○			○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
13									○									
14															○			
15															○			
16									○									
17									○						○			
18															○			
19																	○	○
20																	○	○
21																	○	○
22																	○	○
23																	○	○
24																	○	○
25																	○	○
26															○			

表 5-38　審査報告書調査個票 (26 薬)第 335 号

指定番号	(26 薬)第 335 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	canakinumab	canakinumab
c) 指定された適応症	TNF 受容体関連周期性症候群	TNF-receptor associated periodic syndrome (TRAPS)	Tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome
d) 製造販売承認	2016 年	2016 年	2017 年
e) 製造販売承認された成分名	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	canakinumab	canakinumab
f) 製造販売承認された適応症	TNF 受容体関連周期性症候群	Tumor Necrosis Factor (TNF) receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)in adult and pediatric patients.	Tumour necrosis factor (TNF) receptor associated periodic syndrome (TRAPS).
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	―	―
h) 薬価	【イラリス皮下注用 150mg】 1,507,676 円 【イラリス皮下注射液 150mg】 1,507,676 円	（AWP Unit Price） 【ILARIS Strength：150 mg/mL, Package Size：1mL】 19651.33 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	52 人程度	世界で数百症例	150～230 名
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 TRAPS は，I 型 TNF 受容体をコードする遺伝子である TNFRSF1A の異常によって発症する、周期性発熱症候群に分類される常染色体優性の自己炎症疾患である。TNFRSF1A の遺伝子変異が TNF レセプター1 分子の構造変化あるいはオリゴマー形成不全をもたらし、小胞体ストレスの誘導により炎症性サイトカインを産生しやすい細胞内環境の形成に寄与、LPS などのセカンドヒットにより過剰な炎症をきたす。また、常染色体優性遺伝形式をとるものの、疾患の浸透率は 70～80%であり、家計内に同一変異を持ちながらも無症状なケースがあり、重症度のばらつきが認められる。（*米国 SUMMARY では、北欧系が多いことが記載されている。） 発症時期 乳児期（2 歳）から成人まで幅広いが，20 歳未満で発症する例が多い（*米国 SUMMARY では、半数以上は 10 歳未満で発症するが生後 2 週～53 歳と発症に年齢幅があることが記載されている）		
k) 原因遺伝子の同定の有無	TNF 受容体1型（TNFRSF1A）（染色体 12p13）		
l) 診断法、予防法	診断法 38 度を超える発熱が 3 日間から数週間持続する発作を平均 5～6 週間の間隔で繰り返す比較的長い発作を認める。多くの患者で関節痛、移転性局所筋肉痛及び皮疹（単一または複数の紅斑パッチ）、眼症状（眼窩周囲浮腫、結膜炎）、腹痛等の随伴症状を特徴とし、時に重症化するとアミロイドーシスを合併する。これらの臨床症状に加え、家族歴，及び発症年齢（20 歳未満）から TRAPS の疑い例を特定した後、遺伝子検査にて確定診断を行う。非特異的な所見には，発作中の血液検査（好中球増多，急性期反応物質高値，および多クローン性免疫グロブリン血症など）がある。	診断法 発熱が 1 週間以上続き、6 週間隔で繰り返す。皮膚発疹、限局性筋肉痛および関節痛、腹痛、眼窩周囲浮腫、有痛性結膜炎などの目の症状を特徴とし、その他の症状としては、頭痛、下痢または便秘、悪心、重症化すると、アミロイドーシスを合併する。	診断法 発症年齢の中央値 3 歳である。 TRAPS は、他の周期性発熱症候群（FMF または HIDS）よりも発熱発作が長く続く傾向が特徴となる。 腹痛、重度の筋肉痛、胴または四肢に痛みを伴う紅斑等の臨床症状を認める。 また、アミロイドーシスが発症することがある。急性期反応物の血清高値（CRP や血清アミロイド A（SAA）、フィブリノーゲンなど）、赤血球沈降速度（ESR）の上昇、および白血球増加を認める。
m) 従来の治療法	発作早期にプレドニゾロンを投与後、症状を見て徐々に減量していく。または発熱・疼痛緩和に NSAIDs、難治性症例に抗 TNF 製剤を投与する他 Anakinra 等の投与があるが、根本的治療は確立されていない。	非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、グルコルチコイドにより、重度の症状を緩和させることは可能だが、根本的治療は確立されていない	NSAID またはコルチコステロイドにより一部の患者の熱性発作に関連する症状を軽減することは可能。またアナキンラ（ヒト IL-1 受容体拮抗薬）とエタナセプト（TNF-α 阻害薬）は周期性発熱症候群に効果的との示唆はあるが、適応承認されていない。根本的治療は確立されていない
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体として、ヒト IL-1β に結合し、IL-1β の受容体結合を阻害することでその活性を中和し、抗炎症作用を示す。		
	通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2mg/kg を、体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg を、4 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40kg 以下の患者では 4mg/kg、体重 40kg を超える患者では 300mg とする。	体重 40 kg 以下の患者に対する推奨用量は 2 mg/kg を 4 週毎に投与する。臨床的に十分な効果が見られない場合には，4 mg/kg 4 週間隔投与に増量できる。 体重 40 kg を超える患者に対する推奨用量は 150 mg を 4 週毎に投与する。臨床的に十分な効果が見られない場合には，300 mg 4 週間隔投与に増量できる。	体重が 40kg を超える患者の場合 1 回 150mg、40kg 以下の患者の場合、1 回 2mg/kg を 4 週間ごとに皮下注射で投与する。治療開始 7 日以後に効果が不十分な場合、40kg を超える患者：1 回 150mg、40kg 以下の患者：1 回 2mg/kg の投与が可能である。また、次回投与時には 40kg 超える患者の場合 1 回 300mg、40kg 以下の患者の場合、1 回 4mg/kg に増量し、4 週間ごとに投与する。医師が適切と判断した場合は、トレーニング後、患者自身もしくは介護士による投与が可能である。
o) 専門病院、専門医師	西小森隆太 久留米大学医学部　准教授 （「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」研究班　研究代表者） 八角高裕 京都大学大学院医学研究科発達小児科学准教授 （自己炎症性疾患サイト運営）	Ivona Aksentijevich, MD National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health（NORD Rare Disease Database の筆者） Zeft A Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. （参考資料 15.の共著者）	Lachmann HJ University College London, London, UK. （参考資料 15.の共著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	自己炎症疾患友の会 http://autoinflammatory-family.org/index.html	Autoinflammatory Alliance http://autoinflammatory.org/index.php	International Society for Systemic Auto-Inflammatory Diseases https://issaid.umai-montpellier.fr/index.php
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	2014 年 6 月、第Ⅲ相国際共同試験	日本の審査報告書等の内容以外に追加情	日本の審査報告書等の内容以外に追加情

		（CACZ885 N2301）が日本、イタリア、スペイン、トルコ等の 16 カ国で施行された。日本人を含む、TRAPS*1 46 名，HIDS/MKD*1 72 名，FMF*1 63 名のランダム化した合計 181 人の被験者患者を対象とし、12 週間のスクリーニング期（パート 1）、16 週間のプラセボとの比較でイラリスの有効性を確認する二重盲検期（パート 2）、24 週間の再ランダム化投与中断・投与頻度低減期（パート 3）、72 週間の非盲検期（パート 4）で安全性を検証した。申請時点で試験実施中だったため、パート 2 のデータを提出した。投与開始後 15 日までに再燃の寛解が得られ，投与後 16 週までに再燃しなかった被験者の割合を主要評価項目として，プラセボ群に対するカナキヌマブ 150 mg 4 週間隔投与群の優越性が確認された。 その他参考資料として，上記以外に海外で実施された crFMF，TRAPS，MKD/HIDS に対する有効性と安全性を探索する Proof of concept 試験として 4 つの、オープンラベル第Ⅱ相試験『D2203 試験（TRAPS 患者 9 名を対象），D2204 試験，DTR01 試験（crFMF患者を対象）D2402 試験（HIDS/MKD 患者を対象）』を，2010 年 9 月、凍結乾燥製剤（国内既承認製剤）及びプレフィルドシリンジ製剤（国内未承認）の生物学的同等性試験として、海外で施行した健康成人 130 例を対象とした第Ⅰ相非盲検ランダム化平行群間比較試験（A2104）を、また、長期投与の安全性を確認するため，本申請の適応症と同じく周期性発熱症候群に属する CAPS 患者を対象とした 5 つの臨床試験（D2308 試験，D2201 試験，D2304 試験，A2102 試験，D2306 試験）を日本国内申請時に記載した。 海外においては、本剤の TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する臨床開発は 2010 年 10 月より開始され、米国では 2016 年 9 月に承認、欧州では 2017 年に承認された。日本国内は 2014 年 7 月より開始され国際共同治験に基づき 2016 年、HIDS/MKD に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一部変更が承認された。	報なし	報なし
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●A2104（海外、健常人、n=130） 第Ⅲ相試験 ●N2301（国際、RCT、n=181）（4 つのパート構成） パート 1.（国際、単群） パート 2.（国際、RCT、withdrawal） パート 3.（国際、RCT） パート 4.（国際、単群／パート 2 の日本人及び乳児を含む、2203 国際試験に参加した被験者を対象） PoC 試験（参考資料） ●D2203（海外、n=20） ●D2402（海外、n=9） ●D2204（海外、n=15） ●DTR01（海外、n=10） その他の臨床試験（参考資料） ●A2102（海外、FCAS/MWS/NOMID*2、n=34） ●D2306（海外、FCAS/MWS/NOMID、n=166） ●D2201（海外、NOMID、n=6）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

*1 TRAPS（TNF 受容体関連周期性症候群）/ HIDS/MKD（高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症）/ FMF（家族性地中海熱）
*2 FCAS（家族性寒冷自己炎症症候群）/MWS（マックル・ウェルズ症候群）/NOMID（新生児期発症多臓器系炎症性疾患）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA，https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=376912（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA イラリス 審査報告書
6) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 医薬品インタビューフォーム
7) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 添付文書
8) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 申請資料概要

9) MSD マニュアルプロフェッショナル版 HP https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/19-%E5%B0%8F%E5%85%90%E7%A7%91/%E9%81%BA%E4%BC%9D%E6%80%A7%E5%91%A8%E6%9C%9F%E7%86%B1%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4/tnf%E5%8F%97%E5%AE%B9%E4%BD%93%E9%96%A2%E9%80%A3%E5%91%A8%E6%9C%9F%E6%80%A7%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4%EF%BC%88traps%EF%BC%89
（2019 年 12 月 9 日閲覧）
10) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4033 （2019 年 12 月 9 日閲覧）
11) FDA, Drug Approval Package, Ilaris https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125319s000TOC.cfm （2019 年 12 月 13 日閲覧）
12) EMA, Ilaris, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris （2019 年 12 月 13 日閲覧）
13) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 26 年 4 月 30 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000061822.html （2020 年 1 月 30 日閲覧）
14) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4034 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
15) Ozen S, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Apr;69(4):578-586. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome.
16) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/tumor-necrosis-factor-receptor-associated-periodic-syndrome/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
17) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 自己炎症性疾患サイト http://aid.kazusa.or.jp/2013/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
18) ClinicalTrials.gov NCT01242813 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242813
19) ClinicalTrials.gov NCT01303380 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01303380
20) ClinicalTrials.gov NCT01148797 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01148797
21) ClinicalTrials.gov NCT01088880 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088880
22) ClinicalTrials.gov NCT00487708 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00487708
23) ClinicalTrials.gov NCT00685373 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685373
24) ClinicalTrials.gov NCT00770601 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○				○	○	○	○	○			○	○
6				○	○	○	○			○	○	○	○	○			○	○
7				○	○	○								○				
8																	○	○
9										○	○	○	○					
10										○	○	○	○					
11	○			○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
12	○			○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
13									○									
14															○			
15															○			
16									○						○			
17															○			
18																	○	○
19																	○	○
20																	○	○
21																	○	○
22																	○	○
23																	○	○
24																	○	○

表 5-39　審査報告書調査個票 (26 薬)第 336 号

指定番号	(26 薬)第 336 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	canakinumab	canakinumab
c) 指定された適応症	家族性地中海熱	familial mediterranean fever	Familial Mediterranean fever
d) 製造販売承認	2016 年	2016 年	2017 年
e) 製造販売承認された成分名	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	canakinumab	canakinumab
f) 製造販売承認された適応症	既存治療で効果不十分な家族性地中海熱	Familial Mediterranean Fever (FMF) in adult and pediatric patients.	Familial Mediterranean Fever (FMF). Ilaris should be given in combination with colchicine, if appropriate.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【イラリス皮下注用 150mg】 1,507,676 円 【イラリス皮下注射液 150mg】 1,507,676 円	（AWP Unit Price） 【ILARIS Strength：150 mg/mL, Package Size：1mL】 19651.33 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	292 人程度	不明（ユダヤ系で多い）	100,000 人程度 アルメニア、トルコ、アラビア、北アフリカのユダヤ系の個人を含む特定の地中海地域での有病率は 200～1,000 人に 1 人程度。
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 家族性地中海熱（FMF）典型例の多くは、ラマソーム構成分子である pyrin をコードする MEFV 遺伝子のエクソン 10 に変異により発症する、周期性発熱症候群に分類される自己炎症性疾患である。FMF は「地中海熱」の名の通り、地中海東部の沿岸諸国の人々（ユダヤに多い。運動、心理的ストレス、感染、手術、外傷などが発作の引き金になることがある。症例の最高 50%に家族歴が認められる。 また、FMF には、crFMF 非典型例（不完全型）があり。MEFV 遺伝子のエクソン 10 の変異は少なく、エクソン 1（E84K）、2(E148Q)、3(P369S-R408Q)、5(S503C)の変異による発症を認める。日本国内では、調査を行った際の FMF 症例全体の 4 割が crFMF 症例を占めることが判明している。 発症時期 地中海東部沿岸諸国の多くは 10 歳以下に発症し、90%が 20 歳以下の発症であるが、日本国内は成人発症例が多く、中年期以降の発症も認める		
k) 原因遺伝子の同定の有無	MEFV（Mediterranean fever）（染色体 16p13）の EXON10 （典型）		
l) 診断法、予防法	診断法 海外で行われている Tel-hashmer criteria に日本の臨床的特徴を踏まえた簡便な診断基準が提案されている。 /FMF 典型 38 度以上の発熱を月に 1 度、短時間（72 時間以内）の間隔で周期的に繰り返し、腹膜炎を主とする多様な漿膜炎症状（胸膜炎、髄膜炎、関節滑膜炎等）を認める他の周期性発熱と異なる特徴を持つ。その他に、背部痛、皮疹、頻度は少ないが丹毒様紅斑、心外膜炎，無菌性髄膜炎等の症状を伴う。発作時の血液検査（好中球優位の白血球増多、赤沈亢進、CRP および SSA などの著明な上昇）、コルヒチン投与による発作の消失又は軽減などを組み合わせて FMF 典型例を診断する。診断基準の一部項目にしか該当しない場合、MEFV 遺伝子解析で確定診断をする。 非典型例は微熱状態で発熱期間が数時間や、4 日以上続くなど不規則であり、また、臨床所見は漿膜炎症状発作（限局的、激しい腹痛はなく、腹膜刺激症状を伴わないなど）が典型的ではなく、上肢の関節痛、筋肉痛、皮膚発疹などの非特異的症状が見られ、コルヒチンの不耐を示す。	診断法 外国では Tel-hashmer criteria に基づいた判断をおこなっている。*1 （突発的な発熱発作が 1～3 日続き、同じ発作を 3 回以上繰り返す。腹痛、胸膜炎、関節痛または関節炎などの症状を認める。） FMF典型： 好中球誘発性漿液性炎症と腎臓内のアミロイドの緩やかな蓄積によって引き起こされる短い熱性発作を特徴とする。 これらの熱性発作は、腹部、胸部、関節、筋肉、陰嚢、および/または皮膚の痛みに関連している。	診断法 発症年齢がほぼ 20 歳以下である。 FMF は、好中球誘発性漿膜炎および腎臓内のアミロイドの漸進的蓄積によって引き起こされる短熱性発作を特徴とする。 腹部、胸部、関節、筋肉、陰嚢、および/または皮膚の痛みなどの症状を伴う。
m) 従来の治療法	発熱発作の抑制にコルヒチンの投与 但し、コルヒチンへの不耐性患者（crFMF）の治療は確立されていない	熱性発作の抑制と続発性アミロイドーシスの予防にコルヒチンの投与が効果的とされている。FMF 患者のうち 5～10%のコルヒチンへの不耐性患者（crFMF）に関する治療は確立されていない。	熱性発作の抑制と続発性アミロイドーシスの予防にコルヒチンの投与が効果的とされている。FMF 患者のうちコルヒチンへの不耐性患者（crFMF）に関する治療は確立されていない。
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体として、ヒト IL-1β に結合し、IL-1β の受容体結合を阻害することでその活性を中和し、抗炎症作用を示す。		
	通常、体重 40kg 以下の患者にはカナキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 2mg/kg を、体重 40kg を超える患者には 1 回 150mg を、4 週毎に皮下投与する。 十分な臨床的効果がみられない場合には追加投与又は適宜漸増するが、1 回最高用量は体重 40kg 以下の患者では 4mg/kg、体重 40kg を超える患者では 300mg とする。	体重 40 kg 以下の患者に対する推奨用量は 2 mg/kg を 4 週毎に投与する。臨床的に十分な効果が見られない場合には，4 mg/kg 4 週間隔投与に増量する。 体重 40 kg を超える患者に対する推奨用量は 150 mg を 4 週毎に投与する。臨床的に十分な効果が見られない場合には，300 mg 4 週間隔投与に増量できる。	体重が 40kg を超える患者の場合 1 回 150mg、40kg 以下の患者の場合、1 回 2mg/kg を 4 週間ごとに皮下注射で投与する。治療開始 7 日以後に効果が不十分な場合、40kg を超える患者：1 回 150mg、40kg 以下の患者：1 回 2mg/kg の投与が可能である。また、次回投与時には 40kg を超える患者の場合 1 回 300mg、40kg 以下の患者の場合、1 回 4mg/kg に増量し、4 週間ごとに投与する。医師が適切と判断した場合は、トレーニング後、患者自身もしくは介護士による投与が可能である。
o) 専門病院、専門医師	西小森隆太 久留米大学医学部　准教授 （「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」研究班　研究代表	Zeft A Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. （参考資料 15.の共著者）	Lachmann HJ University College London, London, UK. （参考資料 15.の共著者） Isabelle Touitou, MD, PhD

		者） 八角高裕 京都大学大学院医学研究科発達小児科学准教授 （自己炎症性疾患サイト運営）		Laboratoire des maladies rares et auto-inflammatoires, Hopital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France （NORD Rare Disease Database の筆者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	自己炎症疾患友の会 http://autoinflammatory-family.org/index.html	Autoinflammatory Alliance http://autoinflammatory.org/index.php	International Society for Systemic Auto-Inflammatory Diseases https://issaid.umai-montpellier.fr/index.php
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	2014 年 6 月、第Ⅲ相国際共同試験（CACZ885 N2301）が日本、イタリア、スペイン、トルコ等の 16 カ国で施行された。日本人を含む、TRAPS*1 46 名, HIDS/MKD*1 72 名, FMF*1 63 名のランダム化した合計 181 人の被験者患者を対象とし、12 週間のスクリーニング期（パート 1）、16 週間のプラセボとの比較でイラリスの有効性を確認する二重盲検期（パート 2）、24 週間の再ランダム化投与中断・投与頻度低減期（パート 3）、72 週間の非盲検期（パート 4）で安全性を検証した。申請時点で試験実施中だったため、パート 2 のデータを提出した。投与開始後 15 日までに再燃の寛解が得られ, 投与後 16 週までに再燃しなかった被験者の割合を主要評価項目として, プラセボ群に対するカナキヌマブ 150 mg 4 週間隔投与群の優越性が確認された。 その他参考資料として, 上記以外に海外で実施された crFMF, TRAPS, MKD/HIDS に対する有効性と安全性を探索する Proof of concept 試験として 4 つの、オープンラベル第Ⅱ相試験『D2203 試験（TRAPS 患者 9 名を対象）, D2204 試験, DTR01 試験（crFMF患者を対象）D2402 試験（HIDS/MKD 患者を対象）』を, 2010 年 9 月、凍結乾燥製剤（国内既承認製剤）及びプレフィルドシリンジ製剤（国内未承認）の生物学的同等性試験として、海外で施行した健康成人 130 例を対象とした第Ⅰ相非盲検ランダム化平行群間比較試験（A2104）を、また、長期投与の安全性を確認するため, 本申請の適応症と同じく周期性発熱症候群に属する CAPS 患者を対象とした 5 つの臨床試験（D2308 試験, D2201 試験, D2304 試験, A2102 試験, D2306 試験）を日本国内申請時に記載した。 海外においては、本剤の TRAPS、HIDS/MKD 及び FMF に対する臨床開発は 2010 年 10 月より開始され、米国では 2016 年 9 月に承認、欧州では 2017 年に承認された。日本国内は 2014 年 7 月より開始され国際共同治験に基づき 2016 年、HIDS/MKD に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一部変更が承認された。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●A2104（海外、健常人、n=130） 第Ⅲ相試験 ●N2301（国際、RCT、n=181）（4 つのパート構成） パート 1.（国際、単群） パート 2.（国際、RCT、withdrawal） パート 3.（国際、RCT） パート 4.（国際、単群／パート 2 の日本人及び乳児を含む、2203 国際試験に参加した被験者を対象） PoC 試験（参考資料） ●D2203（海外、n=20） ●D2402（海外、n=9） ●D2204（海外、n=15） ●DTR01（海外、n=10） その他の臨床試験（参考資料） ●A2102（海外、FCAS/MWS/NOMID*2、n=34） ●D2306（海外、FCAS/MWS/NOMID、n=166） ●D2201（海外、NOMID、n=6）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

*1 TRAPS（TNF 受容体関連周期性症候群）/ HIDS/MKD（高 IgD 症候群/メバロン酸キナーゼ欠損症）/ FMF（家族性地中海熱）
*2 FCAS（家族性寒冷自己炎症症候群）/MWS（マックル・ウェルズ症候群）/NOMID（新生児期発症多臓器系炎症性疾患）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=412813（2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA イラリス 審査報告書
6) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 医薬品インタビューフォーム
7) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 添付文書
8) ノバルティスファーマ株式会社 イラリス 申請資料概要
9) 右田清志 他, Clin Rheumatol Rel Res. 31 : 68-74, 2019 家族性地中海熱の基礎と臨床 https://www.jstage.jst.go.jp/article/cra/31/1/31_68/_pdf
10) 難病情報センターhttps://www.nanbyou.or.jp/entry/4447 （2019 年 12 月 9 日閲覧）
11) FDA, Drug Approval Package, Ilaris https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125319s000TOC.cfm （2019 年 12 月 13 日閲覧）
12) EMA, Ilaris, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris （2019 年 12 月 13 日閲覧）
13) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 26 年 4 月 30 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000061822.html （2020 年 1 月 30 日閲覧）
14) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4448 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
15) Ozen S, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Apr;69(4):578-586. International Retrospective Chart Review of Treatment Patterns in Severe Familial Mediterranean Fever, Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, and Mevalonate Kinase Deficiency/Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome.
16) NORD Rare Disease Database https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-mediterranean-fever/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
17) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 自己炎症性疾患サイト http://aid.kazusa.or.jp/2013/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
18) ClinicalTrials.gov NCT01242813 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242813
19) ClinicalTrials.gov NCT01303380 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01303380
20) ClinicalTrials.gov NCT01148797 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01148797
21) ClinicalTrials.gov NCT01088880 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088880
22) ClinicalTrials.gov NCT00487708 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00487708
23) ClinicalTrials.gov NCT00685373 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00685373
24) ClinicalTrials.gov NCT00770601 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601
25) 徳永忠浩 他，日内会誌 105：2237～2244，2016. HLA-B*39 と HLA-B*40 が発症促進因子と考えられた家族性地中海熱非典型の 1 例 https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/105/11/105_2237/_pdf （2020 年 1 月 31 日閲覧）
26) NIH Genetics Home Reference https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-mediterranean-fever （2020 年 1 月 31 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○				○	○	○	○	○			○	○
6				○	○	○	○			○	○	○	○	○			○	○
7				○	○	○								○				
8																	○	○
9										○	○	○	○					
10										○	○	○	○					
11	○			○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
12	○			○	○	○			○	○	○	○	○	○			○	○
13									○									
14															○			
15															○			
16									○						○			
17															○			
18																	○	○
19																	○	○
20																	○	○
21																	○	○
22																	○	○
23																	○	○
24																	○	○
25										○	○	○	○					
26									○									

表 5-40　審査報告書調査個票 (26 薬)第 337 号

指定番号	(26 薬)第 337 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	無	無
b) 指定された医薬品名	MC710(乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子)	—	—
c) 指定された適応症	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制	—	—
d) 製造販売承認	2014 年	無	無
e) 製造販売承認された成分名	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子	—	—
f) 製造販売承認された適応症	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制	—	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【バイクロット配合注　第 7a 因子 1.5mg 第 X 因子 15mg 溶解液付】 268,272 円	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	255 人程度	血友病 A は、出生男児の約 1/5,000 に、血友病 B は、出生男児の約 1/25,000 に発症する。そのうちの 30-35%の患者がインヒビターを保有することになる。	血友病 A の有病率は、1-9 /100,000 程度、血友病 B の有病率は、1-9 /1,000,000 程度。 血友病 A 患者全体でのインヒビター保有患者の割合は 5-7%で、血友病 B に比べ血友病 A の方がよりインヒビター発生の頻度が高いと言われている。
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 血友病は、血液凝固第 VIII 因子又は血液凝固第 IX 因子の欠乏又は機能低下によって引き起こされる。しかし、一部の患者は、止血のために投与された血液凝固因子に対する中和抗体（インヒビター）が出現し、血液凝固製剤の止血効果が著しく低下する。 発症時期 先天性血友病は、先天性凝固障害症であり、出血症状が幼少時から反復する。なお、インヒビターの出現は、重症患者に多い。 後天性血友病は、高齢者に多い。 死亡時期・原因 重篤な出欠症状を呈する場合がある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	先天性血友病の場合は、性染色体である X 染色体上にある、血液凝固因子の第 VIII（IX）因子をコードする遺伝子に変異が入ることによって引き起こされる。 後天性血友病は自己免疫疾患であり、原因遺伝子は不明。		
l) 診断法、予防法	インヒビターの反応性を、第 VIII（IX）因子製剤輸注に対する既往免疫反応によって検査する。5BU/mL を境として分類し、5BU/mL 以上をハイレスポンダー、5BU/mL 以下をローレスポンダーとする。		
m) 従来の治療法	インヒビターを有する血友病患者の出血に対する止血治療は、①血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する高用量の第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子製剤を投与する中和療法、②インヒビターにより失活する第Ⅷ因子や第Ⅸ因子を迂回する血液凝固反応による止血を目的とするバイパス療法がある。 現在、バイパス療法には、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体製剤及び遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤が承認されている。	インヒビター保有患者には、FDA に承認されている治療法として、活性型プロトロンビン複合体製剤（activated prothrombin complex concentrates；aPCC）によるバイパス治療が行われている。また、FDA 承認外の治療であるが、遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子（recombinant activated factor VII；rFVIIa）製剤による治療も行われている。	FVIII 製剤に効果が認められなくなったインヒビター保有患者は以下のバイパス治療が利用可能である。 ・遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子（recombinant activated factor VII；rFVIIa）製剤による治療 ・活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）による治療
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	出血部位の組織因子と本剤の第Ⅶ因子が複合体を形成し、第Ⅹ因子を活性化させる。また、第Ⅹ因子が補充されることで、第Ⅶ因子の器質である第Ⅹ因子の濃度が増え、第Ⅹ因子の活性化が進行しやすくなる。		
	本剤1バイアルを添付の日本薬局方注射用水 2.5mL で溶解する。活性化人血液凝固第 VII 因子として、体重1kg 当たり症状に応じて1回 60～120μg を 2～6 分かけて緩徐に静脈内に注射する。追加投与は、8時間以上の間隔をあけて行い、初回投与の用量と合わせて、体重1kg 当たり 180μg を超えないこととする。	—	—
o) 専門病院、専門医師	酒井道生 産業医科大学小児科 瀧正志 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科 （以上、日本血栓止血学会 インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会　委員長および副委員長）	Hemophilia Treatment Centers 全米約 141 施設 （National Hemophilia Foundation より） Dr. Nigel S. Key Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, U.S.A. （GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition ワーキンググループメンバー）	Dr. Steve Kitchen, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK Dr. Christopher A. Ludlam Comprehensive Care Haemophilia and, Thrombosis Centre, Royal Infirmary, Edinburgh, U.K. Dr. Andrew K. Brewer Department of Oral Surgery, The Royal Infirmary, Glasgow, Scotland （以上、GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition ワーキンググループメンバー）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク https://hemophilia-japan.org/	World Federation of Hemophilia (WFH) https://www.wfh.org/ Hemophilia Federation of America, Inc. (HFA) https://www.hemophiliafed.org/ National Hemophilia Foundation https://www.hemophilia.org/	The Haemophilia Society https://haemophilia.org.uk/ Association Française des Hémophiles https://afh.asso.fr/avec-lafh/qui-sommes-nous/presentation/presentation/ Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本剤は、非出血時のインヒビター患者を対	—	—

		象とした第Ⅰ相試験（2007 年 4 月～2008 年 9 月）を行い、次に関節内出血時のインヒビター患者を対象とした第Ⅱ相試験（2009 年 8 月～2011 年 4 月）を行った。更に、種々の出血時のインヒビター患者を対象とした第Ⅲ相試験（2012 年 1 月～2013 年 5 月）を行い、有効性及び安全性を確認した。なお、本剤は、2009 年 2 月に希少疾病用医薬品の指定を受けたが、先天性血友病インヒビターに限定された指定であったため 2014 年 3 月に取り下げ、2014 年 5 月に後天性も含む内容で再指定を受けた。2013 年 10 月に製造販売承認申請を行い、2014 年 7 月に製造販売承認を受けた。 なお、インヒビターを保有する血友病患者数が限られていることから、既承認バイパス製剤を対照薬として設定した比較試験の実施は困難であること、インヒビター保有患者の出血の重篤性からプラセボを対照薬としてせっていすることは倫理的に問題があることから、第Ⅲ相臨床試験は非対照試験とされた。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相臨床試験 ●MC710-01（国内 n=11） 第Ⅱ相臨床試験 ●MC710-02（国内、n=6） 第Ⅲ相臨床試験 ●MC710-03（国内、n=14）	―	―

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA バイクロット配合注 審査報告書
6) KM バイオロジクス株式会社, バイクロット配合注 医薬品インタビューフォーム
7) KM バイオロジクス株式会社, 血友病インヒビターについて https://www.kmbiologics.com/patients/haemophilia/inhibitor.html （2020 年 1 月 22 日閲覧）
8) 日本血栓止血学会, 後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版 http://www.jsth.org/guideline/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
9) 日本血栓止血学会, インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン http://www.jsth.org/guideline/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
10) World Federation of Hemophilia (WFH), GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition
11) NORD, Rare Disease Information, https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-a/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
12) NORD, Rare Disease Information, https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
13) Orphanet, Search for a patient organisation https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup.php?lng=EN （2020 年 1 月 22 日閲覧）
14) PMDA ヘムライブラ皮下注 審査報告書
15) FDA https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761083Orig1s000TOC.cfm （2020 年 1 月 6 日閲覧）
16) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra （2020 年 1 月 6 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5					○	○	○			○	○		○	○			○	○
6				○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
7										○	○	○	○					
8										○	○	○	○					
9										○	○	○	○					
10									○	○	○	○	○					
11									○	○	○	○						
12									○	○	○	○						
13																○		
14									○	○	○	○						
15									○	○	○	○						
16									○	○	○	○						

表 5-41　審査報告書調査個票 (26 薬)第 344 号

指定番号	(26 薬)第 344 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	ISIS 420915	Inotersen	phosphorothioate oligonucleotide targeted to transthyretin
c) 指定された適応症	トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー	transthyretin amyloidosis (ATTR amyloidosis)	ATTR amyloidosis.
d) 製造販売承認	無	2018 年	2018 年
e) 製造販売承認された成分名	—	inotersen	inotersen
f) 製造販売承認された適応症	—	polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults	stage 1 or Stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR).
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	—	（AWP Unit Price） 【TEGSEDI Strength：284 mg/1.5 ml, Package Size：1.5 ml 4s】 6920ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	111～135 人程度	全世界で約 5,000～10,000 人	1 万人に 3 人未満
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	トランスサイレチン（TTR）遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患。また、女性より男性患者の方が多く 70 歳代に診断されることが多い。 TTR の遺伝子変異は、その 4 量体を不安定にさせ、タンパク質のミスフォールドを引き起こし、アミロイドが形成される。これが各臓器に浸潤することで様々な症状を引き起こし、心不全や感染症などで死に至る。 生存年数の中央値は 4,7 年であり、真菌症を引き起こした場合は更に短くなる。	TTR 遺伝子の突然変異によって引き起こされる。野生型 TTR タンパク質、四量体状態で存在するが、この遺伝子変異によりミスフォールディングを引き起こし、心臓、腎臓などにアミロイドを沈着させて症状を引き起こす。 通常 20～70 歳の間に発症し、発症後 5～12 年以内に死亡する。死亡原因のほとんどは心臓機能障害、感染、悪液質である。	TTR を産生する遺伝子が原因となる。これにより、本来の機能を失った通常とは異なる形態の TTR が形成することとなる。これがアミロイドとなり、臓器などに蓄積し、体に障害を与え、生命を脅かすこととなる。
k) 原因遺伝子の同定の有無	TTR 遺伝子		
l) 診断法、予防法	以下のような診断基準が設けられている。 ① 臨床症状 1. 感覚障害 2. 運動障害 3. 自律神経系の障害 4. 心障害 ② 発病は緩徐で経過は漸次進行性 ③ 遺伝様式 ・ 常染色体優性 ④ 組織所見 ・ 末梢神経、胃・直腸などの生検であアミロイド沈着 ⑤ 血清診断 ⑥ 遺伝子診断 （④～⑥は確定診断に用いられる。） 診断の基準として①の 1~4 のうち 2 つ以上とアミロイド前駆タンパク質の遺伝子異常を認める場合、確定となる。また、家系内に疾病者がいて、①の 1~4 のうち 1 つ以上を認める場合、疑いをもつ。	疑いがある患者（駆出率が保存された心不全患者）に対して以下を行い、診断を確定させる。 ●身体検査 ●血液検査 ●尿検査 ●組織診断 ●ドップラー心エコー検査 ●心臓の MRI ●放射性核種イメージング ●心臓バイオマーカー ●生検組織診断 ●質量分析（推奨）または電子顕微鏡による免疫組織化学/免疫全染色	以下に基づいて診断を行う。 ●遺伝子診断 ●生検組織診断
m) 従来の治療法	治療法はなく、以下のような対症療法を用いる。 ●同所性肝移植（OLT） （TTR は肝臓で生成されるため） ●TTR4 量体安定剤 （不安定な TTR4 を安定させる） ●疼痛、悪心、嘔吐、下痢などの症状に対する緩和療法／対症療法	治療法はなく、以下のような対症療法を用いる。 ●同所性肝移植（OLT） ●ジフルニサルの適応外使用 （TTR のアミロイドの変換を阻止） ●各症状に対する薬物療法	治療法はなく、以下のような対症療法を用いる。 ●同所性肝移植（OLT） ●TTR4 量体安定剤 ●疼痛、悪心、嘔吐、下痢などの症状に対する緩和療法／対症療法
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	アンチセンス核酸として、TTR の mRNA と結合し、mRNA を分解し、肝臓から血中への TTR 分泌を低下させる。		
	—	毎週 1 回 284mg 投与（左記が推奨用量であるが、血小板量により用量は異なる。）	
o) 専門病院、専門医師	内木　宏延 福井大学学術研究院医学系部門医学領域病因病態医学講座分子病理学分野　教授 （アミロイドーシスに関する調査研究班　研究代表者）	Morie A. Gertz, M.D. Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. （参考資料 10）の著者）	National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	道しるべの会（FAP 患者家族の会） http://site.wepage.com/mitisirube/page1	Amyloidosis Support Groups Inc https://www.amyloidosissupport.org/about.html	UK ATTR Amyloidosis Patients' Association https://ttramyloidosis.uk/ Association Française contre l'Amylose http://www.amylose.asso.fr/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	日本での第Ⅲ相試験が計画されていたが、海外治験において、血小板減少による出血死が発生し、治験が中止となった。	第Ⅰ～Ⅲ相試験（ISIS420915-CS 1～3, CS1～3）が実施され、主に CS2 から有効性が示される結果となった。なお、ここに記す CS1 は追加で実施された試験である CS2 は、TTR アミロイドーシス関連多発神経障害における多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検試験である。有効性を評価するために実施された。治験薬（Inotersen）の投与は、1.5mL を用量 300mg（inotersen 284 mg、塩化物として 300mg）で単回皮下投与であり、1 週目は週に 3 回、それ以降の 2～65 週目は週に 1 回投与した。治験薬を投与された治験患者数は計 172 人であり、欧州 60 人（10 施設）、北米 82 人（9 施設）、南米 30 人（5 施設）から集められた。 CS3 は CS2 の継続で実施されたオープンラベル試験である。長期投与の安全性、忍容性を評		

			価するために行われた。週に 1 回、用量 300mg で投与された。治験患者数は計 114 人であり、全て米国患者である（9 施設から収集）。 CS1 は健常者に対する 1 施設での二重盲検プラセボ対照用量漸増試験である。単回もしくは複数回投与し、前者は試験初日に投与した後、30 日間まで評価期間を設け、後者では試験初日および 22 日目投与を行い、同様に 30 日間の評価期間を設けた。単回投与における投与量は 50mg, 100mg, 200mg, 400mg であり、複数回投与における合計投与量は 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg である。治験者数は 22 人であった。
	r) 審査報告書記載の治験	なし	第Ⅱ/Ⅲ相試験 ●ISIS420915-CS2（NCT01737398）（海外、hATTR 患者, RCT, n=172） 第Ⅲ相試験 ●ISIS420915-CS3（NCT02175004）（海外、Ⅱ/Ⅲ相の継続試験, hATTR 患者, RCT, n=114） （追加試験）第Ⅰ相試験 ●ISIS420915-CS1（海外、単群、健常人, n=22）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals, Tegsedi https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=374512 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
3) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141250 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
4) クスリネット｜医療従事者・研究者向け医薬品個人輸入調達 Tegsedi https://www.kusuri.net/approved/tegsedi/ （2019 年 12 月 25 日閲覧）
5) FDA, Drug Approval Package: Tegsedi (inotersen) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211172Orig1s000TOC.cfm （2019 年 12 月 25 日閲覧）
6) EMA, EPAR Tegsedi https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tegsedi （2019 年 12 月 25 日閲覧）
7) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 26 年 8 月 1 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000068108.html （2019 年 12 月 25 日閲覧）
8) 一般社団法人日本神経学会（厚生労働省、難治性疾患克服対策事業 アミロイドーシスの調査研究班），家族性アミロイドポリニューロパチーの診療ガイドライン https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/neuropathy.pdf （2019 年 12 月 25 日閲覧）
9) Gertz, MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2451-2466. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis.
10) Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. Curr Opin Neurol.2016; 29: S14-S26. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.
11) ファイザー株式会社トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（ TTR-FAP ）の情報サイト https://www.ttrfap.jp/before/find_medical.html （2020 年 1 月 6 日閲覧）
12) 難病情報センター「アミロイドーシスに関する調査研究班」https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/R1_28_kenkyumeibo.pdf （2020 年 1 月 6 日閲覧）
13) 国立精神・神経医療センターNCNP 病院 脳神経内科 https://www.ncnp.go.jp/hospital/guide/sd/shinkei.html （2019 年 12 月 25 日閲覧）
14) National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre （2020 年 1 月 23 日閲覧）
15) 難病情報センター 患者団体一覧 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4192 （2020 年 1 月 9 日閲覧）
16) orphanet, Patient organization, Association Française contre l'Amylose https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?lng=EN&data_id=713&title=Association%20Fran%E7aise%20contre%20l_Amylose （2019 年 12 月 25 日閲覧）
17) ClinicalTrials.govm. NCT01737398. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01737398 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
18) ClinicalTrials.govm. NCT02175004. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175004 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
19) 関島良樹；神経治療 35:278-282, 2018、遺伝性 ATTR アミロイドーシスの病態に基づいた疾患修飾療法の開発 https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsnt/35/3/35_278/_pdf/-char/ja （2020 年 2 月 3 日閲覧）
20) EMA, EU/3/11/857 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu311857 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
21) PMDA，オンパットロ点滴静注 2mg/mL，審査報告書
22) Alnylam Japan 株式会社，オンパットロ点滴静注 2mg/mL，申請資料概要
23) GARD, DISEASES, FAMILIAL TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/656/familial-transthyretin-amyloidosis （2020 年 1 月 23 日閲覧）
24) EMA, Onpattro https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro （2020 年 1 月 23 日閲覧）
25) PHARM TECH JAPAN, Vol.35 No.02(2019) 160(392)、内田恵理子 他; 属：ステムを知れば薬がわかる http://nats.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20190823095125-1EB729EA6A74F61390B433ABB9B6EFD8B9DCE8940AC64717DCB107EBB0A4FFA8.pdf （2020 年 3 月 2 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○		○	○								○			○	○
2	○	○	○	○														
3	○	○	○	○					○								○	
4					○	○								○				
5					○	○			○			○		○			○	○
6					○	○								○			○	○
7									○									
8												○						
9												○			○			
10												○			○			
11															○			
12															○			
13															○			
14															○			
15																○		
16																○		
17																		○
18																		○
19																	○	
20										○	○		○					
21										○	○		○					
22										○	○		○					
23										○	○		○					
24										○	○		○					
25														○				

表 5-42　審査報告書調査個票 (26 薬)第 346 号

指定番号	(26 薬)第 346 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	asfotase alfa	Asfotase alfa	recombinant human tissue non-specific alkaline phosphatase - Fc - deca-aspartate fusion protein
c) 指定された適応症	低ホスファターゼ症	Treatment of hypophosphatasia	treatment of hypophosphatasia
d) 製造販売承認	2015 年	2015 年	2015 年
e) 製造販売承認された成分名	アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)	Asfotase alfa	asfotase alfa
f) 製造販売承認された適応症	低ホスファターゼ症	For the treatment of patients with perinatal/infantile-and juvenile-onset hypophosphatasia (HPP)	Long-term enzyme replacement therapy in patients with paediatric-onset hypophosphatasia to treat the bone manifestations of the disease.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ストレンジック皮下注 12mg】 134301 円 【ストレンジック皮下注 18mg】 201451 円 【ストレンジック皮下注 28mg】 313369 円 【ストレンジック皮下注 40mg】 447669 円 【ストレンジック皮下注 80mg】 895340 円	(AWP Unit Price) 【STRENSIQ strength:40 mg/ 1.00ml Package Size:0.45mL 12s】 【STRENSIQ strength:40 mg/ 1.00ml Package Size:0.45mL】 【STRENSIQ strength:28 mg/ 0.70ml Package Size:0.7 ml 12s】 【STRENSIQ strength:28 mg/ 0.70ml Package Size:0.7 ml】 【STRENSIQ strength:18 mg/ 0.45ml Package Size:0.45 ml 12s】 【STRENSIQ strength:18 mg/ 0.45ml Package Size:0.45 ml】 3432.00 ドル 【STRENSIQ strength:80 mg/ 0.8ml Package Size:0.8 ml 12s】 【STRENSIQ strength:80 mg/ 0.8ml Package Size:0.8 ml】 8580.00 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	200 人程度	出生率:約 10 万人に 1 人	1 万人中 0.01 人未満 (欧州にて 500 人未満)
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因、発症時期 低ホスファターゼ症(HPP)は組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)遺伝子の不活性化変異が原因の先天性疾患である。 この遺伝子変異により、TNSALP の活性が低下し、骨の石灰化が阻害され、骨の変形や破壊を引き起こしやくなる。また、その他にも疼痛、筋力低下、呼吸不全、痙攣発作、腎機能障害、歯の異常など複数の重要臓器の進行性障害をも引き起こす。しかし、中にはほとんど症状のない場合もあり、重症度には幅がある。分類としては以下の通りである。 ① 周産期重症型 ② 周産期良性型 ③ 乳児型 ④ 小児型 ⑤ 成人型 ⑥ 歯限局型 死亡時期・原因 主な死亡原因は未成年患者では呼吸不全であり、最も重症な未成年患者における死亡率は 50%～100%である。 青年期および成人期まで生存した患者では、再発性・非治癒性の骨折、脱力などの長期的な臨床的続発症が確認されている。	HPP は組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)遺伝子の不活性化変異が原因の先天性疾患である。この遺伝子変異により、TNSALP の活性が低下し、骨の石灰化が阻害され、骨の変形や破壊を引き起こしやすくなる。 臨床形態は主要な 6 種に分類され、骨に異常を引き起こさず乳歯が抜け落ちるという症状もあれば、死産する可能性まであり、重症度には幅がある。 先述の通り死産することもあるが、新生児も胸部の変形、肺の発達不良による呼吸不全で亡くなることもある。	HPP は組織非特異型アルカリホスファターゼ(TNSALP)遺伝子の不活性化変異が原因の先天性疾患である。この遺伝子変異により、TNSALP の活性が低下し、骨の石灰化が阻害され、骨の変形や破壊を引き起こしやすくなる。 HPP には以下の 5 つの形態がある。 ① 周産期型 ② 乳児型 ③ 小児型 ④ 成人型 ⑤ 歯限局型 ①、②は、骨や肺の発達が不完全なため、子宮内または乳児期の初期に死に至ることがある。③～⑤は致死的ではないが、症状が持続する。
k) 原因遺伝子の同定の有無	TNSALP をコードする ALPL 遺伝子		
l) 診断法、予防法	本症の診断基準として以下の主症状と種検査所見を確認する。 ●主症状 1. 骨石灰化障害 骨単純 X 線所見として骨の低石灰化、長管骨の変形、くる病様の骨幹端不整像 2. 乳歯の早期脱落(4歳未満の脱落) ●主検査所見 血清 ALP 値が低い (年齢別正常値で判定) 主症状が1つ以上該当し、血清 ALP 値低値があれば本症を疑い、遺伝子検査にて確定診断する。この確定診断には病型診断も含まれる。 ※ 参考症状、参考検査所見には以下が挙げられる。	HPP の診断には、特徴的な兆候、症状の特定、詳細な患者歴、臨床評価、X 線、生化学検査などの様々な臨床検査に基づく。 ●兆候と症状の確認 ●生化学的検査 ・ 血清の ALP 活性の低下 (年齢別正常値で判定) ・ 血清のビタミン B6 の低下 (アメリカなどの地域にて実施) ●分子遺伝学的検査 ・ ALPL 遺伝子変異の確認 ●X 線検査 ●超音波検査 最初に兆候と症状から HPP の疑いを持ち,生化学的検査を行う。ALP 活性が低下することは稀にあるため、ビタミン B6 の血清レベルの測定を裏付けとして行うこともある。遺伝子検査は遺伝子の変異を確認できるが、費用がかかるため検査を行いことも	臨床診断は、以下に挙げる組み合わせにより行われる。 ●臨床症状 ●臨床検査 ・ ALP の低血清活性 ●X 線所見

		●参考症状 ・ ビタミン B6 依存性けいれん ・ 四肢短縮、変形 ●参考検査所見 ・ 尿中ホスフォエタノールアミンの上昇（尿中アミノ酸分析の項目） ・ 血清ピロリン酸値の上昇 ・ 乳児における高カルシウム血症	ある。 X 線検査の骨内診断により、重症型の HPP（特に周産期および乳児）が明らかになることもある。 出生前診断には超音波検査が用いられ、骨格変形が明らかとなる	
	m) 従来の治療法	治療法はなく以下に挙げる対症療法のみであった。 ●（自発呼吸ができない場合に対して） 呼吸管理 ●（骨の石灰化障害による高カルシウム血症に対して） 食事中のカルシウムの制限もしく利尿薬の投与 ●（生体内反応の障害によるビタミン B6 不足によるけいれんに対して） ビタミン B6 製剤の投与 ●（膜性骨の石灰化による頭蓋骨縫合早期癒合症に対して） 外科的手術 ●（（小児期以降）骨格異常による関節痛や骨痛、骨折に対して） 長期に亘るギプスまたは整形外科的補助具を用いた固定	治療法はなく以下に挙げる対症療法のみであった。 ●（骨および関節の痛みに対して） 非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）の投与 ●（頭蓋骨癒合症が頭蓋内圧を引き起こす場合） 手術 ●（特定の発作に対して） ビタミン B6 の投与 ●（高カルシウム血症に対して） 食事中のカルシウムの制限，水分補給、利尿薬およびカルシトニンの投与 ●（長期骨折に対して） Rodding（内部固定）や器具による固定 その他に早期の定期的な歯科治療が望まれる。理学療法と作業療法が推奨される場合がある。 また、骨粗鬆症などに使用されるビスホスホネートは投与してはいけない。投与した場合、HPP を悪化させたり、非羅漢者に HPP の症状を引き起こしたりする可能性がある。	治療法はなく以下に挙げる対症療法のみであった。 ●ギプスによる骨折箇所の固定、 ●疼痛管理、 ●血中カルシウム濃度の抑制 なお歯科衛生にも注意が必要となる。
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	欠損している骨の TNSALP を補充することで、骨石灰化を阻害する無機ピロリン酸を分解し、無機リン酸の濃度を増加させ、無機リン酸がカルシウムと結合し、ハイドロキシアパタイト結晶の生成と骨の石灰化を促進され、正常な骨格形成を促す 通常、アスホターゼ アルファ（遺伝子組換え）として、1 回 1mg/kg を週 6 回、又は 1 回 2mg/kg を週 3 回皮下投与する。なお患者の状態に応じて、適宜減量する。		
	o) 専門病院、専門医師	澤井 英明 兵庫医科大学・医学部・産科婦人科 教授 （「指定難病と小児慢性特定疾病に関連した先天性骨系統疾患の適切な診断の実施と医療水準およびQOLの向上をめざした研究班」の研究代表者）	Michael P. Whyte, MD Medical-Scientific Director, Center for Metabolic Bone Disease and Molecular Research, Shriners Hospital for Children; Professor of Medicine, Pediatrics, and Genetics, Division of Bone and Mineral Diseases, Washington University （NORD Rare Disease Database の執筆者）	Nuria Guañabens Metabolic Bone Diseases Unit, Department of Rheumatology, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona （参考資料 28 の著者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	骨系統疾患コンソーシアム http://www2.riken.jp/lab/OA-team/JSDC/about-us.html	Soft Bones, Inc.: The US Hypophosphatasia Foundation http://www.softbones.org/	Association Hypophosphatasie Europe http://wp.hypophosphatasie.com/accueil/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	本薬の申請時に提出された試験は、日本を含む国際共同試験の ENB-010-10 試験以外はすべて国外でのみ実施された試験であった。また、それらの臨床試験において、プラセボや実薬の対照群は設けられていない。これは、本疾患のアンメット・メディカルニーズが高いこと、病状が重篤で死亡リスクも高いこと、回復不能な障害が生じる可能性および代替療法がないことを考慮したためである。	本薬の申請には国内外で実施した試験が用いられた。その中の大多数はで国内申請にて用いられたものと同一内容であったが、米国の申請でのみ用いられた試験（ALX-HPP-502, ALX-HPP-502s）もある。 ALX-HPP-502 は HPP 患者（n=32）を対象に行われた疾病の自然史に関する国外試験である。 ALX-HPP-502s は HPP および骨疾患患者（n=6）を対象に行われた ALX-HPP-502 のサブスタディである。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●ENB-001-08（海外、n=6） 第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●ENB-002-08（海外、n=11） 第Ⅱ相試験 ●ENB-003-08（海外、ENB-002-08 の延長試験、n=10） ●ENB-006-09（海外、n=13） ●ENB-008-10（海外、ENB-006-09 の延長試験、n=12） ●ENB-009-10（海外、n=19） 第Ⅱ/Ⅲ相試験 ●ENB-010-10（国際、n=28） レトロスペクティブ観察試験参考資料 ●ENB-011-10（海外、n=48）	（日本の申請時に提出されていない試験のみ記載） レトロスペクティブ試験 ●ALX-HPP-502（海外、n=32） ●ALX-HPP-502s（海外、HPP および骨疾患患者、n=6）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=266608 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
3) FDA, STRENSIQ (asfotase alfa) solution for subcutaneous injection https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125513Orig1s000TOC.cfm（2020 年 2 月 19 日閲覧）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
5) EMA, Strensiq https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strensiq （2020 年 2 月 19 日閲覧）
6) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）（2020 年 2 月 19 日閲覧）
7)薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 2 月 19 日閲覧）

8) RED BOOK® online
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会　平成 26 年 8 月 1 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000068108.html （2020 年 2 月 19 日閲覧）
10) PMDA, ストレンジック皮下注 審査報告書（2015 年 7 月 3 日）
11) アレクシオンファーマ合同会社, ストレンジック皮下注 申請資料概要
12) アレクシオンファーマ合同会社, ストレンジック皮下注 医薬品インタビューフォーム
13) 難病情報センター, 低ホスファターゼ症（指定難病 172） https://www.nanbyou.or.jp/entry/4564 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
14) 小児慢性特定疾病情報センター, 低ホスファターゼ症 https://www.shouman.jp/disease/details/15_02_005/ （2020 年 2 月 19 日閲覧）
15) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「診療ガイドライン策定を目指した骨系統疾患の診療ネットワークの構築」研究班 低ホスファターゼ症診療ガイドライン作成委員会低ホスファターゼ症診療ガイドライン https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001124/4/Hypophosphatasia_Clinical_practice_guidelines.pdf （2020 年 2 月 19 日閲覧）
16) NORD, Hypophosphatasia https://rarediseases.org/rare-diseases/hypophosphatasia/ （2020 年 2 月 19 日閲覧）
17) GARD, Hypophosphatasia https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6734/hypophosphatasia （2020 年 2 月 19 日閲覧）
18) ClinicalTrials.gov, NCT00739505 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00739505（2020 年 2 月 19 日閲覧）
19) ClinicalTrials.gov, NCT00744042 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744042（2020 年 2 月 19 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov, NCT01205152 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01205152（2020 年 2 月 19 日閲覧）
21) ClinicalTrials.gov, NCT01176266 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01176266（2020 年 2 月 19 日閲覧）
22) ClinicalTrials.gov, NCT00952484 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952484（2020 年 2 月 19 日閲覧）
23) ClinicalTrials.gov, NCT01203826 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01203826（2020 年 2 月 19 日閲覧）
24) ClinicalTrials.gov, NCT01163149 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01163149（2020 年 2 月 19 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov, NCT01419028 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419028（2020 年 2 月 19 日閲覧）
26) EMA EU / 3/08/594 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308594 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
27) Nuria Guañabens, et al. Med Clin (Barc). 2018 Jan 23;150(2):75-79. Identification of hypophosphatasia in a clinical setting: Clinical manifestations and diagnostic recommendations in adult patients.

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○				○	○	○	○	○			○	○
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○			○	○
6							○											
7								○										
8								○										
9									○									
10										○	○	○	○				○	○
11										○	○	○	○				○	○
12										○	○	○	○	○			○	○
13										○	○	○	○		○			
14										○	○	○	○					
15										○	○	○	○					
16										○	○	○	○		○	○		
17										○	○	○	○		○	○		
18~25																	○	○
26	○	○	○															
27															○			

表 5-43　審査報告書調査個票 (26 薬)第 357 号

指定番号	(26 薬)第 357 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（但し、[*1] に関しては取消し済み）
b) 指定された医薬品名	carglumic acid	carglumic acid	carglumic acid
c) 指定された適応症	下記疾患が関与すると考えられる血中アンモニア濃度の上昇抑制 Nーアセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症	・Treatment of N-acetylglutamate synthetase deficiency. ・Treatment of organic acidemias	・n-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency. [*1] ・isovaleric acidaemia [*2] ・methylmalonic acidaemia [*2] ・propionic acidaemia [*2]
d) 製造販売承認	2016 年	2010 年	2003 [*1]、2011 [*2]
e) 製造販売承認された成分名	カルグルミン酸	carglumic acid	carglumic acid
f) 製造販売承認された適応症	下記疾患による高アンモニア血症 ・Nーアセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 ・イソ吉草酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症	As an adjunctive therapy for the treatment of acute hyperammonemia due to the deficiency of the hepatic enzyme N-acetylglutamate synthase (NAGS) and as manitenance therapy for chronic hyperammonemia due to NAGS deficiency	Carbaglu is indicated in treatment of ・ hyperammonaemia due to N-acetylglutamate synthase primary deficiency. ・ hyperammonaemia due to isovaleric acidaemia. ・ hyperammonaemia due to methymalonic acidaemia. ・ hyperammonaemia due to propionic acidaemia.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【カーバグル分散錠 200mg】 16596.9 円	（AWP Unit Price） 【CARBAGLU Strength：200 mg Package Size：5s ea】 【CARBAGLU Strength：200 mg Package Size：60s ea】 244.74 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	100 人程度 （4 疾患の合計）	出生数 3 万人あたり約 5～8 人 （4 疾患の合計）	N-アセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症 約 50 人（10,000 人当たりに約 0.00125 人） イソ吉草酸血症（IVA） 約 500 人（10,000 人に約 0.01 人） メチルマロン酸血症（MMA） 約 1,000 人（10,000 人に約 0.02 人） プロピオン酸血症（PA） 約 1,000 人（10,000 人に約 0.02 人）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	Nーアセチルグルタミン酸合成酵素（NAGS）欠損症 N-アセチルグルタミン（NAG）が合成されないことが原因で NAG 合成酵素（NAGS）欠損症が発症し、これに伴い高アンモニア血症が発症する。尿素サイクル反応の最初の反応を活性するために NAG が必要となるが、NAGS 欠損症の場合は、この酵素が合成されないため、アンモニアが代謝されずに蓄積する。 イソ吉草酸血症（IVA）、メチルマロン酸血症（MMA）、プロピオン酸血症（PA） などの有機酸代謝異常の場合も同様に体内で酵素が合成されないため、これらの有機酸が代謝されず蓄積し、NAG の合成を阻害する結果となる。 これらの NAGS 欠損症、有機酸代謝異常（IVA, MMA, PA）は遺伝性疾患であり、遺伝子変異が起因している。 発症時期 発症時期は新生児型と遅発型に分類され、出生～数日以内に新生児が発症することもある。 死亡時期・原因 蓄積されたアンモニアは毒素であるため、適切な治療を早期から施さなければ、脳浮腫、昏睡等になり、死亡することもある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	NAGS 欠損症：NAGS 遺伝子の機能喪失型変異に起因 IVA：イソバレリル CoA 脱水素酵素（IVD）遺伝子の変異 MMA：酵素メチルマロニル CoA ムターゼ（MCM）遺伝子の変異 PA：プロピオニル CoA カルボキシラーゼ（PCC）遺伝子の変異		
l) 診断法、予防法	● NAGS 欠損症 ・ 以下の 1)のうち 1 項目かつ 2)の 1 を含めた 2 項目以上を満たす場合、尿素サイクル異常症が疑われ、確定診断のための検査を行う。 ・ 3)の 1 を認めるときはカルバミルリン酸合成酵素欠損症もしくは NAGS 欠損症と考えるが、3)の 2 を認めるときは、NAGS 欠損症と確定診断する。 1). 臨床症状・家族歴 1. 嘔吐、意識障害、痙攣など非特異的な臨床症状 2. 新生児期における兄弟姉妹の突然死 2). 血液検査 1. 血中アンモニア：高値 2. アニオンギャップ：正常 3. 血糖：正常範囲 3). 特異的検査 1. 血中アミノ酸分析（シトルリン低値）、尿有機酸分析（オロト酸排泄を認めず） 2. 酵素活性あるいは遺伝子解析に	● NAGS 欠損症 以下の 1)～3)により診断を行い、4)により確定される。 1). 臨床症状・家族歴（嘔吐、進行性無気力、および過敏性などの症状） 2). 血液検査（アンモニア濃度、Glu） ・過剰なアンモニア濃度より、明らかになる場合もあるが、本疾患以外の疾患も疑われるため、3)を行う。 3). 尿有機酸分析 ・本検査により他の疾患との区別をする。 4). 遺伝子検査。 ● IVA, MMA, PA ほとんどの乳児に対しては臨床評価、病歴、家族歴、様々な検査を通して診断される。 細胞アッセイ ・ 白血球や皮膚細胞の酵素活性の不足を確認する。 （IVA：酵素イソバレリル CoA デヒ	● NAGS 欠損症 ・ 尿検査の NAGS 低下の証明により、症状が疑われる場合があるが、DNA 分析の結果によって確定する。 ● PA 以下の 1)～4)により診断する。 1).新生児スクリーニング検査 ・ プロピオニルカルニチンの上昇レベルを検出することにより PA を特定する。その他にもアシドーシス、ケトーシス、陰イオンギャップの増加が兆候として現れる。 2).ガスクロマトグラフィー質量分析による尿分析 ・ ヒドロキシプロピオン酸、クエン酸メチル、プロピオニルグリシン、プロピオニルカルニチンの特徴的なパターンが特徴的根拠となる。 ・ 診断の確認は、酵素活性の不足または PCCA または PCCB 遺伝子の変異の検出に依存する。 3).鑑別診断 ・ 新生児敗血症、その他の有機酸尿症、幽門狭窄、陰イオンギャップアシドーシスの増加などにより診断

		おける異常 ●IVA 1). 新生児スクリーニング ・ ソバレリルカルニチン上昇 2). 尿有機酸分析 ・ イソバレリルグリシン上昇 3). 末梢リンパ球や培養線維芽細胞を用いた測定 ・ イソバレリル CoA 脱水素酵素活性低下 4). 生化学的検査 ・ IVD 遺伝子に変異を確認 ●MMA 1). 血液検査 ・ アニオンギャップ開大性の代謝性アシドーシス・ケトーシス・高アンモニア血症・汎血球減少・低血糖などを確認。AST, ALT 上昇を伴うことも多い。 2). 化学診断 ①タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析 ・ プロピオニルカルニチンの増加 ②GC/MS による尿中有機酸分析 ・ メチルマロン酸の排泄増加、3-ヒドロキシプロピオン酸、プロピオニルグリシン、メチルクエン酸などの排泄増加 ③血清ビタミン B12 濃度，血漿総ホモシステイン濃度 ・ ビタミン B12 欠乏（栄養性あるいは吸収・輸送障害）が否定され、血漿総ホモシステイン濃度が正常であれば、MCM 欠損症，cblA, cblB, cblD variant 2 のいずれかによるメチルマロン酸血症と考えられる。 3). 酵素診断 ・ 梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞を用いてアデノシルコバラミン共在下で酵素活性を測定し、反応低下が認められれば MCM 欠損症と確定。 ・ 化学診断による確実例で酵素活性が正常であれば、cblA, cblB, cblD variant 2 のいずれかと考えられる。 4). 遺伝子診断 ・ コバラミン代謝異常によるメチルマロン酸血症と判定された場合、原因分子の確定には遺伝子解析 (cblA → MMAA, cblB → MMAB, cblD → MMADHC) が必要。 ●PA 1). 血液検査 2). 化学診断 ①タンデムマスによる血中アシルカルニチン分析 ②GC/MS による尿中有機酸分析 3). 酵素診断 ・ 化学診断所見が明確でない場合、末梢血リンパ球や培養皮膚線維芽細胞の破砕液を用いて酵素活性を測定することが可能。 4). 遺伝子診断 ・ PCCA, PCCB 遺伝子の確認。	ドロゲナーゼ、MMA：メチルマロニル CoA ムターゼ、PA：プロピオニルコエンザイム A カルボキシラーゼ） 血液検査 ・ ケトアシドーシスの上昇、グリシン濃度の増加、血中アンモニア高値、循環血小板および白血球の値の低下 尿検査 ・ ケトアシドーシスの上昇、グリシン濃度の増加、血中アンモニア高値 ※出生前診断 ・ 羊水中の異常代謝産物の濃度の測定や胎児の組織サンプルから酵素活性測定を行う。	する。 ・ 乳児の慢性型では、成長障害、慢性嘔吐、好中球減少症は、牛乳不耐性、セリアック病、免疫不全お含まれる。 4).出生前診断 ・ 羊水中のプロピオニルカルニチン、クエン酸メチル、および 3-ヒドロキシプロピオネートの測定を行う ・ 既知の突然変異を有する家族の DNA アッセイまたは直接酵素アッセイによって行うことができる。 ●VA, MMA 情報なし。（但し、米国の情報から、PA と同様の診断方法と思われる。）
	m) 従来の治療法	●NAGS 欠損症 ・基本的な療法は低タンパク食事療法と薬物・アミノ酸療法。 ・急性期には点滴、中心静脈栄養、血液透析 を行うこともある。 ・アンモニアを体外に排泄させる薬として安息香酸ナトリウム、フェニル酪酸ナトリウムが用いられる。 ・治療のコントロールが不良ならば肝移植を行うこともある。 ●IVA 乳幼児期に重篤な状態に陥っている重症型の患者 ・血液浄化療法 、ブドウ糖やカルニチンの静脈内投与が有効。また、こ	●NAGS 欠損症 過剰なアンモニア形成、体内からのアンモニアの除去などのために以下のような治療が行われる。 ・食事制限（タンパク質摂取の制限） 乳児には、成長に必要な分の必須アミノ酸を含む低タンパク質、高カロリーの食事を与える。 ・代替経路療法 体内のアンモニアの対外排出、変換のためにフェニル酢酸ナトリウム 安息香酸ナトリウムを投与。 ・血液透析 患者が昏睡中の場合に用いられる。	●NAGS 欠損症 ・本薬剤が申請されるまで効果のある治療法はなかった。 ●IVA, MMA, PA ・安息香酸ナトリウムの投与。血中のアンモニア除去を目的とする。 ・低タンパク質の食事。これにより、体内への窒素摂取量を減らす。

		の病気の治療のために作られた特殊ミルクも使用される。 悪化予防の治療 ・治療用特殊ミルク、カルニチン、あるいはグリシンなどを使用。食事が取れなくて症状が悪化した場合、ブドウ糖の点滴を使用。特殊ミルクを飲む以外にも、高タンパクの食品を多く取らないようにする必要がある。 ●MMA、PA 急性期 ①点滴治療 ・10%以上のブドウ糖を含む輸液でエネルギーを補給。 ・アルカリ溶液で点滴を行い、酸を補正。 ・点滴をする際はタンパク質摂取を中止。 ②薬剤投与 ・L-カルニチン ・水溶性ビタミン（診断確定前から投与開始）。 ※（MMA のみ）確定後はビタミン B12 のみを投与。 ③血液浄化療法 ・代謝性アシドーシスや高アンモニア血症の改善傾向が乏しい場合は、持続血液透析（CHD）または持続血液透析濾過（CHDF）を速やかに開始。 慢性期 ①タンパク制限食 ②薬剤投与 ・L-カルニチン。血清（または濾紙血）遊離カルニチン濃度を一定に保つ。 ・メトロニダゾール。腸内細菌によるプロピオン酸産生の抑制 ・ラクツロース。 ・（MMA のみ）ビタミン B12（ヒドロキソコバラミン・シアノコバラミン・コバマミドのいずれか） ③肝移植・腎移植	●IVA ・食事療法 アミノ酸ロイシンの適度な制限と L-カルニチンの補給を伴う食事が必要となる。 ・グリシン投与 毎日投与する必要があるり、欠かすと命に関わる。 ●MMA ・食事療法 低タンパクかつアミノ酸イソロイシン、バリン、スレオニン、メチオニンを含まない食事をする必要がある。 ・ビタミン B12 投与 ヒドロキシコバラミンの投与により、欠損が修正され、正常な代謝が回復する場合がある。 ●PA ・水分療法、電解質療法 急性期の乳児の治療に必要な場合がある。 ・食事療法 適切な栄養およびカロリー摂取をする。長期的にはプロピオン酸前駆体を含まない低タンパク質の食事をする必要がある。 ・薬物投与 細菌感染を予防または治療するために投与する。また、二次的にカルニチン欠乏症を発症することもあり、その場合は L-カルニチンを投与する必要がある。 ・血液透析、腹膜透析 重度のアシドーシス、高アンモニア血症などの乳児では、血液から余分な老廃物を除去する処置が必要になる。	
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	N-アセチルグルタミン酸の構造類似体であり、カルバミルリン酸合成酵素Ⅰを活性化し、尿素サイクルを不活化せず、血中アンモニア濃度を低下させる。		
		通常、1日に体重 kg あたり 100mg～250mg より開始し、1日2～4回に分けて、用時、水に分散して経口投与する。 その後は患者の状態に応じて適宜増減する。	開始用量：1 日 2~4 回，合計投与量 100～250mg/kg（食前投与） ・（成人）各錠剤は、最低 2.5 ml の水に分散させ、すぐに服用 ・（小児）200 mg の錠剤を 2.5 ml の水に混ぜ、80 mg / mL の濃度になるようにして服用 ・錠剤は丸ごと飲み込んだり、つぶしたりしてはいけない。	NAGS 欠損症の場合 ・1 日 2~4 回，開始用量：100g/kg 経口投与（食前）。必要に応じて 25omg/kg まで投与可能。 ・その後は患者の状態に応じて適宜増減 ・各錠剤は、最低 5~10 ml の水に分散させ、すぐに服用。 ・治療開始前にカルグミン酸応答性テストの必要あり。 IVA, MMA, PA の場合 ・1 日 2~4 回，開始用量：100g/kg 経口投与（食前）。必要に応じて 25omg/kg まで投与可能。 ・その後は患者の状態に応じて適宜増減 ・各錠剤は、最低 5~10 ml の水に分散させ、すぐに服用。
	o) 専門病院、専門医師	中村　公俊 熊本大学大学院生命科学研究部小児科学講座　教授 （日本先天代謝異常学会　診断基準策定委員会　委員長／先天代謝異常症の生涯にわたる診療支援を目指したガイドラインの作成・改訂および診療体制の整備に向けた調査研究班　研究代表者）	Stephen Cederbaum, MD, Division of Genetics, UCLA （NORD Rare Disease Database の執筆者）	Dr Robin Lachmann PhD FRCP National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Charles Dent Metabolic Unit, Box 92, Queen Square, London WC1N 3BG （E-IMD にて紹介）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	有機酸・脂肪酸代謝異常症の患者会「ひだまりたんぽぽ」の会 http://hidamari-tanpopo.main.jp/ 全国尿素サイクル異常症患者と家族の会 https://ameblo.jp/nucda/	National Urea Cycle Disorders Foundation http://www.nucdf.org/ Organic Acidemia Association https://www.oaanews.org/	Organic Acidaemias UK (OAUK) https://sites.google.com/site/organicacidaemiasukoauk/ European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) https://www.e-imd.org/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	申請資料において、海外で行われたバイオアベイラビリティ試験、マスバランス試験、薬力学的試験、レトロスペクティブ研究および国内で行われた第Ⅲ相試験の内容が用いられた。 バイオアベイラビリティ試験は外国人健	米国の申請においては、日本の申請時に提出されたレトロスペクティブ研究（NDA 22-562）に加え、第Ⅱ相試験の結果が提出された。 第Ⅱ相試験は NAGS 欠損症、リン酸カルバミルシンテターゼ欠損症、PA、および MMA 患者（計 7 例）の高アンモニ	欧州の申請においては、日本の申請時に提出された OE-CGA-OA2009 の他に、レトロスペクティブ研究（OE-CGA001-OA2012）の結果が提出された。 OE-CGA001-OA2012 は IVA(n=5), MMA(n=24), PA(n=27)を対象に、非盲検非対称試験が実施された。この試験は OE-CGA001-OA2009 のコントロールである。 OE-CGA001-OA2009 にてカルグルミン酸およびカルグル

		康成人男性 12 例を対象にして、薬物動態を検討するために無作為化非王権 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。この試験において使用された薬剤は散剤（原末）と 200mg 分散錠である。 マスバランス試験では外国人健康成人 3 例を対象にして、薬物動態および安全性を検討するため非盲検非対照試験が行われた。この試験において使用された薬剤は散剤（原末）である。 薬力学的試験は NAGS 欠損症（n=3），PA（n=12），MMA（n=1）患者を対象にして、薬力学的作用および安全性を検討するために、非盲検非対称試験が実施された。この試験において使用された薬剤は散剤（原末）と申請製剤である。 レトロスペクティブ研究は NAGS 欠損症患者 (n=23) を対象にした試験と IVA(n=5)，MMA(n=24)，PA(n=27) 患者を対象にした試験（OE-CGA-OA2009）が実施された。それぞれ有効性および安全性を検討するために、非盲検非対称試験が実施された。これらの試験において使用された薬剤は散剤（原末）と申請製剤である。 第Ⅲ相試験として、国内では、IVA（1 例），MMA（1 例），PA（2 例）による高アンモニア血症患者を対象にして、安全性及び有効性を検討するために、非盲検非対称試験が実施された（NAGS 欠損症患者を組み入れることはできなかった）。	ア血症の治療における本剤の短期効果と安全性の確認を目的に行われたオープン試験である。	ミン酸＋NH3 スカベンジャーが投与されたのに対して、OE-CGA001-OA2012 にて投与されたのは NH3 スカベンジャーのみである。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅲ相試験 ●PRN102-P3-01（国内、n=4） その他の試験 ●バイオアベイラビリティ試験（海外、n=12） ●マスバランス試験（海外、健常人、n=3） ●薬力学的試験（海外、n=16） ●レトロスペクティブ研究（NDA 22-562）（海外、n=23） ●レトロスペクティブ研究（OE-CGA-OA2009）（海外、n=56）	（日本で提出された試験以外を記載） 第Ⅱ相試験 ●IND68-185（海外、n=7）	（日本で提出された試験以外を記載） レトロスペクティブ研究 ●OE-CGA001-OA2012（海外、n=56）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) PMDA，カーバグル分散錠 200mg 審査報告書（2016 年 9 月 28 日）
3)レコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社，カーバグル分散錠 200mg 申請資料概要
4)レコルダティ・レア・ディシーズ・ジャパン株式会社，カーバグル分散錠 200mg 医薬品インタビューフォーム
5) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=109997 （2020 年 2 月 5 日閲覧）
6) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=352111 （2020 年 2 月 5 日閲覧）
7) FDA, Drug Approval Package, Carbaglu (Carglumic Acid) Tablets https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022562s000TOC.cfm （2020 年 2 月 5 日閲覧）
8) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
9) EMA, EPAR Carbaglu https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carbaglu （2020 年 2 月 5 日閲覧）
10) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
11)薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 2 月 5 日閲覧）
12) RED BOOK® online（2020 年 2 月 10 日閲覧）
13)薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 26 年 10 月 29 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000076138.html （2020 年 2 月 5 日閲覧）
14) NORD, Rare Disease Database, N-Acetylglutamate Synthetase Deficiency https://rarediseases.org/rare-diseases/n-acetylglutamate-synthetase-deficiency/ （2020 年 2 月 5 日閲覧）
15) NORD, Rare Disease Database, Acidemia Isovaleric https://rarediseases.org/rare-diseases/acidemia-isovaleric/ （2020 年 2 月 5 日閲覧）
16) NORD, Rare Disease Database, Acidemia, Methylmalonic https://rarediseases.org/rare-diseases/acidemia-methylmalonic/ （2020 年 2 月 5 日閲覧）
17) NORD, Rare Disease Database, Propionic Acidemia https://rarediseases.org/rare-diseases/propionic-acidemia/ （2020 年 2 月 5 日閲覧）
18) 難病情報センター 尿素サイクル異常症 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4732 （2020 年 2 月 5 日閲覧）
19) 難病情報センター イソ吉草酸血症 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4816 （2020 年 2 月 6 日閲覧）
20) 難病情報センター メチルマロン酸血症 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4859 （2020 年 2 月 6 日閲覧）
21) 難病情報センター プロピオン酸血症（指定難病 245） https://www.nanbyou.or.jp/entry/5324 （2020 年 2 月 6 日閲覧）
22) 小児慢性特定疾病情報センター N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 https://www.shouman.jp/disease/details/08_01_011/ （2020 年 2 月 6 日閲覧）
23) 小児慢性特定疾病情報センター イソ吉草酸血症 https://www.shouman.jp/disease/details/08_02_026/ （2020 年 2 月 6 日閲覧）
24) 小児慢性特定疾病情報センター メチルマロン酸血症 https://www.shouman.jp/disease/details/08_02_023/ （2020 年 2 月 6 日閲覧）
25) 小児慢性特定疾病情報センター プロピオン酸血症 https://www.shouman.jp/disease/details/08_02_024/ （2020 年 2 月 6 日閲覧）
26) 医薬品情報データベース iyakuSearch, JapicCTI-152798 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=18275 （2020 年 2 月 14 日閲覧）
27) EMA EU / 3/00/007 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu300007 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
28) EMA EU / 3/08/575 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308575 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
29) EMA EU / 3/08/576 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308576 （2020 年 2 月 19 日閲覧）
30) EMA EU / 3/08/577 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308577 （2020 年 2 月 19 日閲覧）

31) European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) https://www.e-imd.org/ （2020 年 2 月 19 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○	○	○				○							○	○
3	○	○	○	○	○	○				○							○	○
4	○	○	○	○	○	○								○			○	○
5	○	○	○	○	○	○												
6	○	○	○	○	○	○												
7	○	○	○	○	○	○								○			○	○
8	○	○	○	○	○	○												
9	○	○	○	○	○	○			○					○			○	○
10							○											
11								○										
12								○										
13									○									
14									○						○	○		
15									○						○	○		
16									○						○	○		
17									○						○	○		
18										○	○	○	○		○	○		
19										○	○	○	○					
20										○	○	○	○					
21										○	○	○	○					
22												○	○					
23												○	○					
24												○	○			○		
25												○	○					
26																	○	○
27									○									
28									○									
29									○									
30									○									
31															○	○		

表 5-44　審査報告書調査個票 (26 薬)第 358 号

指定番号	(26 薬)第 358 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	エクリズマブ（遺伝子組換え）	eculizumab	eculizumab
c) 指定された適応症	難治性全身型重症筋無力症	Treatment of Myasthenia Gravis	treatment of myasthenia gravis
d) 製造販売承認	2017 年	2017 年	2017 年
e) 製造販売承認された成分名	エクリズマブ（遺伝子組換え）	Eculizumab	eculizumab
f) 製造販売承認された適応症	全身型重症筋無力症 （免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）	for the treatment of adult patients with generalized Myasthenia Gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AchR) antibody positive	refractory generalized myasthenia gravis (gMG) in patients who are antiacetylcholine receptor (AChR) antibodypositive
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ソリリス点滴静注 300mg】 604,716 円	（AWP Package Price） 【SOLIRIS strength：10 mg/ ml, Pkg Sie：30mL】 7827.6ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	1,000 人程度	10 万人に 14～40 人以下	1 万人に 2 人以下
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	重症筋無力症（MG）は神経と筋肉のつなぎ目において、筋肉側の受容体に対して、自己抗体が産生され、神経から筋肉に信号が伝わらなくなるために発症する。この自己抗体のほとんどがアセチルコリン受容体（AChR）であるが、抗体が産生される詳細は明かになっていない。全身型重症筋無力症（gMG）の場合は全身の筋肉に、この障害が発生する。 この gMG において、2 種類以上の異なる免疫抑制剤療法（IST）に対して治療効果がなければ、難治性 gMG である。 また各国の難治性 gMG の患者について、日本では女性に多く通常は成人期に診断され（中央値：33）、米国では女性は 40 歳未満，男性は 60 歳以上、欧州では女性は 40 歳未満，男性は 50 歳以上に診断されることが多い。重症化により呼吸筋の麻痺をおこし、呼吸困難を起こすこともある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	重症筋無力症の診断と治療のための重症筋無力症診療ガイドライン 2014 年版により診断を標準化。診断基準は以下の通り。 1.臨床症状 ・ 眼瞼下垂、眼球運動障害 ・ 嚥下障害 etc 2.病原性自己抗体 ・ 抗 AChR 抗体陽性 ・ 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体陽性 3.NMJ 障害 ・ 眼瞼の易疲労性試験陽性、 ・ アイスパック試験陽性 ・ 塩酸エドロホニウム（テンシロン）試験陽性 etc これらの診断基準から、以下のどちらかにあてはまる場合に難治性 gMG と診断される。 ● 1 の症状に 1 つ以上あてはまり、かつ 2 のいずれかの検出が認められる。 ● 1 の症状に 1 つ以上あてはまり、かつ 3 のいずれかの検出が認められ、他の疾患が鑑別できる。	臨床評価、症状と身体所見の検出、患者歴、様々な検査に基づいて診断される。 ●臨床症状 ・ 筋力低下、疲労感 ●NMJ 障害 ・ アイスパックテスト ・ 塩酸エドロホニウム（テンシロン）試験陽性 etc ●血液検査 ・ 抗 AChR 抗体 ・ 抗筋肉特異的キナーゼ抗体 ●筋電図検査（EMG） ・ 骨格筋の電気的活動を記録 ●CT, MRI ・ 胸腺の検出	臨床評価、自己抗体（アセチルコリン受容体抗体、抗筋肉特異的キナーゼ抗体、抗リポタンパク質受容体関連タンパク質抗体）の陽性検査に基づいて診断される。
m) 従来の治療法	●対症療法 ・ コリンエステラーゼ阻害薬 ●免疫抑制剤療法 ・ ステロイド薬、免疫抑制薬 etc （米、欧のみ） ●胸腺摘出手術		
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	ヒト化モノクローナル抗体であり、終末補体活性を阻害し、補体カスケードにおける補体タンパク C5 に対して高い親和性かつ特異的に結合し、C3b を抑制せずに、C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害することで、終末補体複合体の C5b-9 産生を抑制する		
	通常、成人には、エクリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後（初回投与から 4 週間後）から 1 回 1200mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。		
o) 専門病院、専門医師	松井　真 金沢医科大学医学部神経内科学　教授 （神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班の研究代表者）	Henry J. Kaminski, MD Professor of Neurology, Chairman, Department of Neurology, George Washington University （NORD Rare Disease Database の執筆者）	Amelia Evoli a Institute of Neurology , Catholic University , Roma , Italy. （参考資料 19 の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	特定非営利活動法人　筋無力症患者会 https://mgjapan.org/	Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. http://www.myasthenia.org/	European Myasthenia Gravis Association https://www.efna.net/members/eumga/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本疾患は既に発売承認がされているソリリス点滴静注の追加適応として申請され、申請には第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験の内容が用いられた。 第Ⅱ相試験（C08-001）は海外で実施され、難治性 gMG 患者 14 人を対象に有効性、安全性の検討のために行われた。 第Ⅲ相試験は ECU-MG-301 および継続試験である ECU-MG-302 が実施された。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		ECU-MG-301 は国内外で実施された国際共同治験であり、安全性と有効性を評価するために難治性 gMG 患者 125 人を対象に行われた。ECU-MG-302 は、この継続試験であり、301 試験のデータ裏付けのために行われた。参加者は 301 試験に参加した治験者 117 人である。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅱ相試験 ●C08-001（NCT00727194）（海外、RCT、n=14） 第Ⅲ相試験 ●ECU-MG-301（国際、RCT、n=125） ●ECU-MG-302（国際、単群、n=117）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) PMDA，ソリリス点滴静注 300mg 審査報告書
3) アレクシオンファーマ合同会社，ソリリス点滴静注 300mg 申請資料概要
4) アレクシオンファーマ合同会社，ソリリス点滴静注 300mg 医薬品インタビューフォーム
5) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=434214 （2020 年 2 月 4 日閲覧）
6) FDA, Drug Approval Package soliris https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/125166s0000TOC.cfm （2020 年 2 月 4 日閲覧）
7) Orphanet, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
8) EMA, EU/3/14/1304 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141304 （2020 年 2 月 4 日閲覧）
9) EMA,EPAR Soliris https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris （2020 年 2 月 4 日閲覧）
10) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 2 月 4 日閲覧）
11) RED BOOK® online（2020 年 2 月 10 日閲覧）
12) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 26 年 11 月 21 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000076161.html （2020 年 2 月 4 日閲覧）
13) NORD, Rare Disease Database, Myasthenia Gravis https://rarediseases.org/rare-diseases/myasthenia-gravis/ （2020 年 2 月 4 日閲覧）
14) GARD, Myasthenia Gravis https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7122/myasthenia-gravis （2020 年 2 月 5 日閲覧）
15) 難病情報センター，重力筋無力症 https://www.nanbyou.or.jp/entry/120 （2020 年 2 月 4 日閲覧）
16) ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00727194（2020 年 2 月 4 日閲覧）
17) Orphanet https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN （2020 年 2 月 4 日閲覧）
18) EURODIS RARE DISEASE EUROPE https://www.eurordis.org/ （2020 年 2 月 4 日閲覧）
19) Evoli A, Iorio R, and Bartoccioni E. Overcoming challenges in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12:157-68.
20) EU Clinical Trial Register ECU-MG-301 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003589-15/results（閲覧日 2020 年 2 月 4 日）
21) EU Clinical Trial Register ECU-MG-302 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002191-41/results（閲覧日 2020 年 2 月 4 日）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○		○	○				○	○	○	○				○	○
3					○	○				○	○	○	○				○	○
4	○	○	○	○	○	○								○				
5	○	○	○															
6				○	○	○					○	○	○	○			○	○
7	○	○	○															
8	○	○	○						○	○	○	○	○					
9				○	○	○				○	○	○	○	○			○	
10								○										
11								○										
12									○									
13									○					○	○	○		
14										○	○	○	○					
15										○	○	○	○	○		○		
16										○								
17										○								
18																○		
19															○			
20																	○	○
21																	○	○

表 5-45　審査報告書調査個票 (27 薬)第 361 号

指定番号	(27 薬)第 361 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	無	無
b) 指定された医薬品名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	—	—
c) 指定された適応症	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	—	—
d) 製造販売承認	2016 年	無（本疾患は未承認）	無（本疾患は未承認）
e) 製造販売承認された成分名	リツキシマブ（遺伝子組換え）	—	—
f) 製造販売承認された適応症	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	—	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【リツキサン点滴静注 100mg 10mL】 31,107 円 【リツキサン点滴静注 500mg 50mL】 152,292 円	—	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	年間 260～460 人程度	極めて稀 （日本以外では血液型不適合移植はほとんど行われていない。）	（英）年間 100 件以下
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	レシピエントの血液中にはドナーの血液型に対する抗体が存在するため、ABO 血液型不適合（ABO-I）移植によって抗体関連拒絶反応（AMR）が起こる。この反応は 24 時間以内から 3 ヵ月以降に起こるが、これにより臓器の拒絶が起こり、死に至る。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	放射線学的所見および病理学的所見に基づき診断	本疾患に関しての事象が発生しにくい環境にあるため、不明	本疾患に関しての事象が発生しにくい環境にあるため、不明
m) 従来の治療法	●術前抗体除去（血漿交換，免疫吸着） ●脱感作療法（脾摘，副腎皮質ホルモン剤，代謝拮抗剤，カルシニューリン阻害剤等による免疫抑制療法など）	本疾患に関しての事象が発生しにくい環境にあるため、不明	本疾患に関しての事象が発生しにくい環境にあるため、不明
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	抗 CD20 モノクローナル抗体であり、、B リンパ球表面に発現する CD20 抗原に特異的に結合し、補体依存性細胞傷害作用及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用をもたらす		
	通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として 1 回量 375mg/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。	—	—
o) 専門病院、専門医師	江川　裕人 東京女子医科大学　消化器外科 （一般社団法人　日本移植学会　理事長）	Maryl Johnson Professor of Medicine, Heart Failure & Heart Transplantation Univ of Wisconsin Hosp and Clinics （Organ Procurement and Transplantation Network の President）	Steve Wigmore Chair of Transplantation Surgery / Honorary Consultant Surgeon Centre for Inflammation Research Edinburgh Medical School （British Transplantation Society の President）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	NPO 法人 日本移植者協議会 http://www.jtr.ne.jp/index.html	National Foundation for Transplants https://transplants.org/	Transplant Association https://www.transplantassociation.org.uk/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本疾患は既に発売承認がされているリツキサン注の追加適応として申請され、国内で実施された IDEC-C2B8-T1 の結果が申請に用いられた。 この試験は ABO 血液型不適合移植における AMR 抑制に対する有効性と安全性を確認するために、ABO-I 生体腎移植患者 20 名に対して国内で単群試験を実施した。	—	—
r) 審査報告書記載の治験	国内一般臨床試験 ●IDEC-C2B8-T1（国内、n=20）	—	—

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals “ Rituxan” https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) FDA, RITUXAN, Label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1997/ritugen112697-lab.pdf （2020 年 1 月 31 日閲覧）
5) FDA, RITUXAN, Letter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/1997/ritugen112697L.htm （2020 年 1 月 31 日閲覧）
6) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
7) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
8) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会　平成 27 年 4 月 28 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000101875.html （2020 年 1 月 31 日閲覧）
9) PMDA，リツキサン注 10mg/mL 審査報告書（2016 年 2 月 29 日）
10) 全薬工業株式会社，リツキサン注 10mg/mL 申請資料概要
11) OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2018_ADR_Preview.aspx （2020 年 1 月 31 日閲覧）
12) NHS Blood and Transplant, ODT CLINICAL, Annuaal Activity Report https://www.odt.nhs.uk/statistics-and-reports/annual-activity-report/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
13) 全薬工業株式会社，リツキサン注 10mg/mL 医薬品インタビューフォーム
14) 一般車普段法人 日本移植学会 http://www.asas.or.jp/jst/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
15) Organ Procurement and Transplantation Network https://optn.transplant.hrsa.gov/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
16) British Transplantation Society https://bts.org.uk/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）
17) NPO 法人 日本移植者協議会 http://www.jtr.ne.jp/index.html （2020 年 1 月 31 日閲覧）
18) National Foundation for Transplants https://transplants.org/ （2020 年 1 月 31 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○	○	○	○												

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
4				○	○	○												
5				○	○	○												
6							○											
7								○										
8									○									
9									○	○		○	○				○	○
10									○	○		○	○				○	○
11									○									
12									○									
13									○					○				
14															○			
15															○			
16															○	○		
17																○		
18																○		

表 5-46　審査報告書調査個票 (27 薬)第 366 号

指定番号	(27 薬)第 366 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	ベダキリンフマル酸塩	bedaquiline	
c) 指定された適応症	＜適応菌種＞本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞多剤耐性肺結核	Treatment of active tuberculosis	tuberculosis
d) 製造販売承認	2018 年	2014 年	2013 年
e) 製造販売承認された成分名	ベダキリンフマル酸塩	bedaquiline	bedaquiline
f) 製造販売承認された適応症	＜適応菌種＞本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞多剤耐性肺結核	Part of combination therapy in adults (greater than or equal to 18 years) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug indicated as part of combination therapy in the treatment of adult and pediatric patients (12 to less than 18 years of age and weighing at least 30 kg) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Reserve SIRTURO for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided.	Used as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in adult patients when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【サチュロ錠 100mg】 22,277 円	（AWP Unit Price） 【SIRTURO Strength：100 mg, Package Size：188s ea】 191.48936ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	100 人程度	88～132 人	1 年に約 1,2000 人発症
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	結核（TB）は結核菌が原因で起こり、多くは肺で発症する。このうち多剤耐性肺結核は、1 次拮抗結核薬のうち少なくともイソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）に耐性を示す結核を指す。適切な治療を受けなければ、HIV 陰性で結核を発症した人でも平均で 45%は死亡し、HIV 感染者で結核を合併した人はほとんどすべてが死亡する。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	薬剤感受性試験(DST)		
m) 従来の治療法	薬剤投与 ①ピラジナミド（PZA）、エタンブトール（EB）、ストレプトマイシン（SM）、レボフロキサシン（LVFX）、エチオナミド（TH） ・ 標準治療として使用 ② パラアミノサリチル酸（PAS）、サイクロセリン（CS） ・ ①のうち、薬剤耐性または副作用などにより使用できない薬剤がある場合に PAS、CS の順に入れ替える。 ③カナマイシン（KM）、エンビオマイシン（EVM） ・ SM が使用不可能な場合に KM、EV の順に使用 ④デラマニド（DLM） ・ 使用可能な薬剤が 4 剤以下の場合に使用 ※結核医療は WHO のガイドラインおよび結核医療の国際基準により国際的に標準化されている。		
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	ジアリルキノリン系の抗結核薬として、Mycobacterium tuberculosis（M. tuberculosis）のアデノシン 5’-三リン酸（ATP）合成酵素を特異的に阻害し、 増殖期及び休眠期の結核菌のいずれにも殺菌活性を示す		
	通常、 成人には投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400mg を食直後に経口投与する。 その後、 3 週以降は、 ベダキリンとして 1 回 200mg を週 3 回、 48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。 投与に際しては、 必ず他の抗結核薬と併用すること。		
o) 専門病院、専門医師	藤田　明 東京都保健医療公社　多摩南部地域病院 （日本結核・非結核性抗酸菌症学会の理事長）	John L. Johnson, M.D. Professor of Medicine & Global Health and Diseases, Case Western Reserve University Division of Infectious Diseases & HIV Medicine） （NORD の Refrence に使用されている論文（参考資料 18）の著者）	Dr. O.W. Akkerman University of groningen Tuberculosis Centre Beatrixoord （該当疾患について Orphanet に登録されている施設に所属する医師）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	なし	なし
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	海外で行われた第Ⅰ相試験、国内外で行われた第Ⅱ相試験の結果が申請に用いられた。 海外で行われた第Ⅰ相試験では健康成人を対象に経口投与した時の薬物動態、薬物動態と有効性および安全性の関係性についての試験（R207910-CDE-101, 102）、薬物相互作用試験（R207910BAC1003, TMC207-C104, 109, 110）、経口投与した時の薬物動態に対する食事の影響などについての試験（TMC207-C108, TMC207-TiDP13-C111）、さらに経口投与した時の薬力学についての試験（TMC207TBC1003）も実施された。 また、肝機能障害患者を対象とした試験（MC207-TiDP13-C112）、HIV 感染患者を対象とした試験（TMC207-TiDP13-C117）も実施された。 第Ⅱ相試験では薬剤感受性（DS-TB）結核患者を対象とした試験（TMC207-C202）、多剤耐性（MDR-TB）肺結核患者を対象とした試験（TMC207-TiDP13-C208, 209）が実施された。 国内では経口投与した際の薬物動態、薬物動態と安全性との関係について検討する	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		ために、MDR-TB 肺結核患者を対象に第Ⅱ相試験（TMC207TBC2001）が実施された。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●R207910-CDE-101（海外、健常人、n=54） ●R207910-CDE-102（海外、健常人、n=27） ●R207910BAC1003（海外、健常人、n=16） ●TMC207-C104（海外、健常人、n=24） ●TMC207-C108（海外、健常人、n=24） ●TMC207-C109（海外、健常人、n=16） ●TMC207-C110（海外、健常人、n=16） ●TMC207-TiDP13-C111（海外、健常人、n=28） ●TMC207-TiDP13-C112（海外、中等度の肝障害患者、n=16） ●TMC207-TiDP13-C117（海外、HIV 感染者 n=16） ●TMC207-TBC1003（海外、健常人、n=88） 第Ⅱ相試験 ●TMC207-C202（第Ⅱa 試験）（海外、DS-TB 肺結核患者、RCT、n=75） ●TMC207-TiDP13-C208（第Ⅱb 試験）（海外、RCT、n=208） ●TMC207-TiDP13-C209（第Ⅱb 試験）（海外、n=241） ●TMC207TBC2001（国内、n=6）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals, Sirturo https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=199304 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
3) FDA, Drug Approval Package, SIRTURO (bedaquiline) 100 mg Tablets https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000TOC.cfm （2020 年 1 月 30 日閲覧）
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
5) EMA, EU/3/05/314 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu305314 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
6) EMA, EPAR Situro https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo （2020 年 1 月 30 日閲覧）
7) PMDA，サチュロ錠 100mg 審査報告書
8) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
9) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
10) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 27 年 8 月 31 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000108653.html （2020 年 1 月 30 日閲覧）
11) 厚生労働省 検疫所 FORTH，結核について （ファクトシート） https://www.forth.go.jp/moreinfo/topics/2018/03271035.html （2020 年 1 月 30 日閲覧）
12) Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf;jsessionid=111961258EA35A3F12174949ED88420A?sequence=1 （2020 年 1 月 30 日閲覧）
13) 一般社団法人 日本結核・非結核性抗酸菌症学会，理事長の挨拶 https://www.kekkaku.gr.jp/about_society/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
14) GARD, Tuberculosis https://rarediseases.org/rare-diseases/tuberculosis/ （2020 年 1 月 30 日閲覧）
15) Division of Infectious Diseases & HIV Medicine, Case Western Reserve University https://case.edu/med/id/faculty/johnson_john.html （2020 年 1 月 30 日閲覧）
16) Orphanet, Search for an expert centre, 「Tuberculosis」https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search.php?lng=EN&data_id=111314&Expert%20centres=Tuberculosis-Centre-Beatrixoord&title=Tuberculosis%20Centre%20Beatrixoord&search=Clinics_Search_Simple （2020 年 1 月 30 日閲覧）
17) ヤンセンファーマ株式会社，サチュロ錠 100mg 申請資料概要
18) Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al., Early and extended bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:605-12.
19) ヤンセンファーマ株式会社，サチュロ錠 100mg 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○			○	○				○			○	○
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○				○								
6	○	○	○	○	○	○			○	○				○			○	○
7				○	○	○				○				○			○	○
8							○											
9								○										
10									○									
11										○	○							
12												○	○					
13															○			
14															○			
15															○			
16															○			
17																	○	○
18															○			
19														○				

表 5-47　審査報告書調査個票 (28 薬)第 377 号

指定番号	(28 薬)第 377 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	STM―279	elapegademase-lvlr	―
c) 指定された適応症	アデノシンデアミナーゼ欠損症	Treatment of adenosine deaminase deficiency in patients with severe combined immunodeficiency.	―
d) 製造販売承認	2019 年	2018 年	無
e) 製造販売承認された成分名	エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）	elapegademase-lvlr	―
f) 製造販売承認された適応症	アデノシンデアミナーゼ欠損症	Treatment of Adenosine Deaminase-Severe Combined Immunodeficiency (ADA-SCID).	―
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	―	―
h) 薬価	【レブコビ筋注 2.4mg】 862,022 円	（AWP Unit Price） 【REVCOVI Strength：1.6 mg/mL, Package Size：1.5 mL】	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	9 人程度	20 万～100 万に 1 人	
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	本疾患は遺伝子の変異により発症する先天性の遺伝疾患である。この変異により代謝酵素である ADA が欠損するため、基質であるアデノシン、デオキシンなどが蓄積する。これらの蓄積物は細胞毒となり、免疫不全をもたらすと考えられている。 患者層は新生児から成人まで幅広い。症状もさまざまであるが、重篤な免疫不全の場合は予後が極めて悪く、造血幹細胞移植を施さなければ、1 歳前後までで多くの患者が感染症で死亡する。	ADA 遺伝子の変異が発症原因となる。 この遺伝子は ADA 酵素を生成するが、遺伝子変異により、不機能な酵素が生成される。ADA 酵素は、リンパ球に有害な物質へ作用するが、機能を発揮しないため、アデノシンなどの有害物質が累積することとなり、免疫不全となる。 先天性の疾患であるため、新生児から発症しうる。予後は診断や治療の時期にもよるが、申請時においては診断・治療がされなかった場合は 2 歳までに感染症で死亡する。	ADA が欠如することで発症する。この ADA の欠如により、本来除去される老廃物が蓄積し、リンパ球に害を及ぼす。結果としてリンパ球が部分的～全体的に不足することとなり、免疫不全となる。 大抵は生後数か月以内に発症し、重篤な感染症を引き起こす。4 歳から成人までの間に発症することもあるが、多くはない。
k) 原因遺伝子の同定の有無	ADA 遺伝子		
l) 診断法、予防法	診断基準は以下の通りである ① 男児、女児いずれにも発症。 ② 通常末梢血リンパ球が全て欠損または著減し、T 細胞は欠損または著減 ③ PHA 幼若化反応が正常の 10%未満 ④ 無～低ガンマグロブリン血症 出生後数か月間は母体からの IgG 型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。また IgG 値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。 ⑤ 発達遅滞、痙攣、難聴の合併などがみられる。 ⑥ 末梢血単核球、赤血球、線維芽細胞などの ADA 活性が低下 ⑦ ADA 遺伝子の異常。 ADA 遺伝子解析で遺伝子異常を確認し、確定診断を行う。	米国のほとんどの州で新生児に対して、SCID クリーニングを行っている。このスクリーニングにて異常が見つかった場合には診断の確認のために以下の検査が行われる。 ①血液検査 以下について調査する。 ・ 免疫グロブリン ・ WBC（T 細胞、B 細胞、NK 細胞含む） 小児、成人への検査の場合は以下の②～⑤に基づいて診断を行う。 ②臨床症状 ・ 再発性感染症など ③身体的初見 ・ 扁桃腺またはリンパ節の欠損 ④臨床検査 ・ リンパ球減少 ・ ADA 酵素活性低下 ⑤遺伝子検査 （確定診断）	診断は以下の臨床検査の 1, 2 にて行われる。また 3~5 にて診断が確定する可能性がある。 ●臨床検査 1. ADA 活性の低下 2. T 細胞、B 細胞、NK 細胞数の減少 3. 赤血球中の dATP 濃度の上昇 4. S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ（SAHH）活性の低下 5. 尿中のデオキシアデノシンの量の増加 鑑別診断には SCID が用いられる。また、絨毛膜絨毛サンプリングにて出生前診断を行うこともできる。
m) 従来の治療法	治療法は以下の通りである。 ①-1. 造血幹細胞移植 ・ 治療プロトコルとして第一の選択肢。HLA が一致する血縁者をドナーに持つ場合に行われる。 ①-2. 遺伝子治療 ・ HLA が一致したドナーがいない場合に行われる。 ②酵素補充療法 治療プロトコルとして第二の選択肢。	治療法は以下の通りである。 ①ADAGEN の投与 （酵素補充療法） ・ 診断が確定した時点で投与を行う ②造血幹細胞移植 ・ ①を行ったうえでの治療プロトコルとして第一の選択肢。HLA が一致する血縁者をドナーに持つ場合に行われる。 ③酵素補充療法 ・ 造血管細胞移植ができない場合の治療法 ④その他の治療法 ・ 遺伝子治療 ・ 細菌、ウイルス、感染症の早期診断・治療 ・ 特定の肺炎予防薬 ・ 免疫グロブリンの静脈投与	用いる治療法は以下の通りである。 ● 同種造血幹細胞移植 ● PEG 化 ADA 酵素による酵素補充療法 ● ADA 含有ベクターで形質導入された CD34 陽性骨髄細胞の注入による遺伝子治療
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	ADA 酵素補充療法として用いられる遺伝子組換えウシ ADA 類縁体（PEG-rADA）であり、欠損した ADA を補う。		
	通常、エラペグアデマーゼ（遺伝子組換え）として 0.2mg/kg を 1 週間に 1 回筋肉内注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 回あたりの最大投与量は 0.3mg/kg とする。ただし、速やかにアデノシンデアミナーゼ活性を上昇させる必要がある場合には、1 回 0.2mg/kg を 1 週間に 2 回筋肉内注射することができる。	● ADAGEN 投与患者 （ADAGEN から 本剤に移行する患者） ・ 週 1 回の ADAGEN の投与量が不明な場合、もしくは投与量が 30U/kg 以下の場合の推奨開始用量は週 1 回、0.2mg/kg。 ・ 週 1 回の ADAGEN 投与量が 30U/kg を超える場合の開始用量は換算式を用いて 週 1 回の投与量	―

			（mg/kg）を算出。（REVCOVI® dose in mg/kg=（PEG-ADA dose in U/kg）/（150） その後の用量は、ADA 活性トラフ値が 30mmol/h/L 未満、デオキシアデノシンヌクレオチド（dAXP）が 0.02mmol/L 以上、および／または患者の臨床評価に基づいて免疫機能回復が不十分である場合、週に 0.033mg/kg の用量で増量しても良い。週 1 回の総投与量は、1 週間の反復筋肉内投与（MI）に分けることも可能。 ● Adagen 未投与患者 ・ 開始用量は 週 1 回 0.4mg/kg。その後は 0.2mg/kg の週 2 回に用量を分けて、免疫機能が回復するまで最低 12～24 週間筋肉内投与。 その後、ADA 活性トラフ値を 30mmol/h/L 以上、dAXP トラフ値を 0.02mmol/L 未満に維持するように、および／または患者の臨床評価に基づく適切な免疫機能回復を維持するように、徐々に投与量を減量。 至適な長期投与量及び投与スケジュールは、各患者について担当医師が個別に判断すべきであり、ADA 活性トラフ値、dAXP トラフ値、および／または患者の臨床状態に関する担当医師の医学的評価に基づいて調節することも可能。	
	o) 専門病院、専門医師	野々山 恵章 防衛医科大学校医学教育部医学科小児科学講座 教授 （原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班の研究代表者）	Donald B. Kohn, MD Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics, and the Division of Hematology & Oncology, Department of Pediatrics, David Geffen School of Medicine University of California, Los Angeles, Calif. （GARD 該当疾患ページの Reference の著者）	Alessandro Aiuti San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy （GARD 該当疾患ページの Reference の著者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	NPO 法人 PID つばさの会 http://npo-pidtsubasa.org	Immune Deficiency Foundation https://www.primaryimmune.org/	Primary Immune Deficiency UK (PID UK) http://www.piduk.org/
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	申請資料として国内外で実施された STP-2279-002（海外, NCT01420627）および STM-279-301（国内, JapicCTI-163204）が提出された。 海外の実施試験は有効性・安全性・薬物動態の検討のため、Leadiant 社により実施され、ADA-SCID 患者 6 名を対象に非盲検非対照の試験を実施した。 国内試験は有効性・安全性の検討のため、帝人ファーマ社により、ADA 患者 2 名を対象に非盲検非対照の試験を実施した。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	—
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅲ相試験 ● STP-2279-002（海外、n=6） ● STM-279-301（国内、n=2）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	—

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=467514 （2020 年 1 月 29 日閲覧）
3) FDA, Drug Approval Package: Revcovi https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761092Orig1s000TOC.cfm
4) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
5) EMA, EU/3/05/313 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu305313
6) PMDA レブコビ筋注 2.4mg 審査報告書
7) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）
8) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 29 日閲覧）
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 28 年 5 月 27 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000147314.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
10) GARD, Adenosine deaminase deficiency https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5748/adenosine-deaminase-deficiency （2020 年 1 月 29 日閲覧）
11) 帝人ファーマ株式会社 レブコビ筋注 2.4mg 申請資料概要
12) Orphanet, Search for a rare disease, Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8023&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=ADA-deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Severe-combined-immunodeficiency-due-to-adenosine-deaminase-deficiency&title=Severe%20combined%20immunodeficiency%20due%20to%20adenosine%20deaminase%20deficiency&search=Disease_Search_Simple （2020 年 1 月 29 日閲覧）
13) 難病情報センター 原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班 https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/R1_65_kenkyumeibo.pdf （閲覧日：2020 年 1 月 29 日）
14) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 研究者・企業の方へ 成育遺伝研究部 https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/doctor/genetics/o01.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
15) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 患者・ご家族の方へ アデノシンデアミナーゼ欠損症（ADA 欠損症） https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/003.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）
16) University of California UCLA Broad Stem Cell Reearch Center https://stemcell.ucla.edu/member/kohn （2020 年 1 月 29 日閲覧）
17) Ospedale San Raffaele, Pathogenesis and therapy of primary immunodeficiencies, Alessandro Aiuti https://research.hsr.it/en/institutes/san-raffaele-telethon-institute-for-gene-therapy/pathogenesis-and-therapy-of-primary-immunodeficiencies/alessandro-aiuti.html （2020 年 1 月 29 日閲覧）

18) 帝人ファーマ株式会社　レブコビ®筋注 2.4mg の治療をうけられるアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症の患者さんとご家族の方へ https://medical.teijin-pharma.co.jp/materials/iyaku/detail/fcn28e000000elvq-att/fcn28e000000ely8.pdf （2020 年 1 月 29 日閲覧）
19) 一般財団法人日本医薬情報センター 臨床試験情報 JapicCTI-163204 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163204 （2020 年 1 月 29 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov. NCT01420627 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01420627 （2020 年 1 月 29 日閲覧）
21) 帝人ファーマ株式会社 レブコビ筋注 2.4mg　医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○			○					○			○	○
4	○	○	○	○	○	○												
5	○	○	○	○	○	○			○									
6				○	○	○								○			○	○
7							○											
8								○										
9									○									
10									○	○	○	○	○	○	○	○		
11									○	○	○	○	○				○	○
12									○	○	○	○	○		○			
13															○			
14															○			
15															○			
16															○			
17															○			
18																○		
19																	○	○
20																	○	○
21														○				

表 5-48　審査報告書調査個票 (28 薬)第 379 号

指定番号	(28 薬)第 379 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	ヒト alpha1-Proteinase Inhibitor	Alpha1-proteinase inhibitor (human)	alpha-1 proteinase inhibitor (for inhalation use)
c) 指定された適応症	COPD を発症した重症α1ーアンチトリプシン欠乏症	replacement therapy in the alpha-1-proteinase inhibitor congenital deficiency state.	the treatment of congenital alpha-1 antitrypsin deficiency
d) 製造販売承認	無	1987 年（初回）	有（但し、国単位での承認。また、承認年不明）
e) 製造販売承認された成分名	—	Alpha1-Proteinase Inhibitor [Human]	Alpha1-Proteinase Inhibitor [Human]
f) 製造販売承認された適応症	—	chronic replacement therapy of individuals having congenital deficiency of alpha1-proteinase inhibitor with clinically demonstrable panacinar emphysema.	国により異なるが、基本的には米国と同様。
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	—	（AWP Unit Price） 【PROLASTIN-C Strength：1mg, Package Size：1ea】 0.61 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	100 人未満	10,000 人未満	10,000 人に 1～5 人未満
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	α1ーアンチトリプシン欠乏症（A1AD）の発症には様々な病因があることが考えられているが、その一つは SERPINA1 遺伝子の変異である。A1AD により肺の防御因子であるα1ーアンチトリプシン（AAT）減少し、COPD が発症することとなる。発症時期としては全年齢で発症するものとされており、発症後の呼吸不全が死因となる可能性が高い。	SERPINA1 遺伝子の変異により A1AD が発症し、その影響で AAT が減少することでタンパク質分解酵素の肺への攻撃を防げず COPD の症状も現れる。なお Z 対立遺伝子を遺伝した場合、AAT を多く欠乏することとなるため、発症リスクが高まる。発症時期としては全年齢で発症するものとされている。	
k) 原因遺伝子の同定の有無	SERPINA1		
l) 診断法、予防法	診断基準あり。 ●症状（発症年齢、発症要因） ・ 労作時の息切れ。 ・ 喫煙の影響を、その発症要因からはほぼ外すことが可能であり、55 歳未満で発症・診断。 ●検査所見 ・ 呼吸機能所見 ・ 胸部画像初見 ・ 血清 AAT 濃度 ●鑑別診断 ・ 通常の COPD，喘息などとの鑑別を行う。 ●遺伝学的検査 ・ SERPINA1 遺伝子や COPD の発症に関与していると推定される遺伝子変異の検査。	遺伝子型、表現型の組み合わせによる血清 AAT 濃度により診断 ●表現型（等電点電気泳動） ●遺伝子型（対立遺伝子分析） ・ 通常は Z および S 対立遺伝子で検査を行うが、F および I 対立遺伝子の組み合わせで検査することもある。 ・ ジーンマッピングを行うことで詳細結果を得ることもできる	
m) 従来の治療法	安定期では禁煙、インフルエンザワクチン、全身併存症を管理する。 重症度は総合的に判断され、これにより呼吸リハビリテーション、薬物療法、酸素療法、補助換気療法、外科療法などが治療法に選ばれる。条件が合えば、選択肢として肺移植を行うこともできる。	標準治療として肺気腫に関連するスタンダードな治療法（吸入ステロイド、抗コリン薬、酸素療法　等）を用いる。 肺リハビリテーションなどの運動、健康的な食事がいい影響をもたらすこともある。また肺に悪影響のない環境なども重要である。インフルエンザの予防も推奨される。 肺気腫を患っている A1AD 患者への特定の治療法はヒト血漿由来 A1AT の補充療法である（通常は週に 1 回）。 条件が合えば、選択肢として肺移植を行うこともあり、成功例は多くある。肺用量減少手術（LVRS）も選択肢にあるが A1AD 患者にはメリットがないため推奨されない。	
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	alpha1-Proteinase Inhibitor として、欠乏している ATT を補充し、進行性の破壊から肺を防御する		
	（開発中、P1/2） 週 1 回 60mg/kg、点滴静脈内投与	週 1 回 60 mg/kg、静脈注入	
o) 専門病院、専門医師	巽　浩一郎 千葉大学大学院医学研究院　呼吸器内科学　教授 （難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究　研究代表者）	James Stoller, MD, MS Chairman and Jean Wall Bennett Professor of Medicine, Education Institute, Cleveland Clinic, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine （NORD Rare Disease Database　執筆者）	Köhnlein T Hannover Medical School, Department of Respiratory Medicine, Hannover, Germany. （参考資料 28 の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	Alpha-1 Foundation https://www.alpha1.org/ AlphaNet https://www.alphanet.org/	Alpha-1 Awareness https://www.alpha1.uk/ Alpha-1 Plus Asbl http://alpha1plus.be/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	国内では現在Ⅰ/Ⅱ相試験が実施されている。 既に試験が完了している JapicCTI-163160 は A1AD 患者を対象に行われた国内単群試験である。総患者数は 3 名。 継続試験として JapicCTI-163194 が行われており、同様に A1AD 患者を対象に行われている国内単群試験である。総患者数は 3 名予定である。	Alpha1-proteinase inhibitor (human)は、1987 年に米国で最初の承認を受け、使用されてきた。製造販売承認されている製品は複数製品あり、有効成分以外の血漿由来タンパク質や異なる化学修飾がされ、完全に一致しているものではない。そのため、異なるタンパク質が含有されたり、化学修飾が変わる際に、新たに製造販売承認がなされてきた。 本剤は、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会　平成 28 年 2 月 26 日　議事録によると 2009 年に米国で承認されたとされている。 治験データベースによると、現在、米国、欧州で第Ⅲ相試験が実施されている。 NCT01983241（EudraCT Number:2013-001870-38）は肺気腫を発症した A1AD 患者を対象に行われているランダム化試験である。現在は国々により状況は様々だが、参加予定人数は 339 名である。	

			NCT02796937（EudraCT Number:2015-004110-23）も同様に肺気腫を発症した A1AD 患者を対象にしている単群試験である。現在、実施中であり、参加患者数は 250 名である。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●JapicCTI-163160（国内、n=3） ●JapicCTI-163194（国内、JapicCTI-163160 の継続試験、n=3）	第Ⅲ相試験 ●NCT01983241（海外、RCT、n=339） ●NCT02796937（海外、n=250）

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals, Prolastin https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm （2019 年 12 月 25 日閲覧）
3) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308546 （2020 年 2 月 3 日閲覧）
4) 医薬品情報データベース iyakuSearch JapicCTI-163194 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163194 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
5) FDA, Approved Blood Products, PROLASTIN-C LIQUID https://www.fda.gov/media/78388/download （2019 年 12 月 25 日閲覧）
6) EMA, List of nationally authorised medicinal products Active substance: alpha-1-antitrypsin. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/alpha-1-antitrypsin-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00000108/201412_en.pdf （2019 年 12 月 25 日閲覧）
7) GRIFOLS, Prolastin, ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS（（ドイツ）製品特性の概要）https://www.grifols.com/documents/10192/27754341/ft-prolastin-de-en-2/5713f387-7228-43b2-af26-27d5d0b01ccf （2019 年 12 月 25 日閲覧）
8) GRIFOLS, Prolastin, Prospecto: información para el usuario（（スペイン）ユーザー向け情報）https://www.grifols.com/documents/10192/68573/prolastina_es_es/4ee43bbc-517d-4905-8d2a-77796b9f8927 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 28 年 2 月 26 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000134238.html （2019 年 12 月 25 日閲覧）
10) NORD, Rare Disease Database, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency https://rarediseases.org/rare-diseases/alpha-1-antitrypsin-deficiency/ （2020 年 1 月 7 日閲覧）
11) Grifols, S.A., PROLASTIN-C LIQUID, The #1 prescribed alpha-1 therapy for more than 25 years is now available in a new, ready-to-infuse liquid formulation https://www.prolastin.com/documents/45403777/45404803/PROLASTIN-C+LIQUID+Patient+Brochure.pdf/28d8b080-3233-4a7f-bcf8-0a99e0d23f94 （2020 年 1 月 7 日閲覧）
12) AMERICAN LUNG ASSOCIATION, Learn About COPD https://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/copd/learn-about-copd/ （2020 年 1 月 7 日閲覧）
13) Orphanet, Search for a rare disease, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=194&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Alpha-1-Antitrypsin-Deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Alpha-1-antitrypsin-deficiency&title=Alpha-1-antitrypsin%20deficiency&search=Disease_Search_Simple （2020 年 1 月 7 日閲覧）
14) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4739 （2020 年 1 月 7 日閲覧）
15) Orphanet, Search for a gene, SERPINA1 - serpin family A member 1 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=EN&data_id=15271&MISSING%20CONTENT=serpin-family-A-member-1&search=Disease_Genes_Simple&title=serpin%20family%20A%20member%201 （2020 年 1 月 7 日閲覧）
16) Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168: 818-900. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency.
17) α1－アンチリプシン欠乏症 診療の手引き 2016 https://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/information/AATD2016.pdf （2020 年 1 月 7 日閲覧）
18) Cleveland Clinic, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Center https://my.clevelandclinic.org/departments/respiratory/depts/alpha-1-antitrypsin-deficiency （2020 年 1 月 8 日閲覧）
19) EURORDIS, Search for: Alpha1-Antitrypsin Deficiency https://www.eurordis.org/search/Alpha1-Antitrypsin%20Deficiency （2020 年 1 月 8 日閲覧）
20) Alpha-1 Plus Asbl http://alpha1plus.be/ （2020 年 1 月 8 日閲覧）
21) Alpha-1 Foundation https://www.alpha1.org/ （2020 年 1 月 8 日閲覧）
22) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）（閲覧日：2019/12/26）（https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf）
23) 医薬品情報データベース iyakuSearch JapicCTI-163160 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163160 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
24) ClinicalTrials.gov, NCT01983241 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01983241 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov, NCT02796937 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02796937 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
26) EMA, EudraCT Number: 2013-001870-38 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001870-38 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
27) EMA, EudraCT Number: 2015-004110-23 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004110-23 （2019 年 12 月 25 日閲覧）
28) KöhnleinT, et al. Am J Med. 2008 Jan;121(1):3-9. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment.
29) Alpha-1 Awareness https://www.alpha1.uk/treatment/replacement-therapy/ （2020 年 3 月 12 日閲覧）
30) FDA, Vaccines, Blood & Biologics, Heterogeneity of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Products https://wayback.archive-it.org/7993/20170406141240/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/QuestionsaboutBlood/ucm127718.htm （2020 年 3 月 12 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○		○	○												
4					○	○								○			○	○
5					○	○												
6				○	○	○												
7					○	○												
8					○	○								○				
9				○					○									
10									○	○	○	○	○		○	○		
11									○									
12									○									
13									○	○		○	○					
14										○	○				○	○		
15											○							
16												○	○					
17														○	○	○		
18															○	○		
19															○	○		
20															○	○		
21																○		
22							○											
23																	○	○

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
24																	○	○
25																	○	○
26																	○	○
27																	○	○
28															○			
29				○													○	
30				○													○	

表 5-49　審査報告書調査個票 (28 薬)第 383 号

指定番号	(28 薬)第 383 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	パチシラン	patisiran	synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA（Patisiran）
c) 指定された適応症	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis	ransthyretin-mediated amyloidosis
d) 製造販売承認	2019 年	2018 年	2018 年
e) 製造販売承認された成分名	パチシラン	patisiran	patisiran
f) 製造販売承認された適応症	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults.	Treatment of hereditary transthyretin - mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) in adult patients with stage 1 or stage 2 polyneuropathy.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【オンパットロ点滴静注 2mg/mL8.8mg4.4mL】 1,004,358 円	（AWP Unit Price） 【ONPATTRO Strength：2 mg/mL, Package Size：5mL】 2280 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	700 人程度	全世界で 5,000～10,000 人（ポルトガル、スウェーデンの有病率が最も高い。）	10,000 人に 0.2 人未満
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	トランスサイレチン（TTR）遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患。また、女性より男性患者の方が多く70 歳代に診断されることが多い。 TTR の遺伝子変異は、その 4 量体を不安定にさせ、タンパク質のミスフォールドを引き起こし、アミロイドが形成される。これが各臓器に浸潤することで様々な症状を引き起こし、心不全や感染症などで死に至る。 生存年数の中央値は 4,7 年であり、真菌症を引き起こした場合は更に短くなる。	TTR 遺伝子の突然変異によって引き起こされる。野生型 TTR タンパク質、四量体状態で存在するが、この遺伝子変異によりミスフォールディングを引き起こし、心臓、腎臓などにアミロイドを沈着させて症状を引き起こす。通常 20～70 歳の間に発症し、発症後 5～12 年以内に死亡する。死亡原因のほとんどは心臓機能障害、感染、悪液質である。	TTR を産生する遺伝子が原因となる。これにより、本来の機能を失った通常とは異なる形態の TTR が形成することとなる。これがアミロイドとなり、臓器などに蓄積し、体に障害を与え、生命を脅かすこととなる。
k) 原因遺伝子の同定の有無	TTR 遺伝子		
l) 診断法、予防法	以下のような診断基準が設けられている。 ① 臨床症状 1. 感覚障害 2. 運動障害 3. 自律神経系の障害 4. 心障害 ② 発病は緩徐で経過は漸次進行性 ③ 遺伝様式 ・ 常染色体優性 ④ 組織所見 ・ 末梢神経、胃・直腸などの生検であアミロイド沈着 ⑤ 血清診断 ⑥ 遺伝子診断 （④～⑥は確定診断に用いられる。） 診断の基準として①の 1~4 のうち 2 つ以上とアミロイド前駆タンパク質の遺伝子異常を認める場合、確定となる。また、家系内に疾病者がいて、①の 1~4 のうち 1 つ以上を認める場合、疑いをもつ。	疑いがある患者（駆出率が保存された心不全患者）に対して以下を行い、診断を確定させる。 ●身体検査 ●血液検査 ●尿検査 ●組織診断 ●ドップラー心エコー検査 ●心臓の MRI ●放射性核種イメージング ●心臓バイオマーカー ●生検組織診断 ●質量分析（推奨）または電子顕微鏡による免疫組織化学/免疫全染色	以下に基づいて診断を行う。 ●遺伝子診断 ●生検組織診断
m) 従来の治療法	治療法はなく、以下のような対症療法を用いる。 ●同所性肝移植（OLT） （TTR は肝臓で生成されるため） ●TTR4 量体安定剤 （不安定な TTR4 を安定させる） ●疼痛、悪心、嘔吐、下痢などの症状に対する緩和療法／対症療法	治療法はなく、以下のような対症療法を用いる。 ●同所性肝移植（OLT） ●ジフルニサルの適応外使用 （TTR のアミロイドの変換を阻止） ●各症状に対する薬物療法	治療法はなく、以下のような対症療法を用いる。 ●同所性肝移植（OLT） ●TTR4 量体安定剤 ●疼痛、悪心、嘔吐、下痢などの症状に対する緩和療法／対症療法
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	TTR mRNA を特異的に標的と、肝細胞において野生型および変異型 TTR タンパク質の産生を抑制する		
	3 週に 1 回, 0.3mg/kg 点滴静注。（体重 104kg 以上の場合は 31.2mg を点滴静注。） なお 70 分間以上をかけて投与する（開始 15 分：約 1mL/分、15 分以降：3mL./分））。	3 週に 1 回, 0.3mg/kg 点滴静注。（体重 100kg 以上の場合は 30mg を点滴静注。） なお 80 分間以上をかけて投与する。（開始 15 分：約 1mL/分、15 分以降：3mL./分））。	
o) 専門病院、専門医師	内木　宏延 福井大学学術研究院医学系部門医学領域病因病態医学講座分子病理学分野　教授 （アミロイドーシスに関する調査研究班　研究代表者）	Morie A. Gertz, M.D. Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. （参考資料 12）の著者）	National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	道しるべの会（FAP 患者家族の会） http://site.wepage.com/mitisirube/page1	Amyloidosis Support Groups Inc https://www.amyloidosissupport.org/about.html	UK ATTR Amyloidosis Patients' Association https://ttramyloidosis.uk/ Association Française contre l'Amylose http://www.amylose.asso.fr/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	本剤は、国際共同第Ⅲ相試験（APOLLO	米国では、画期的治療薬および希少疾病用	欧州では、迅速審査方式（公衆衛生および

		試験）において、複合的な神経障害スコアであるmNIS＋7（補正神経障害スコア＋7）スコアをはじめ、QOL（Norfolk QOL-DN スコア）、日常生活動作（R-ODS スコア）、栄養状態（mBMI）、歩行能力（10-MWT）および自律神経機能障害（COMPASS 31 スコア）などの改善が示された。この結果は日本人患者集団においても一貫して確認されたことなどから 2019 年に製造販売承認を取得した。	医薬品の指定により、優先承認審査が行われた。	治療イノベーションに関する主要関心事と判定された医薬品が対象）のもと審査が行われた。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●ALN-TTR02-001（海外、健常人、n=17） ●ALN-TTR02-005（国内、健常人、n=12） 第Ⅱ相試験 ●ALN-TTR02-002（海外、n=29） ●ALN-TTR02-003（海外、ALN-TTR02-002 の継続試験、n=27） 第Ⅲ相試験 ●ALN-TTR02-004（国際、RCT、n=225） ●ALN-TTR02-006（国際、ALN-TTR02-003 の継続試験、n=211）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals, Onpattro https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=371112 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
3) orphan.net, Lists of medicinal products for rare diseases in Europe https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf （2020 年 1 月 23 日閲覧）
4) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu311857 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) Alnylam Japan 株式会社，オンパットロ点滴静注 2mg/mL 医薬品インタビューフォーム
6) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 28 年 5 月 27 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000147314.html （2020 年 1 月 23 日閲覧）
7) FDA, Drug Approval Package: Onpattro (patisiran). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922Orig1s000TOC.cfm （2020 年 1 月 23 日閲覧）
8) PMDA，オンパットロ点滴静注 2mg/mL，審査報告書
9) Alnylam Japan 株式会社，オンパットロ点滴静注 2mg/mL，申請資料概要
10) GARD, DISEASES, FAMILIAL TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/656/familial-transthyretin-amyloidosis （2020 年 1 月 23 日閲覧）
11) EMA, Onpattro https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro （2020 年 1 月 23 日閲覧）
12) Gertz, MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2451-2466. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis.
13) Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. Curr Opin Neurol.2016; 29: S14-S26. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.
14) ファイザー株式会社トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（ TTR-FAP ）の情報サイト https://www.ttrfap.jp/before/find_medical.html （2020 年 1 月 6 日閲覧）
15) 難病情報センター「アミロイドーシスに関する調査研究班」https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/R1_28_kenkyumeibo.pdf （2020 年 1 月 6 日閲覧）
16) 国立精神・神経医療センターNCNP 病院 脳神経内科 https://www.ncnp.go.jp/hospital/guide/sd/shinkei.html （2019 年 12 月 25 日閲覧）
17) National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre （2020 年 1 月 23 日閲覧）
18) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在） https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf （2020 年 1 月 23 日閲覧）
19) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 2 月 3 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov NCT01559077 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559077 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
21) ClinicalTrials.gov NCT02053454 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02053454 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
22) ClinicalTrials.gov NCT01617967 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617967 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
23) ClinicalTrials.gov NCT01961921 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01961921 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
24) ClinicalTrials.gov NCT01960348 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960348 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov NCT02510261 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02510261 （2020 年 1 月 23 日閲覧）
26) 難病情報センター 患者団体一覧 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4192 （2020 年 1 月 9 日閲覧）
27) orphanet, Patient organization, Association Française contre l'Amylose https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?lng=EN&data_id=713&title=Association%20Fran%E7aise%20contre%20l_Amylose （2019 年 12 月 25 日閲覧）
28) FDA, Drug Approval Package: Tegsedi (inotersen) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211172Orig1s000TOC.cfm （2019 年 12 月 25 日閲覧）
29) 一般社団法人日本神経学会（厚生労働省、難治性疾患克服対策事業 アミロイドーシスの調査研究班），家族性アミロイドポリニューロパチーの診療ガイドライン https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/neuropathy.pdf （2019 年 12 月 25 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○	○	○	○	○												
4	○	○	○		○	○			○	○	○		○	○				
5				○	○	○								○			○	
6									○									
7									○	○	○		○	○				
8										○	○		○					
9										○	○		○				○	
10										○	○		○					
11										○	○		○					
12												○			○			
13												○			○			
14															○			
15															○			
16															○			

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
17															○			
18							○											
19								○										
20																	○	○
21																	○	○
22																	○	○
23																	○	○
24																	○	○
25																	○	○
26																○		
27																○		
28												○						
29												○						

表 5-50　審査報告書調査個票 (28 薬)第 388 号

指定番号	(28 薬)第 388 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	RO5534262	emicizumab-kxwh	emicizumab
c) 指定された適応症	インヒビターを保有する先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	Treatment of hemophilia A	Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A with factor VIII inhibitors. Hemlibra can be used in all age groups.
d) 製造販売承認	2018 年	2017 年	2018 年
e) 製造販売承認された成分名	エミシズマブ（遺伝子組換え）	emicizumab-kxwh	emicizumab
f) 製造販売承認された適応症	血液凝固第Ⅷ因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	HEMLIBRA is indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors.	Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A with factor VIII inhibitors. Hemlibra can be used in all age groups.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【ヘムライブラ皮下注 30mg 1mL】 382,969 円 【ヘムライブラ皮下注 60mg 0.4mL】 705,390 円 【ヘムライブラ皮下注 90mg 0.6mL】 1008,323 円 【ヘムライブラ皮下注 105mg 0.7mL】 1,155,029 円 【ヘムライブラ皮下注 150mg 1mL】 1,581,580 円	（AWP Unit Price） 【HEMLIBRA Strength：30 mg/mL, Package Size：1mL】 3607 ドル 【HEMLIBRA Strength：105mg/0.7 mL, Package Size：0.7mL】 【HEMLIBRA Strength：150mg/mL, Package Size：1mL】 18034.99 ドル 【HEMLIBRA Strength：60 mg/0.4mL, Package Size：0.4mL】 18034.975 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	102 名程度	血友病 A は、出生男児の約 1/5,000 に発症し、そのうちの 30-35%の患者がインヒビターを保有することになる。	血友病 A は、出生男児の約 1/5,000 の確率で発症する。また、血友病 A 患者全体でのインヒビター保有患者の割合は 5-7%であるが、重症患者では 30%がインヒビターである。
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏症（血友病 A）は、FVIII の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患である。しかし、一部の患者は、止血のために投与された血液凝固因子に対する中和抗体（インヒビター）が出現し、血液凝固製剤の止血効果が著しくい低下する。 発症時期 血友病 A は、先天性凝固障害症であり、出血症状が幼少時から反復する。なお、インヒビターの出現は、重症患者に多い。 死亡時期・原因 重篤な出欠症状を呈する場合がある。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	性染色体である X 染色体上にある、血液凝固因子の第 VIII 因子をコードする遺伝子に変異が入ることによって引き起こされる。		
l) 診断法、予防法	診断法 インヒビターの反応性を、第 VIII 因子製剤輸注に対する既往免疫反応によって検査する。5BU/mL を境として分類し、5BU/mL 以上をハイレスポンダー、5BU/mL 以下をローレスポンダーとする。		
m) 従来の治療法	血友病 A では、止血に十分な量の FVIII 製剤を投与するが、インヒビター保有患者では FVIII 製剤の止血効果が著しく低下し、止血が困難となる場合がある。 インヒビター保有患者では、①高用量の FVIII 製剤の補充による血漿中インヒビターの中和、及び FVIII 活性を止血レベルに到達させる治療、②FVIII 製剤を迂回する血液凝固反応による止血の達成を目的としたバイパス治療を行う。	インヒビター保有患者には、FDA に承認されている治療法として、活性型プロトロンビン複合体製剤（activated prothrombin complex concentrates；aPCC）によるバイパス治療が行われている。また、FDA 承認外の治療であるが、遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子（recombinant activated factor VII；rFVIIa）製剤による治療も行われている。	FVIII 製剤に効果が認められなくなったインヒビター保有患者は以下のバイパス治療が利用可能である。 ・遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子（recombinant activated factor VII；rFVIIa）製剤による治療 ・活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体）による治療
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、FIXa と FX の双方に結合することで、FVIII の補因子機能を代替し、その下流の血液凝固反応を促進する		
	通常、エミシズマブ（遺伝子組替え）として 1 回 3mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で 4 回皮下投与し、以降は 1 回 1.5mg/kg（体重）を 1 週間の間隔で皮下投与する。	投与開始後 4 週間は、週 1 回 3mg/kg を皮下投与する。その後は維持量として週 1 回 1.5mg/kg を皮下投与する。	投与開始後 4 週間は、週 1 回 3mg/kg を皮下投与する。その後は維持量として週 1 回 1.5mg/kg を皮下投与する。
o) 専門病院、専門医師	酒井道生 産業医科大学小児科 瀧正志 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科 （以上、日本血栓止血学会 インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン作成委員会　委員長および副委員長）	Dr. Nigel S. Key Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, U.S.A. （GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition ワーキンググループメンバー）	Dr. Steve Kitchen, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK Dr. Christopher A. Ludlam Comprehensive Care Haemophilia and, Thrombosis Centre, Royal Infirmary, Edinburgh, U.K. Dr. Andrew K. Brewer Department of Oral Surgery, The Royal Infirmary, Glasgow, Scotland （以上、GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition ワーキンググループメンバー）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク https://hemophilia-japan.org/	World Federation of Hemophilia (WFH) https://www.wfh.org/ Hemophilia Federation of America, Inc. (HFA) https://www.hemophiliafed.org/	The Haemophilia Society https://haemophilia.org.uk/ Association Française des Hémophiles https://afh.asso.fr/avec-lafh/qui-sommes-nous/presentation/presentation/

			National Hemophilia Foundation https://www.hemophilia.org/	Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験(CTD5.3.3.1-1:ACE001JP 試験)、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(CTD5.3.3.2-1:ACE002JP 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 2 試験(CTD5.3.5.1-2～3:BH29884 試験、CTD5.3.5.2-2:BH29992 試験)の結果が提出された。 第Ⅰ相臨床試験では、日本人及び白人健康成人男性、並びに日本人重症血友病 A 患者を対象に、国内 7 施設で実施された。 第Ⅰ/Ⅱ相試験として、第Ⅰ相臨床試験に参加した重症血友病 A 患者を対象に、非盲検継続投与試験が国内 6 施設で実施された。 第Ⅲ相試験(BH29884 試験)では、5BU/mL 以上のインヒビターの保有歴の記録があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳以上の血友病 A 患者を対象に非盲検試験が日本を含む 14 か国 43 施設で実施された。 第Ⅲ相試験(BH29992 試験)では、5BU/mL 以上のインヒビターの保有歴があり、バイパス製剤の投与を受けている 12 歳未満、及び体重が 40kg 未満で 12～17 歳の小児血友病 A 患者を対象に、非盲検試験が日本を含む 6 か国 12 施設で実施された。 なお、初回製造販売承認後に、適応症拡大が行われ、インヒビター有無に関わらず本剤の適応となっている。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本で提出された臨床試験に加え、非介入の観察研究データが参考データとして添付された。本研究では 12 歳以上のインヒビター患者 103 名、12 歳未満のインヒビター患者 24 名を対象として行われた。
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相臨床試験 ●ACE001JP(国内、健常人、n=82) 第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 ●ACE002JP(国内、n=16) 第Ⅲ相臨床試験 ●BH29884(国際、n=109) ●BH29992(国際、n=63)	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	(日本の審査報告書に記載の治験以外) 観察研究 ●BH29768(海外、非介入、n=127)

出所) 以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Hemlibra https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=416913 (2020 年 1 月 23 日閲覧)
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ (2020 年 1 月 23 日閲覧)
5) PMDA ヘムライブラ皮下注 審査報告書
6) 小児慢性特定疾病情報センター https://www.shouman.jp/disease/details/09_22_040/ (2020 年 1 月 22 日閲覧)
7) 日本血栓止血学会, インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン http://www.jsth.org/guideline/ (2020 年 1 月 22 日閲覧)
8) FDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761083Orig1s000TOC.cfm (2020 年 1 月 6 日閲覧)
9) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra (2020 年 1 月 6 日閲覧)
10) World Federation of Hemophilia (WFH), GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA 2nd edition
11) NORD, Rare Disease Information, https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-a/ (2020 年 1 月 22 日閲覧)
12) Orphanet, Search for a patient organisation https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup.php?lng=EN (2020 年 1 月 22 日閲覧)
13) EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131221 (2020 年 1 月 27 日閲覧)
14) 中外製薬株式会社 ヘムライブラ 医薬品インタビューフォーム
15) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 28 年 8 月 5 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000147420.html (2020 年 1 月 27 日閲覧)

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4								○										
5				○	○	○	○		○	○	○	○	○	○			○	○
6									○	○	○	○	○					
7										○	○	○	○		○			
8				○	○	○			○				○	○			○	○
9				○	○	○			○				○	○			○	○
10															○			
11									○	○	○	○						
12																○		
13	○																	
14				○										○				
15									○									

表 5-51　審査報告書調査個票 (28 薬)第 389 号

指定番号	(28 薬)第 389 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	ダブラフェニブメシル酸塩	dabrafenib and trametinib	—
c) 指定された適応症	BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	Treatment of patients with BRAF mutation positive non-small cell lung cancer.	—
d) 製造販売承認	2018 年	2017 年	2017 年
e) 製造販売承認された成分名	ダブラフェニブメシル酸塩	dabrafenib	dabrafenib
f) 製造販売承認された適応症	BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.	Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【タフィンラーカプセル 50mg】 4,950.6 円 【タフィンラーカプセル 75mg】 7,289.0 円	（AWP Unit Price） 【MEKINIST Strength：0.5 mg, Package Size：30s ea】 140.37133ドル 【MEKINIST Strength：2 mg, Package Size：30s ea】 477.75533ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	430～2,040 人程度	不明	不明
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 喫煙が肺癌の最も重要な原因であり、症例の約 85%を占める。癌のリスクは年齢、喫煙強度、および喫煙期間によって異なる。 毒素および喫煙への複合曝露があれば、肺癌のリスクが増大する。確認されたものと可能性のあるものを含めたその他の危険因子としては、大気汚染、葉巻の煙への曝露および紙巻きタバコの受動喫煙、発癌物質への曝露（例、アスベスト、放射線、ラドン、ヒ素、クロム酸塩、ニッケル、クロロメチルエーテル、多環芳香族炭化水素、マスタードガス、コークス炉排出物、原始的調理、薪ストーブ）などがある。 癌のリスクは禁煙することで低下するが、喫煙開始前の水準に戻ることはない。肺癌を発症する患者の約 15～20%は喫煙歴がないか、最小限の喫煙にとどまる。 呼吸上皮細胞が腫瘍化するには、発癌を促進する物質への長期曝露および複数の遺伝子変異の蓄積を要する（発癌の素地［field carcinogenesis］と呼ばれる効果）。一部の肺癌患者では、細胞増殖を刺激する遺伝子（K-ras、MYC）、増殖因子受容体のシグナル伝達に関与する遺伝子（EGFR、HER2/neu）、およびアポトーシスを阻害する遺伝子におけるニ次的または付加的変異が、異常細胞の増殖の一因となる。また、癌抑制遺伝子（p53、APC）を阻害する変異も発癌につながる可能性がある。原因である可能性があるその他の変異としては、EML-4-ALK 転座や ROS-1、BRAF、PI3KCA の変異などがある。このように肺癌の一次的な原因となる遺伝子の変異は、発癌ドライバー変異（oncogenic driver mutation）と呼ばれる。発癌ドライバー変異は、喫煙者において肺癌の原因や寄与因子となりうるが、それらの変異は非喫煙者において肺癌の原因となる可能性が特に高い。2014 年の Lung Cancer Mutation Consortium（LCMC）による研究では、喫煙者および非喫煙者の肺に発生した肺癌 733 例の 64%でドライバー変異が認められた（K-ras 変異が 25%、EGFR 変異が 17%、EML-4-ALK が 8%、BRAF 変異が 2%）。 EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子を有しない非小細胞肺癌と同じ治療が行われているが、予後不良である。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	BRAF 遺伝子		
l) 診断法、予防法	胸部 X 線、CT または PET-CT、胸水または喀痰の細胞診、通常、気管支鏡ガイド下生検およびコア生検、ときに開胸肺生検		
m) 従来の治療法	NSCLC の治療では典型的には手術の適格性が評価され、それに続いて腫瘍の種類および病期に基づき、必要に応じて手術、化学療法、放射線療法、またはこれらの組合せが選択される。なお、EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子を有しない非小細胞肺癌と同じ治療が行われているが、予後不良。		
n) 本剤の治療法（作用機序・用法・用量）	RAS/RAF/MEK/ERK（MAPK：Mitogen-activated protein kinase、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ）シグナル伝達経路における変異型 BRAF（V600E、V600K 及び V600D 変異陽性）のキナーゼ活性を阻害する。		
	トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	ダブラフェニブを、トラメチニブと併用し、1 回 150mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、治療は、再発が認められるまで、または許容できない副作用が起きるまで続ける。	単剤療法およびトラメチニブとの併用療法において、ダブラフェニブ 1 回 150mg を 1 日 2 回投与する。なお、トラメチニブの推奨用量は、ダブラフェニブとの併用においては、1 日 1 回 2 mg である。
o) 専門病院、専門医師	秋田　弘俊 北海道大学大学院医学研究院　内科学分野　腫瘍内科学教室　教授 北海道大学病院　腫瘍内科　教授 秋田　弘俊 （肺癌患者における BRAF 遺伝子変異検査の手引きの著者のひとり）	Brendon Stiles, M.D. thoracic surgeon at New York-Presbyterian Hospital and an Associate Professor of Cardiothoracic Surgery at Weill Cornell Medicine, specializing in lung cancer （Lung Cancer Research Foundation の CHAIR）	Rossi A. Division of Medical Oncology, Fondazione IRCCS "Casa Sollievo Della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy. （参考資料 11 の共著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	肺がん患者会　ワンステップ！ https://mail30230.wixsite.com/lung-onestep1	American Lung Association https://www.lung.org/	Roy Castle Lung Cancer Foundation https://www.roycastle.org/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	NSCLC に対する DAB 及び TRA の臨床開発として、海外において、申請者により、BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（E2201 試験）が 2011 年 8 月から実施された。 米国及び EU では、E2201 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 9 月及び 2016 年 7 月に DAB 及び TRA の NSCLC に係る承認申請が行われ、米国では 2017 年 6 月に、EU では 2017 年 3 月に承認された。 なお、2017 年 11 月時点において、DAB 及び TRA は NSCLC に関する効能・効果にて、38 の国又は地域で承認されている。 本邦においては、E2201 試験への患者登録が 2013 年 12 月から開始された。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		今般、E2201 試験を主要な試験成績として、NSCLC に関する効能・効果及び用法・用量を追加する DAB 及び TRA の一変申請が行われた。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●A2103 試験（海外、単群、n=23） ●A2104 試験（海外、単群、n=16） 第Ⅱ相試験 ●E2201 試験（BRF113928 study）（国際、n=177）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=495915 （2020 年 3 月 3 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA タフィンラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg 審査報告書
6) FDA, Drug Approval Package https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204114Orig1s000TOC.cfm （2020 年 3 月 3 日閲覧）
7) EMA, EPAR Tafinlar https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar （2020 年 3 月 4 日閲覧）
8) MSD マニュアルプロフェッショナル, https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/05-%E8%82%BA%E7%96%BE%E6%82%A3/%E8%82%BA%E8%85%AB%E7%98%8D/%E8%82%BA%E7%99%8C （2020 年 3 月 4 日閲覧）
9) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 28 年 9 月 9 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000152570.html （2020 年 3 月 5 日閲覧）
10) Lung Cancer Research Foundation https://www.lungcancerresearchfoundation.org/about/board-of-directors/ （2020 年 3 月 5 日閲覧）
11) Malapelle U, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2020 Feb 26:1-10. Targeting emerging molecular alterations in the treatment of non-small cell lung cancer: current challenges and the way forward.
12) 日本肺癌学会 バイオマーカー委員会 肺癌患者における BRAF 遺伝子変異検査の手引き https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1620.pdf （2020 年 3 月 5 日閲覧）
13) ノバルティスファーマ株式会社 タフィンラーカプセル 医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○														
3	○	○	○															
4								○										
5														○			○	○
6					○	○								○			○	○
7				○	○	○								○			○	○
8										○	○	○	○					
9									○	○	○	○	○					
10															○			
11															○			
12															○			
13														○				

表 5-52　審査報告書調査個票 (28 薬)第 390 号

指定番号	(28 薬)第 390 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無
b) 指定された医薬品名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	dabrafenib and trametinib	－
c) 指定された適応症	BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	Treatment of patients with BRAF mutation positive non-small cell lung cancer.	－
d) 製造販売承認	2018 年	2017 年	2017 年
e) 製造販売承認された成分名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	trametinib	trametinib
f) 製造販売承認された適応症	BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	MEKINIST is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.	Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	－	－
h) 薬価	【メキニスト錠 0.5mg】 7,874.9 円 【メキニスト錠 2mg】 29,558.4 円	（AWP Unit Price） 【MEKINIST Strength：0.5 mg, Package Size：30s ea】 140.37133ドル 【MEKINIST Strength：2 mg, Package Size：30s ea】 477.75533ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	430～2,040 人程度	不明	不明
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 喫煙が肺癌の最も重要な原因であり、症例の約 85%を占める。癌のリスクは年齢、喫煙強度、および喫煙期間によって異なる。 毒素および喫煙への複合曝露があれば、肺癌のリスクが増大する。確認されたものと可能性のあるものを含めたその他の危険因子としては、大気汚染、葉巻の煙への曝露および紙巻きタバコの受動喫煙、発癌物質への曝露（例、アスベスト、放射線、ラドン、ヒ素、クロム酸塩、ニッケル、クロロメチルエーテル、多環芳香族炭化水素、マスタードガス、コークス炉排出物、原始的調理、薪ストーブ）などがある。 癌のリスクは禁煙することで低下するが、喫煙開始前の水準に戻ることはない。肺癌を発症する患者の約 15～20%は喫煙歴がないか、最小限の喫煙にとどまる。 呼吸上皮細胞が腫瘍化するには、発癌を促進する物質への長期曝露および複数の遺伝子変異の蓄積を要する（発癌の素地［field carcinogenesis］と呼ばれる効果）。一部の肺癌患者では、細胞増殖を刺激する遺伝子（K-ras、MYC）、増殖因子受容体のシグナル伝達に関与する遺伝子（EGFR、HER2/neu）、およびアポトーシスを阻害する遺伝子における二次的または付加的変異が、異常細胞の増殖の一因となる。また、癌抑制遺伝子（p53、APC）を阻害する変異も発癌につながる可能性がある。原因である可能性があるその他の変異としては、EML-4-ALK 転座や ROS-1、BRAF、PI3KCA の変異などがある。このように肺癌の一次的な原因となる遺伝子の変異は、発癌ドライバー変異（oncogenic driver mutation）と呼ばれる。発癌ドライバー変異は、喫煙者において肺癌の原因や寄与因子となりうるが，それらの変異は非喫煙者において肺癌の原因となる可能性が特に高い。2014 年の Lung Cancer Mutation Consortium（LCMC）による研究では、喫煙者および非喫煙者の肺に発生した肺癌 733 例の 64%でドライバー変異が認められた（K-ras 変異が 25%、EGFR 変異が 17%、EML-4-ALK が 8%、BRAF 変異が 2%）。 EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子を有しない非小細胞肺癌と同じ治療が行われているが、予後不良である。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	BRAF 遺伝子		
l) 診断法、予防法	胸部 X 線、CT または PET-CT、胸水または喀痰の細胞診、通常、気管支鏡ガイド下生検およびコア生検、ときに開胸肺生検		
m) 従来の治療法	NSCLC の治療では典型的には手術の適格性が評価され、それに続いて腫瘍の種類および病期に基づき、必要に応じて手術、化学療法、放射線療法、またはこれらの組合せが選択される。なお、EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子を有しない非小細胞肺癌と同じ治療が行われているが、予後不良。		
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	RAS/RAF/MEK/ERK（MAPK：Mitogen-activated protein kinase、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ）シグナル伝達経路における MEK（Mitogen-activated extracellular signal-regulatedkinase：マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ）1/MEK2 の活性化及びキナーゼ活性を阻害する。		
	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	単剤またはダブラフェニブと併用し、トラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回、食前 1 時間前までまたは食後 2 時間以降に経口投与する。なお、治療は、再発が認められるまで、または許容できない副作用が起きるまで続ける。	単剤療法およびダブラフェニブとの併用療法において、トラメチニブ 1 日 1 回 2mg を投与する。なお、ダブラフェニブの推奨用量は、トラメチニブとの併用においては、1 日 2 回 150 mg（1 日投与量 300mg）である。
o) 専門病院、専門医師	秋田　弘俊 北海道大学大学院医学研究院　内科学分野　腫瘍内科学教室　教授 北海道大学病院　腫瘍内科　教授 秋田　弘俊 （肺癌患者における BRAF 遺伝子変異検査の手引きの著者のひとり）	Brendon Stiles, M.D. thoracic surgeon at New York-Presbyterian Hospital and an Associate Professor of Cardiothoracic Surgery at Weill Cornell Medicine, specializing in lung cancer （Lung Cancer Research Foundation の CHAIR）	Rossi A. Division of Medical Oncology, Fondazione IRCCS "Casa Sollievo Della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy. （参考資料 14 の共著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	肺がん患者会　ワンステップ！ https://mail30230.wixsite.com/lung-onestep1	American Lung Association https://www.lung.org/	Roy Castle Lung Cancer Foundation https://www.roycastle.org/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	NSCLC に対する DAB 及び TRA の臨床開発として、海外において、申請者により、BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（E2201 試験）が 2011 年 8 月から実施された。 米国及び EU では、E2201 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 9 月及び 2016 年 7 月に DAB 及び TRA の NSCLC に係る承認申請が行われ、米国では 2017 年 6 月に、EU では 2017 年 3 月に承認された。 なお、2017 年 11 月時点において、DAB 及び TRA は NSCLC に関する効能・効果にて、38 の国又は地域で承認されている。 本邦においては、E2201 試験への患者登録が 2013 年 12 月から開始された。 今般、E2201 試験を主要な試験成績とし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		て、NSCLC に関する効能・効果及び用法・用量を追加する DAB 及び TRA の一変申請が行われた。		
	r) 審査報告書記載の治験	【評価資料】 第Ⅰ相試験 ●A2103 試験（海外、単群、n=23） ●A2104 試験（海外、単群、n=16） 第Ⅱ相試験 ●E2201 試験（BRF113928 study）（国際、n=177）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=495915 （2020 年 3 月 3 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 23 日閲覧）
5) PMDA メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg 審議結果報告書
6) FDA, Drug Approval Package https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204114Orig1s000TOC.cfm （2020 年 3 月 4 日閲覧）
7) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/mekinist-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf （2020 年 3 月 4 日閲覧）
8) EMA, EPAR Mekinist https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist （2020 年 3 月 4 日閲覧）
9) MSD マニュアルプロフェッショナル, https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/05-%E8%82%BA%E7%96%BE%E6%82%A3/%E8%82%BA%E8%85%AB%E7%98%8D/%E8%82%BA%E7%99%8C （2020 年 3 月 4 日閲覧）
10) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会　平成 28 年 9 月 9 日　議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000152570.html （2020 年 3 月 5 日閲覧）
11) Lung Cancer Research Foundation https://www.lungcancerresearchfoundation.org/about/board-of-directors/ （2020 年 3 月 5 日閲覧）
12) Malapelle U, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2020 Feb 26:1-10. Targeting emerging molecular alterations in the treatment of non-small cell lung cancer: current challenges and the way forward.
13) 日本肺癌学会 バイオマーカー委員会 肺癌患者における BRAF 遺伝子変異検査の手引き https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1620.pdf （2020 年 3 月 5 日閲覧）
14) ノバルティスファーマ株式会社 メキニスト　医薬品インタビューフォーム

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○														
3	○	○	○															
4								○										
5														○			○	○
6					○	○								○			○	○
7				○														
8					○	○								○			○	○
9										○	○	○	○					
10									○	○	○	○	○					
11															○			
12															○			
13															○			
14														○				

表 5-53　審査報告書調査個票 (28 薬)第 394 号

指定番号	(28 薬)第 394 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有（現在、指定取消）
b) 指定された医薬品名	avelumab	avelumab (Recombinant human monoclonal IgG1 antibody against programmed death ligand-1)	Recombinant human monoclonal IgG1 antibody against programmed death ligand-1 (avelumab)
c) 指定された適応症	メルケル細胞癌	Treatment of merkel cell carcinoma.	Treatment of Merkel cell carcinoma
d) 製造販売承認	2017 年	2017 年	2017 年
e) 製造販売承認された成分名	アベルマブ（遺伝子組換え）	avelumab	avelumab
f) 製造販売承認された適応症	根治切除不能なメルケル細胞	treatment of adults and pediatric patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).	monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【バベンチオ点滴静注 200mg】 196,325 円	（AWP Unit Price） 【BAVENCIO Strength：20 mg/1 ml, Package Size：10 ml】 194.428 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	75 人程度	年間約 2,500 人	10,000 人に 0.4 人未満（EU で 21,000 人未満）
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	発症原因 メルケル細胞癌は、高齢の白人に好発する進行の速いまれな皮膚癌である。その他の危険因子としては、累積的な紫外線曝露、メルケル細胞ポリオーマウイルスへの曝露、他の悪性腫瘍の既往（例、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、黒色腫）などがある。リンパ行性転移がよく生じる。 発症時期 診断時の平均年齢は約 75 歳である。メルケル細胞癌は、免疫抑制患者では、より若年でも生じる。		
k) 原因遺伝子の同定の有無	無		
l) 診断法、予防法	診断は生検による。大半の患者が受診時点で転移病変を有し、その予後は不良である。 メルケル細胞癌には紫外線曝露が関連しているとみられるため、曝露を抑えるためのいくつかの対策が推奨される。		
m) 従来の治療法	治療法は病期診断により決定するが、典型的には広範囲局所切除を行い、その後に放射線療法、リンパ節郭清、またはその両方を施行する場合が多い。転移例と再発例には化学療法が適応となる場合がある。		
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体であり、PD-L1 に結合し、PD-L1 とその受容体である PD-1 の相互作用を阻害する		
	通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。	1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。	1 回 800 mg を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。
o) 専門病院、専門医師	爲政 大幾 大阪国際がんセンター 腫瘍皮膚科 （企業の本疾患情報提供ページを監修）	Neha Singh BS, Research Scientist Song Park, MD Paul Nghiem, MD, PhD, Professor & Head, University of Washington Dermatology （以上、NORD Rare Disease Database の執筆者）	Steven N University of Birmingham, Birmingham, UK （参考文献 15 の著者）
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	本疾患又は皮膚がん全体の患者団体はなし	Rare Cancer Alliance (RCA) http://www.rare-cancer.org/ Skin Cancer Foundation https://www.skincancer.org/	Macmillan Cancer Support https://www.macmillan.org.uk/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	海外において、ドイツ Merck KGaA 社及び米国 EMD Serono 社により、進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（001 試験）が 2013 年 1 月から実施された。その後、Merck KgaA 社、EMD Serono 社及び申請者により、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（003 試験）が 2014 年 7 月から実施された。 米国及び EU では、003 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 9 月及び 10 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2017 年 3 月に迅速承認された。EU においても 2017 年 9 月に承認された。 本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（002 試験）が 2013 年 9 月から実施された。また、上記の 003 試験の患者登録が 20XX 年 X 月から開始された。	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし
r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●001 試験（EMR100070-001）（海外、進行固形癌患者、n=1,688） ●002 試験（EMR100070-002）（国内、①用量漸増パート：進行固形癌患者・②拡大パート：治療切除不能な進行・再発の胃癌患者、①n=17・②n=34） 第Ⅱ相試験 ●003 試験（JAVELIN Merkel 200 Trial、EMR100070-003）（国際、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者のうち、①パート A：化学療法歴のある患者・②パート	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		B：化学療法歴のない患者、、①n=88・②n=29）		

出所）以下の資料をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=491815 （2020 年 3 月 6 日閲覧）
3) Orphanet,, Lists of medicinal product for rare diseases in Europe
4) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 3 月 6 日閲覧）
5) PMDA バベンチオ点滴静注 200mg 審査報告書
6) FDA, BAVENCIO label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s000lbl.pdf （2020 年 3 月 6 日閲覧）
7) EMA, EU / 3/15/1590 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151590 （2020 年 3 月 6 日閲覧）
8) EMA, EPAR BAVENCIO https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio （2020 年 3 月 6 日閲覧）
9) MSD マニュアルプロフェッショナル, https://www.msdmanuals.com/ja-jp/%E3%83%97%E3%83%AD%E3%83%95%E3%82%A7%E3%83%83%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%8A%E3%83%AB/14-%E7%9A%AE%E8%86%9A%E7%96%BE%E6%82%A3/%E7%9A%AE%E8%86%9A%E7%99%8C/%E3%83%A1%E3%83%AB%E3%82%B1%E3%83%AB%E7%B4%B0%E8%83%9E%E7%99%8C （2020 年 3 月 6 日閲覧）
10) 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会 平成 28 年 11 月 24 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000161278.html （2020 年 3 月 6 日閲覧）
11) メルクバイオファーマ株式会社 バベンチオ点滴静注 200mg 医薬品インタビューフォーム
12) NORD Rare Disease Dtabase https://rarediseases.org/rare-diseases/merkel-cell-carcinoma/ （2020 年 3 月 6 日閲覧）
13) Steven N, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019 Nov;31(11):789-796. Merkel Cell Carcinoma - Current Controversies and Future Directions.
14) ファイザー株式会社 がんを学ぶ メルケル細胞がん https://ganclass.jp/kind/skin/merkel.php （2020 年 3 月 6 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○	○	○	○												
2	○	○	○	○														
3	○	○	○															
4								○										
5							○							○			○	○
6					○	○								○			○	○
7	○	○	○	○					○									
8					○	○								○			○	○
9										○		○	○					
10									○									
11														○				
12									○						○	○		
13															○			
14															○			

表 5-54　審査報告書調査個票 (30 薬)第 410 号

<table>
<tr><th colspan="2">指定番号</th><th colspan="3">(30 薬)第 410 号</th></tr>
<tr><th colspan="2">基本情報</th><th>日本</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td colspan="2">a) オーファン指定</td><td>有</td><td>無（該当疾患は未指定）</td><td>無</td></tr>
<tr><td colspan="2">b) 指定された医薬品名</td><td>タウリン</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="2">c) 指定された適応症</td><td>MELAS(Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes)における脳卒中様発作の再発抑制</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="2">d) 製造販売承認</td><td>2019 年</td><td>無</td><td>無</td></tr>
<tr><td colspan="2">e) 製造販売承認された成分名</td><td>タウリン</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="2">f) 製造販売承認された適応症</td><td>ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="2">g) PMDA 先駆け認定の有無</td><td>無</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="2">h) 薬価</td><td>【タウリン散 98%「大正」】
8.30 円</td><td>—</td><td></td></tr>
<tr><th colspan="2">疾病特性</th><th>日本</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td colspan="2">i) 患者数</td><td>452 人程度、10 万人に 0.18 人以上</td><td>10 万人に 1～16 人</td><td>100 万人に 1～9 人</td></tr>
<tr><td colspan="2">j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因</td><td>MELAS はミトコンドリア病の中で最も多い病型であり、エネルギー産生に関係するミトコンドリアの遺伝的異常によって発症する。また、全年齢（小児（18 歳未満）から成人まで）で発症する可能性があるが、小児で発症した患者は成人で発症した患者より有意に重症であることが報告されている。
本疾患の脳卒中様発作症状として痙攣や意識障害など様々な症状があらわれるが、この発作を繰り返し、反復する脳卒中様発作後遺症により機能障害が進行し、予後が悪化すると考えられている。国内のコホート研究では、患者の 20.8%は診断から平均 7.3±5.0 年で死亡し、その平均齢は 18.8±11.5 歳である。</td><td>ミトコンドリア DNA（mtDNA）の変異により引き起こる。なお、この変異は母親由来である。また、同じ細胞内には正常、異常の両方の mtDNA が存在する場合があるため、変異した mtDNA が影響を及ぼすまでは症状があらわれないこと可能性もある。
通常は 2～15 歳の間に発症するが、高齢期も含めて 15 歳以上での発症例もある。
死亡時期は 10～35 歳であるが、それ以上のこともある。また、進行性の認知症や筋力低下、または心臓や腎臓などからの合併症によるの体の衰弱により死に至る場合もある。</td><td>MELAS は突然変異ではない遺伝性疾患であり、遺伝子変異が発症原因となる。この変異により体内では正常・異常なミトコンドリアが混じった状態にあり、この比率により症状が変化する傾向にある。
通常、小児～成人で発症する。
心臓などの特定の臓器やそのほかの臓器にも影響を及ぼし、正常な働きができなくなり、死に至らしめる。</td></tr>
<tr><td colspan="2">k) 原因遺伝子の同定の有無</td><td colspan="3">ミトコンドリア DNA の tRNALeu（UUR）遺伝子の点変異（A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C 等）</td></tr>
<tr><td colspan="2">l) 診断法、予防法</td><td>以下の①のうち 2 項目を満たし、かつ②の 2 項目を満たした場合に確定診断となる。

①臨床症状
・頭痛、嘔吐
・痙攣
・片麻痺
・同名半盲または皮質盲
・脳画像上脳の急性局所異常所見

②ミトコンドリア異常の根拠
・血中または髄液中の乳酸値が繰り返し高いか、もしくはミトコンドリア関連酵素の欠損
・筋生検でミトコンドリアの形態異常
・（MELAS 関連の）既知の遺伝子変異</td><td>診断は以下の臨床所見と分子遺伝学的検査に基づいて診断。
●血液検査
・乳酸値濃度上昇
・ピルビン酸濃度上昇
・CSF 濃度の上昇
●MRI
・脳卒中様病変の確認
●MRS
・脳の乳酸ピークの確認
●心電図
・心調律異常の診断
●心エコー
・心筋症の診断
●筋肉生検
・不規則な赤い繊維の確認
●血液、皮膚などの組織サンプルを用いた遺伝子検査
・遺伝子の変異の確認
・尿沈渣を用いるのが最も収量が得られる。

なお、関連発作の予防には抗けいれん薬が用いられる。</td><td>以下を用いて診断を行う。
●臨床像
・難聴
・筋力低下
・脳卒中
・心筋症状
●生化学検査
・乳酸アシドーシス濃度の増加
・タンパク質活性測定
・尿検査
●組織生検
・筋肉生検
（肝臓、皮膚を用いることもある）
●神経学的な評価
・MRI
・MRS
・神経伝導検査
・EMG
●心臓の評価
・心電図検査
・心エコー検査
●眼科検査
・網膜電図検査
●遺伝子検査（確定診断）</td></tr>
<tr><td colspan="2">m) 従来の治療法</td><td>本薬剤が開発されるまで、治療薬として効能・効果を取得した薬剤はなかった。そのため、状態に応じて以下のような対症療法を行っていた。
● 急性増悪期にて脳梗塞急性期に準じた治療
● 寛解期にてエネルギー代謝改善を目的とした治療
● 臨床現場では 脳卒中様症状にアルギニンが使用されこともある（適応は有していない）。</td><td colspan="2">特定の治療法なく、対症療法のみである。
● （感音難聴の治療に対して）人工内耳インプラント
● （ミトコンドリアによるエネルギー生産の増加のために）栄養摂取（コエンザイム q10 および L-カルニチンが有益）
● （有酸素能力の改善のために）中程度のトレッドミルトレーニング
● （急性脳卒中発作疾患の症状改善させるために）L-アルギニンの静脈内投与
etc</td></tr>
<tr><td colspan="2">n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）</td><td colspan="3">タウリン大量投与によりミトコンドリア tRNA $^{Leu(UUR)}$のタウリン修飾を改善し、ミトコンドリアの機能を改善する</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>タウリンとして、下表の 1 回量を 1 日 3 回食後に経口投与する。
<table><tr><th>体重</th><th>1 回量</th></tr><tr><td>15kg 未満</td><td>1g</td></tr><tr><td>15kg 以上 25kg 未満</td><td>2g</td></tr><tr><td>25kg 以上 40kg 未満</td><td>3g</td></tr><tr><td>40kg 以上</td><td>4g</td></tr></table></td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="2">o) 専門病院、専門医師</td><td>後藤雄一
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部　部長
（ミトコンドリア病の調査研究班　研究代表者）</td><td>Fernando Scaglia, MD, FACMG, Associate Professor, Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine
（NORD Rare Disease Database の筆者）</td><td>The Newcastle Mitochondrial Clinic（Medical School of Newcastle University 内の Wellcome Centre for Mitochondrial Research が運営している専門クリニック）</td></tr>
<tr><td colspan="2">p) 患者団体、家族団体、支援団体名</td><td>ミトコンドリア病患者・家族の会
http://mcm.sakura.ne.jp/wpnew/</td><td>UNITED MITOCHONDRIAL DIEASE FOUNDATION</td><td>Metabolic Support UK
https://www.metabolicsupportuk.org/</td></tr>
</table>

			https://www.umdf.org/types/leighs-disease/	
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	申請にあたっては第Ⅲ相試験および長期投与試験が用いられた。 第Ⅲ相試験は有効性と安全性を目的にKN01-MELAS-01（UMIN000011908）が国内で実施された。MELAS 患者を対象にした単群化試験であり、総治験者数は 10 人である。 その継続試験として、長期投与時の安全性を検討することを目的に国内長期投与試験である KN01-MELAS-02 が実施された。 さらに、継続試験に参加した治験者を対象に長期投与時の安全性と有効性を目的にKN01-MELAS-03 が国内で実施された。同様に MELAS 患者を対象にした単群化試験であり、総治験者数は 9 人である。	—	—
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅲ相試験 ●KN01-MELAS-01（国内、n=10） ●KN01-MELAS-03（国内、KN01-MELAS-02 の継続試験、n=9） 臨床研究（国内長期投与試験） ●KN01-MELAS-02（国内、KN01-MELAS-01 の継続試験、n=9）	—	—

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成

1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals, taurine https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=298709 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
3) orphan.net, Lists of medicinal products for rare diseases in Europe https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf （2020 年 1 月 21 日閲覧）
4)大正製薬株式会社 タウリン散 98%「大正」医薬品インタビューフォーム
5)薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 30 年 3 月 1 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000210116_00001.html （2020 年 1 月 21 日閲覧）
6) NORD, Rare Disease Database, MELAS Syndrome https://rarediseases.org/rare-diseases/melas-syndrome/ （2020 年 1 月 21 日閲覧）
7) UNITED MITOCHONDRIAL DISEASE FOUNDATION, Types of Mitochondrial Disease MELAS https://www.umdf.org/types/ （2020 年 1 月 21 日閲覧）
8) orphanet, Search for a rare disease, MELAS https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=63&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melas&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=MELAS&title=MELAS&search=Disease_Search_Simple （2020 年 1 月 21 日閲覧）
9) 大正製薬株式会社 タウリン散 98%「大正」，申請資料概要 http://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190215002/index.html （2020 年 1 月 22 日閲覧）
10) PMDA，タウリン散 98%「大正」，審査報告書
11) NHS Rare Mitochondrial Disorder Service, PATIENT AREA, DISEASE INFORMATION http://mitochondrialdisease.nhs.uk/patient-area/disease-information/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
12) NHS Rare Mitochondrial Disorder Service, PATIENT AREA, QUESTIONS & ANSWERS http://mitochondrialdisease.nhs.uk/patient-area/questions-answers/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
13) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在） https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf （2020 年 1 月 22 日閲覧）
14) 薬価サーチ https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
15) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/194 （2020 年 2 月 4 日閲覧）
16) The Newcastle Mitochondrial Clinic https://www.newcastle-mitochondria.com/patient-and-public-home-page/about-our-clinic/ （2020 年 1 月 22 日閲覧）
17) EMA EU / 3/17/1947 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3171947（2020 年 1 月 22 日閲覧）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○															
3	○	○	○															
4				○	○	○								○				
5									○									
6									○	○	○	○	○		○	○		
7									○	○	○	○	○			○		
8									○	○								
9									○	○	○	○	○					
10										○	○	○	○					
11										○	○	○	○		○			
12										○	○	○	○					
13							○											
14								○										
15															○			
16															○			
17										○			○					

表 5-55　審査報告書調査個票 (30 薬)第 414 号

指定番号	(30 薬)第 414 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	無（他の疾患では有。第 259 号参照）
b) 指定された医薬品名	タファミジスメグルミン	tafamidis meglumine	—
c) 指定された適応症	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM）	symptomatic transthyretin (TTR) amyloid cardiomyopathy.	—
d) 製造販売承認	2019 年	2019 年	無（他の疾患では有。第 259 号参照）
e) 製造販売承認された成分名	タファミジスメグルミン	tafamidis meglumine	—
f) 製造販売承認された適応症	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）	the cardiomyopathy of wild type or hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR-CM) in adults to reduce cardiovascular mortality and cardiovascular-related hospitalization.	—
g) PMDA 先駆け認定の有無	有	—	—
h) 薬価	【ビンダケルカプセル 20mg】 58230.4 円	（AWP Unit Price） 【VYNDAMAX Strength：61mg, Package Size：30s ea】 750 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	750 人程度	全世界で 5,000～10,000 人（ポルトガル、スウェーデンの有病率が最も高い。）	全世界で約 10,000 人
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	遺伝性と後天性があり、アミロイド前駆ンパク質が原因で発症する。このたんぱく質にはトランスサイレチン（TTR）などが含まれており、これを元にアミロイド繊維などが形成され、組織に沈着することで、機能を障害させる。 発症時期は若年～高齢で幅広い。 また予後は悪く、死亡原因の多くは心突然死、うっ血性心不全、心筋梗塞などが挙げられる。	遺伝性、後天性がある。 前者は TTR 遺伝子の突然変異が原因である。この突然変異により、遺伝子から欠陥のある TTR が作成されることになり、アミロイドを形成する。 後者は老化が関係するとされており、タンパク質のミスフォールドによりアミロイドが形成される。 これらにより形成されたアミロイドが体の様々な個所に蓄積し、組織などにダメージを及ぼす。 遺伝性はどの年齢でも発症する可能性があるが、後天性は高齢者で発症する。また、余命は人それぞれで、突然変異した TTR 遺伝子の存在や早期の診断・治療などにより変化するが、平均的には診断後 7~12 年である。	遺伝性、後天性がある。 前者は TTR 遺伝子の突然変異が原因である。この突然変異により、遺伝子から欠陥のある TTR が作成されることになり、アミロイドを形成する。 後者は老化が関係し、主に男性の高齢者に影響がある。 これらにより形成されたアミロイドが体の様々な個所に蓄積し、組織などにダメージを及ぼす。 遺伝性は成人期以降の年齢で発症する可能性があるが、後天性は高齢者で発症する。 心臓にアミロイドが付着することで、心不全を引き起こすこともある。
k) 原因遺伝子の同定の有無	TTR 遺伝子		
l) 診断法、予防法	以下の臨床症状、臨床検査にて診断が行われる。 ① 臨床症状（典型的な兆候） ・ 息切れ、労作性呼吸困難などの心不全症状 ・ 心房細動などの伝導異常 ② 臨床検査 ・ 心電図、心エコー検査、心臓バイオマーカーなどを用いて評価される ・ 確認野ために MRI、シンチグラフィーが用いられる ・ 確定診断に心筋生検が用いられる。	以下の臨床検査、臨床診断に基づいて診断が行われる。 ① 臨床症状 ② 臨床検査 ・ 生検 ・ 遺伝子検査 etc	以下に基づいて診断が行われる。 ① 典型的な兆候 ・ 心電図、心エコー検査、心臓バイオマーカーなどを用いて評価された心不全症状 ② 確定診断 ● ジェノタイピング ・ 遺伝性の TTR-CM の特定に用いられる ● 生検、シンチグラフィー ・ 遺伝性および野生型の TTR-CM の特定に用いられる ● 免疫組織化学、質量分析 ・ TTR の同定に用いられる。
m) 従来の治療法	本適応症に対する有効な治療法はなく、以下の対処療法を行う。 ●心不全に対する利尿薬の投与 ●不整脈に対するペースメーカー留置 ●肝臓移植、心臓移植	本適応症に対する有効な治療法はなく、以下の対処療法を行う。 ●臓器移植（肝移植、心臓移植、腎臓移植など） ●薬剤投与（tafamidis, diflunisal etc.） ●心不全に対する利尿薬の投与	本適応症に対する有効な治療法はなく、以下の対処療法を行う ●肝臓移植、心臓移植 ●薬剤投与（tafamidis, diflunisal etc.） ●遺伝子治療
n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	トランスサイレチン 4 量体のサイロキシン結合部位に結合し、単量体への解離を阻害することで、アミロイドの形成や組織内への沈着を抑制する		
	通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。忍容性がない場合は減量できる。	●VYNDAQEL：1 日 1 回 80 mg ●VYNDAMAX：1 日 1 回 61 mg	—
o) 専門病院、専門医師	内木　宏延 福井大学学術研究院医学系部門医学領域病因病態医学講座分子病理学分野　教授 （アミロイドーシスに関する調査研究班　研究代表者）	Morie A. Gertz, M.D. Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. （参考資料 29）の著者）	National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University
p) 患者団体、家族団体、支援団体名	道しるべの会（FAP 患者家族の会） http://site.wepage.com/mitisirube/page1	Amyloidosis Support Groups Inc https://www.amyloidosissupport.org/about.html	UK ATTR Amyloidosis Patients' Association https://ttramyloidosis.uk/ Association Française contre l'Amylose http://www.amylose.asso.fr/
臨床開発	日本	米国	欧州
q) 臨床研究、治験の経緯	トランスサイレチン型心アミロイドーシスの申請時には以下の第Ⅰ～Ⅲ相試験の結果が用いられた。 第Ⅰ相試験として，外国人健康被験者を対象に B3461031 試験，B3461040 試験，	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	—

		B3461056 試験が実施された。 B3461031 試験は QTc 間隔に及ぼすタファミジスの影響を検討したランダム化試験であり、治験者は 42 人であった。 B3461040 試験は高用量漸増投与時の安全性および忍容性を検討したランダウ化試験であり、地権者は 9 人であった。 B3461056 試験はタファミジス 80 mg 投与時の PK, 安全性および遊離酸とメグルミン製剤の生物学的同等性を検討したランダム化試験であり、治験者は 15 人であった。 第Ⅱ相試験は海外 ATTR-CM 患者を対象の単群試験である B3461025（Fx1B-201）が実施された。治験者は 35 人であった。また、同様に海外 ATTR-CM 患者を対象に観察研究である B3461024（Fx-001, TRACS）も実施された。治験者は 29 人である。 第Ⅲ相試験は海外および国際共同治験が実施された。海外治験は B3461025（Fx1B-201）の継続試験である B3461026（Fx1B-303）が実施された。治験者 31 人の単群試験である。国際共同治験は B3461028,とその継続試験である B3461045 が実施された。B3461028 は ATTR-CM 患者を対象に実施された単群試験であり、地権者は 441 人であった。B3461045 も同様のデザインであり、治験者は 252 人であった。		
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●B3461031（海外、健常人、n=42） ●B3461040（海外、健常人、n=9） ●B3461056（海外、健常人、n=15） 第Ⅱ相試験 ●B3461024（Fx-001, TRACS）（海外、観察研究、n=29） ●B3461025（Fx1B-201）（海外、n=35） 第Ⅲ相試験 ●B3461026（Fx1B-303）（海外、B3461025（Fx1B-201）の継続試験、n=31） ●B3461028（国際、n=441） ●B3461045（国際、B3461028 の継続試験、n=252）	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	—

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals, Vyndaqel https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=363312 （2020 年 1 月 20 日閲覧）
3) orphan.net, Lists of medicinal products for rare diseases in Europe
4) EMA, EU/3/06/401 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu306401 （2020 年 1 月 20 日閲覧）
5) ファイザー株式会社 ビンダケルカプセル 20mg 医薬品インタビューフォーム
6) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 30 年 4 月 27 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000210116_00002.html （2020 年 1 月 20 日閲覧）
7) GARD, DISEASES, FAMILIAL TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/656/familial-transthyretin-amyloidosis （2020 年 1 月 20 日閲覧）
8) PMDA, ビンダケルカプセル 20mg, 審査報告書
9) ファイザー株式会社, ビンダケルカプセル 20mg, 申請資料概要
10) FDA, Drug Approval Package: Vyndaquel & Vyndamax , https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211996Orig1s000,%20212161Orig1s000TOC.cfm （2020 年 1 月 20 日閲覧）
11) National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University, Amyloidosis Overview https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre/amyloidosis-overview （2020 年 1 月 20 日閲覧）
12) EMA, Vyndaqel, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyndaqel （2020 年 1 月 23 日閲覧）
13) ClinicalTrials.gov, NCT02791230, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02791230 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
14) Amyloidosis Foundation, http://amyloidosis.org/ （2020 年 1 月 21 日閲覧）
15) PMDA, 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf （2020 年 1 月 20 日閲覧）
16) 薬価サーチ, https://yakka-search.com/ （2020 年 1 月 20 日閲覧）
17) ClinicalTrials.gov, NCT01369836, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01369836 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
18) ClinicalTrials.gov, NCT01358565, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358565 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
19) ClinicalTrials.gov, NCT00630864, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00630864 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov, NCT00409175, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409175 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
21) ClinicalTrials.gov, NCT00791492, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00791492 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
22) ClinicalTrials.gov, NCT00925002, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00925002 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
23) ClinicalTrials.gov, NCT01775761, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01775761 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
24) ClinicalTrials.gov, NCT01655511, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01655511 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov, NCT03266705, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03266705 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
26) ClinicalTrials.gov, NCT00694161, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00694161 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
27) ClinicalTrials.gov, NCT00935012, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00935012 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
28) ClinicalTrials.gov, NCT01994889, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01994889 （2020 年 1 月 21 日閲覧）
29) Gertz, MA, et al. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 1;66(21):2451-2466. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis.
30) Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. Curr Opin Neurol.2016; 29: S14-S26. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.
31) ファイザー株式会社トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（ TTR-FAP ）の情報サイト https://www.ttrfap.jp/before/find_medical.html （2020 年 1 月 6 日閲覧）
32) 難病情報センター「アミロイドーシスに関する調査研究班」https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/R1_28_kenkyumeibo.pdf （2020 年 1 月 6 日閲覧）
33) 国立精神・神経医療センターNCNP 病院 脳神経内科 https://www.ncnp.go.jp/hospital/guide/sd/shinkei.html （2019 年 12 月 25 日閲覧）

34) National Amyloidosis Centre - UCL - London's Global University https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre （2020 年 1 月 23 日閲覧）
35) 難病情報センター 患者団体一覧 https://www.nanbyou.or.jp/entry/4192 （2020 年 1 月 9 日閲覧）
36) orphanet, Patient organization, Association Française contre l'Amylose https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?lng=EN&data_id=713&title=Association%20Fran%E7aise%20contre%20l_Amylose （2019 年 12 月 25 日閲覧）
37)厚生労働省化 g 買う研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 アミロイドーシスに関する調査研究班 アミロイドーシス診療ガイドライン 2010 （2020 年 3 月 5 日）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○	○	○	○												
3	○	○			○	○												
4			○						○	○	○		○					
5				○	○	○								○				
6									○									
7									○	○	○	○	○					
8										○	○	○	○	○				
9										○	○	○	○				○	○
10									○	○	○	○	○	○			○	○
11									○	○	○	○	○	○			○	○
12																		
13																	○	○
14										○								
15							○											
16								○										
17																	○	○
18																	○	○
19																	○	○
20																	○	○
21																	○	○
22																	○	○
23																	○	○
24																	○	○
25																	○	○
26																	○	○
27																	○	○
28																	○	○
29															○			
30															○			
31															○			
32															○			
33															○			
34															○			
35																○		
36																○		
37												○	○					

表 5-56　審査報告書調査個票 (30 薬)第 415 号

指定番号	(30 薬)第 415 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) オーファン指定	有	有	有
b) 指定された医薬品名	ブロスマブ（遺伝子組換え）	burosumab-twza	recombinant human monoclonal IgG1 antibody for fibroblast growth factor 23
c) 指定された適応症	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	X-linked hypophosphatemia (formerly known as vitamin D-resistant rickets) （日本での適応症のうち、一部の疾患）	X-linked hypophosphataemia （日本での適応症のうち、一部の疾患）
d) 製造販売承認	2019 年	2018 年	2018 年
e) 製造販売承認された成分名	ブロスマブ（遺伝子組換え）	burosumab-twza	burosumab
f) 製造販売承認された適応症	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	X-linked hypophosphatemia (XLH) in adult and pediatric patients 1 year of age and older （日本での適応症のうち、一部の疾患）	X-linked hypophosphataemia with radiographic evidence of bone disease in children 1 year of age and older and adolescents with growing skeletons. （日本での適応症のうち、一部の疾患）
g) PMDA 先駆け認定の有無	無	—	—
h) 薬価	【クリースビータ皮下注 10mg】 304,818 円 【クリースビータ皮下注 20mg】 608,282 円 【クリースビータ皮下注 30mg】 911,812 円	（AWP Unit Price） 【CRYSVITA Strength：10 mg/ml, Package Size：1mL】 4182 ドル 【CRYSVITA Strength：20 mg/ml, Package Size：1mL】 8364 ドル 【CRYSVITA Strength：30 mg/ml, Package Size：1mL】 12546 ドル	
疾病特性	日本	米国	欧州
i) 患者数	5 年間で 331 人	2 万人に 1 人	1 万人に 0.002~0.04 人未満
j) 発症原因、発症時期、死亡時期・原因	骨の成長および石灰化には、ヒドロキシアパタイトの主要構成成分であるカルシウムとリンが必須である。これらのうち、いずれかが不足すると、骨および軟骨の石灰化障害により類骨が増加し、骨強度が低下する。 類骨の増加に伴って、成長軟骨帯閉鎖以前であればくる病、成長軟骨帯閉鎖以降であれば骨軟化症を発症する。 くる病・骨軟化症のうち、血中の FGF23 が過剰となることで血清リン濃度が低下し、本症が発症するとされている。 この原因としては複数あり、先天的な遺伝子変異や後天的な腫瘍疾患によるものが挙げられる。また、本症は幼少期から発症する可能性がある。	リン酸は、骨と歯を構築し、その強度を維持するために不可欠なミネラルであり、本症はそのリン酸の濃度が血中にて低いことを特徴とする遺伝性疾患である。この不足により、骨の石灰化障害を引き起こし、くる病や軟骨化症を引き起こす。 本症の患者は FGF23 というタンパク質を高濃度に有している。このたんぱく質による指令により、肝臓は血中へのリン酸塩の再吸収を停止させるが、これが高濃度にあることで、血中での濃度が低くなる。 X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症は遺伝子変異による先天性疾患であるが、後天性疾患には腫瘍誘発性骨軟化症が含まれます。	
k) 原因遺伝子の同定の有無	PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1, FAM20C, PTHR1, FGFR1, GNAS, HRAS, NRAS, KRAS 遺伝子	PHEX 遺伝子 （「X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症（XLH）」の原因遺伝子）	
l) 診断法、予防法	診断はくる病・骨軟化症の診断の該当性に加え、検査値により判断される。 くる病の診断 ① 単純 X 線像でのくる病変化（骨幹端の杯状陥凹、又は骨端線の拡大や毛ばだち） ② 高アルカリホスファターゼ血症 （血清 ALP 一定値以上（年齢により違いがある。）） ③ 低リン血症 （血清リン値が基準値以下（基準値は年齢により違いがある。）） ④ 臨床症状 O 脚・X 脚などの骨変形、背柱の弯曲、頭蓋癆、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹のいずれか 上記の内①～④を満たした場合は確定となるが、①, ②を満たし、③もしくは④を満たす場合はその疑いを持つ。 骨軟化症の診断 ⑤ 低リン血症 ⑥ 高骨型アルカリホスファターゼ血症 ⑦ 臨床症状 筋力低下、又は骨痛 （筋力低下の程度：しゃがんだ位置から立ち上がれない、階段昇降不可など） ⑧ 骨密度 若年成人平均値（YAM）の 80%未満 ⑨ 画像所見 骨シンチグラフィーでの肋軟骨などへの多発取り込み、又は単純 X 線像での Looser's zone	XLH の診断は以下に基づいて行われる。 ● 遺伝子検査 ・ 遺伝子変異の確認 ● 血清 FGF23 濃度 ・ 30pg/mL 以上 ● 空腹時血清リン値 ・ 2.8mg/dL 以下	

		上記の内、⑤～⑨を満たす場合は確定となるが、⑤、⑥を満たし、⑦～⑨のうち 2 つを満たす場合はその疑いを持つ。 上記の診断に加え、血清リン値：低値、FGF23：30pg/mL 以上である場合に本症と診断される。		
	m) 従来の治療法	腫瘍が FGF23 を過剰生産する後天性患者には腫瘍の外科的切除がまず選択される。 一方で、手術が適応とならない患者や先天性患者の場合にはリン補充療法やビタミン D 製剤による対症療法が選択される。	治療法としてリン酸濃度を上昇させるためにリン酸塩やカルシトリオールのような活性型のビタミン D を服用していた。	
	n) 本剤の治療法（作用機序、用法・用量）	FGF23（線維芽細胞増殖因子 23）の作用を阻害し、近位尿細管でのリン再吸収を回復させるとともに、リンの腸管吸収を促進する 1,25-水酸化ビタミン D の産生も増加させる		
		通常、成人には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 4 週に 1 回 1 mg/kg を皮下投与する。ただし、1 回投与量は 90 mg を超えないこと。血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量する。 通常、小児には、ブロスマブ（遺伝子組換え）として 2 週に 1 回 0.8 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 2 mg/kg とする。ただし、1 回投与量は 90 mg を超えないこと。	小児：開始用量は 8 mg / kg。2 週間ごとに投与。（最小開始用量は 10mg、最大用量 90 mg。）血清リン濃度に応じて投与量を最大約 2 mg / kg（最大 90 mg）まで増やす。 ・成人：4 週間ごとに 1 mg / kg 投与。（最小開始用量は 10mg、最大用量 90 mg。）	推奨開始用量は 0.4 mg / kg。その後は 2 週間ごと 0.8 mg / kg 投与（最小開始用量 10mg、最大用量 90 mg）。投与後は適宜血清リン濃度を測定する必要がある。 血清リン濃度が基準内にある場合は、用量を維持するが、下回る場合は用量を 0.4mg/kg ずつ増加させる（最大用量 2mg / kg（90 mg））。上回る場合は次回の投与を控えた後、4 週間以内に再度測定を行う。
	o) 専門病院、専門医師	原田 大輔 地域医療機能推進機構（JCHO）大阪病院小児科 （参考資料 17 の著者）	Thomas O. Carpenter, MD Pediatric Endocrinology, Yale University School of Medicine （NORD Rare Disease Database の執筆者） Christopher J. LaRosa MD Perelman School of Medicine at The University of Pennsylvania （参考資料 18 の著者）	Kutilek S Department of Paediatrics, Klatovy Hospital, Klatovy, Czech Republic. （参考資料 19 の著者）
	p) 患者団体、家族団体、支援団体名	なし	XLH Network https://xlhnetwork.org/	XLH Austria http://www.phosphatdiabetes.at/home.html
臨床開発		日本	米国	欧州
	q) 臨床研究、治験の経緯	海外治験において有効性が認められたことにより国内の臨床試験が開始された。 第Ⅰ相試験（KRN23-001）は成人 X 染色体連鎖性リン血症性くる秒・骨軟化症（XLH）患者に対して実施された国際共同の単群試験である。総治験者数は 18 名である。日本人の XLH 患者が少ないため、同じ東アジアに属し、医療環境が近い韓国の成人 XLH 患者も含めて治験が行われた。 その後の第Ⅱ相試験（KRN23-002）は,手術が適応とならない腫瘍性骨軟化症（TIO）および表皮母斑症候群（ENS）患者を対象に行われた国際共同の単群試験である。総患者数は 13 名。 第Ⅲ相試験は成人、小児 XLH 患者を対象に国際共同試験が行われた（UX023-CL301, 303, 304）。 UX023-CL301 は小児 XLH 患者を対象に行われた国際共同のランダム化試験である。総患者数は 61 名である。 UX023-CL303 は成人 XLH 患者を対象に行われた国際共同のランダム化試験である。総患者数は 134 名である。 UX023-CL304 は成人 XLH 患者を対象に行われた国際共同の単群試験である。総患者数は 14 名である。	第Ⅰ相試験（KRN23-US-02）は成人 XLH 患者に対して海外で実施されたランダム化試験である。総治験者 55 名であった。 その後、第Ⅰ/Ⅱ相試験である KRN23-INT-001 が実施された（XLH 患者、単群試験、治験者数：29 名）。この試験の終了後に継続試験 KRN23-INT-002 も行われた（XLH 患者、単群試験、治験者数：23 名）。 第Ⅱ相試験は成人および小児 XLH 患者、手術が適応とならない TIO および ENS 患者を対象に実施された。 KRN23-INT-001/002 の継続試験である UX023-CL203 は成人 XLH 患者を対象に行われた単群試験である。総患者数は 20 名。 UX023-CL201 は小児 XLH 患者を対象に行われたランダム化試験である。総患者数は 52 名。 UX023-CL205 は小児 XLH 患者を対象に行われた単群試験である。総患者数は 13 名。 UX023T-CL201 は手術が適応とならない TIO および ENS 患者を対象に行われ、患者数は 17 名であった。 第Ⅲ相試験は国際共同で実施された。	米国と同様
	r) 審査報告書記載の治験	第Ⅰ相試験 ●KRN23-001（国際、n=18） ●KRN23-US-02（海外、RCT、n=55） 第Ⅰ/Ⅱ相試験 ●KRN23-INT-001（海外、n=29） ●KRN23-INT-002（海外、KRN23-INT-001 の継続試験、n=23） 第Ⅱ相試験 ●UX023-CL203（海外、KRN23-INT-001/002 の継続試験、n=20） ●UX023-CL201（海外、RCT、n=52） ●UX023-CL205（海外、n=13） ●KRN23-002（国際、手術が適応とならない腫瘍性骨軟化症（TIO）および表皮母斑症候群（ENS）患者、n=13） ●UX023T-CL201（海外、手術が適応とならない TIO および ENS 患者、n=17） 第Ⅲ相試験	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし	日本の審査報告書等の内容以外に追加情報なし

		●UX023-CL303（国際、RCT、n=134） ●UX023-CL301（国際、RCT、n=61） ●UX023-CL304（国際、n=14） ●KRN23-003（国内、n=15） 非介入試験 ●UX023-CL002（国内外不明、n 不明）		

出所）以下の資料およびその他公開情報をもとに作成
1) NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表
2) FDA, Search Orphan Drug Designations and Approvals, Crysvita, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=296109 （2019 年 12 月 26 日閲覧）
3) FDA, Drug Approval Package: CRYSVITA (burosumab-twza) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761068Orig1s000TOC.cfm （2020 年 1 月 8 日閲覧）
4) EMA, EU/3/14/1351、https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141351 （2019 年 12 月 26 日閲覧）
5) 協和キリン株式会社 クリースビータ皮下注 医薬品インタビューフォーム
6) EMA, Crysvita EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvita （2019 年 12 月 26 日閲覧）
7) 薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会 平成 30 年 4 月 27 日 議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000210116_00002.html （2019 年 12 月 26 日閲覧）
8) 小児慢性特定疾病情報センター 内分泌疾患大分類: 原発性低リン血症性くる病 https://www.shouman.jp/disease/details/05_37_082/ （2019 年 12 月 26 日閲覧）
9) NORD, Rare Disease Database, Familial Hypophosphatemia, https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-hypophosphatemia/ （2020 年 1 月 8 日閲覧）
10) 協和キリン株式会社 クリースビータ皮下注 申請資料概要
11) 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/entry/4559 （2019 年 12 月 26 日閲覧）
12) orphannet, The portal for rare diseases and orphan drugs, Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11912&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hypophosphatemic-rickets&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Autosomal-dominant-hypophosphatemic-rickets&title=Autosomal%20dominant%20hypophosphatemic%20rickets&search=Disease_Search_Simple （2019 年 12 月 26 日閲覧）
13) NIH GARD, DISEASES, HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS, https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6735/hypophosphatemic-rickets （2019 年 12 月 26 日閲覧）
14) 原田大輔，難波 範行. CLINICAL CALCIUM 2016;26;91-8; FGF23 関連低リン血症性くる病の現行治療と問題点.
15) Christopher J. LaRosa. Hypophosphatemic Rickets. Merck Manual. 2015 https://www.merckmanuals.com/home/children-s-health-issues/congenital-kidney-tubular-disorders/hypophosphatemic-rickets （2019 年 12 月 26 日閲覧）
16) Kutilek S , Eurpe PMC, Burosumab: A new drug to treat hypophosphatemic rickets. https://europepmc.org/article/PMC/5845463 （2019 年 12 月 26 日閲覧）
17) orphannet, Search for a patient organization, XLH Austria https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/SupportGroup_Search.php?lng=EN&data_id=135508&title=Phosphatdiabetes%20%D6sterreich （2019 年 12 月 26 日閲覧）
18) PMDA，医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和元年 10 月 4 日現在）https://www.pmda.go.jp/files/000231987.pdf （2019 年 12 月 26 日閲覧）
19) 薬価サーチ http://www.okusuri110.jp/pc/yaka/yaka_top_search.html （2020 年 2 月 4 日閲覧）
20) ClinicalTrials.gov, NCT00830674, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00830674 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
21) ClinicalTrials.gov, NCT01340482, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01340482 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
22) ClinicalTrials.gov, NCT01571596, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571596 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
23) ClinicalTrials.gov, NCT02312687, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02312687 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
24) ClinicalTrials.gov, NCT02163577, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02163577 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
25) ClinicalTrials.gov, NCT02750618, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750618 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
26) ClinicalTrials.gov, NCT02526160, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526160 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
27) ClinicalTrials.gov, NCT02915705, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915705 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
28) ClinicalTrials.gov, NCT02537431, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02537431 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
29) ClinicalTrials.gov, NCT03233126, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233126 （2020 年 1 月 6 日閲覧）
30) くる秒・骨軟化症の診断マニュアル （2020 年 3 月 6 日）

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
1	○	○	○															
2	○	○	○	○														
3	○	○	○		○	○			○	○		○	○	○				
4	○	○	○	○					○	○		○						
5				○	○	○								○				
6				○	○	○				○				○				
7									○									
8									○	○		○	○					
9									○						○			
10										○	○	○	○		○	○	○	
11										○		○	○					
12												○	○			○		
13													○		○			
14															○			
15															○			
16															○			
17																○		
18							○											
19								○										
20																		○
21																		○
22																		○
23																		○
24																		○
25																		○
26																		○
27																		○
28																		○
29																		○

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r
30												○						

表 5-57　ウルトラオーファンドラッグ 50 品目分類表

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	推計国内患者数	製造販売承認*1			臨床試験*2			RCT			疾病分類			
				日本	米国	欧州	国内	国際	海外	国内	国際	海外	がん	感染症	遺伝性疾患	その他
(11 薬)第 133 号	α－L－イズロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅰ型患者の諸症状の緩和	70 人程度	○	○	○	△*2		○			○			○	
(13 薬)第 152 号	バンコマイシン眼軟膏	メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌による眼瞼炎、結膜炎又は角膜炎等の眼感染症	稀	○			○							○		
(16 薬)第 169 号	バルガンシクロビル	後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウィルス網膜炎の治療	9 年間で 211 例	○	○	○			○					○		
(18 薬)第 181 号	アルグルコシダーゼアルファ(遺伝子組換え)	糖原病Ⅱ型	100～400 人程度	○	○	○	△*3		○			○			○	
(18 薬)第 194 号	イデュルスルファーゼ	ムコ多糖症Ⅱ型	120~140 人程度	○	○	○	△*3					○			○	
(19 薬)第 201 号	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症Ⅵ型	4 人程度	○	○	○			○			○			○	
(19 薬)第 202 号	塩酸サプロプテリン	テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症(テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症)における血清フェニルアラニン値の低下	100~140 人程度	○	○	○	△*3		○			○			○	
(20 薬)第 211 号	UMN－0501(組換えインフルエンザ HA ワクチン(H5N1)) ASP7373(組換えインフルエンザ HA ワクチン(H5N1))	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	0 人				○							○		
(20 薬)第 216 号	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	200 人程度	○	○	○	○		○						○	
(22 薬)第 231 号	Canakinumab	2 歳以上の次のクリオピリン関連周期性症候群 家族性寒冷自己炎症症候群、マックル・ウェルズ症候群、新生児期発症多臓器系炎症性疾患	120 人程度	○	○	○	○		○			○			○	
(23 薬)第 241 号	Genz－112638	ゴーシェ病 1 型	100 人程度	○	○	○		○	○		○				○	
(23 薬)第 242 号	ミグルスタット	ニーマン・ピック病 C 型	16 人程度	○		○	△*2		○						○	
(23 薬)第 243 号	Velaglucerase alfa	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	100 人程度	○	○	○	○		○			○			○	
(23 薬)第 244 号	ドルナーゼアルファ(遺伝子組換え)	嚢胞性線維症における肺機能の改善	13~15 人程度	○	○	○	△*4		○			○			○	
(23 薬)第 251 号	テトラベナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	700～800 人程度	○	○	○	○		○			○			○	
(23 薬)第 253 号	ヘミン	急性ポルフィリン症の発作	330 人程度	○		○	○		○						○	
(23 薬)第 259 号	tafamidis meglumine	トランスサイレチンアミロイドポリニューロパチー(家族性アミロイドポリニューロパチー)	110～140 人程度	○		○	○		○			○			○	
(23 薬)第 260 号	サリドマイド	らい性結節性紅斑	年間発症 1~11 人程度	○	○									○		
(23 薬)第 261 号	イマチニブメシル酸塩	FIP1L1－PDGFR α陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	120 人程度	○	○	○			○				○			
(24 薬)第 264 号	無水ベタイン	以下の欠損又は異常を伴う、ホモシスチン尿症の補助療法 ・シスタチオンβ合成酵素(CBS) ・5，10－メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR) ・コバラミン補酵素代謝(cbl)	患者発見頻度約 1/80 万人	○	○	○	○		○			○			○	
(24 薬)第 268 号	遺伝子組換え型フォンビルブランド因子(Rvwf)	フォンビルブランド病患者に対し、血漿中フォンビルブランド因子を補い、その出血傾向を抑制する。	944 人程度		○	○		○	○			○			○	
(24 薬)第 271 号	MPR－1020	腎性シスチン症	10 人以下	○	○	○	○		○			○			○	
(24 薬)第 277 号	メトレレプチン	脂肪萎縮症に起因する糖尿病又は脂質異常症の治療	40～100 人程度	○	○	○	△*3		△*3						○	

指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた予定される効能又は効果	推計国内患者数	製造販売承認*1			臨床試験*2			RCT			疾病分類			
				日本	米国	欧州	国内	国際	海外	国内	国際	海外	がん	感染症	遺伝性疾患	その他
(24 薬)第 294 号	シナカルセト塩酸塩	副甲状腺癌及び難治性原発性副甲状腺機能亢進症に伴う高カルシウム血症	年間数人程度	○	○	△*1	○		○			△*3	○			
(24 薬)第 295 号	BMN110	ムコ多糖症 IVA 型	20 人程度	○	○	○		○	○		○				○	
(24 薬)第 296 号	沈降細胞培養インフルエンザワクチン（ H5N1 株）	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	0 人	○			△*5			△*5				○		
(25 薬)第 310 号	Lomitapide mesylate ロミタピドメシル酸塩	家族性高コレステロール血症ホモ接合体(HoFH) 患者に対する治療	120~130 人程度	○	○	○	○		○						○	
(25 薬)第 320 号	ヒト C1 インヒビター	遺伝性又は自然突然変異によるヒト C1 インヒビター（C1 INH）欠損症患者における血管性浮腫発作の予防及び治療	142 人程度		○	○	○		○			○			○	
(26 薬)第 332 号	EPI－743	リー脳症	170 人程度				○		○			○			○	
(26 薬)第 333 号	catridecacog	先天性血液凝固第ⅩⅢ因子 A サブユニット欠乏患者の出血抑制	60～90 人程度	○	○	○			○			○			○	
(26 薬)第 334 号	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	メバロン酸キナーゼ欠乏症	５人程度	○	○	○		○	△*3		○				○	
(26 薬)第 335 号	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	TNF 受容体関連周期性症候群	52 人程度	○	○	○		○	△*3		○				○	
(26 薬)第 336 号	カナキヌマブ（遺伝子組換え）	家族性地中海熱	292 人程度	○	○	○		○	△*3		○				○	
(26 薬)第 337 号	MC710(乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子)	血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する患者の出血抑制	255 人程度	○			○								○	
(26 薬)第 344 号	ISIS 420915	トランスサイレチン家族性アミロイドポリニューロパチー	111~135 人程度		○	○			○			○			○	
(26 薬)第 346 号	asfotase alfa	低ホスファターゼ症	200 人程度	○	○	○		○	○						○	
(26 薬)第 357 号	carglumic acid	下記疾患が関与すると考えられる血中アンモニア濃度の上昇抑制 N－アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症、イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症	100 人程度	○	○	○	○		○						○	
(26 薬)第 358 号	エクリズマブ（遺伝子組換え）	難治性全身型重症筋無力症	1,000 人程度	○	○	○		○	○		○	○				○
(27 薬)第 361 号	リツキシマブ（遺伝子組換え）	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制腎移植、肝移植	年間 260~460 人程度	○			△*3									○
(27 薬)第 366 号	ベダキリンフマル酸塩	＜適応菌種＞本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞多剤耐性肺結核	100 人程度	○	○	○	○	○	○		○			○		
(28 薬)第 377 号	STM－279	アデノシンデアミナーゼ欠損症	9 人程度	○	○		○		○						○	
(28 薬)第 379 号	ヒト alpha1－Proteinase Inhibitor	COPD を発症した重症α1－アンチトリプシン欠乏症	100 人未満		○	○	○		○			○			○	
(28 薬)第 383 号	パチシラン	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	700 人程度	○	○	○		○	○		○				○	
(28 薬)第 388 号	RO5534262	インヒビターを保有する先天性血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制	102 人程度	○	○	○	○	○	△*6						○	
(28 薬)第 389 号	ダブラフェニブメシル酸塩	BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	430～2,040 人程度	○	○	○		○	○				○			
(28 薬)第 390 号	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	430～2,040 人程度	○	○	○		○	○				○			
(28 薬)第 394 号	avelumab	メルケル細胞癌	75 人程度	○	○	○		○					○			
(30 薬)第 410 号	タウリン	MELAS(Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke‐like episodes)における脳卒中様発作の再発抑制	452 人程度	○			○								○	
(30 薬)第 414 号	タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR－CM）	750 人程度	○	○			○	○						○	
(30 薬)第 415 号	ブロスマブ（遺伝子組換え）	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	5 年間で 331 人	○	○	○	○	○	○		○	○			○	

*1：現在発売中止、*2：途中結果、*3：第Ⅰ～Ⅲ相以外のその他の臨床試験、臨床研究、*4：レトロスペクティブ調査、*5：ワクチン開発のための健常人対照試験、*6：観察研究

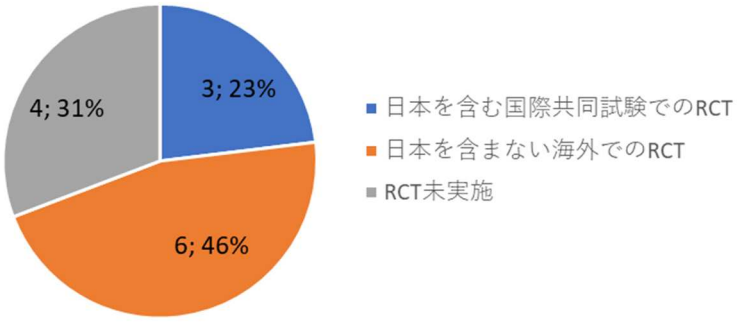

図 5-1　国内患者数 100 人未満のウルトラオーファンドラッグ 13 品目における RCT の実施状況

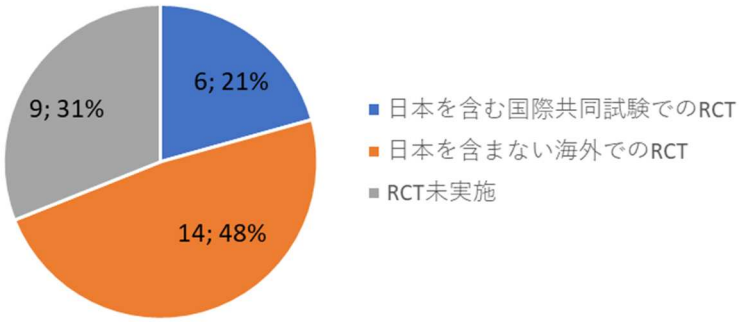

図 5-2　国内患者数 100 人以上のウルトラオーファンドラッグ 29 品目における RCT の実施状況

6. ウルトラオーファン三疾病調査

国内において患者数が特に少ない疾病のうち、AMED が指定した 3 疾病（進行性骨化性線維異形成症（FOP）、血友病 B、ゴーシェ病）について、疾病情報、研究開発情報、患者支援団体情報等について、国内外の情報を収集および調査した。

6.1 進行性骨化性線維異形成症（FOP）

(1) 疾病基本情報

1) 疾患の基本的概念

進行性骨化性線維化症（Fibrodysplasia ossificans progressiva：FOP）は、小児期から全身の靭帯、腱、骨格筋など通常は骨が存在しない部位において繊維性組織が、進行性に骨化（異所性骨化）する非常に稀な遺伝性疾患である。このため、四肢間接や体幹の可動域・可動性が低下し、変形を生じる疾患である。

2) 患者数

世界における有病率は 200 万人に 1 名程度とされており、合計 3,000 人の患者がいると推計され、そのうち約 800 人が特定されている。また、有病率に地域差はないとされている。日本においては、芳賀らの研究により国内患者数は 60-84 名、有病率は 152-213 万人に 1 名と推計されている。

3) 原因

FOP は、BMP シグナル伝達経路の受容体である ACVR1（ALK2）の遺伝子変異が原因であり、多くのケースでは散発的に発生する。家族歴を検索した結果、常染色体遺伝形式を取るとされている。

4) 症状、発症時期

約半数の患者では、出生時に足の親指の奇形が認められる。主症状である異所性骨化は、乳児期から学童期にかけて初発することが多い。フレアアップと呼ばれる皮下軟部組織での腫脹や腫瘤に伴い、骨化が進行していく。異所性骨化の進行に伴い、四肢の間接拘縮、強直や体幹の可動性低下や変形が進行していく。骨化は体幹や肩甲帯、股関節周囲から末梢へと進行する傾向にあり、進行に伴い移動能力が低下する。さらに進行すると胸郭の軟部組織や咀嚼に関係する組織においても骨化が起こり、呼吸障害、開口制限につながる。また、外傷や注射や手術といった医療行為による筋損傷が骨化を促進させる。予後は加齢とともに悪化し、40 歳以上では全介助となる。呼吸障害や栄養障害が原因で死亡するが、最近では 50 歳以上の生存者も確認されている。

5) 診断

以下の 3 つのカテゴリーに分け、診断する。

Definite：A のうち 1 項目以上を満たし B の鑑別すべき疾患を除外し、C を満たすもの。

Probable：A のうち 1.及び 2.を満たし B の鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible：A のうち 1 項目以上。

A) 症状
   1. 進行性の異所性骨化
   2. 母趾の変形・短縮
   3. その他の身体的特徴

B) 鑑別診断
   - ✓ 外傷性骨化性筋炎、進行性骨性異形成症、オールブライト（Albright）遺伝性骨異栄養症）

C) 遺伝学的検査
   - ✓ ACVR1 遺伝子の変異

6) 治療法

現時点で、有効な治療法はない。フレアアップの際の対症療法として、ステロイド、NSAIDs、ビスフォスフォネート製剤等が用いられている。なお、筋損傷が骨化を促進させるため、外科的治療は禁忌とされている。

出所）NORD　Rare Disease Database Fibrodysplasia Ossificans Progressiva https://rarediseases.org/rare-diseases/fibrodysplasia-ossificans-progressiva/　（2020 年 3 月 9 日閲覧）
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））　分担研究報告書 進行性骨化性線維異形成症（FOP）の臨床データベース構築に関する研究
http://fop.umin.jp/pdf/HP2013_reserch_05.pdf　（2020 年 3 月 9 日閲覧）
難病情報センター　進行性骨化性線維異形成症（FOP）（指定難病 272）
https://www.nanbyou.or.jp/entry/216　（2020 年 3 月 9 日閲覧）

(2) 現在の治療法に対する医師、看護師の意見

医師、看護師に対し、現在の治療法に関するアンケート調査を行った。アンケート調査は株式会社メディカルトリビューンのアンケートパネルを用いて匿名性で行われ、回答数が 15 名に達する日まで収集を続け、合計 18 名の意見を収集した。設問および回答を表 6-1 に示す。

表 6-1　FOP の現在の治療法に関する国内の医師、看護師の意見

回答者 No.	問１： 進行性骨化性線維異形成症（FOP）に対して実施した治療・看護	問２： 進行性骨化性線維異形成症（FOP）の治療・看護における困りごとや課題に感じたこと	問３: 進行性骨化性線維異形成症（FOP）の治療・看護について意見や今後の期待等
1	bis、ステロイド、ロキソニン投薬	なし	なし
2	投薬加療、その他、外来加療、リハビリ	フォローアップ、投薬コントロール	投薬コントロールの容易さ、診断の正確さ
3	まずは経過観察としていたが、病的骨折を生じたため、病巣橿爬、自家骨移植とプレート固定を行った。	病的骨折を繰り返す場合は難治性である。	無症状のときに骨硬化させて、病的骨折を予防するような薬が開発されてほしい。
4	リハビリを中心とした拘縮関節へのアプローチ、疼痛が強ければ NSAIDs やステロイドを使いました。	根本的な治療方法がなく、薬剤などの開発が必要と思います。	なし
5	BIS とエルシトシン	骨化進行、開口障害、側湾	遺伝子治療
6	NSAIDS、ビスホスホネートの使用	治療薬がない	治療薬の開発
7	投薬・リハビリ等	難治性	確定診断基準の設立
8	骨接合術や人工関節置換術	ゆるみや感染への注意が必要	投薬等での治療法の確立
9	骨折予防のための免荷指導	なし	根本的な治療がないのが問題である。
10	手術をしない。	骨化の箇所や、程度がまちまち。	特にありません。
11	運動療法を指導した。	家族を含めたケアが必要であるところ。	薬剤開発に期待したい。
12	ダイドロネル投与	ささいな外傷でも骨化が進むこと。開口障害があったため、食事制限があったこと。	少なくとも骨化の頻度が減少するような薬剤が必要
13	肢体不自由児施設でのリハビリ	治らない。	ない
14	リハビリテーション	治療の決め手がない。	新薬の開発
15	腰部脊柱管狭窄症に対して椎弓切除を施行しました。	なし	なし
16	病巣切除骨移植術	なし	新しい治療法の開発
17	リハビリテーション	なし	なし
18	一般的治療	なし	なし

また、海外の医師、看護師に対し、現在の治療法に関するアンケート調査を行った。アンケート調査は公開論文等で実績のある医療従事者を対象にメールで行った。合計で 1 名の意見を収集した。設問および回答を表 6-2 に示す。

表 6-2　FOP の現在の治療法に関する海外の医師、看護師の意見

Q1 What treatments are currently available for patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)?	Q2 What are the challenges in treating fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)?	Q3 What is your future outlook for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)?	Q3 If there are multiple candidate products for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), it is expected that patient recruitment in clinical trials will be difficult due to the very small number ...	Q4 Are there any difficulties in R&D of new drugs for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) other than having a small number of patients?
Corticosteroids, anti-leukotrienes, NSAIDs, Bisphosphonates, Garetosmab (under trials, multiple side-effects), Palovarotene (trials stopped due to side effects), anti-IL1 agents	Hereditary disturbance in intra-cellular signaling causes a persistent disease, which involves the connective tissues diffusely, and results in severe disability and early death. There is no acceptable "good" treatment, and some of the drugs being used have many side effects.	I believe that the current treatment changes into either small molecules, that will be able to inhibit the intra-cellular BMP signalling pathway, or genetic treatment, to "replace" or fix the mutated ACVR1/ALK2 receptor in the future.	Recruitment should be VERY easy, as there is no acceptable effective treatment for this disastrous disease, but trials will have to involve many countries internationally, to be able to recruit enough patients (this disease is ultra-rare).	Yes ! The mutated ACVR1/ALK2 receptor is shared by many mesenchymal cells, and needs specific inhibition. Trials with "specific" drugs for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva reported many side effects.

(3) 開発企業・薬剤

現在公開情報で 6 社が開発中であるとみられる。尚、2020 年 3 月現在で、開発が完了し上市されている薬剤はない。

表 6-3　FOP 治療薬開発企業一覧

開発企業	根拠文献
Blueprint Medicines	Inhibitors of Activin Receptor-Like Kinase (WO2017181117)
Clemetia	Methods for Treating Heterotopic Ossification (WO2017210792)
Regeneron Pharmaceuticals	Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva　(WO2016039796)
大日本住友製薬	Prophylactic Agent and Therapeutic Agent for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva　(WO2015152183)
第一三共	ANTI-ALK2 Antibody　(WO2016121908)
NOVARTIS AG	Aminopyridine Derivatives and Their Use as Selective ALK-2 Inhibitors (WO2018014829)

※2019 年 4 月 IPSEN 社は Clementia 社を買収

(4) 開発経緯

開発中の 6 社の開発経緯を図 6-1 に示す。2006 年の Shore らによって原因遺伝子の同定後、治療方法の研究開発が始まっている。なお、2019 年 4 月に Clementia 社は IPSEN 社に買収されている。

また、表 6-3 の 6 社が開発している薬剤と疾病のメカニズムとの関係について図 6-2 に示す。

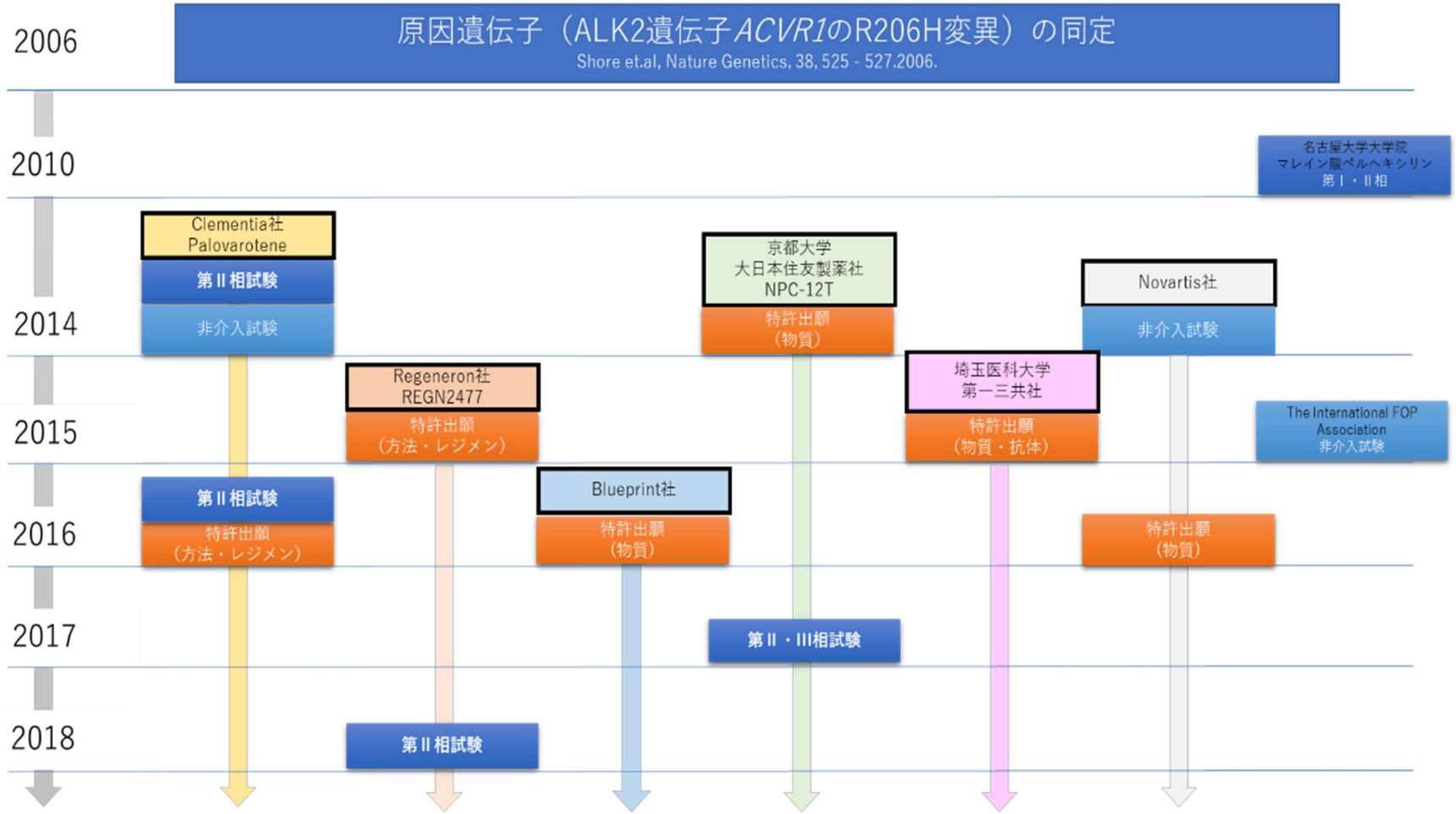

図 6-1　FOP 治療薬開発の経緯

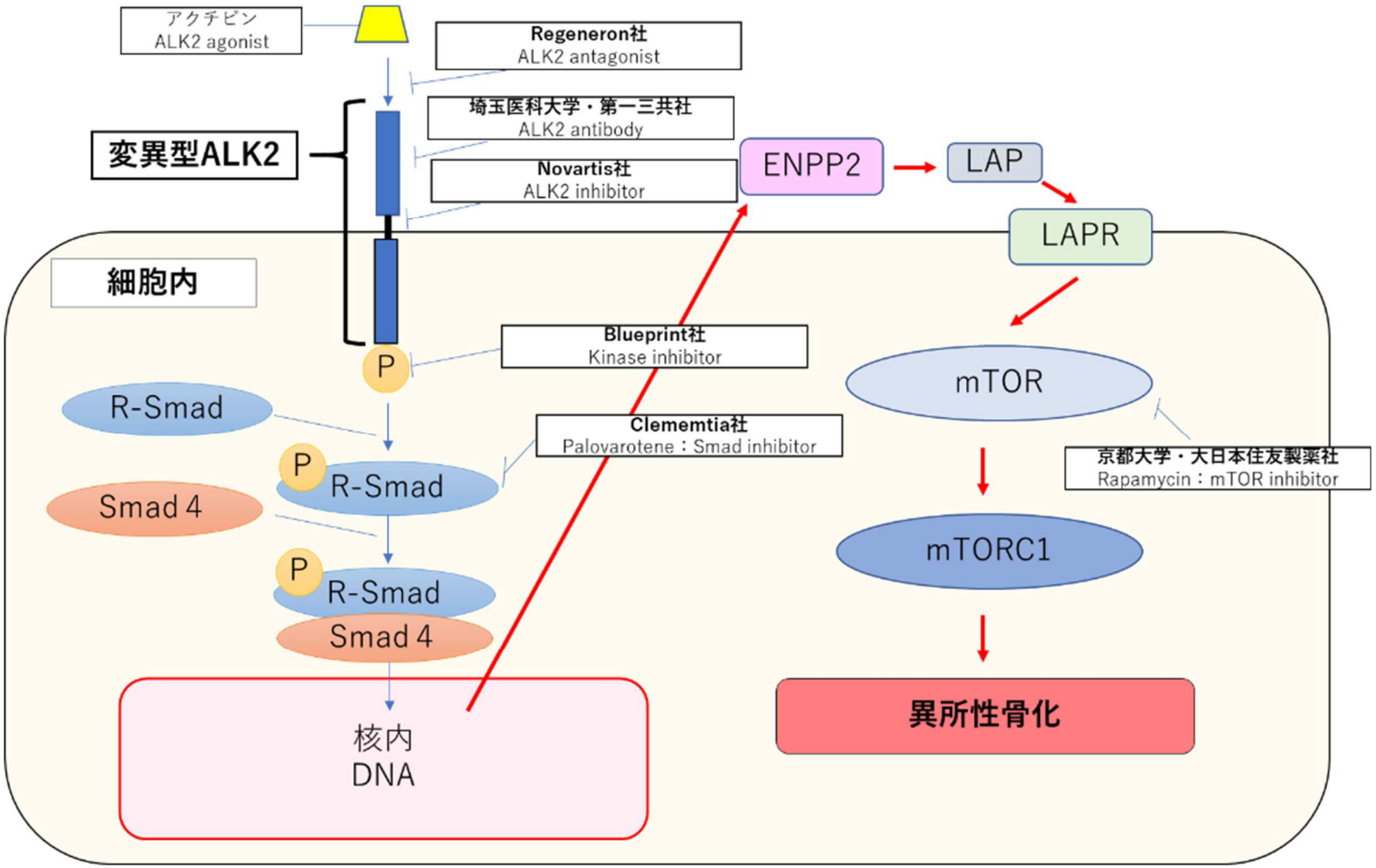

図 6-2　FOP 開発薬剤とメカニズムの概略図

(5) 研究者

現在開発中の候補薬品の開発経緯と FOP の患者支援団体 IFOPA のメンバーから FOP 基礎研究者リストを作成した（表 6-4）。

(6) 臨床研究・治験

公開されている治験データベースを用いて、FOP に関する臨床試験のリストを作成した（表 6-5）。

表 6-4　FOP 基礎研究者リスト

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
1	Frederick Kaplan	University of Pennsylvania School of Medicine	①A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva.(2006) ② An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva.(2012)	①Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, LeMerrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM.**Kaplan FS.** ②Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, **Kaplan FS**, Shore EM.	ICC member WO2017181117 先行文献	アカデミア
2	Eileen M. Shore	University of Pennsylvania School of Medicine	①A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva.(2006) ② An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva.(2012)	①**Shore EM**, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, LeMerrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM.Kaplan FS. ②Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, **Shore EM.**	WO2017181117 先行文献	アカデミア
3	福田　智一	岩手大学	Generation of a mouse with conditionally activated signaling through the BMP receptor, ALK2.(2006)	**Fukuda T**, Scott G, Komatsu Y, Araya R, Kawano M, Ray MK, Yamada M, Mishina Y.	WO2017181117 先行文献	アカデミア
4	三品　裕司	University of Michigan School of Dentistry	Generation of a mouse with conditionally activated signaling through the BMP receptor, ALK2.(2006)	Fukuda T, Scott G, Komatsu Y, Araya R, Kawano M, Ray MK, Yamada M, **Mishina Y.**	WO2017181117 先行文献	アカデミア
5	戸口田 淳也	京都大学　CiRA	Prophylactic Agent and Therapeutic Agent for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (WO2015152183)	日野 恭介, **戸口田 淳也**, 池谷 真		アカデミア
6	Joseph Kitterman	University of California San Francisco	Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva.(2005)	Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS.	WO2015152183 先行文献	アカデミア
7	片桐　岳信	埼玉医科大学	①A high quality text as facsimile in your desired language may be available amongst the following family members(WO2016121908) ②Constitutively Activated ALK2 and Increased SMAD1/5 Cooperatively Induce Bone Morphogenetic Protein Signaling in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva(2009)	①片桐 岳信, 大澤 賢次, 塚本 翔, 辻 真之介, 川口 喜郎, 中村 健介 ②Toru Fukuda, Masakazu Kohda, Kazuhiro Kanomata, Junya Nojima, Atsushi Nakamura, Jyunji Kamizono, Yasuo Noguchi, Kiyofumi Iwakiri, Takeo Kondo, Junichi Kurose, Ken-ichi Endo, Takeshi Awakura, Junichi Fukushi, Yasuharu Nakashima, Tomohiro Chiyonobu, Akira Kawarn, Yoshihiro Nishida, Ikuo Wada, Masumi Akita, Tetsuo Komori, Konosuke Nakayama, Akira Nanba, Yuichi Maruki, Tetsuya Yoda, Hiroshi Tomoda, Paul B. Yu, Eileen M. Shore, Frederick S. Kaplan, Kohei Miyazono, Masaru Matsuokaa, Kenji Ikebuchi, Akira Ohtake, Hiromi Oda, Eijiro Jimi, Ichiro Owane, Yasushi Okazaki, and **Takenobu Katagiri**	②WO2015152183 先行文献	アカデミア
8	Peter ten Dijke	Leiden University Medical Center	ALK2 R206H mutation linked to fibrodysplasia ossificans progressiva confers constitutive activity	Maarten van Dinther, Nils Visser, David JJ de Gorter, Joyce	WO2015152183 先行文	アカデミア

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
			to the BMP type I receptor and sensitizes mesenchymal cells to BMP-induced osteoblast differentiation and bone formation.(2009)	Doorn, Marie‐José Goumans, Jan de Boer, **Peter ten Dijke**	献	
9	Corey R. Hopkins	University of Nebraska Medical Center	Synthesis and structure-activity relationships of a novel and selective bone morphogenetic protein receptor (BMP) inhibitor derived from the pyrazolo[1.5-a]pyrimidine scaffold of dorsomorphin: the discovery of ML347 as an ALK2 versus ALK3 selective MLPCN probe.(2013)	Darren W.Engers, Audrey Y.Frist, Craig W.Lindsley, Charles C.Hong, **Corey R.Hopkins**	WO2015152183 先行文献	アカデミア
10	Iwamoto, Masahiro	Thomas Jefferson University	Potent Inhibition of Heterotopic Ossification by Nuclear Retinoic Acid Receptor γ Agonists(2011)	Kengo Shimono, Wei-en Tung, Christine Macolino, Amber Hsu-Tsai Chi, Johanna J. Didizian, Christina Mundy, Roshantha A. Chandraratna, Yuji Mishina, Motomi Enomoto Iwamoto, Maurizio Pacifici, and **Masahiro Iwamoto**	WO2015152183 先行文献	アカデミア
11	Edward Hsiao	University of California-San Francisco	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	**Edward C. Hsiao**, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhof	ICC member	アカデミア
12	芳賀　信彦	東京大学	①Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Review and Research Activities in Japan ② Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	① **Nobuhiko Haga,** Yasuharu Nakashima, Hiroshi Kitoh, Junji Kamizono, Takenobu Katagiri, Hideto Saijo, Sho Tsukamoto, Yusuke Shinoda, Ryoko Sawada, Yasuo Nakahara, ② Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, **Nobuhiko Haga**, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	アカデミア
13	J. Coen Netelenbos	University Hospital Vrije Universiteit De Boelelaan	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, **Coen Netelenbos**, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	アカデミア
14	Zvi Grunwald	Thomas Jefferson University	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, **Zvi Grunwald**, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoffcorresponding author	ICC member	アカデミア

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
15	Matthew Brown	Queensland University of Technology	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, **Matthew A. Brown**, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	アカデミア
16	Michael Zasloff	University of Pennsylvania	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, **Michael Zasloff**, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoffcorresponding author	ICC member	アカデミア
17	Keqin Zhang	Tongji University	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, **Keqin Zhang**, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	アカデミア
18	Elisabeth Marelise W. Eekhoff,	VU University Medical Center (VUMC) Amsterdam	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and **Elisabeth M.W. Eekhoff**	ICC member	アカデミア
19	Christiaan Scott	University of Capetown Cape Town	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, **Christiaan Scott**, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	アカデミア
20	Robert J. Diecidue	Sidney Kimmel Medical College Thomas Jefferson University	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown,	ICC member	アカデミア

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
				Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, **Robert J. Diecidue**, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff		
21	Clive S. Friedman	Schulich School of Medicine and Dentistry	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, **Clive S. Friedman**, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	アカデミア
22	Mona Al Mukaddam	University of Pennsylvania	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, **Mona Al Mukaddam**, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	アカデミア
23	Robert J. Pignolo	Mayo Clinic	Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects.(2011)	**Pignolo RJ,** Shore EM, Kaplan FS.	ICC member	医療機関
24	Paul B. Yu	Brigham and Women's Hospital	Development of an ALK2-biased BMP type I receptor kinase inhibitor(2013)	Agustin H. Mohedas, Xuechao Xing, Kelli A. Armstrong, Alex N. Bullock, Gregory D. Cuny, **Paul B. Yu**	WO2015152183 先行文献	医療機関
25	Rolf Morhart	Klinikum Garmisch- Partenkirchen	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, **Rolf Morhart,** Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	医療機関
26	Richard Keen	Royal National Orthopaedic Hospital	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, **Richard Keen**, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	医療機関
27	Tae-Joon Cho	Seoul National University Children's Hospital	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, **Tae‐Joon Cho**, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	医療機関
28	Jason Brubaker	Blueprint Medicines	Inhibitors of Activin Receptor-Like Kinase (WO2017181117)	Brooijmans Natasja, Brubaker Jason D, Fleming Paul E, Hodous Brian L, Kim Joseph L, Waetzig Josh, Williams Brett, Wilson		企業

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
				Douglas, Wilson Kevin J, Cronin Mark		
29	Desjardins Clarissa	Clemetia	Methods for Treating Heterotopic Ossification (WO2017210792)	**DESJARDINS, Clarissa**, ; GROGAN, Donna Roy, ; PACKMAN, Jeffrey Neal, ; HARNETT, Mark	Clementia の CEO	企業
30	Sarah Hatsell	Regeneron Pharmaceuticals	Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (WO2016039796)	**HATSELL, SARAH, J,** ECONOMIDES, ARIS, N, IDONE, VINCENT, J		企業
31	日野 恭介	大日本住友製薬	Prophylactic Agent and Therapeutic Agent for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (WO2015152183)	**日野 恭介**, 戸口田 淳也, 池谷 真		企業
32	辻　真之介	第一三共	A high quality text as facsimile in your desired language may be available amongst the following family members(WO2016121908)	片桐 岳信, 大澤 賢次, 塚本 翔, **辻 真之介**, 川口 喜郎, 中村 健介	WO2016121908 先行文献	企業
33	Amanda Cali	Penn Medicine – Center for Research in FOP & Related Disorders	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, **Amanda Cali,** Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	研究機関
34	Maja DiRocco	IRCCS Giannina Gaslini Institute	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, **Maja Di Rocco**, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	研究機関
35	Carmen L. De Cunto	Hospital Italiano de Buenos Aires	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, **Carmen De Cunto**, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	医療機関
36	Patricia L.R. Delai	Hospital Israelita Albert Einstein	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, Genevieve Baujat, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, **Patricia Delai**, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	医療機関
37	Genevieve Baujat,	Hôpital Necker-Enfants Malades	Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).1(2019)	Edward C. Hsiao, Maja Di Rocco, Amanda Cali, Michael Zasloff, Mona Al Mukaddam, Robert J. Pignolo, Zvi Grunwald, Coen Netelenbos, Richard Keen, **Genevieve Baujat**, Matthew A. Brown, Tae‐Joon Cho, Carmen De Cunto, Patricia Delai, Nobuhiko Haga, Rolf Morhart, Christiaan Scott, Keqin Zhang, Robert J. Diecidue, Clive S. Friedman, Fredrick S. Kaplan, and Elisabeth M.W. Eekhoff	ICC member	医療機関

表 6-5　FOP 治療薬開発に関する臨床研究・治験

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
1	2017/9/7	JP	京都大学	進行性骨化性線維異形成症に対する NPC-12T の多施設共同無作為化二重盲検比較試験及び多施設共同非盲検継続投与試験	NPC-12T	第Ⅱ・Ⅲ相	20	二重盲検期終了時における J-HAQ（または J-CHAQ）を用いた客観的身体機能評価	男女 6 歳以上 59 歳以下が対象 厚労省難病研究班により作成された診断基準により、Definite あるいは Probable と判定された患者 導入時は、1 錠(1mg)/日（体表面積 1.5 m2 未満）又は 2 錠(2mg)/日（体表面積 1.5 m2 以上）で投与を開始する。治験薬の目標トラフ濃度を 5～15 ng/mL の範囲で調整し、4 錠(4mg)/日まで増量可とする。
2	2010/7/1	JP	名古屋大学大学院	進行性骨化性線維異形成症における異所性骨化に対する既認可カルシウムチャンネルブロッカーの骨化抑制効果	マレイン酸ペルヘキシリン	第Ⅰ・Ⅱ相	5	投与前、投薬 1 年後および休薬 1 年後の全身骨量	男女 15 歳以上 65 歳未満が対象 マレイン酸ペルヘキシリンを 1 年間内服投与
3	2017/12/14	AR AU BR CA FR GR IT NE RU SA SP SW UK US	Clementia Pharmaceuticals Inc	A Phase 3, Efficacy and Safety Study of Oral Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	palovarotene	第Ⅲ相	107	To evaluate the efficacy of palovarotene in decreasing heterotopic ossification (HO) in adult and pediatric subjects with FOP as assessed bylow-dose, whole body computed tomography (WBCT), excluding head, as compared to untreated subjects from Clementia's FOP natural history study over 24 months. To evaluate the safety of palovarotene in adult and pediatric subjects with FOP.	The annualized change in new HO volume as assessed by low-dose, WBCT (excluding head) compared to untreated subjects from the NHS over 24 months.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
4	2018/2/26	CO IT NE UK US]	Regeneron Pharmaceuticals	A Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Heterotopic Bone Formation of REGN2477 in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva	REGN2477	第Ⅱ相	44	Incidence and severity of treatment-emergent adverse events (TEAEs) through the end of the Period 1 [Time Frame: Baseline to week 28] Time-weighted average (standardized area under the curve [AUC]) of the percent change from baseline in total lesion activity by 18F-NaF positron emission tomography (PET) using Baseline-Active HO Classic Mutation (AHOC) [Time Frame: Baseline to week 28] AHOC includes all randomized patients with a classic mutation and who had active heterotopic ossification (HO) lesion at baseline Percent change from baseline in the total volume of HO lesions as assessed by computed tomography (CT) using AHOC [Time Frame: Baseline to week 28] Time-weighted average (standardized AUC) of the percent change from baseline in total lesion activity by18F-NaF PET using Baseline-Active HO (AHO) [Time Frame: Baseline to week 28] AHO includes all randomized patients who had active HO lesion Percent change from baseline in the total volume of HO lesions as assessed by CT using AHO [Time Frame: Baseline to week 28]	This is a three period study design consisting of a 6-month, randomized, double-blind placebo-controlled treatment (period 1) followed by a 6-month, open-label treatment (period 2) and a follow-up treatment period (period 3).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
5	2016/1	FR UK US	Clementia Pharmaceuticals Inc.	A Phase 2, In-Home, Safety and Efficacy Evaluation of Episodic Administration of Open-Label Palovarotene in Subjects With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	Palovarotene	第Ⅱ相	40	Safety of palovarotene as assessed by the incidence of treatment-emergent adverse events (including those known to be associated with retinoids) and serious adverse events monitored throughout the treatment period.	Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) is a rare, severely disabling disease characterized by painful, recurrent episodes of soft tissue swelling (flare-ups) that result in abnormal bone formation (heterotopic ossification or HO) in muscles, tendons, and ligaments. Flare-ups begin early in life and may occur spontaneously or after soft tissue trauma, vaccinations, or influenza infections. Recurrent flare-ups progressively restrict movement by locking joints leading to cumulative loss of function and disability. Mouse models of FOP have demonstrated the ability of retinoic acid receptor gamma (RARγ) agonists such as palovarotene to prevent HO following injury. This 36-month study will evaluate the long-term safety and efficacy of episodic treatment with palovarotene for flare-ups in FOP subjects who successfully complete two flare-up treatment periods (6 weeks duration) and two follow-up periods (6 weeks duration) in Study PVO-1A-202.
6	2014/10	AR AU FR UK US	Clementia Pharmaceuticals Inc.	A Phase 2, Open-Label Extension, Efficacy and Safety Study of a RARγ Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-ups in Subjects With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	Palovarotene	第Ⅱ相	58	Change in New HO Volume [Time Frame: Screening, every 12 months up to 60 months] Annualized change in new HO volume as assessed by low-dose, WBCT (excluding head).	Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) is a rare, severely disabling disease characterized by heterotopic ossification (HO) often associated with painful, recurrent episodes of soft tissue swelling (flare-ups) that lead to ankyloses of major joints with cumulative and irreversible loss of movement and disability. In this study, the ability of palovarotene to prevent HO formation will be evaluated.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
7	2014/7	FR UK US	Clementia Pharmaceuticals Inc.	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of a RARγ-Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-ups in Subjects With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	Palovarotene	第Ⅱ相	40	Percentage of subject responders as assessed by plain radiographs. [Time Frame: Study Day 42]	Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare, severely disabling disease characterized by painful, recurrent episodes of soft tissue swelling (flare-ups) that result in abnormal bone formation in muscles, tendons, and ligaments. Flare-ups begin early in life and may occur spontaneously or after soft tissue trauma, vaccinations, or influenza infections. Recurrent flare-ups progressively restrict movement by locking joints leading to cumulative loss of function and disability. Mouse models of FOP have demonstrated the ability of retinoic acid receptor (RAR) gamma agonists to prevent heterotopic ossification (HO) following injury. The purpose of the study is to evaluate whether palovarotene, an RAR gamma agonist, will prevent HO during and following a flare-up in subjects with FOP.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
8	2016/11	FR	Clementia Pharmaceuticals Inc.	A Phase 2, Open-Label, Efficacy and Safety Study of an RARγ Specific Agonist (Palovarotene) to Prevent Heterotopic Ossification in Subjects With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)	Palovarotene	第Ⅱ相	17	Percentage of flare-ups with no new HO as assessed by low-dose CT scan [Time Frame: Flare-up Day 84]	Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) is a rare, severely disabling disease characterized by painful, recurrent episodes of soft tissue swelling (flare-ups) that result in abnormal bone formation (heterotopic ossification or HO) in muscles, tendons, and ligaments. Flare-ups begin early in life and may occur spontaneously or after soft tissue trauma, vaccinations, or influenza infections. Recurrent flare-ups progressively restrict movement by locking joints leading to cumulative loss of function and disability. Mouse models of FOP have demonstrated the ability of retinoic acid receptor gamma (RARγ) agonists such as palovarotene (PVO) to prevent HO following injury. This 24-month study will (1) continue to follow FOP subjects from France who completed Clementia Study PVO-1A-201; (2) enroll up to eight additional new French subjects who have achieved at least 90% skeletal maturity; and (3) evaluate the ability of different palovarotene dosing regimens to prevent HO in these subjects.

出所）※下記の出所元の番号は、上記表は通し番号行に記載の情報の出所元である。また、Eu Clinical Trials Register サイト（https://www.clinicaltrialsregister.eu/）からの引用については、各々の該当ページからテキストファイルをダウンロードして、引用元のデータとした。

1. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000032495&type=summary&language=J（2020 年 2 月 5 日閲覧）
2. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000022377&type=summary&language=J（2020 年 2 月 5 日閲覧）
3. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002541-29（2020 年 2 月 5 日閲覧）
4. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666（2020 年 2 月 5 日閲覧）
5. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02521792（2020 年 2 月 5 日閲覧）
6. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279095（2020 年 2 月 5 日閲覧）
7. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02190747（2020 年 2 月 5 日閲覧）
8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02979769（2020 年 2 月 5 日閲覧）

(7) 遺伝子治療

現在、FOP に関して、遺伝子治療は実用化されていない。

(8) 疾患 iPS 細胞作製

京都大学で 2013 年に患者細胞から疾患 iPS 細胞を作成している。

表 6-6　FOP の疾患 iPS 細胞に関する文献

研究機関	根拠文献	著者
京都大学	Induced pluripotent stem cells from patients with human fibrodysplasia ossificans progressiva show increased mineralization and cartilage formation.　(2013)	Matsumoto Y, Hayashi Y, Schlieve CR, Ikeya M1, Kim H, Nguyen TD, Sami S, Baba S, Barruet E, Nasu A, Asaka I, Otsuka T, Yamanaka S, Conklin BR, Toguchida J, Hsiao EC.

(9) 患者団体・患者支援団体

FOP に関する主たる患者団体・患者支援団体と規模、活動内容・支援内容等について、表 6-7 に示す。

表 6-7　FOP に関する主たる患者団体・患者支援団体

患者団体・支援団体	規模	活動内容・支援内容等	リンク先（出所）
J-FOP 患者家族会	正会員 31 人、賛助会員 3 人 ※2014 年 9 月時点 1)	● 情報発信:FOP に係る正しい情報や医学的知識等の提供 ● 交流の場の提供:情報交換を目的とした交流機会の創出 ● 創薬にむけた協力	http://j-fop.sakura.ne.jp/index.html
IFOPA	不明	● FOP に係る研究助成（年間予算の 2/3 程度） ● レジストリの整備 ● 情報発信：e ニュースレター等の送付 ● ディレクトリの構築：患者同士の交流を促進（レジストリとは異なる） ● 教育:医療者向け情報提供、患者と家族のための情報提供（ガイドブック） ● 精神的ケア：メンターの配置 ● 税優遇：患者と家族のための税優遇貯蓄口座（ABLE アカウント）の設置 ● 資金援助:患者の健康、福祉、自立の促進を目的とした Award の提供 ● IFOPA は各国の支援組織と協力をしている。 ・ アルゼンチン http://fundacionfop.org.ar/ ・ オーストラリア https://fopaustralia.org/ ・ ブラジル http://www.fopbrasil.org.br/ ・ カナダ http://www.cfopn.org/	https://www.ifopa.org/

		・デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン https://www.fopsverige.se/om/fop-forening/ ・フランス http://www.fopfrance.fr/ ・ドイツ https://www.fop-ev.de/ ・インド https://fopindia.org/ ・イタリア http://www.fopitalia.it/ ・オランダ https://fopstichting.nl/ ・ポーランド http://www.fop.bo.pl/ ・スペイン http://www.aefop-es.org/aefoporg/index.php ・イギリス https://www.fopfriends.com/	

出所１）沖 今日子、中根 光敏「FOP 患者会の「設立」「活動」「展開」における社会運動としての課題」広島修大論集 第 55 巻 第 2 号、pp. 1-15（2014）

(10) レジストリ

FOP のレジストリとしては、The Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Connection Registry が挙げられる。このレジストリの参加者は 196 人で、平均年齢 23.8 歳（中央値= 21 歳、範囲= 1-76 歳）である。FOP のタイプは、FOP Classic（R206H）: 51%、FOP Type Unknown : 41%、FOP Variant：8%である（出所：Mantick Neal et al. The FOP Connection Registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Bone. Volume 109, April 2018, Pages 285-290）。

このレジストリは、専用の Web サイトから登録するようになっており、匿名の情報（名前または連絡先情報なし）のみが研究者と共有される仕組みである。登録者には、一定期間の登録（登録とフォローアップ）のインセンティブとして、25 米ドル相当の電子マネーカードが提供される。現在、拡張を実施しており、2015 年から 2025 年に 800 人の登録を計画している（https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745158）。

(11) 国の研究開発支援制度

本疾患特有の国の研究開発支援制度はない。

6.2 血友病 B

(1) 疾病基本情報

1) 疾患の基本的概念

血友病は、先天的に血液凝固因子が質的・量的に不足し、出血症状が幼少期から反復する疾患である。血友病は、血友病 A と血友病 B があり、そのうち血友病 B は、血液凝固第Ⅸ因子の異常症である。

2) 患者数

日本での患者数は、平成 24 年度血液凝固異常症全国調査（厚生労働省委託事業）によると血友病 A は 4,627 人、血友病 B は 990 人である。

3) 原因

血友病は、X 連鎖劣性遺伝形式の先天性凝固障害であり、血友病 B は F9 遺伝子の変異が原因で発症する疾患である。遺伝子異常のある X 染色体をもつ保因者（キャリア）である女性から、その染色体を受け継いだ男性が発症する。また、遺伝子の突然変異による発症と推測されるケースもあり、新規発症患者の約 30%に家族歴は認められない。

4) 症状、発症時期

重症度は、第Ⅸ因子の活性値（凝固因子レベル）によって異なり、1%未満は「重症」、1～5%は「中等症」、5%～40%は「軽症」と分類される。臨床症状は、第Ⅷ因子の異常症である血友病 A と同様である。

重症型では自然出血がみられ、乳児期後期から月に 2～5 回程度、四肢や臀部等に血腫を伴う皮下出血がみられ、幼児期以降では関節内出血や筋肉内出血がみられる。特に関節内出血では、膝、足、肘等の大間接に多く見られ、同一関節に出血を繰り返し、滑膜炎や関節症を引き起こす。また、口腔内や消化管出血、血尿、重篤出血となる頭蓋内出血や腹腔内出血もみられる。

中等症型では、外傷後に関節や筋肉等の深部組織からの出血がみられることがある。
軽症型では、自然出血はほとんどみられず、外傷、手術、抜歯等における出血が長期にわたり続く。

従来は生命予後の悪い疾患であったが、治療法の進歩とともに、現在では生命予後、QOL ともに改善してきている。

5) 診断

臨床症状から本疾病を疑い、臨床検査によりスクリーニングおよび確定診断をする。

1. 止血スクリーニング検査
   - ✓ 出血時間正常、血小板数正常

✓　活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間正常

2.　確定診断のための検査

✓　第 IX 因子の活性値が単独で欠乏もしくは低下　（第 IX 因子活性 40%未満）

6) 治療法

血液由来又は遺伝子組み換えの第 IX 因子製剤による補充療法が基本である。出血部位や程度に応じて、凝固因子レベルの目標値を定め、製剤の投与量を決める。なお、体重当たり 1 単位投与にて因子活性は約 0.7～1%上昇する。第IX因子の血中半減期は、12～24 時間を参考に投与間隔や期間を決定する。なお、乳幼児では循環血漿量が多いので必要な投与量は多くなる。一方、体重当たりの循環血漿量が少ない新生児や高体重患者では必要な投与量は少なくなる。また、手術や観血的処置時には、持続輸血投与を行う。

また、補充療法を反復することで、3～5%程度の患者に第IX因子に対する中和抗体（インヒビター）が出現する。インヒビターが出現すると、第 IX 因子製剤による止血は困難になる。インヒビター保有患者に対する治療では、血漿中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する高用量の第IX因子製剤を投与する中和療法と、インヒビターにより失活する第IX因子を迂回する血液凝固反応による止血を目的とするバイパス療法が行われる。

出所）2014 年 4 月 30 日　薬事・食品衛生審議会　医薬品第二部会　議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000061822.html　（2020 年 3 月 9 日閲覧）
NORD Rare Disease Database Hemophilia B https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/　（2020 年 3 月 9 日閲覧）
一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク・サイト　血友病とは　https://hemophilia-japan.org/contents/knowledge/2-1-1-1.html　（2020 年 3 月 9 日閲覧）
一般社団法人日本血栓止血学会　インヒビターのない血友病に対する止血治療ガイドライン　2013 年改訂版　http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_B.pdf　（2020 年 3 月 9 日閲覧）

(2) 現在の治療法に対する医師、看護師の意見

医師、看護師に対し、現在の治療法に関するアンケート調査を行った。アンケート調査は株式会社メディカルトリビューンのアンケートパネルを用いて匿名性で行われ、回答数が 15 名に達する日まで収集を続け、合計 20 名の意見を収集した。設問および回答を表 6-8 に示す。

表 6-8　血友病 B の現在の治療法に関する国内の医師、看護師の意見

回答者 No.	問１： 血友病 B に対して実施した治療・看護	問 2： 血友病 B の治療・看護における困りごとや課題に感じたこと	問 3: 血友病 B の治療・看護について意見や今後の期待等
1	第 IX 因子製剤の投与を定期補充している。	なし	なし
2	補充	情報不足	なし
3	血友病 B 患者を診察し、治療方針を話し合い、治療薬を処方した。	家庭内注射の導入	遺伝子治療
4	定期補充療法なし・抜歯処置に際して因子製剤を使用	遺伝子組み換え製剤など選択肢が増えたが、優先順位が判らない。	使用する因子製剤のガイドラインが欲しい。
5	診断と IX 因子製剤投与	なし	皮下注製剤
6	製剤の決定、実際の点滴ライン確保、製剤の輸注	投与間隔を長くできるので（たとえば２週間に１回）、失敗して本人がやらないとなったときに困る。	はやく遺伝子治療の臨床症例を示してほしい。
7	オルプロリクス処方	なし	なし
8	治療メニューに沿った対応、不安を和らげる声がけをしました。	なし	なし
9	第 9 因子の注射剤を処方した。	インヒビターができた際の治療方法	新薬の出現。注射間隔のさらなる延長
10	血液製剤投与を行った。	血液製剤はいずれも高価であること。	安価な血液製剤を希望します。
11	ノボセブンを用いたバイパス治療	薬価の高さ	診断と治療のゴールデンスタンダードの確立
12	手術時の補充	なし	なし
13	定期治療薬の処方	出血対策	長時間作用薬の開発
14	凝固因子製剤の投与	定期受診の必要性を出血の少ない人は理解されない。	根治に近い遺伝子治療の安価な導入
15	補充療法	なし	なし
16	治療薬の処方、投与、指導、フォロー	アドヒアランスの悪い患者にどうアプローチするか。	長時間作用型薬剤の開発
17	リクビス投与を行っていました。	自己注射指導が大変でした。	若い患者が多いので、社会的教育的指導も包括的に行うことが重要です。
18	定期補充療法を行っている。	患者さんが幼児のため、輸注が困難なことがある。	静注以外での治療法の実現を希望します。
19	ベネフィクスの定期補充療法	半減期延長製剤の選択	なし
20	検査・診察・処方	コメディカルの診療経験が少ない。	看護のガイドラインなどが分かりやすければよい。

また、海外の医師、看護師に対し、現在の治療法に関するアンケート調査を行った。アンケート調査は公開論文等で実績のある医療従事者を対象にメールで行った。合計で 1 名の意見を収集した。設問および回答を表 6-9 に示す。

表 6-9　血友病 B の現在の治療法に関する海外の医師、看護師の意見

Q1 What treatments are currently available for patients with hemophilia B?	Q2 What are the challenges in treating hemophilia B?	Q3 What is your future outlook for the treatment of hemophilia B?	Q3 If there are multiple candidate products for hemophilia B, it is expected that patient recruitment in clinical trials will be difficult due to the very small number of patients. In such cases, how...	Q4 Are there any difficulties in R&D of new drugs for hemophilia B other than having a small number of patients?
Plasma derived and recombinant factors are available in Turkey, There is a gene therapy study currently running in Turkey	frequent iv infuions of standart halflife factor IX concentrates	non-factor treatments, extended halflife factors and gene therapy will change practice	depends on patient choice to be included in a study; I personally inform the patients and they decide which study they would enter if there are competing studies	no

(3) 開発企業・薬剤

現在公開情報で 7 社が開発し、10 品目が日本、米国、欧州いずれかで上市済みであるとみられ、各社のパイプラインで 10 社 10 品目は開発中であると確認できた。

表 6-10　血友病 B 治療薬開発企業一覧（上市済）

開発企業	薬品名（一般名）
Wyeth（現 Pfizer）	nonacog alfa
Biogen / Bioverativ (現 Sanofi)	eftrenonacog alfa
Baxter / Baxalta	nonacog gumma
CSL Behring	albutrepenonacog alfa
Novo Nordisk	eptacog alfa
Aptevo Bio Therapeutics/ cangene	trenonacog alfa
Sanquin	coagulation Factor IX

※2009 年 10 月 Pfizer 社は Wyeth 社を買収
※2018 年 3 月 Sanofi 社は Bioverativ 社を買収
※2015 年 8 月に Baxalta 社は Shire 社と合併、Shire に社名変更
2016 年 6 月に武田薬品工業社が Shire 社を買収

表 6-11　血友病 B 治療薬開発企業一覧（開発中）

開発企業	根拠文献
Pfizer	marstacimab https://www.pfizer.com/science/drug-product-pipeline (2020 年 3 月 13 日閲覧)

開発企業	根拠文献
Pfizer	fidanacogene elaparvovec https://www.pfizer.com/science/drug-product-pipeline (2020 年 3 月 13 日閲覧)
Novo Nordisk	Concizumab https://www.novonordisk.com/research-and-development/pipeline.html (2020 年 3 月 13 日閲覧)
Genzyme / Sanofi / Alnylam	Fitusiran https://www.sanofigenzyme.com/en/products-research/research-pipeline (2020 年 3 月 13 日閲覧)
Catalyst Biosciences	marzeptacog alfa https://www.catalystbiosciences.com/pipeline/ (2020 年 3 月 13 日閲覧)
Catalyst Biosciences	Dalcinonacog alfa https://www.catalystbiosciences.com/pipeline/ (2020 年 3 月 13 日閲覧)
Freeline therapeutics	FLT180a https://www.freeline.life/innovation/our-pipeline/ (2020 年 3 月 13 日閲覧)
LFB S.A.	human Coagulation FVIIa http://lfb-usa.com/lfb-sas-pipeline (2020 年 3 月 13 日閲覧)
uniQure	Etranacogene dezaparvovec (AAV5-hFIXco-Padua) http://uniqure.com/gene-therapy/pipeline.php (2020 年 3 月 13 日閲覧)
田辺三菱製薬株式会社	https://www.mt-pharma.co.jp/shared/show.php?url=../release/nr/2019/MTPC190806.html (2020 年 3 月 16 日閲覧)

(4) 開発経緯

開発中の企業の開発経緯を図 6-3 および図 6-4 に示す。なお、Wyeth は 2009 年 10 月に Pfizer に、Bioverativ 社は 2018 年 3 月に Sanofi 社に買収されている。また、Baxalta 社は Shire 社と合併し、Shire に社名変更した後に 2016 年 6 月に武田薬品工業に買収されている。
また、表 6-10 および表 6-11 の企業が開発している薬剤の一部と疾病のメカニズムとの関係について図 6-5 に示す。

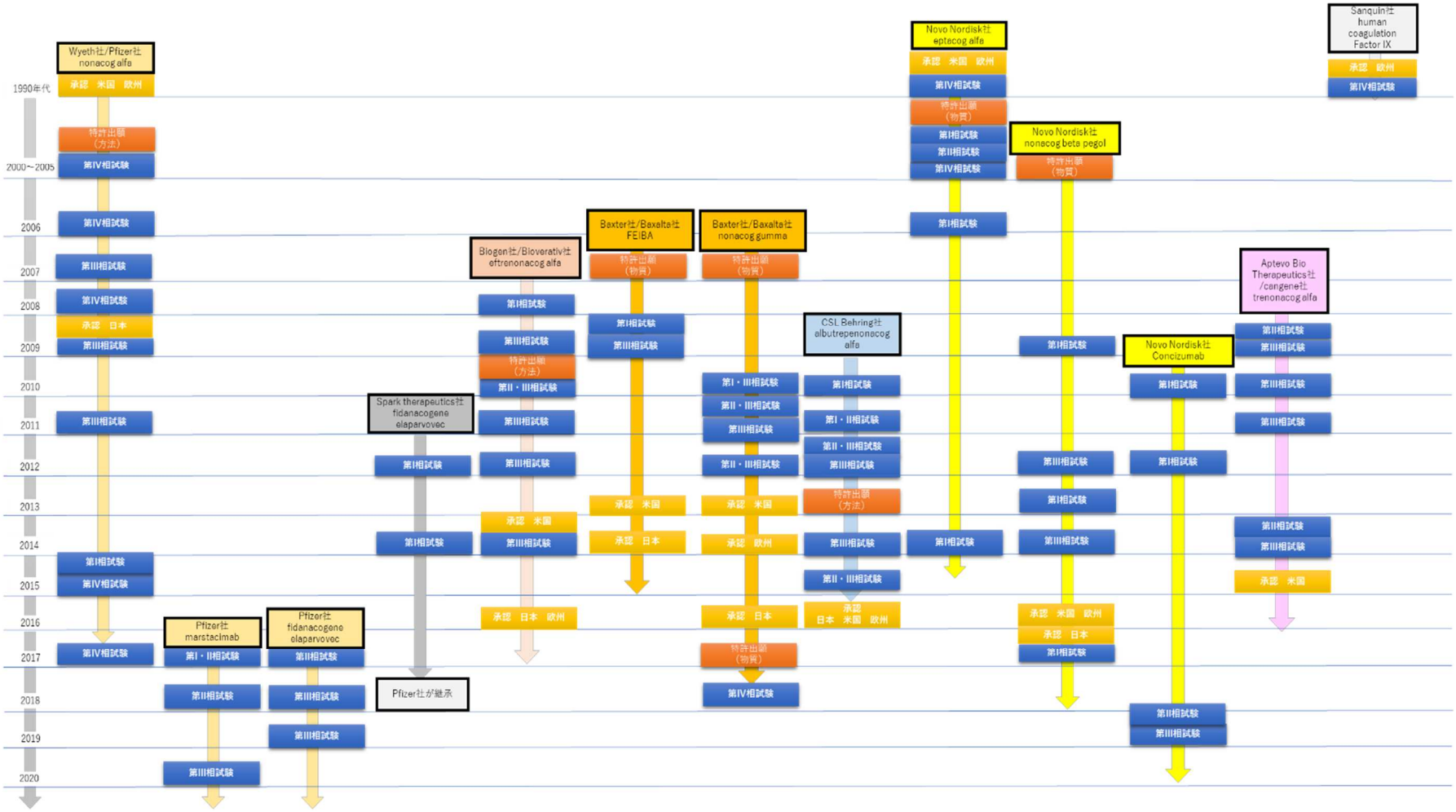

図 6-3　血友病 B 治療薬開発の経緯（1）

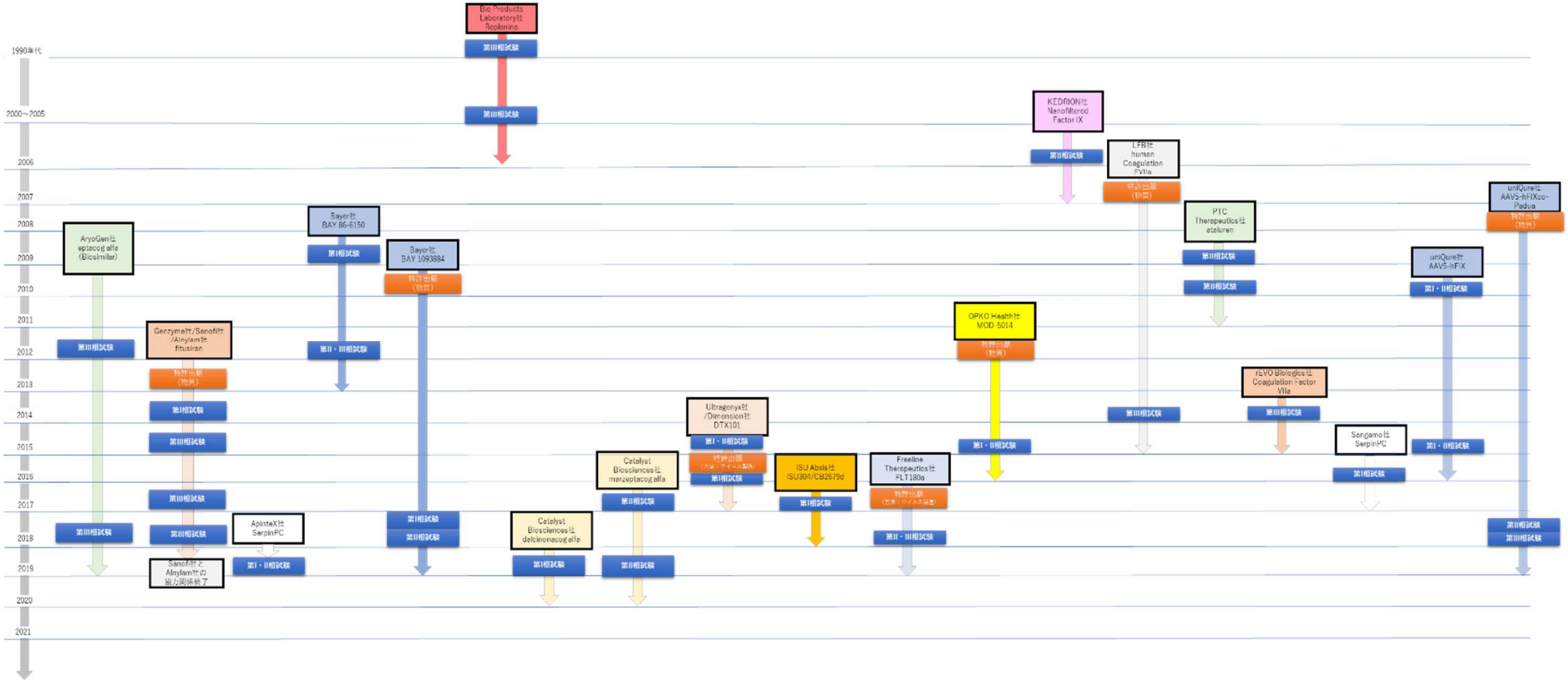

図 6-4　血友病 B 治療薬開発の経緯（2）

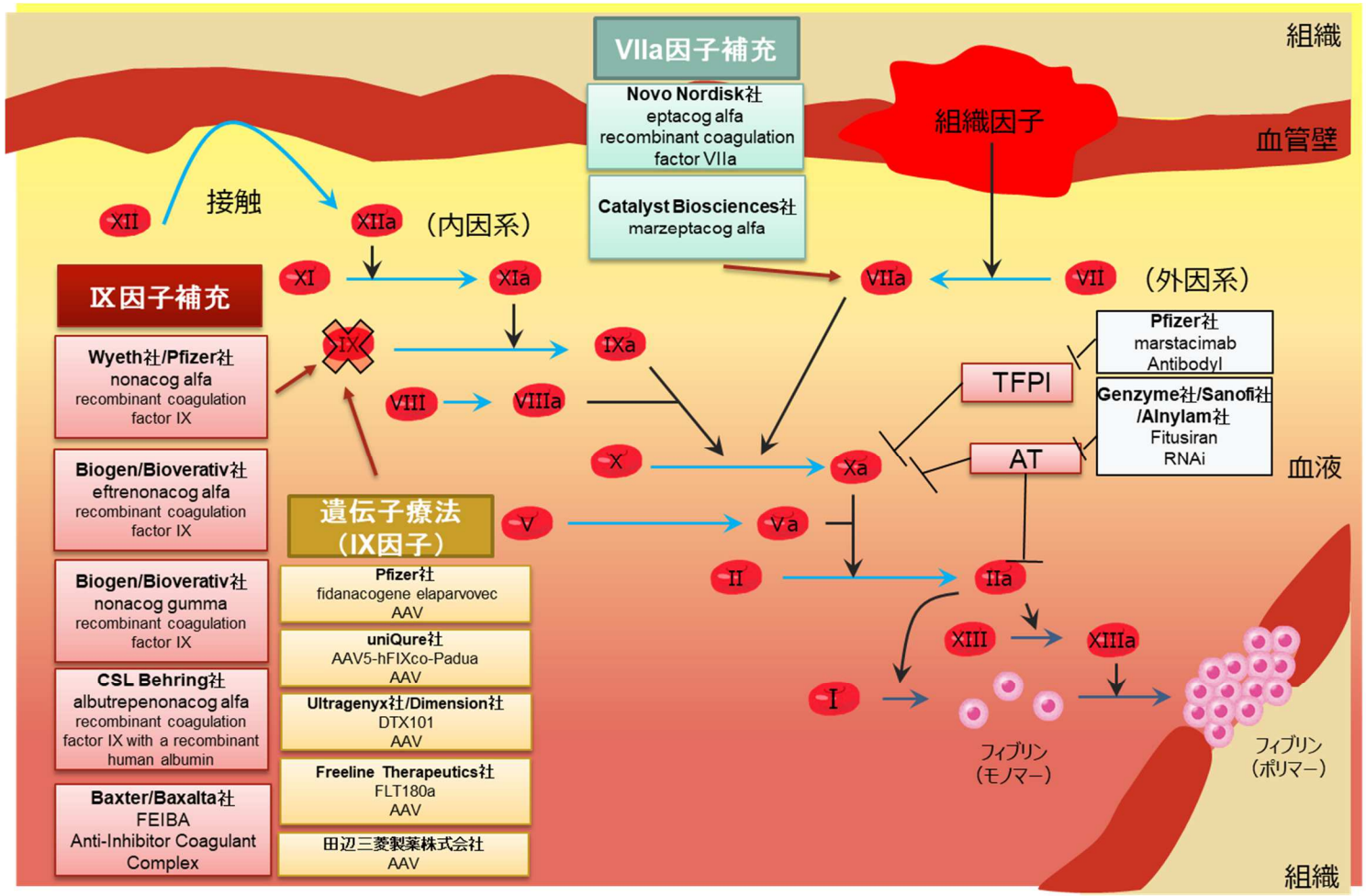

図 6-5　血友病 B 開発薬剤とメカニズムの概略図

出所）一般社団法人日本血液製剤協会ウェブサイト、その他公開情報を参考に作成 http://www.ketsukyo.or.jp/plasma/hemophilia/hem_04_03.html （2020 年 3 月 14 日閲覧）

(5) 研究者

現在開発中の候補薬品の開発経緯と公開情報から基礎研究者リストを作成した（表 6-12）

(6) 臨床研究・治験

公開されている治験データベースを用いて、血友病 B に関する臨床試験のリストを作成した（表 6-13）。

表 6-12　血友病 B 基礎研究者リスト

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
1	Rosemary Biggs		Christmas Disease（1952）	Rosemary Biggs, A. S. Douglas, R. G. Macfarlane, J. V. Dacie, W. R. Pitney, C. Merskey, and J. R. O'Brien	第 IX 因子欠乏症の発見者 Chistmas 病を提唱	アカデミア
2	Katherine A. High	University of Pennsylvania	Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant（2017）	Lindsey A. George, M.D., Spencer K. Sullivan, M.D., Adam Giermasz, M.D., Ph.D., John E.J. Rasko, M.B., B.S., Ph.D., Benjamin J. Samelson-Jones, M.D., Ph.D., Jonathan Ducore, M.D., M.P.H., Adam Cuker, M.D., Lisa M. Sullivan, M.D., Suvankar Majumdar, M.D., Jerome Teitel, M.D., Catherine E. McGuinn, M.D., Margaret V. Ragni, M.D., M.P.H., Alvin Y. Luk, Ph.D., Daniel Hui, Ph.D., J. Fraser Wright, Ph.D., Yifeng Chen, M.D., Yun Liu, Ph.D., Katie Wachtel, M.S., Angela Winters, M.P.H., Stefan Tiefenbacher, Ph.D., Valder R. Arruda, M.D., Ph.D., Johannes C.M. van der Loo, Ph.D., Olga Zelenaia, Ph.D., Daniel Takefman, Ph.D., Marcus E. Carr, M.D., Ph.D., Linda B. Couto, Ph.D., Xavier M. Anguela, Ph.D., and **Katherine A. High, M.D.**		アカデミア
3	Lindsey A. George	University of Pennsylvania	Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant（2017）	**Lindsey A. George**, M.D., Spencer K. Sullivan, M.D., Adam Giermasz, M.D., Ph.D., John E.J. Rasko, M.B., B.S., Ph.D., Benjamin J. Samelson-Jones, M.D., Ph.D., Jonathan Ducore, M.D., M.P.H., Adam Cuker, M.D., Lisa M. Sullivan, M.D., Suvankar Majumdar, M.D., Jerome Teitel, M.D., Catherine E. McGuinn, M.D., Margaret V. Ragni, M.D., M.P.H., Alvin Y. Luk, Ph.D., Daniel Hui, Ph.D., J. Fraser Wright, Ph.D., Yifeng Chen, M.D., Yun Liu, Ph.D., Katie Wachtel, M.S., Angela Winters, M.P.H., Stefan Tiefenbacher, Ph.D., Valder R. Arruda, M.D., Ph.D., Johannes C.M. van der Loo, Ph.D., Olga Zelenaia, Ph.D., Daniel Takefman, Ph.D., Marcus E. Carr, M.D., Ph.D., Linda B. Couto, Ph.D., Xavier M. Anguela, Ph.D., and Katherine A. High, M.D.	NORD	アカデミア
4	Carsten Behrens	Novo Nordisk	Coagulation factor ix conjugates 【WO2015/121387】	**Carsten Behrens**, Paul Deangelis, Friedrich Michael Haller		企業
5	Jörg Schüttrumpf	DRK-Blutspendedienste	Factor IX variants with clotting activity in absence of their cofactor and/or with increased F.IX clotting activity and their use for treating bleeding disorders 【WO2015/086406】	**Jörg Schüttrumpf**, Patricia Quade-Lyssy, Peter Milanov, Erhard Seifried,		企業
6	Philip D. Gregor	Sangamo BioSciences	Methods and compositions for treating hemophilia b 【US20120128635A1】	**Philip D. Gregory,** Katherine A. High, Michael C. Holmes, Hojun LI		企業
7	Alan Brooks	Bayer Healthcare	Modified factor ix polypeptides and uses thereof 【 WO2009/137254】	**Alan Brooks**, John E. Murphy, Marian Seto, Xiaoqiao Jiang, Chandra Patel, Uwe Gritzan, Kornelia Kirchner, Ulrich Haupts		企業
8	大森司	自治医科大学	CRISPR/Cas9-mediated genome editing via postnatal administration of AAV vector cures haemophilia B mice（2017）	**Tsukasa Ohmori**, Yasumitsu Nagao, Hiroaki Mizukami, Asuka Sakata, Shin-ichi Muramatsu, Keiya Ozawa, Shin-ichi Tominaga, Yutaka Hanazono, Satoshi Nishimura, Osamu Nureki & Yoichi Sakata		アカデミア
9	A.C. Nathwani	Katharine Dormandy Haemophilia Centre	Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene	**A.C. Nathwani**, U.M. Reiss, E.G.D. Tuddenham, C. Rosales, P.		医療機関

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
		and Thrombosis Unit, Royal Free Hospital	Therapy in Hemophilia B (2014)	Chowdary, J. McIntosh, M. Della Peruta, E. Lheriteau, N. Patel, D. Raj, A. Riddell, J. Pie, S. Rangarajan, D. Bevan, M. Recht, Y.-M. Shen, K.G. Halka, E. Basner-Tschakarjan, F. Mingozzi, K.A. High, J. Allay, M.A. Kay, C.Y.C. Ng, J. Zhou, M. Cancio, C.L. Morton, J.T. Gray, D. Srivastava, A.W. Nienhuis, and A.M. Davidoff		
10	Amy D. Shapiro	Indiana Hemophilia and Thrombosis Center	Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients	**Amy D. Shapiro**, Margaret V. Ragni, Leonard A. Valentino, Nigel S. Key, Neil C. Josephson, Jerry S. Powell, Gregory Cheng, Arthur R. Thompson, Jaya Goyal, Karen L. Tubridy, Robert T. Peters, Jennifer A. Dumont, Donald Euwart, Lian Li, Bengt Hallén, Peter Gozzi, Alan J. Bitonti, Haiyan Jiang, Alvin Luk, and Glenn F. Pierce	NORD	医療機関
11	Glenn F. Pierce	Swedish Orphan Biovitrum	Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients (2012)	Amy D. Shapiro, Margaret V. Ragni, Leonard A. Valentino, Nigel S. Key, Neil C. Josephson, Jerry S. Powell, Gregory Cheng, Arthur R. Thompson, Jaya Goyal, Karen L. Tubridy, Robert T. Peters, Jennifer A. Dumont, Donald Euwart, Lian Li, Bengt Hallén, Peter Gozzi, Alan J. Bitonti, Haiyan Jiang, Alvin Luk, and **Glenn F. Pierce**		企業
12	Massimo Franchini	Department of Transfusion Medicine and Hematology, “C. Poma” Hospital	Acquired inhibitors of coagulation factors: part II (2012)	**Massimo Franchini**, Giuseppe Lippi, Emmanuel J. Favaloro		医療機関
13	Emmanuel J. Favaloro	Department of Haematology, Institute of Clinical Pathology and Medical Research (ICPMR)	Acquired inhibitors of coagulation factors: part II (2012)	Massimo Franchini, Giuseppe Lippi, **Emmanuel J. Favaloro**		医療機関
14	C. Kimchi-Sarfaty	Division of Hematology, Laboratory of Hemostasis, Center for Biologics Evaluation & Research, US FDA	Analysis of F9 point mutations and their correlation to severity of haemophilia B disease (2012)	N. Hamasaki-Katagiri, R. Salari, V. L. Simhadri, S. C. Tseng, E. Needlman, N. C. Edwards, Z. E. Sauna, V. Grigoryan, A. A. Komar, T. M. Przytycka, **C. Kimchi-Sarfaty**		政府機関
15	Craig Hooper	Centers for Disease Control and Prevention	F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity (2011)	Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM, Soucie JM, **Craig Hooper W**		政府機関

表 6-13　血友病治療薬開発に関する臨床研究・治験

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
1	-	AU BR BG CA CN DK FR DE HU IN IL IT JP KR MY NL PT RU ZA TW TR UK US	Genzyme Corporation	ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX	fitusiran	第 III 相	120	Annualized bleeding rate (ABR)	To evaluate the efficacy of fitusiran compared to on demand treatment with factor concentrates, as determined by the frequency of bleeding episodes.
2	-	JP	ノボ　ノルディスク　ファーマ株式会社	paradigm4 (NN7999-3775)	40K PEG 化遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（NN7999)	第 III 相	-	-	血友病 B 患者を対象とした長期投与後の NNC-0156-0000-0009 の安全性及び有効性の評価
3	-	JP	ノボ　ノルディスク　ファーマ株式会社	paradigm2 (NN7999-3747)	40K PEG 化遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（NN7999）	第 III 相	-	-	血友病 B 患者を対象とした、出血エピソードの治療及び予防に用いる NNC-0156-0000-0009 の安全性、有効性及び薬物動態の評価
4	-	JP	ノボ　ノルディスク　ファーマ株式会社	paradigm5(NN7999-3774)	40K PEG 化遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（NN7999）	第 III 相	-	-	brief summary 治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした、NNC-0156-0000-0009 を予防治療及び破綻出血エピソードの治療に用いたときの安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
5	-	AT FR DE GR IT NL ES UK	Novo Nordisk A/S	Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B	NP-GP	第 III 相	100	Incidence of inhibitory antibodies against FIX defined as titre ≥0.6 BU	To evaluate the immunogenicity of NNC-0156-0000-0009

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
6	-	JP	バクスター株式会社	BAX 326（遺伝子組換え型血液凝固第 IX 因子製剤）：治療歴のある中等度（FIX 濃度 2%）～重度（FIX 濃度<1%）の血友病 B 患者を対象として薬物動態，有効性，安全性及び免疫原性を評価する第 I/III 相，前向き，対照，多施設共同試験	BAX 326（遺伝子組換え型血液凝固第 IX 因子製剤）	第Ⅳ相	60	主要 PK：AUC0～72h/dose（時間 0 から投与後 72 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積）	本治験は 3 部構成とし，治療歴のある（PTP）中等度～重度の血友病 B 患者を対象とした第 I/III 相，前向き，多施設共同試験として実施する． ・Part I は，無作為化，対照，クロスオーバー，盲検，第 I 相デザインを用い，27 例（評価可能例 26 例）を対象として，BAX 326 の PK パラメータを BeneFIX と比較し，PK の同等性を判定する．Part I を終了した最初の 16 例の安全性データを解析し，Part II での推奨用量を確認する．また，予め規定した時点において，血栓マーカーを評価する． ・Part II は，オープンラベル，非対照試験で，60 例（評価可能例 54 例）を対象とし，6 ヵ月間又は 50 ED 以上のうち，いずれか長い方の期間における BAX 326 の止血効果，安全性，免疫原性及び HR QoL を評価する．Part I を終了した最初の 16 例において Part II での推奨用量を確認次第直ちに Part II を開始する． ・Part III は，オープンラベル，非対照，反復 PK 試験とする．対象は，Part I に参加し，Part II において 26±1 週間の投与を受け，BAX 326 が 30 ED 以上となった被験者とする．また，予め規定した時点において，血栓マーカーを評価する．
7	-	US	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer	Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B	rFIX	第 III 相	23	-	The primary objective of this clinical research study is to assess the safety and efficacy of rFIX for a minimum of 6 months in previously treated patients (PTPs) with hemophilia B (FIX:C ≤2%) during standard-of-care treatment (on-demand, prophylaxis, and through major and minor surgical procedures).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
8	-	US	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer	A Double-Blind, Randomized, Crossover Evaluation of the Pharmacokinetics of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R); and an Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of rFIX-R in Previously Treated Patients With Moderate to Severe (FIX:C≤2%) Hemophilia B	rFIX rFIX-R	第 III 相	-	-	he primary objective of this clinical research study is to establish the bioequivalence of 2 treatments, rFIX and rFIX-R, when given as a 10-minute intravenous bolus infusion.
9	-	FR DE IT NL UK	Novo Nordisk A/S	A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B	N9-GP	第 III 相	72	Incidence of inhibitory antibodies against FIX defined as titre ≥0.6 BU	To evaluate the immunogenicity of NNC-0156-0000-0009
10	-	AT FR DE GR IT NL ES UK	Novo Nordisk A/S	An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B	N9-GP	第 III 相	16	Haemostatic effect during surgery evaluated by the four-point response scale, assessed by the Investigator/Surgeon at the day of surgery Four-point response scale: Excellent, good, moderate, poor	To evaluate the haemostatic effect of NNC-0156-0000-0009 during surgery procedures in patients with haemophilia B
11	1992/3	-	National Center for Research Resources (NCRR)	Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency	monoclonal factor IX replacement therapy	第 I・II 相	3	-	Patients receive monoclonal factor IX replacement therapy as inpatients. Patients with a satisfactory response receive further therapy as needed for bleeding for up to 36 months at home.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
12	1997/7	PL UK	Bio Products Laboratory	An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients	Replenine®-VF (High Purity Factor IX)	第 III 相	-	Recovery calculated from the first infusion of Replenine®-VF compared with that calculated 12 weeks later. [Time Frame: Baseline and 3 months post-baseline.] Safety assessments included: assessment of tolerance at injection site assessment of Factor IX inhibitor development assessment of frequency and type of adverse event routine biochemistry and haematology at the start and end of Stage 1 and at the end of the study (Stage 2, if applicable) screening for markers of viral infection at the start and end of each stage of the study (and if patients changed batches).	To compare the first and second recovery assessments on Replenine®-VF and to evaluate recovery of different batches if patients changed batches during the study. To evaluate Replenine®-VF in terms of long-term clinical efficacy, tolerance and safety
13	1997/7	UK	Bio Products Laboratory	An Open Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF and Replenine® or Any Other High Purity Factor IX Concentrate, in Severe Haemophilia B Patients.	Replenine®-VF (High Purity Factor IX)	第 III 相	-	ea under the concentration/time curve (AUC) for plasma Factor IX [Time Frame: Pre-dose, 10, 30 min, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 30, 36, 50, 56 hr post-dose]	The purpose of this study is: to compare the pharmacokinetics of Replenine®-VF and Replenine® or any other high purity Factor IX concentrate, when given as a bolus dose of 75IU/kg. to compare the 1st and 2nd pharmacokinetic assessments on Replenine®-VF (conducted 3 months apart) and recovery if patients changes batches. to evaluate Replenine®-VF in terms of clinical tolerance and safety in patients with severe haemophilia B.
14	1998/4	US	Novo Nordisk A/S	An Open-Label, Randomized, Parallel, Multicenter Trial Comparing the Safety and Efficacy of rFVIIa When Administered as i.v. Bolus or i.v. Continuous Infusion to Hemophiliacs With Inhibitors During and After Major Surgery	activated recombinant human factor VII factor IX factor VIII	第 IV 相	36	Presence and maintenance of haemostasis Changes in FVII:C (Factor VII clotting activity) levels following administration of activated recombinant human factor VII	Brief Summary: This trial is conducted in North America. The aim of this trial is to compare the safety and efficacy of activated recombinant human factor VII in patients with haemophilia A or B undergoing major surgical procedures.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
15	2000/4	UK	Bio Products Laboratory	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery.	Replenine®-VF (High Purity Factor IX)	第 III 相	-	Assessment of control of prevention of bleeding [Time Frame: End of study (Day 5 to Day 10)] Investigator's assessment as excellent, good, moderate or none.	The main objective of the study is to investigate the safety and efficacy of Replenine®-VF administered by continuous infusion in appropriate dosage to prevent bleeding and achieve haemostasis in patients with haemophilia B undergoing major surgery.
16	2001/10	FR	Novo Nordisk A/S	Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Dose Escalation Trial Investigating Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tolerability of Three Different Single Intravenous Doses of Activated Recombinant Factor VIIa (rFVIIa/NovoSeven®) in Healthy Caucasian and Japanese Subjects	activated recombinant human factor VII	第 I 相	39	Area under the Curve (AUC) of FVII:C (Factor VII clotting activity) from 0-24 hours	This trial is conducted in Europe. The aim of this trial is to investigate the pharmacokinetics of three different single doses activated recombinant human factor VII in Caucasian and Japanese healthy subjects.
17	2001/12	-	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer Information provided by:	Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B	Recombinant Factor IX Coagulation	第 IV 相	14	The primary variable will be the clinical response of BeneFix* in avoiding stopping or avoiding bleeding. [Time Frame: 9 months]	Phase IV, open-label, non comparative, multicenter, previously treated patients (PTP) clinical trial. Patients with severe or moderate hemophilia B with baseline levels of plasma factor IX < 5% activity will participate in this study for both treatment regimens: "on demand" therapy for acute bleeding episodes and therapy for prophylaxis of bleeding episodes ("Short-term therapy")*. * Short-Term Therapy: Prophylactic therapy given before surgery, including dental procedures, prior to a event that would likely result in bleeding (sports, exercise, or heavy work), as well as to prevent further bleeds into a target joint). This short-term therapy for intermittent secondary therapy.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
18	2001/9	US	Novo Nordisk A/S	NovoSeven® (rFVIIa) by Single Dose for Home Treatment of Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Pilot, Double-Blind Study Versus Standard Multiple Doses of NovoSeven® and Open-Label FEIBA®	eptacog alfa (activated) Feiba VH	第 IV 相	42	Comparison with FEIBA on review of pain, joint mobility and circumference [Time Frame: after 1, 3, 6, and 9 hours of treatment, respectively]	This trial is conducted in the United States of America (USA). This study compares the effectiveness and safety of NovoSeven® to FEIBA (FEIBA VH) in haemophilia patients with inhibitors being treated for joint bleeds.
19	2002/11	FR HU IL PL ES TR UK	Novo Nordisk A/S	rFVIIa (NovoSeven®) for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Double-blind Study of a Single High Dose Versus Standard Multiple Doses of rFVIIa	activated recombinant human factor VII	第 IV 相	24	Global treatment response of the patient by an algorithm based pain and joint mobility assessments	This trial is conducted in Europe. The aim of this trial is to evaluate the efficacy and safety of two dose schedules of activated recombinant human factor VII in treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors.
20	2002/9	DE R IT UK	Novo Nordisk A/S	Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non-Bleeding State	activated recombinant human factor VII	第 I 相	18	Area under the concentration curve from 0-12 hours	This trial is conducted in Europe. The aim of this trial is to determine the pharmacokinetics of activated recombinant human factor VII (NovoSeven®) in haemophiliac patients in a non-bleeding state.
21	2003/5	NL	Sanquin Plasma Products BV	Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® 100 IU/ml Powder and Solvent for Solution for Injection(Human Coagulation Factor IX)(Human Plasma Derived Factor IX Product, Freeze Dried)	human coagulation Factor IX	第 IV 相	12	-	The clinical efficacy and safety of Nonafact® has been shown in two pre-authorisation studies. Marketing authorisation for the EU was granted 3 July 2001. The Post Marketing Study, which evaluates the clinical efficacy, immunogenicity and safety of Nonafact®, is set up according to CPMP/BPWG /198/95, rev. 1 (Final, London, 19 October 2000) 'Note for guidance on the clinical investigation of human plasma derived factor VIII and IX products'

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
22	2004/1	US	Avigen	A Phase I Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX Into the Liver	Adeno-Associated Viral with Human Factor IX	第 I・II 相	15	-	In this study a modified virus called adeno-associated virus (AAV) will be used to transfer a normal gene for human clotting factor IX into patients with severe hemophilia B (AAV human Factor IX vector). Gene therapy is a very new medical technique being used in a number of clinical studies for diseases such as cancer and cystic fibrosis. At this time, the U.S. Food and Drug Administration has approved no gene transfer products for commercial use. To date, 8 subjects have received AAV vector in the muscle for a hemophilia B trial by intramuscular injection, and, to date, 6 subjects have been treated with AAV vector in the current hemophilia B liver trial. Eleven cystic fibrosis subjects have received AAV vector into their nasal sinuses or lungs to date. In this study, AAV human Factor IX vector will be injected into the liver using a catheter inserted into a large blood vessel (called the proper hepatic artery or the right hepatic artery).
23	2004/5	AR BR BG PH PL RO RU ZA ES TR US	Novo Nordisk A/S	Exploratory, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Uncontrolled Trial Evaluating the Efficacy of Activated Recombinant Factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in Secondary Bleeding Prophylaxis in Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors	activated recombinant human factor VII	第 II 相	23	Reduction of bleeds [Time Frame: During 3 months treatment period as compared to 3 months observation period]	This trial is conducted in Africa, Asia, Europe, South America, and the United States of America (USA). The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of secondary prophylactic treatment with NovoSeven® in haemophilia A and B patients with inhibitors.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
24	2005/11	DK FR UK US	Novo Nordisk A/S	An Exploratory Non-interventional Study of Ex-vivo Spiking Followed by Thromboelastography as a Method for Predicting the Efficacy of Recombinant Activated Human FVII (rFVIIa, NovoSeven®) in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors	eptacog alfa (activated)	第 I 相	17	TEG parameters obtained at baseline and with activated recombinant human factor VII ROTEM parameters obtained at baseline and with activated recombinant human factor VII	This trial is conducted in Europe and the United States of America (USA). The aim of this trial is to evaluate the basal and spiked TEG® (Thromboelastography) or ROTEM® (Thromboelastometry) profiles of frequently bleeding haemophilia subjects with inhibitors in a non-bleeding state.
25	2005/11/17	FR DE UK	Wyeth Pharmaceuticals	In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX)	BeneFIX	第 II 相	18	Descriptive presentation of the results of the Basophil histamine release assay for both study and control groups.	Primary: Describe the histamine release patterns produced by activated basophils obtained from peripheral blood of subjects who meet the protocol entry criteria, using the methodology described in the protocol.
26	2005/12	PL RO RU	Bio Products Laboratory	An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery	Replenine®-VF (High Purity Factor IX)	第 III 相	-	Incremental recovery for Factor IX [Time Frame: 90 min post-dose] Incremental recovery is defined as peak rise in plasma Factor IX levels divided by Factor IX dose in IU/KG	The main objectives of this study were to investigate the safety and efficacy of Replenine®-VF administered in appropriate dosage by bolus infusion to prevent bleeding and achieve haemostasis in subjects with haemophilia B undergoing surgery.

27	2005/8	BF	Grifols Biologicals, LLC	Efficacy and Safety of AlphaNine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B	BeneFIX	第 II 相	13	Mean Difference of Area Under the Curve (AUC): BeneFIX Compared to AlphaNine [Time Frame: Baseline (prior to the infusion), and at 15 and 30 minutes, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, and 74 hours following a single dose infusion of BeneFIX administered following a 7 to 15 day wash-out period.] BeneFIX pharmacokinetic parameter of area under the curve (AUC 0-inf) was assessed and compared to the AlphaNine pharmacokinetic parameter (PK2 study). Mean Difference of In Vivo Recovery: BeneFIX Compared to AlphaNine [Time Frame: Baseline (prior to the infusion), and at 15 and 30 minutes, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, and 74 hours following a single dose infusion of BeneFIX administered following a 7 to 15 day wash-out period.] BeneFIX pharmacokinetic parameter of in vivo recovery was assessed and compared to the AlphaNine pharmacokinetic parameter (PK2 Study). Mean Difference of Terminal Half-Life: BeneFIX Compared to AlphaNine [Time Frame: Baseline (prior to the infusion), and at 15 and 30 minutes, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, and 74 hours following a single dose infusion of BeneFIX administered following a 7 to 15 day wash-out period.] BeneFIX pharmacokinetic parameter of terminal half-life was assessed and compared to the AlphaNine pharmacokinetic parameter (PK2 Study). Mean Difference of Clearance: BeneFIX Compared to AlphaNine [Time Frame: Baseline (prior to the infusion), and at 15 and 30 minutes, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, and 74 hours following a single dose infusion of BeneFIX administered following a 7 to 15 day wash-out period.] BeneFIX pharmacokinetic parameter of clearance was assessed and compared to the AlphaNine pharmacokinetic parameter (PK2 Study). Mean Difference of Mean Residence Time (MRT): BeneFIX Compared to AlphaNine [Time Frame: Baseline (prior to the infusion), and at 15 and 30 minutes, 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, and 74 hours following a single dose infusion of BeneFIX administered following a 7 to 15 day wash-out period.]	Two pharmacokinetic assessments (studies) were carried out in the same subjects during a previous clinical trial. The first pharmacokinetic study (PK1) was performed after a single dose of AlphaNine. The second pharmacokinetic study (PK2) was performed following 26 Weeks of AlphaNine treatment after PK1. To compare AlphaNine with BeneFIX, a third pharmacokinetic study (PK3) (current study) was performed after a single dose of BeneFIX administered following a 7- to 15-day wash-out period. The main objective of the PK3 study was to assess the pharmacokinetic profile of BeneFIX and compare to the pharmacokinetic profile of AlphaNine from the PK2 study.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
								BeneFIX pharmacokinetic parameter of mean residence time (MRT 0-inf) was assessed and compared to the AlphaNine pharmacokinetic parameter (PK2 Study).	
28	2005/8	PL UA	Bio Products Laboratory	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years	Replenine®-VF (High Purity Factor IX)	第 III 相	-	mount of Factor IX Administered per Month (IU/KG) [Time Frame: 26 Weeks]	The objective of this study was to assess the safety and efficacy of Replenine®-VF in children enrolled in the study, under the age of six years, with severe haemophilia B.
29	2006/4	FR	Novo Nordisk A/S	A Single-centre, Randomised, Double-blind, Two-way Cross-over Trial Investigating the Bio-equivalence in Healthy Male Subjects of NovoSeven (CP-rFVIIa) and a Formulation of NovoSeven Stable at 25°C (VII25)	activated recombinant human factor VII	第 I 相	28	Area under the plasma concentration versus time curve for FVIIa clot activity	This trial is conducted in Europe. The aim of this trial is to demonstrate bio-equivalence between the marketed activated recombinant human factor VII (NovoSeven®) (CP-rFVIIa) and a new formulation stable at 25°C (VII25).
30	2007/1/30	DE HU IT	Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs	A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe Hemophilia B.	BeneFIX	第 III 相	40	Annualized number of bleeding episodes	To evaluate the efficacy and safety of BeneFIX infused as prophylaxis regimens, compared with BeneFIX administered in an on-demand regimen only.

31	2007/3	BE CA HR DE HU IT RO RU RS ES US	Pfizer	A Multicenter, Open-Label Study To Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) In Subjects With Severe Hemophilia B	Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX)	第 III 相	50	Annualized Number of Bleeding Episodes [Time Frame: Baseline up to Week 56] Annualized bleed rate (ABR) or number of bleeds per year derived for each participant for each treatment regimen by using the following formula: ABR = number of bleeds / (days on treatment regimen / 365.25)	This study is designed to evaluate BeneFIX infused as prophylaxis regimens, compared with BeneFIX administered as an on-demand regimen only. In the trial, subjects will participate in 4 study periods. The first period is a 16-week on-demand treatment, during which subjects will utilize BeneFIX to treat bleeding events episodically only as they occur (i.e., on-demand treatment). At the end of this period, subjects will be randomly assigned to 1 of 2 BeneFIX prophylaxis regimens: either 100 IU/kg once weekly or 50 IU/kg twice weekly, and followed for 16 weeks. At the end of this period, subjects will use on-demand treatment for 8 weeks. The purpose of this 8-week period is to mitigate the potential carry-over effect of the prior prophylaxis regimen on bleeding frequency. Following this 8-week on-demand treatment, subjects will cross-over and receive the alternate study prophylactic regimen for 16 weeks. The primary endpoint is annualized number of bleeding episodes, compared between the first on-demand period and each of the prophylaxis regimens. A comparison of annualized bleeding episodes between the two prophylaxis regimens will also be performed. Subject-reported outcomes will also be collected using a patient diary. At 24 and 48 hours following the onset of each joint bleeding episode, information on pain, sleep, and work will be collected. Additional data on physical functioning will be recorded on the diary at the end of the 16-week on-demand period, and at the end of each prophylaxis period. Information on safety will also be collected.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									Each subject will participate in this study for approximately 59 weeks (15 months), including a screening period of up to 3 weeks, an initial 16-week on-demand period, two prophylaxis treatment periods of 16 weeks each, separated by an 8-week on-demand treatment period. A modified FIX recovery study will be performed once during each prophylaxis period. The study diary will also be used by subjects to collect secondary endpoints. These endpoints, which are subject-reported outcomes, will be recorded in the diary at 24 and 48 hours following the onset of each joint bleeding episode. Additional data on physical functioning will be recorded on the diary at the end of the 16-week on-demand period, and at the end of each prophylaxis period. Patients will be recruited in the United States, Canada, Europe and Russia.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
32	2007/9/10	IT	KEDRION	Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previously Treated Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients	Nanofiltered Factor IX	第 II 相	20	Assessment of pharmacokinetics, efficacy and safety of IMP	Pharmacokinetics (PK) evaluation in vivo incremental recovery; area under the curve (AUC);area under the moment curve (AUMC); plasma half-life (tœ),determination of the time necessary to reach the peak plasma concentration (Tmax),clearance (CL), mean permanence time (MRT),distribution volume at steady state (Vdss),peak plasma concentration (Cmax) Efficacy and Safety evaluation Efficacy: 1) Evaluation of the haemostatic efficacy of Kedrion human plasma-derived double virus inactivated and nanofiltered factor IX (henceforth: Investigational Medicinal Product- IMP) in the management of acute bleeding events. Safety: 1) Assessment of the risk of inhibitor (neutralizing anti factor IX antibodies) development in conjunction with infusion of the IMP throughout the study period 2) Assessment of thrombogenicity of the IMP 3) Assessment of the short and medium term safety of the IMP, when administered to severe/moderately severe Previously Treated Patients
33	2008/4	US	Bioverativ Therapeutics Inc	Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients	rFIXFc	第 I 相	10	Number of Participants experiencing Adverse Events [Time Frame: Up to 45 days]	This study was previously posted by Syntonix Pharmaceuticals, Inc. In January, 2007, sponsorship of the trial was transferred to Biogen Idec. In February, 2017, sponsorship of the trial was transferred to Bioverativ.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
34	2008/4	FR	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer	Reformulated BeneFIX Efficacy and Safety After Conversion From a pdFIX	Factor IX recovery	第 IV 相	1	Number of Participants Reporting Efficacy [Time Frame: 4 months] Clinical efficacy was measured by number/location of bleeding episodes, number of injections per bleeding, factor IX consumption, global assessment of efficacy by investigator and patient; biological efficacy (recovery) with BeneFIX was measured just after conversion.	The purpose of this study is to collect data around the period of the conversion from plasma-derived Factor IX (pdFIX) to BeneFIX. The main information collected will be: a retrospective history of the bleedings in the 3-month period before the conversion, the recovery with pdFIX just before the conversion and with BeneFIX just after the conversion, and a prospective history of the bleedings in the 3 month period following the conversion.
35	2008/4/17	FR	Wyeth Pharmaceuticals France	Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX.	BeneFIX	第 IV 相	20	· Number / location of bleeding episode · Number of injections per bleeding episode · Factor IX consumption · Subjective evaluation of efficacy by the investigator and the patient	To collect data around the period of the conversion from pdFIX to BeneFIX in patients for whom a conversion to BeneFIX has already been decided by the investigator. The main following parameters will be collected : - a retrospective history of the bleedings in the 3-month period before the conversion - the recovery with the pdFIX (just before the conversion) - the recovery with BeneFIX (just after the conversion) - a prospective history of the bleedings in the 3-month period following the conversion - BeneFIX safety data after the conversion - convenience evaluation with pdFIX (retrospective) and BeneFIX (prospective)

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
36	2008/8/15	BG	Grifols Biologicals Inc.	EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B)	Benefix	第 II 相	-	Efficacy variables: FIX:C activity before and at different times after infusion of FIX concentrate. Consumption of FIX (IU/kg) Achievement of haemostasis Requirements of other blood derivative products Loss of blood in surgery Safety Variables: FIX inhibitor status Thrombogenicity markers: prothrombin fragments 1+2 (F1+2), thrombin-antithrombin complex (TAT) and d-dimer Changes in vital signs and occurrence of adverse events Seroconversions (HIV, HCV)	• To compare AlphaNine® with BeneFIX® in terms of theirtioned pharmacokinetic profile. Pharmacokinetic parameters of FIX: in vivo recovery, half-life, area under the curve (AUC), mean residence time (MRT) and clearance, in at least 15 patients.
37	2009/1	FR IN IL IT PL UK US	Aptevo BioTherapeutics	Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B	IB1001 nonacog alfa	第 II 相 (IB1001) 第 III 相 (nonacog alfa)	77	Degree of Hemorrhage Control by Treatment Regimen [Time Frame: Prophylaxis Group Duration of Treatment: 17.9 ± 9.6 months; On Demand Group Duration of Treatment: 15.9 ± 11.5 months] Subject rating of bleed control within 6 hours of the time bleeding has stopped: Excellent: a dramatic response with abrupt pain relief and clear reduction in joint or hemorrhage site size; Good: pain relief or reduction in hemorrhage site size that may have required an additional infusion for resolution; Fair: probable or slight beneficial response usually requiring one or more additional infusions for resolution; Poor: no improvement or condition worsens.	Primary Objective: To evaluate the safety (acute effects associated with infusions, and inhibitor development), pharmacokinetics (PK), and efficacy with respect to breakthrough bleeding during prophylaxis and with respect to control of hemorrhaging in both the prophylaxis and on demand groups of IB1001 in subjects with hemophilia B. Key Secondary Objectives: To evaluate the ability of IB1001 to provide coverage against bleeding under surgical circumstances; To evaluate the long-term safety and efficacy of IB1001

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
38	2009/1	PL ZA UK	Bayer	A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single Dose Escalation Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors	BAY Factor VII (BAY86-6150)	第 I 相	16	mber of participants with adverse events as a measure of safety and tolerability [Time Frame: Up to Day 50]	This is the first in humans study of BAY86-6150 (B0189) in non-bleeding subjects with moderate or severe congenital hemophilia A or B with or without inhibitors. This is a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, dose escalation study. It is designed to investigate the safety, tolerability, potential immunogenicity, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of BAY86-6150 (B0189) and to determine a dose or range of doses to be examined in subsequent studies.

39	2009/1/1	FR IN IL IT PL UK US	Aptevo Bio Therapeutics LLC	A clinical trial to study the effects of Recombinant Factor IX product IB-1001 in patients with Hemophilia-B	IB1001	第 III 相	80	Efficacy: a) control of breakthrough bleeding in the prophylaxis regimen, b) degree of hemorrhage control by treatment regimen, including subject rating of hemostatic efficacy, c) investigator rating of efficacy, and d) annualized bleeding rates Safety: adverse events monitored by the investigator and the subject; inhibitor development monitored prior to the first infusion of IB1001	itle of the Study: Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects with Hemophilia B. This international study will be conducted at approximately 25 clinical study sites located in the United States (US), Israel, Europe, and India. As of this protocol amendment, clinical study sites are located in the US, United Kingdom (UK) and India. Phase of Development: Phase I/II/III Primary Objective(s): The primary objective of study IB1001-01 is to evaluate safety (i.e., acute effects associated with infusions, and inhibitor development), pharmacokinetics (PK), and efficacy with respect to breakthrough bleeding during prophylaxis and with respect to control of hemorrhaging in both the prophylaxis and on-demand groups of subjects with hemophilia B receiving IB1001. Secondary Objectives: 1) To evaluate markers of thrombogenicity including D-dimer, fragment 1+2 (F1+2), and thrombin-antithrombin III complex (TAT) via plasma levels at time points during the first 24 hours after infusion 2) To obtain information on subject response to an intravenously delivered recombinant factor IX (rFIX) product in terms of tolerance and compliance

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									3) To estimate the frequency of spontaneous bleeding in subjects with hemophilia B treated on-demand 4) To evaluate the ability of IB1001 to provide coverage against bleeding under surgical circumstances, as well as to manage breakthrough bleeding during prophylaxis 5) To evaluate the long-term safety and efficacy of IB1001
40	2009/10/14	CA FR IT US	PTC Therapeutics	A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B	Ataluren	第 II 相	24	Pharmacological effect as measured by plasma FVIII/FIX activity [Time Frame: 1.5 months] The proportion of participants with a plasma FVIII/FIX activity response; a plasma FVIII/FIX activity response is defined as an end-of-treatment activity of ≥1% as determined by functional assay.	Hemophilia A (HA) and hemophilia B (HB) are inherited bleeding disorders caused by mutations in the gene for factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX), respectively. These proteins are essential for blood clotting. The lack of FVIII/FIX can produce bleeding episodes that cause damage of the bone, muscles, joints, and tissues. A specific type of mutation, called a nonsense (premature stop codon) mutation, is the cause of the disease in approximately 10-30% of participants with hemophilia and results in severe manifestations. Ataluren (PTC124) is an orally delivered, investigational drug that acts to overcome the effects of the premature stop codon, potentially enabling the production of functional FVIII/FIX. This study is a Phase 2a trial evaluating the safety and efficacy of ataluren in participants with HA or HB due to a nonsense mutation. The main purpose of this study is to understand whether ataluren can safely increase FVIII/FIX activity levels.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
41	2009/12	AU BE BR CA CN FR DE HK IN IT JP PL RU ZA SE UK US	Bioverativ Therapeutics Inc.	B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B	Factor IX (rFIXFc) rFIX	第 III 相	123	Outcome Measures Go to sections Primary Outcome Measures : Number of Participants With Potentially Clinically Significant Laboratory Abnormalities [Time Frame: up to 52 weeks ± 1 week] Clinical laboratory evaluations included hematology and blood chemistry. Table does not include laboratory tests evaluated during the surgical/rehabilitation period. Because the perioperative management period represents a unique clinical situation, safety data obtained during the surgical/rehabilitation period for participants in Arm 4 were included in listings and reviewed separately. Review of the listing was sufficient to assess this endpoint. ULN=upper limit of normal.	The primary objectives of the study were: to evaluate the safety and tolerability of rFIXFc; to evaluate the efficacy of rFIXFc in all treatment arms; to evaluate the effectiveness of prophylaxis over on-demand (episodic) therapy by comparing the annualized number of bleeding episodes between participants receiving rFIXFc on each prevention (prophylaxis) regimen and participants receiving rFIXFc on an episodic regimen. The secondary objectives of the study were: to evaluate and assess the pharmacokinetic (PK) parameter estimates of rFIXFc and rFIX (BeneFIX®) at baseline in the Sequential PK subgroup as well as rFIXFc at Week 26 (±1 week); to evaluate participants' response to treatment; to evaluate rFIXFc consumption.

42	2009/2	CN	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer	An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Chinese Subjects With Hemophilia B	Benefix	第 III 相	35	Investigator Hemostatic Efficacy Assessment of Participants After 8 Hours Post Infusion [Time Frame: 8 hours post infusion] Investigator Hemostatic Efficacy Assessment was based on response of bleeding episodes to BeneFIX treatment on 4-point rating scale: Excellent(1): definite pain relief or improvement in signs of bleeding starting within 8 hrs after infusion, with no additional infusion; Good(2): definite pain relief or improvement in signs of bleeding starting within 8 hrs or following infusion; Moderate(3): probable or slight improvement starting after 8 hours following infusion; No Response(4): no improvement at all between infusions or during 24 hour interval following an infusion, or condition worsens. Investigator Hemostatic Efficacy Assessment of Participants After 24 Hours Post Infusion [Time Frame: 24 hours post infusion] Investigator Hemostatic Efficacy Assessment was based on response of bleeding episodes to BeneFIX treatment on 4-point rating scale: Excellent(1): definite pain relief or improvement in signs of bleeding starting within 8 hrs after infusion, with no additional infusion; Good(2): definite pain relief or improvement in signs of bleeding starting within 8 hrs or following infusion; Moderate(3): probable or slight improvement starting after 8 hours following infusion; No Response(4): no improvement at all between infusions or during 24 hour interval following an infusion, or condition worsens. Percentage of Participants With FIX Inhibitor Development [Time Frame: Baseline up to 6 months] Incidence of FIX inhibitor was defined as any result determined as positive at local laboratory, and confirmed at central laboratory with Nijmegen assay result >=0.6 Bethesda Unit (BU). Incidence was stratified by participant exposure history - Minimally Treated Patients (MTPs): those who had received at least one prior FIX infusion, and <= 100 documented Exposure Days (EDs); while Previously Treated Patients (PTPs): those who had received >100 documented prior EDs. When number of prior EDs for an individual was not known to be at least 100, participants were included in the MTP population.	This study will evaluate the safety and efficacy of on-demand treatment with BeneFIX in Chinese hemophilia B subjects.
43	2009/3	BR	Baxalta now part of Shire	FEIBA NF: A Prospective,	Factor VIII Inhibitor	第 III 相	52	Reduction in Annualized Bleeding Episode Rate	The purpose of the study was to

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
		BG HR FR IT JP NZ NO PL RO RU UA US		Open-label, Randomized, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Prophylactic Versus On-Demand Treatment in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor	Bypassing Activity (nanofiltered, vapor heat-treated)			(ABR) Among Participants Receiving Prophylactic Treatment as Compared to Those Treated On-demand [Time Frame: 12 months ± 14 days] Participants were Randomized to Receive 1 of the 2 Following Treatment Regimens: On-Demand: FEIBA NF dose & dosing interval as prescribed by treating physician Prophylaxis: 85 ± 15 U/kg of FEIBA NF every other day during 12-month prophylactic period Annualized rate of bleeding episodes was calculated as: (Number of bleeding episodes/observed treatment period in days) * 365.25	determine the efficacy, safety, and health-related quality of life benefits with FEIBA NF prophylactic treatment as compared with on-demand treatment.
44	2009/6	ES	Novo Nordisk A/S	An Open, Non-Randomised Single and Multiple Dose Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Patients With Haemophilia A and B	activated recombinant human factor VII, long acting	第 I 相	8	Frequency of adverse events [Time Frame: after 1 and 2 weeks after dosing] Frequency of serious adverse events [Time Frame: after 1, 2 and 6-10 weeks after dosing] Frequency of MESIs (Medical Event of Special Interest) [Time Frame: after 1, 2 and 6-10 weeks after dosing] Frequency of ocurrence of neutralising antibodies against FVII and/or LA-rFVIIa [Time Frame: after 2 and 6-10 weeks after dosing]	This trial is conducted in Europe. The aim of this clinical trial is to investigate the safety and pharmacokinetics (the effect of the body on the investigated drug) of long acting activated recombinant human factor VII (LA-rFVIIa) in patients with haemophilia.
45	2009/6/23	FR SE UK	Novo Nordisk A/S	An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients with Inhibitors	LA-rFVIIa	第 III 相	24	• Frequency of AE, SAE and Medical Events of Special Interest (MESI as defined in section 12.2.1) reported during the trial period • Neutralising antibodies towards FVII and/or LA-rFVIIa • Coagulation related parameters: D-dimers, Prothrombin Fragment 1+2, Fibrinogen, PT, aPTT and AT • Platelet count, haematology • Biochemistry • ECG and Troponin T • Urinalysis • Vital signs, physical examination • Injection site inspection	The primary objective is to determine the safety including the potential immunogenicity of LArFVIIa intravenously administered to haemophilia patients with inhibitors every second day for 12 weeks at three dose levels 25 µg/kg, 100 µg/kg and 200 µg/kg.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
46	2009/7	UK	Novo Nordisk A/S	A Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Local Tolerability of Ascending Subcutaneous Doses of Long Acting-rFVIIa in Healthy Male Subjects	activated recombinant human factor VII, long acting	第 I 相	38	Number of adverse events [Time Frame: assessed throughout the trial period from visit 1 to visit 5]	This trial is conducted in Europe. The aim of this clinical trial is to investigate the safety, local tolerability and pharmacokinetic profile (the determination of the concentration of the administered medication in blood over time) of long acting activated recombinant human factor VII when injected subcutaneously (under the skin).
47	2009/8	DK FR DE JP ES SE UK US	Novo Nordisk A/S	A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Ascending Intravenous Doses of 40K Pegylated Recombinant FIX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B.	nonacog beta pegol	第 I 相	18	Frequency of Adverse Events (AEs), Serious Adverse Events (SAEs) and Medical Events of Special Interests (MESIs) reported during the trial period [Time Frame: assessed up to five weeks after trial product administration] Antibody formation against 40K PEG-rFIX and test for inhibitors (Bethesda) [Time Frame: assessed up to five weeks after trial product administration]	This trial is conducted in Europe, Japan and the United States of America (USA). The aim of this clinical trial is to investigate the safety and pharmacokinetics (the determination of the concentration of the administered medication in blood over time) of Pegylated Recombinant Factor IX (nonacog beta pegol) in Non-Bleeding Patients with Haemophilia B.
48	2009/9/1	BR Former Serbia and Montenegro FR HU JP MY PR RS ZA SE TR UK US	Novo Nordisk A/S	An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of Prophylactic Administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors	activated recombinant human factor VII, long acting	第 II 相	23	Thrombogenecity [Time Frame: at all scheduled visits (1 - 9)] Immunogenecity: Neutralising Antibody Development [Time Frame: at all scheduled visits (1 - 9)]	This trial is conducted in Asia, Europe, Japan and North America. The aim of this clinical trial is to investigate the safety and the efficacy of a prophylactic treatment option with long acting coagulation factor VII (LA-rFVIIa) for haemophilia patients with inhibitors.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
49	2009/9/21	BG FR IT	Baxter Innovations GmbH	FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor	FEIBA	第 I 相	34	A reduction in the annualized bleed rate among subjects receiving prophylactic treatment as compared to those treated on-demand.	To demonstrate that the annualized rate of all types of bleeds in subjects on the prophylaxis arm is less than that of the subjects on the on-demand arm.
50	2009/9/25	UK US	St. Jude Children's Research Hospital	A study to test the safety of giving a normal factor IX gene using an inactivated virus in patients with haemophilia B (a blood clotting disorder)	scAAV2/8-LP1-hFIXco	第 I 相	16	The primary safety endpoint is the development of dose limiting toxicity including any Grade III-IV adverse events or any Grade II adverse events that persist for more than 7 days and are at least possibly related to the study agent, according to the modified symptom specific NCI toxicity scale in Appendix B which is derived from the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, v3.0 (http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html).	Primary Objective: To assess the safety of systemic administration of a novel self complementary AAV vector (scAAV2/8-LP1-hFIXco) in adults with severe hemophilia B at up to four different dose levels. We predict that systemic administration of scAAV2/8-LP1-hFIXco vector pseudotyped with AAV8 capsid protein and encoding the human FIX (hFIX) gene will be safe with absence of persistent Grade III or greater dose limiting toxicity. Any Grade I-II toxicity is likely to be dose dependent and reversible. To test this hypothesis we have developed a comprehensive clinical monitoring plan that will detect and document any adverse events following gene transfer.
51	2010/10/26	IN	Biogen Idec ltd Innovation House Norden RoadMaidenheadBerkshireSLAY United Kingdom	The study is to investigate the safety, pharmacokinetics (the determination of the concentration of the administered drug in blood over time), and efficacy (length of effect and duration of circulating) of recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in previously-treated subjects with hemophilia B.	rFIXFc	第 II・III 相	75	Primary Outcome Measures: Safety/tolerability include clinically notable changes from baseline in PE, vital signs, lab values, and incidence of AEs, including the incidence of inhibitor development [Time Frame: 156 weeks] [Designated as safety issue: Yes] Number of breakthrough bleeding episodes with rFIXFc	The study is to investigate the safety, pharmacokinetics (the determination of the concentration of the administered drug in blood over time), and efficacy (length of effect and duration of circulating) of recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in previously-treated subjects with hemophilia B. Approximately 15 patients will be enrolled from India. First Patient in India is expected to be enrolled by 28 February 2011.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
52	2010/1025	AU DK DE IT MY ZA SE CH TH TR UK	Novo Nordisk A/S	A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-0000-2021 Administered Intravenously and Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjec	NNC 0172-0000-2021	第 I 相	52	Number of adverse Events (AEs), including Serious Adverse Events (SAEs) [Time Frame: from trial product administration until 43 days after trial product administration]	This trial is conducted in Europe and Asia. The aim of this clinical trial is to investigate the safety, pharmacokinetics (how the trial drug is distributed in the body) and pharmacodynamics (physiological effects of the drug on the body) of NNC 0172-0000-2021 administered intravenously and subcutaneously to healthy male subjects and subjects with haemophilia A or B
53	2010/11	IN UK US	Aptevo BioTherapeutics	Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B	IB1001	第 III 相	9	Number of Infusions Required for Bleed Control [Time Frame: Treatment Study: at least 50 ED (approximately 6 months); actual mean subject duration: 39.7 ± 12.4 months]	The Study's Primary Objective is to evaluate the pharmacokinetics, safety (acute effects associated with infusions, and inhibitor development) and efficacy (breakthrough bleeding and control of hemorrhaging during prophylaxis) of IB1001 in previously treated pediatric subjects with hemophilia B.
54	2010/11/15	AT DE IT ES UK	CSL Behring GmbH	An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.	Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP)	第 I 相	24	•Frequency of Adverse Events (AEs), Serious Adverse Events (SAEs) and occurrence of neutralizing antibodies against FIX, and rIX-FP [Time Frame: assessed up to 28 days after rIX-FP administration] [Designated as safety issue: Yes].	Safety of intravenous (IV) infusion of rIX-FP. Safety will be evaluated by adverse events and laboratory changes over time. [Time Frame: assessed up to 28 days after rIX-FP administration]

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
55	2010/2/22	UK US	St. Jude Children's Research Hospital	Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B	Gene Transfer Drug: scAAV2/8-LP1-hFIXco	第 I 相	14	To assess the safety of systemic administration of a novel self-complementary AAV vector in adults with severe hemophilia B at up to four different dosage levels. [Time Frame: 1 year] Outcome measures are descriptive in nature but data collected in a longitudinal manner will also be analyzed (as and when appropriate) using longitudinal methods such as mixed effect model which takes into account the correlation among the observation taken at various time points within a participant.	The purpose of this study is to determine the safety of giving a normal factor IX gene to treat individuals who have an abnormal or no factor IX gene. Recruitment will be limited to adults (≥ 18 years) with a confirmed diagnosis of hemophilia B (HB), resulting from a missense mutation in the coagulation factor IX (FIX) gene or a nonsense mutation that has not been associated with an inhibitor. Only subjects who have no evidence of active hepatitis or anti-hFIX antibodies, and who have been treated/exposed to Factor IX concentrates for at least ten years and have had an average of 3 bleeding episodes per year requiring FIX administration will be enrolled. Patients will be recruited within the United States for treatment at St. Jude Children's Research Hospital, and patients will be recruited in England and other countries for treatment in London by our British collaborators.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
56	2010/4/7	AR BR BG CL CZ PL RO RU UA	Baxter Innovations GmbH	IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level ≤2%) Hemophilia B Who are Planned to Enter BAX 326 Study 250901 to investigate a New Recombinant FIX Concentrate	IMMUNINE 1200IU	第 IV 相	50	1) Hemostatic Efficacy Hemostatic efficacy endpoints are as follows: •Number of IMMUNINE infusions required to achieve adequate hemostasis for each bleeding episode •Overall hemostatic efficacy rating of IMMUNINE for all bleeding episodes on a scale of excellent, good, fair, or none •Annualized bleeding rate of all bleeding episodes •Consumption of IMMUNINE •Number of infusions per months and per year (prophylaxis and on-demand) •Weight-adjusted consumption of IMMUNINE per event (prophylaxis, on-demand), per month and per year 2) Safety Safety endpoints are as follows: •Development of inhibitory and total binding antibodies to FIX •Incremental Recovery over time •Occurrence of allergic reactions and anaphylaxis •Occurrence of thrombotic events •IP related AEs •Changes in routine laboratory parameters (hematology and clinical chemistry) and vital signs 3) Health-Related Quality of Life and Pharmacoeconomics HR QoL endpoints are scores obtained from the following: •For subjects who are between 12 to 16 years of age: Disease-specific: Haemo-QoL short version Generic: PedsQL™ Health utility: EQ-5D General pain assessment through a visual analog scale (VAS) Health resource use (hospitalizations, emergency room visits, doctor office visits, etc.) • For subjects aged 16 years and older: Disease-specific: Haemo-QoL-A Generic: SF-36 Health Utility: EQ-5D General pain assessment through a VAS Health resource use (hospitalizations, emergency room visits, doctor office visits, etc.)	To prospectively document the exposure to IMMUNINE and to monitor FIX inhibition while receiving prophylactic treatment over a period of approximately 20 to 50 EDs in a total of 50 previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia B who are planned to enter BAX 326 Study 250901 evaluating a new rFIX, provided all eligibility criteria are met

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
57	2010/5/6	AU BE BR CA CN FR DE HK IN IT JP PL RU ＺＡ SE UK US	Biogen Idec Hemophilia Inc.	B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B	rFIXFc	第Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ相	123	• Safety and tolerability endpoints include clinically notable changes from baseline in laboratory values and the incidence of AEs, including the incidence of inhibitor development. • The primary efficacy endpoint is the number of bleeding episodes (spontaneous and traumatic) with rFIXFc per subject annualized over the study period (comparison between Arms 1, 2 vs 3)	The primary objectives of the study are: • To evaluate the safety and tolerability of rFIXFc • To evaluate the efficacy of rFIXFc in all treatment arms: • To evaluate the effectiveness of prophylaxis over on-demand therapy by comparing the annualized number of bleeding episodes between subjects receiving rFIXFc on each prevention regimen (Arm 1 and Arm 2) and subjects receiving rFIXFc on an on-demand regimen (Arm 3)
58	2010/6/10	DK DE IT NL	UniQure Biopharma B.V.	A Phase I/II, Open-label, Uncontrolled, Single-dose, Dose-ascending, Multi-centre Trial Investigating an Adeno-associated Viral Vector Containing a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIX) Administered to Adult Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia B	AAV5-hFIX	第Ⅰ・Ⅱ相	10	Adverse Events	This study evaluates how safe gene therapy treatment with AAV5-hFIX is in adult patients with severe or moderately severe hemophilia B and severe bleeding type.
59	2010/6/9	AR BR CL CO CZ DE JP RU FR ES SE UA UK US	Baxter Innovations GmbH	BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level ≤ 2%) Hemophilia B	BAX326	第Ⅰ・Ⅲ相	80	Primary PK: AUC0-72 h/dose (area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 72 hours post-infusion)	To assess BAX 326 pharmacokinetic (PK) parameters and to determine bioequivalence with BeneFIX, to evaluate its hemostatic efficacy, safety, immunogenicity, and changes in health-related quality of life (HR QoL)

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
60	2010/8/26	FR	PTC Therapeutics, Inc	A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B	ataluren	第 II 相	30	The proportion of subjects with a plasma FVIII/FIX activity response; a plasma FVIII/FIX activity response is defined as an end-of-treatment activity of ≥1% as determined by functional assay. E.6 and E.7 Scope of the trial	To determine whether ataluren provides pharmacological effect in nonsense-mutation-mediated HA/HB as measured by plasma FVIII/FIX activity.
61	2011/1	DE JP ES	Novo Nordisk A/S	An Open Non-randomised Dose Escalation Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Single Intravenous Administrations of NNC128-0000-2011 in Patients With Haemophilia A or B	NNC 0128-0000-2011	第 I 相	15	Frequency of Adverse Events (AEs) [Time Frame: from first trial product administration until 12 weeks after last trial product administration] Frequency of serious adverse events (SAEs) [Time Frame: from first trial product administration until 12 weeks after last trial product administration] Frequency of MESIs (Medical Event of Special Interest) [Time Frame: from first trial product administration until 12 weeks after last trial product administration]	This trial is conducted in Europe and Japan. The aim of this trial is to assess the safety and pharmacokinetics (the rate at which the body eliminates the trial drug) of single doses of NNC128-0000-2011, when administered i.v. (intravenously) to haemophilia patients.
62	2011/1	UK	Novo Nordisk A/S	A Single-centre, Randomised, Double-blind, Single Dose, Cross-over Trial Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021, Following Intravenous Administration in Healthy Male Subjects	NNC 0128-0000-2011 NNC 0128-0000-2021	第 I 相	12	Frequency of adverse events (AEs) [Time Frame: from first trial product administration until maximally 10 weeks after last trial product administration]	This trial is conducted in Europe. The aim of this trial is to investigate the safety and pharmacokinetics (the rate at which the body eliminates the trial drug) of NNC 0128-0000-2011 compared to NNC 0128-0000-2021 when given for the first time to healthy human subjects.
63	2011/10/28	BG CZ DE IN PL RO RU UA UK	Baxter Innovations GmbH	BAX326 (RECOMBINANT FACTOR IX): A PHASE 2/3 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, AND IMMUNOGENICITY IN PREVIOUSLY TREATED PEDIATRIC PATIENTS WITH SEVERE (FIX LEVEL < 1%) OR MODERATELY SEVERE (FIX LEVEL ≤ 2%) HEMOPHILIA B	Recombinant Coagulation Factor IX	第 II・III 相	24	All AEs possibly or probably related to BAX326	To assess BAX326 pharmacokinetic (PK) parameters, to evaluate its hemostatic efficacy, safety, immunogenicity, and changes in health-related quality of life (HR QoL) in pediatric patients.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
64	2011/10/6	AR BR CL CO JP PL RU SE UA UK UA	Baxter Innovations GmbH	BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level ≤ 2%) Hemophilia B Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures	BAX326	第 III 相	30	• Hemostatic efficacy a) Intraoperative hemostatic efficacy 1. Intraoperative Hemostatic Efficacy Assessment on a scale of “excellent”, “good”, “fair” and “none” 2. Actual intraoperative blood loss compared to average and maximum blood loss predicted preoperatively b) Postoperative hemostatic efficacy 1. Postoperative Hemostatic Efficacy Assessment at the time of drain removal, if applicable,or at postoperative day 3 (approximately 72 hours postoperatively) in case of major surgery and no drain employed on a scale of “excellent”, “good”, “fair” and “none” 2. Postoperative Hemostatic Efficacy Assessment at the time of discharge from the hospital on a scale of “excellent”, “good”, “fair” and “none” 3. Actual postoperative blood loss until drain removal, if applicable, compared to average and maximum blood loss predicted preoperatively c) BAX 326 consumption and blood product use 1. Daily and total weight-adjusted dose of BAX 326 per subject 2. Number of units and amount (in mL) of blood product transfused • Safety a) Development of inhibitory and total binding antibodies to FIX b) IP-related AEs • Determine the occurrence of thrombotic events • Presurgical Pharmacokinetics (only in subjects undergoing major elective surgery who did not undergo a PK assessment in the pivotal study) a) Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 72 hours/dose (AUC0-72 h/dose), total AUC/dose, mean residence time (MRT), clearance (CL), Incremental Recovery (IR), elimination phase half-life (T1/2), and volume of distribution at steady state (Vss)	To evaluate the hemostatic efficacy and safety of BAX 326 in the peri- and postoperative setting in subjects with severe (FIX level < 1%) or moderately severe (FIX level ≤ 2%) hemophilia B undergoing major or minor elective or emergency surgical, dental or other invasive procedures.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
65	2011/12/4	AR BR CL CO CZ JP PL RU SE UA UK	Baxter Innovation GmBH	A clinical trial to study the effect of an unregistered drug in Hemophilia B patients.	BAX326	第 III 相	100	TimePoints All AEs possibly or probably related to BAX326	BAX326 (Recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level ≤ 2%) Hemophilia B – A Continuation Study
66	2011/12/8	AU BE BR CA CN FR DE HK IN IE IT JP NL PA ZA SE UK US	Bioverativ Therapeutics Inc.	An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B	rFIXFc	第 III 相	120	Number of Participants With Any Positive Inhibitor Development [Time Frame: Approximately 5 years] An inhibitor test result greater than or equal to (>=)0.6 Bethesda units per milliliter (BU/mL), confirmed on 2 separate samples drawn 2 to 4 weeks apart, was considered positive. Both tests were to be performed by the central laboratory using the Nijmegen-modified Bethesda Assay. Data was summarized by treatment regimen for participants from Study 998HB102 and by age cohort (<6 years and 6 to <12 years old) and treatment regimen for participants from Study 9HB02PED per planned analysis. Participants were included in summary of more than 1 treatment regimen if their regimen changed during study.	The primary objective of the study is to evaluate the long-term safety of rFIXFc in participants with hemophilia B. The secondary objective of this study is to evaluate the efficacy of rFIXFc in the prevention and treatment of bleeding episodes.
67	2011/12/8	AU BE BR CA CN FR DE HK IN IT JP NZ PL ZA SE UK US	Biogen Idec United Kingdom	To study the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc)in Haemophilia B patients.	rFIXFc	第 III 相	120	The primary objective of the study is to evaluate the long-term safety of rFIXFc in subjects with hemophilia B.	This is an open-label, multicenter, long-term study of intravenous (IV) administration of rFIXFc in previously treated patients with hemophilia B, who completed the B-LONG study (998HB102), the pediatric study (9HB02PED), or any other Phase 3 trial with rFIXFc. Treatment will be administered as prophylactic or on-demand regimens.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
68	2011/4/12	AR BR BG CL CO CZ DE IN IE IT JP PL RO RU ES SE TW UA UK	Baxalta now part of Shire	BAX 326 (Recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients With Severe (FIX Level < 1%) or Moderately Severe (FIX Level <= 2%) Hemophilia B - A Continuation Study	BAX 326	第 III 相	117	Adverse Events Possibly or Probably Related to the Investigational Product [Time Frame: Assessed (based on patient diary) every 3 months until study completion (when BAX326 is licensed in the respective country or the participant has accumulated approximately 100 exposure days to BAX 326, whichever is last).] Possibly or probably related adverse events that occurred during or after first BAX326 infusion.	The purpose of this BAX 326 Continuation Study is to further investigate incremental recovery over time, the hemostatic efficacy, the safety, immunogenicity, and health-related quality of life (HR QoL) of BAX 326 in previously treated patients (PTPs) with severe and moderately severe hemophilia B who participated in BAX 326 pivotal study 250901 or BAX 326 pediatric study 251101.

69	2011/4/7 (enrollment)	IN UK US	Aptevo Bio Therapeutics LLC	A clinical trial to study the effects of IB1001,in previously treated patients children with Hemophilia B	IB1001	第 III 相	22	To evaluate the pharmacokinetics, safety (acute effects associated with infusions, and inhibitor development) and efficacy (breakthrough bleeding and control of hemorrhaging during prophylaxis) of IB1001 in previously treated pediatric subjects with hemophilia	Primary Objective(s): The primary objective is to evaluate the pharmacokinetics, safety (acute effects associated with infusions, and inhibitor development) and efficacy (breakthrough bleeding and control of hemorrhaging during prophylaxis) of IB1001 in two groups of pediatric subjects with severe hemophilia B: under 6 years of age and 6-12 years of age. Secondary Objectives 1) To obtain tolerance and compliance information on pediatric subject response to an intravenously delivered recombinant factor IX product, IB1001: 2) To evaluate the safety of IB1001 during the 50 exposure days treatment course As of this protocol amendment (no. 6), current study subjects in the Continuation Phase who have completed at least 12 months of polished IB1001 treatment may continue to receive polished IB1001 for up to an additional 12 months. Subjects will be treated with polished IB1001 for an additional 12 months. This allows for continued evaluation of long-term safety and efficacy of polished IB1001. Current polished IB1001 dosing and the treatment regimen will be reviewed by the investigator. Safety and efficacy assessments will be performed every 6 months (± 2 weeks) until completion of treatment with polished IB1001. In addition, a review of subject diary (to include review of infusions, bleeding summary, efficacy assessment,

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									adverse events, concomitant medications and compliance) will be performed every 6 months (± 2 weeks). Immunogenicity testing for inhibitors and anti-CHOP antibodies will be performed every 6 months (± 2 weeks) of treatment with polished IB1001. The study is in extension phase and the current subjects may be on the study until December 2016. However two of the sites, CMC, Vellore and CMC, Ludhiana are not participating in the Extension Study.
70	2011/6/1	AU BR HR DK FR DE HU IT JP MY PL RO RU RS ZA ES CH TW TR UK US	Novo Nordisk A/S	Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors	rFVIIa analogue	第 III 相	60	Effective bleeding control defined as no additional haemostatic medication (other than trial product) given within 12 hours after first dose of trial product	To demonstrate the efficacy of NNC 0078-0000-0007 in controlling acute bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
71	2011/7	BG IL	CSL Behring	A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B	Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein	第Ⅰ・Ⅱ相	17	Number of Subjects With Treatment-related Adverse Events [Time Frame: Approximately 20 weeks] The causal relationship of each adverse event to rIX-FP was assessed by the Investigator. Number of Subjects With Inhibitors Against Factor IX (FIX) [Time Frame: Baseline, Day 10 and Weeks 4, 12 and 20] The presence of inhibitors against FIX was assessed by the central laboratory by a FIX potency assay. To quantify anti-FIX neutralizing antibodies, the Bethesda assay with the Nijmegen modification was used, and the results expressed as Bethesda Units per mL (BU/mL). A positive inhibitor test is >=0.6 BU/mL. Number of Subjects Who Developed Antibodies to rIX-FP [Time Frame: Pre-dose, Day 10 and Weeks 4, 12, and 20] Antibodies against rIX-FP were detected using a direct binding enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).	This study will examine the safety and efficacy of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) for the control and prevention of bleeding episodes in subjects who have previously received factor replacement therapy for hemophilia B. The study consists of a screening period, a pharmacokinetic (PK) period, followed by approximately a 5 month treatment period. Subjects will receive weekly routine prophylactic therapy and on-demand treatment for bleeding episodes. In addition, subjects who are not on routine factor replacement therapy prior to the study will receive only on-demand treatment for bleeding episodes.
72	2011/9	BG CA KR MY MX PL SG TR US	Pfizer	Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B	Nonacog alfa	第 III 相	25	Annualized Number of Bleeding Episodes. The annualized bleed rate (ABR) or the annualized number of bleeding episodes per year, will be derived for each participant for each treatment period by using the following formula: ABR = number of bleeds / (Days on treatment period / 365.25) The number of bleeds for the ABR calculation includes all bleeds requiring treatment with factor IX product during the time on treatment.	The purpose of this study will be to determine if a once-weekly prophylaxis regimen of BeneFIX in subjects with moderately severe to severe Hemophilia B is safe and effective.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
73	2012/02/19	IR	AryoGen Biopharma Compan	Efficacy analysis of Recombinant factor VIIa (Aryogen) in Comparison with Novoseven® on patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors	Novoseven Aryogen	第 III 相	66	Pain intensity 1,3,6,9 hours after first injection(according to Kavakli global response scoring system) clinically,by the hematologist(according to Kavakli global response scoring system) joint mobility 1,3,6,9 hours after first injection(according to Kavakli global response scoring system) clinically,by the hematologist detection (according to Kavakli global response scoring system)	The objective of this randomized, double blind trial is to compare the efficacy of Novoseven® and Recombinant factor VIIa (Aryogen) on the patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors,. In this study, 66 patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors who meet the inclusion/exclusion criteria will be recruited and randomly assigned into two interventions or a control group. The patients in the intervention group will receive Recombinant factor VIIa (Aryogen) and in the control group will receive Novoseven®. Pain relief, improvement in joint mobility, serum level of factor VIIa (FVII:C) will be measured before and after the intervention and compared between the groups.
74	2012/1/19	AU BG FR IL IT JP RU ES US	CSL Behring GmbH	A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B	Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP)	第 II・III 相	60	Change in frequency of spontaneous bleeding events between ondemand and prophylaxis treatments (annualized)	The primary objectives of the study are to evaluate the efficacy of rIX-FP in preventing bleeding episodes (prophylaxis) and safety of rIX-FP with respect to the development of inhibitors to FIX in patients with severe hemophilia B.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
75	2012/10	AU US	Spark Therapeutics	A Phase 1 Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using a Single-Stranded, Adeno-Associated Pseudotype 8 Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX	AAV8-hFIX19	第 I 相	4	Number of subjects with adverse events related to investigational product [Time Frame: One year (with 15-year follow-up)] Physical exams; clinical labs, including evaluation of FIX inhibitor; and adverse event reporting.	Hemophilia B is a bleeding disease in males due to very low levels of coagulation factor IX (FIX) in the blood. The current treatment is intravenous injection of FIX clotting factor concentrates, in response to bleeding. This study will focus on the severe, most common type of hemophilia B. This study plans to use a virus called adeno-associated virus (AAV), which in nature causes no disease, and can be engineered to deliver the human FIX gene (AAV8-hFIX19 vector) to liver cells, where FIX is normally made. This study will use the AAV8-hFIX19 vector.
76	2012/12/01	JP	バイエル薬品株式会社	インヒビターを有する血友病 A 又は B 患者を対象に BAY 86-6150 の安全性及び有効性を評価する、2 パート（パート A 及び B）からなる第 II/III 相多施設共同非盲検臨床試験	BAY 86-6150	第 II・III 相	65	出血エピソードに対する治療成功 レスキュー薬の投与の有無	本治験はインヒビターを有する血友病患者の急性出血エピソードの停止における有効性を評価する。A 及び B の 2 パートで構成される。パート A では 4 用量の中から推奨用量を定め、パート B ではこの推奨用量の安全性及び有効性を検証する

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
77	2012/2	BR	University of Sao Paulo General Hospital	Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy	Joint lavage and viscosupplementation	第 IV 相	13	WOMAC [Time Frame: 12 months] Evaluation of patient's symptoms using Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC VAS [Time Frame: 12 months] Visual analogic scale for pain assessment Lequesne [Time Frame: 12 months] Evaluation of patient's symptoms using Lequesne questionaire	Hemophilia is a recessive X chromosome linked genetic disorder of blood coagulation that affects about one in every ten thousand people. Hemarthrosis, which you can begin in childhood, promptly leads to degenerative changes of the articular cartilage which culminate in deformity and degenerative changes early, known as hemophilic arthropathy, which is the most common complication of hemophilia. Aside administration of clotting factor, treatment should address the degenerative changes already present in patients joints. Our objective is to evaluate the effectiveness of articular washing followed by infiltration with corticosteroids and hylan G-F 20, followed by a program of home exercises and/or academy as the previous level of hemophilia patients, in relation to pain relief, and improved function and quality of life.
78	2012/3/12	UK	Novo Nordisk A/S	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Centre, Single Dose Trial, Assessing the Pharmacokinetics of NNC172-2021, Administered Subcutaneously at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects	NNC172-2021	第 I 相	8	Area under the curve from time point 0 to infinity (AUC0-∞) of NNC172-2021 [Time Frame: Week 5]	This trial is conducted in Europe. The aim of this trial is to investigate the pharmacokinetics (how the trial drug is distributed in the body) of NNC172-2021 administered subcutaneously, at two different dose levels, in healthy Japanese subjects.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
79	2012/4/15	AU BR CA FR DE GR HU IT JP MK MY NL PR RU ZS ES TW TR UK US	Novo Nordisk A/S	Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773 (paradigm™ 4)	nonacog beta pegol	第 III 相	71	Incidence of Inhibitory Antibodies Against FIX Defined as Titre Above or Equal to 0.6 BU (Bethesda Units) [Time Frame: From Day 1 up to 2 years] The primary endpoint was incidence of inhibitors against coagulation factor nine (FIX) defined as titre ≥0.6 Bethesda unit (BU). Number of subjects who developed inhibitors against FIX are reported.	This trial is conducted in Asia, Europe, Japan, North America and South Africa. The aim is to evaluate the safety and efficacy of nonacog beta pegol (NNC-0156-0000-0009) after long-term exposure in patients with haemophilia B. This trial is an extension to trials NN7999-3747 (NCT01333111/paradigm™ 2) and NN7999-3773 (NCT01386528/paradigm™ 3).
80	2012/5/12	BR CA HR FR DE IT JP MY TW TR UK US	Novo Nordisk A/S	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B. (paradigm™5)	nonacog beta pegol	第 III 相	25	Incidence of Inhibitory Antibodies Against Coagulation Factor IX (FIX) Defined as Titre Above or Equal to 0.6 Bethesda Units (BU) [Time Frame: From 0 to 52 weeks] Inhibitors were analysed with either the Nijmegen modified factor IX Bethesda assay or a heat/cold Nijmegen modified factor IX Bethesda assay. Number of subjects who developed inhibitory antibodies against factor IX are reported. Incidence of Inhibitory Antibodies Against Coagulation Factor IX (FIX) Defined as Titre Above or Equal to 0.6 Bethesda Units (BU) [Time Frame: From week 52 until the last patient has completed the trial (no later than 31-Oct-2018)]	This trial is conducted in Asia, Europe and North America. The aim of the trial is to evaluate safety, efficacy and pharmacokinetics (the exposure of the trial drug in the body) of NNC-0156-0000-0009 (nonacog beta pegol, N9-GP) in previously treated children with Haemophilia B.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
81	2012/6	AU CA HK IE NL ZA UK US	Biogen Idec United Kingdom	An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B	rFIXFc FIX	第 III 相	30	Occurence of Factor IX (FIX) Inhibitor Development [Time Frame: Up to 50 weeks +/- 7 days, or up to 50 EDs if reached prior to Week 50] An inhibitor test result ≥ 0.6 Bethesda units (BU)/mL, confirmed on 2 separate samples drawn 2 to 4 weeks apart, was considered positive. Both tests were to be performed by the central laboratory using the Nijmegen-modified Bethesda Assay. Incidences were summarized for any positive inhibitor for participants with ≥ 50 exposure days (EDs) to rFIXFc. In addition, the incidence for all participants, regardless of their EDs to rFIXFc, was also summarized. An exact 95% CI for the proportion of participants with a confirmed inhibitor was calculated using the Clopper-Pearson exact method for a binomial proportion.	The primary objective of the study is to evaluate the safety of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in previously treated pediatric subjects with hemophilia B. Secondary objectives of this study in this study population are as follows: to evaluate the efficacy of rFIXFc for prevention and treatment of bleeding episodes; to evaluate and assess the pharmacokinetics (PK) of rFIXFc; to evaluate rFIXFc consumption for prevention and treatment of bleeding episodes
82	2012/7/20	AU AT CA CZ FR DE IT RU ES	CSL Behring GmbH	A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B	Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP)	第 III 相	24	•Incremental recovery (IU/ml/IU/kg) of 50 IU/kg rIX-FP. •Half-life (t1/2) of a single dose of 50 IU/kg rIX-FP. •AUC of the last sample with quantifiable drug concentration (AUC0-t) of a single dose of 50 IU/kg rIX-FP. •Clearance of a single dose of 50 IU/kg rIX-FP. •The number of subjects with FIX inhibitors.	•To evaluate the PK of a single dose of rIX-FP. •To evaluate the safety of rIX-FP with respect to the development of inhibitors to FIX in patients with severe hemophilia B (FIX: ≤ 2%).
83	2012/8/31	BG IN PL RU UA UK	Baxter Innovation GmBH	A clinical trial to study the effects of an unregistered drug in patients younger than 12 years of age with hemophilia B	BAX326	第 II・III 相	24	All AEs possibly or probably related to BAX326	BAX326 (recombinant factor IX): a Phase 2/3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity in previously treated pediatric patients with severe (FIX level < 1%) or moderately severe (FIX level ≤ 2%) hemophilia B

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
84	2012/9/25	DZ AU BR BG CL CN CO DK EU FR DE HU IN IL IT JP KR MX NZ PL RO SG ZA SE TW TR UA UK US	Bayer HealthCare AG	A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual crossover design compared with one fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150.	BAY 86-6150 NovoSeven	第 II･III 相	65	1. Successful treatments of bleeding episodes. (A bleed was defined as successfully treated, if no administration of rescue medication was required.) 2. Proportion of successful treatments of bleeding episodes on subject level. (Proportion of successful treatments of bleeding episodes was calculated as number of bleeding episodes treated successfully - without rescue medication - divided by the total number of bleeding episodes on a dose level.)	Part A: - To identify the recommended dose by conducting a risk-benefit assessment of four different dose levels of BAY 86-6150 based on safety and dose response assessments in acutely bleeding subjects with hemophilia A or B with inhibitors. Part B: - To further investigate the safety and efficacy of the recommended dose of BAY 86-6150 in acutely bleeding subjects with hemophilia A or B with inhibitors.
85	2013/11	ES	Novo Nordisk A/S	An Open-label Single- and Multiple-dose Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa Following i.v. Administration of One Dose of 270 Microg/kg and Three Doses of 90 Microg/kg in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors	eptacog alfa (activated)	第 I 相	6	Gait analysis, foot pressure measurement, specific joint score [Time Frame: To, T1 (3months) and T2 (6months)]	This trial is conducted in Europe. The aim of the trial is to investigate the pharmacokinetics (the exposure of the trial drug in the body) and pharmacodynamics (the effect of the investigated drug on the body) of rFVIIa (activated coagulation factor VII) following one single injection of 270 microg/kg compared to three injections of 90 microg/kg rFVIIa in patients with haemophilia.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
86	2013/2/11	US	Baxalta now part of Shire	A Phase 1/2 Open-Label, Single Ascending Dose Trial of a Self-Complementing Optimized Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy (AskBio009) in Adults With Hemophilia B	AskBio009	第Ⅰ・Ⅱ相	30	Number of patients experiencing treatment-related adverse events by dose group [Time Frame: Infusion to Week 3 and Infusion to end of study] Change from baseline in clinical laboratory evaluations [Time Frame: Change from baseline at week 3 and change from baseline at the end of study]	Hemophilia B is a genetic X-linked bleeding disorder caused by a deficiency in blood-clotting Factor IX (FIX) activity. FIX is synthesized in the liver and circulates in the blood as a proenzyme. Current treatment for hemophilia B is based on replacement of the deficient FIX with IV injections of recombinant FIX protein prophylactically or as needed to treat bleeding episodes. This clinical program will test a gene transfer approach involving the use of a gene delivery vector carrying a FIX gene. This first-in-humans study is intended to evaluate the safety, kinetics, and if possible, the dose of AskBio009 required to achieve stable plasma FIX activity between 10% and 40% of normal activity.
87	2013/2/20	BE IN JP PL RO RU RS ES TW UA US	Baxalta now part of Shire	A PHASE 3, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF RECOMBINANT ACTIVATED FVII BI (rFVIIa BI) IN THE TREATMENT OF ACUTE BLEEDING EPISODES PER AN ON-DEMAND REGIMEN IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS	Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI)	第Ⅱ相	40	Percentage of Bleeding Episode With "Treatment Success" [Time Frame: within 12 hours of first dose] No additional hemostatic product required within 12 hours of first dose other than the prescribed dosing regimen.	The purpose of the study is to determine the efficacy and safety of rFVIIa BI as part of a six-month on-demand treatment regimen in hemophilia A or B subjects with inhibitors.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
88	2013/8/29	NL	Erasmus MC	"OPTI-CLOT": Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia.	Advate Kogenate	第 II 相	72	Amount of infused FVIII/FIX concentrate per kilogram during peri-operative period per postoperative day (0-14 days after day of surgery).	To investigate whether peri-operative dosing using a population-based pharmacokinetic model (non-linear mixed effect modelling) in hemophilia patients leads to a significant reduction in clotting factor consumption in comparison to the standard dosing procedure, without an increase in bleeding risk.
89	2014/03/28	DZ AU AT CA IL JP MY ES TW YH US	Novo Nordisk A/S	An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3 a Trial Investigating Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Patients With Haemophilia B (FIX Activity Below or Equal to 2 Percent)	Nonacog Beta Pegol	第 III 相	50	Incidence of inhibitory antibodies against coagulation factor IX (FIX); time frame: When the first 20 previously untreated patients (PUPs) have reached at least 50 exposure days (EDs) (Expected to reach between 12 - 24 months) Incidence of inhibitory antibodies against coagulation factor IX (FIX); time frame: When the first 40 PUPs have reached 100 EDs. (Expected to reach between 24 - 36 months) Incidence of inhibitory antibodies against coagulation factor IX (FIX); time frame: Expected to reach between 24 - 72 months	This trial is conducted globally. The aim of the trial is to investigate the safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in previously untreated patients with Haemophilia B.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標） 症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
90	2014/04/29	IN UK	Cangene Europe Limited	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B	IB1001-04	第 II 相	22	PK: - Maximum plasma concentration (Cmax) - Area under the curve - Area under the moment curve (AUMC) - Clearance (Cl) - Rate of elimination for the terminal phase (λz) - Terminal half-life (t½) - Incremental recovery - In-vitro recovery (IVR) - Mean residence time (MRT) - Volume of distribution at steady state (Vdss) Efficacy: - Annualized bleeding rate (ABR) - Degree of hemorrhage control - Time from onset of treatment until the bleeding episode stops (as defined by ‘change in pain’ and ‘change in swelling’) - Number of infusions required to treat the bleeding episode - Physical therapy assessment of target joint(s) - Subject’s product tolerance > The following efficacy endpoints will be evaluated for surgery: - Estimated blood loss at time of surgery - Post-surgery blood loss Safety: - Adverse events (AEs) - Inhibitory factor IX (FIX) antibodies - Non-inhibitory FIX antibodies - Anti-CHOP antibodies - Thrombogenicity markers - Laboratory values - Vital signs - Physical exams	to evaluate safety of IB1001, - to determine IB1001 pharmacokinetics (PK), and - to evaluate efficacy of IB1001 prophylaxis with respect to breakthrough bleeding and control of hemorrhaging in subjects with severe hemophilia B

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
91	2014/1/20	BG RU CH UK US	Alnylam Pharmaceuticals	A Phase 1 Single-ascending and Multiple-ascending Dose, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Healthy Adult Volunteers and Hemophilia A or B Patients (Moderate or Severe Hemophilia)	ALN-AT3SC	第 I 相	51	The safety of ALN-AT3SC evaluated by the proportion of subjects experiencing adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), dose-limiting toxicities (DLTs), and AEs leading to study drug discontinuation. [Time Frame: Part A (SAD phase): through day 56; Part B (MAD) phase: through Day 70; Part C (MD Phase) through Day 112; Part D (MD Phase in patients with inhibitors) through Day 112]	The purpose of this study is to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ALN-AT3SC in healthy volunteers and Hemophilia A or B patients.
92	2014/11	AU BE CA DE IE IT NL NZ PL ES SW CH UK US	Bioverativ Therapeutics Inc.	Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B (PUPs B-LONG)	rFIXFc	第 III 相	33	Number of Participants with Inhibitor Development [Time Frame: 6 months to 3 years] Participants will be tested for development of inhibitors at timepoints throughout the study based on exposure days (ED). One ED is equivalent to a 24 hour period in which rFIXFc is dosed.	The primary objective of the study is to evaluate the safety of rFIXFc (recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein, BIIB029) in previously untreated participants with severe hemophilia B. Secondary objectives are to evaluate the efficacy of rFIXFc in the prevention and treatment of bleeding episodes in previously untreated participants (PUPs), and to evaluate rFIXFc consumption for prevention and treatment of bleeding episodes in previously untreated participants.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
93	2014/2/6	AU AT CA CZ FR DE IT JP MY PH ZA ES US	CSL Behring	A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B	rIX-FP	第 III 相	115	Main study: Total number of subjects who develop inhibitors against factor IX (FIX) [Time Frame: Approximately 5 years] Surgery substudy: Investigator's overall clinical assessment of hemostatic efficacy for surgical prophylaxis [Time Frame: Immediately after surgery (0 hours) and at up to 3 timepoints thereafter up to 72 hours or discharge, whichever is earliest.] Clinical assessment of hemostatic efficacy to be based on a four point ordinal scale (excellent, good, moderate, poor / none) Incremental recovery in previously untreated patients (PUPs) [Time Frame: Approximately 30 minutes after infusion] Incremental recovery expressed as IU/dL per IU/kg	This study will examine the long-term safety and efficacy of rIX-FP for the control and prevention of bleeding episodes in children and adults with severe hemophilia B. The study will include subjects who have not previously been treated with Factor IX products, subjects who previously completed a CSL-sponsored rIX-FP lead-in study and subjects requiring major non-emergency surgery who have not previously completed a CSL-sponsored rIX-FP lead-in study. A surgical prophylaxis substudy will examine the efficacy of rIX-FP in subjects with hemophilia B who are undergoing non-emergency major or minor surgery. An additional substudy will examine the safety and PK of subcutaneous (SC) administration of rIX-FP.
94	2014/2/7	DZ AR AU AT CA FR DE IL JP MY NL ES TW YH UK US	Novo Nordisk A/S	An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3 a Trial Investigating Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Patients With Haemophilia B (FIX Activity Below or Equal to 2 Percent)	nonacog beta pegol	第 III 相	60	Incidence of inhibitory antibodies against coagulation factor IX (FIX) [Time Frame: When minimum 20 previously untreated patients (PUPs) have reached at least 50 exposure days (EDs) (after approx. 48 months)] Incidence of inhibitory antibodies against coagulation factor IX (FIX) [Time Frame: When minimum 40 PUPs have reached at least 100 EDs (after approx. 82 months)] Incidence of inhibitory antibodies against coagulation factor IX (FIX) [Time Frame: At end of trial (after approx. 100 months)]	This trial is conducted globally. The aim of the trial is to investigate the safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in previously untreated patients with Haemophilia B.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
95	2014/3	UK US	Cangene Corporation	Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients With Severe Hemophilia B	IB1001	第 III 相	-	To evaluate the safety (acute adverse effects associated with infusions, and inhibitor development), pharmacokinetics (PK), and efficacy with respect to breakthrough bleeding and control of hemorrhaging during prophylaxis of IB1001 in subjects with hemophilia B.	Number of study subjects with adverse events [Time Frame: Within 6 months] Information on adverse events is collected after each infusion of study drug by a study subject. Assessment of adverse events is then performed by an investigator after 5 infusions of study drug, 1 month, 2 months, 3 months and 6 months of study drug treatment.
96	2014/3	UK	Novo Nordisk A/S	A Single Centre, Randomised, Double-blind, Two-way Crossover Trial in Healthy Male Subjects Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven®	activated recombinant human factor VII eptacog alfa (activated)	第 I 相	-	Area under the curve [Time Frame: After a single i.v. injection based on FVIIa activity assessments up to 36 hours post dose] Maximum concentration [Time Frame: After a single i.v. injection based on FVIIa activity assessments up to 36 hours post dose]	This trial is conducted in Europe. The aim of the trial is to investigate the bioequivalence of eptacog alfa A 6 mg and NovoSeven® in healthy male subjects.
97	2014/4	BY BG GE IL PL RO RU UK US	rEVO Biologics	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX	Coagulation Factor VIIa (Recombinant)	第 III 相	27	Proportion of Successfully Treated Mild/Moderate Bleeding Episodes [Time Frame: 12 hours after first administration of study drug] For the primary efficacy endpoint, successful treatment of a bleeding episode was defined as a combination of the following: "Good" or "Excellent" response noted by the patient Study drug treatment: No further treatment with study drug beyond timepoint for this bleeding episode No other hemostatic treatment needed for this bleeding episode No administration of blood products that would indicate continuation of bleeding beyond timepoint No increase of pain beyond timepoint that could not otherwise be explained	The purpose of the study is to assess the safety, efficacy and pharmacokinetics of 2 separate dose regimens (75µg/kg and 225 µg/kg) of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) for the treatment of bleeding episodes in hemophilia A or B patients with inhibitors to Factor VIII/IX
98	2014/4/1	JP	ノボ　ノルディスク　ファーマ株式会社	治療歴のない血友病 B 患者を対象とした nonacog beta pegol（N9-GP）の安全性及び有効性の検討（NN7999-3895）	NN7999	第 III 相	60	血液凝固第 IX 因子に対するインヒビターの発生率	治療歴のない小児（6 歳未満）血友病 B 患者（ベースライン時の FIX 活性 2%以下）を対象として、出血の予防及び治療における N9-GP の安全性（免疫原性を含む）及び有効性を検討する。

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
99	2014/5/20	AU BE CZ DE FR DE IE IT NL NZ PL ES SE CH UK US	Bioverativ Therapeutics Inc.	An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B	Alprolix	第 III 相	35	The primary endpoint of the study is the occurrence of inhibitor development.	The primary objective of the study is to evaluate the safety of rFIXFc in previously untreated subjects with severe hemophilia B.
100	2014/7/11	AU AT BG CZ FR DE IL IT JP MY PH ZA ES US	CSL Behring GmbH	A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B	Recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with Albumin, IDELVION	第 III 相	115	1. Main study: Total number of subjects who develop inhibitors against factor IX (FIX); 2. Surgery substudy: Investigator's overall clinical assessment of hemostatic efficacy for surgical prophylaxis; 3. Incremental recovery in previously untreated patients (PUPs).	To evaluate the safety of rIX-FP as measured by new cases of inhibitors against FIX in subjects, including previously untreated patients (PUPs), with severe hemophilia B. Pharmacokinetic parameters in PUPs will also be investigated.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
101	2015/1	CN	Pfizer	An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settings In China	Benefix	第 IV 相	70	Percentage of Participants Who Developed Factor IX Inhibitor [Time Frame: Up to 6 months] Factor IX (FIX) inhibitor development was defined as any Bethesda inhibitor titer greater than the laboratory's normal range or Bethesda inhibitor titer >=0.6 Bethesda Unit (BU)/mL. Number of Participants With Allergic Reactions [Time Frame: Up to 6 months] FIX product allergy was defined as a hypersensitivity reaction to a FIX product with symptoms such as hives, urticaria, tightness of chest, wheezing, hypotension, and anaphylaxis based on investigator's judgments. Number of Participants With Thrombotic Events [Time Frame: Up to 6 months] Thrombotic event was defined as any event associated with formation of a blood clot including catheter-associated thrombi and thrombotic complications.	The purpose of this post-approval study is to provide supplementary information relating to the use of BeneFIX in Chinese subjects with hemophilia B, especially on the safety and efficacy in different populations of Chinese hemophilia B patients, in particular in pediatric patients <6 years of age, pediatric patients ≥6 to ≤12 years of age, Previously Untreated Patients (PUPs) , subjects receiving prophylaxis treatment after enrollment in the study, and severe patients (FIX activity <1%).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
102	2015/11/18	AU CA US	Pfizer	Gene Therapy, Open-label, Dose-escalation Study of PF-06838435 (SPK-9001) [Adeno-associated Viral Vector With Human Factor IX Gene] in Subjects With Hemophilia B	SPK-9001	第 II 相	15	Number of participants experiencing drug-related adverse events [Time Frame: 1 year] As assessed by physical exam, vital signs, standard clinical labs, and Bethesda assay for FIX inhibitor	Hemophilia B, or Christmas disease, is a genetic bleeding disorder resulting in the lack of ability to produce blood-clotting factor IX (FIX). Individuals with hemophilia B suffer repeated bleeding events, which can cause chronic joint disease and sometimes leads to death due to the inability for blood to clot efficiently. This chronic joint disease can have significant physical, psychosocial, and quality-of-life effects, including financial burden. The current treatment is intravenous infusion of FIX protein products, either prophylactically or in response to bleeding. The approach being tested in this study uses a novel recombinant adeno-associated virus (AAV), which in nature causes no disease, to deliver the human factor IX (hFIX) gene to the liver cells where FIX is normally made. Recent data of a gene therapy study showed preliminary encouraging results with the approach of using an AAV vector carrying the factor IX gene. This study will seek to determine the safety and kinetics of a single IV infusion of SPK-9001 (a novel AAV vector carrying a high specific activity factor IX variant).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
103	2015/11/9	AU CA EU GE DE JP KR MY RU RS ZA ES TH TR UA UK US	CSL Behring GmbH	A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.	Recombinant fusion protein, linking activated coagulation factor VII with albumin	第 II･III 相	54	1. Area under the curve (AUC0-t); 2. Incremental recovery; 3. Elimination half-life; 4. Total clearance. 5. Treatment success with first CSL689 injection 6. Treatment success with first CSL689 injection at the population best dose; 7. Treatment success with first or second CSL689 injection at the population best dose	Part 1 (PK part): To evaluate the single-dose PK of CSL689 (low dose, high dose) in subjects with hemophilia A or B and inhibitors and to compare with the single-dose PK of Eptacog alfa (low dose or high dose). Part 2 (Dose-evaluation part): To determine the best dose ("population-based best dose") of the 2 CSL689 dose levels evaluated. Part 3 (Repeated-dose part): To evaluate the clinical efficacy of the population-based best dose of CSL689 for on-demand therapy of bleeding events in subjects with hemophilia A or B and inhibitors.
104	2015/12	BG CZ GE ZA UA US	LFB USA, Inc.	A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients From Birth to <12 Years Old With Inhibitors to Factor VIII or IX: PerSept 2	Coagulation FVIIa (Recombinant)	第 III 相	24	Bleeding episode treatment success [Time Frame: 12 hours after first administration of study drug] No additional hemostatic product required after 12 hours of first dose	The purpose of the study is to assess the safety, efficacy and pharmacokinetics of 2 separate dose regimens (75µg/kg and 225 µg/kg) of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) for the treatment of bleeding episodes in hemophilia A or B patients with inhibitors to Factor VIII or IX in 12 patients (birth to <6 years old), and 12 patients (≥6 years old to <12 years old).
105	2015/12	GR JP MY RO RS TH US	Novo Nordisk A/S	Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept 2 Trial	rFVIIa analogue	第 II 相	24	HLA typing includes up to 8 different HLA types (HLA-DRB1/B3/B4/B5, DPA1/B1 and DQA1/B1) and their most likely alleles. Number of participants with most likely HLA allele are reported.	This study is conducted globally. This study describes pharmacogenetic testing of saliva samples from patients who participated in the NN1731-3562 trial (adept™2) (NCT01392547). The objective is to determine the HLA (human leukocyte antigen) type and polymorphisms in the FVII gene in patients previously exposed to rFVIIa analogue.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
106	2015/12/16	BF UK US	Ultragenyx Pharmaceutical Inc	Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B	DTX101	第Ⅰ・Ⅱ相	6	Number of Participants With Adverse Events (AEs), Treatment-Related Adverse Events (TEAEs), and Serious AEs (SAEs) [Time Frame: up to 52 weeks after dosing (Cohort 1) or 44 weeks after dosing (Cohort 2)] An AE was defined as any untoward medical occurrence in a participant enrolled into this study (from the time the participant signed the informed consent form until his or her exit from the study), regardless of its causal relationship to study treatment. A TEAE was defined as any event not present before exposure to study product or any event already present that worsened in severity or increased in frequency after exposure to study product. Change From Baseline in FIX Activity at Week 6 [Time Frame: Baseline, Week 6] Peak plasma level of FIX after IV administration as determined by the activated partial thromboplastin time (aPTT) clot-based assay. Change from baseline: postbaseline value - baseline value. For the change from baseline, only participants with a value at both baseline visit and the specific postbaseline visit were included.	Hemophilia B is an X-linked recessive genetic bleeding disorder caused by mutations in the factor IX (FIX) gene. FIX is produced in the liver and is critical for fibrin clot formation. Hemophilia B is characterized by frequent, spontaneous internal bleeding that can lead to chronic arthropathy (joint damage), intracranial hemorrhage, and even death. In patients with moderate/severe to severe hemophilia B, the majority of bleeding episodes occur in the joints and, if not treated, lead to debilitating damage and a decreased quality of life. This study will evaluate the safety and efficacy of the adeno-associated virus (AAV) to deliver human factor IX (hFIX) gene, the healthy gene necessary to make FIX, to the liver where FIX is normally produced. This study will determine if AAVrh10 can produce clinically meaningful FIX levels in patients with moderately/severe or severe hemophilia B. This study was previously posted by Dimension Therapeutics, which has been acquired by Ultragenyx in November 2017.
107	2015/2/20	DE NL	uniQure biopharma B.V.	A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX) administered to adult patients with severe or moderately severe haemophilia B	AAV5-hFIX	第Ⅰ・Ⅱ相	12	Adverse events The individual subjects will be followed for five years after administration of IMP.	To investigate the safety of systemic administration of AAV5-hFIX, an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized hFIX gene, to adult patients with severe or moderately severe haemophilia B.

108	2015/3	CN	Pfizer	An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Male Chinese Subjects With Hemophilia B	BENEFIX	第 I 相	12	Maximum Observed Plasma Concentration (Cmax) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] Area Under the Concentration Time Curve From Time 0 to the Time of the Last Quantifiable Concentration (AUClast) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] Area Under the Concentration Time Curve From Time 0 to Infinity (AUCinf) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] Time to Reach Cmax (Tmax) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] Volume of Distribution at Steady State (Vss) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] Volume of distribution is defined as the theoretical volume in which the total amount of drug would need to be uniformly distributed to produce the desired blood concentration of a drug. Vss is the apparent volume of distribution at steady-state. Terminal Phase Rate Constant (Kel) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] Linear regression of the log linear concentration time curve. Only those data points judged to describe the terminal log linear decline were used in the regression. Mean Residence Time (MRT) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] AUMCinf/AUCinf, where AUMCinf is the area under the first moment curve from time 0 extrapolated to infinite time, calculated using the linear/log trapezoidal method. Plasma Decay Half-Life (t½) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] Plasma decay half-life is the time measured for the plasma concentration to decrease by one half. Systemic Clearance (CL) [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 9, 24, 50, 72 and 96 hours post-dose] CL is a quantitative measure of the rate at which a drug substance is removed from the body.	The sample size of 12 male Chinese subjects are based on the CFDA requirement for a China PK study and to support the registration in China.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
								Incremental Recovery [Time Frame: Pre-dose, 0.25, 0.5 and 1 hour post-dose] Incremental recovery: Increase in circulating increase in FIX activity for every IU of BeneFIX administered per kg of body weight.	
109	2015/5	US	OPKO Health, Inc.	A Phase 1/2a, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) Profile of a Long Acting Recombinant FVIIa (MOD-5014) in Adult Men With Hemophilia A or B	MOD-5014	第 I・II 相	27	Composite safety and tolerability parameters as measured by adverse events, electrocardiograms (ECG), laboratory results, vital signs and injection site reactions [Time Frame: 30 days] To assess the acute safety and tolerability of single intravenous (IV) administration of escalating MOD-5014 doses in hemophilic subjects with and without inhibitors.	The purpose of the current Phase 1/2a single dose, dose-escalating study is to evaluate the acute safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) properties of MOD-5014 in adult subjects with moderate/severe congenital hemophilia A or B. This will be a single-dose, open label, dose-escalating study. Each dose cohort will be concluded by a safety review, following which escalation to the next dose cohort will be approved.
110	2015/7/22	BG RU CH UK US	Genzyme Corporation	An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered Fitusiran in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with Fitusiran	ALN-AT3SC	第 III 相	48	Safety assessments will include monitoring for AEs (including serious AEs [SAEs]), clinical laboratory evaluations (including hematology, biochemistry, urinalysis, and coagulation), vital signs, 12-lead electrocardiogram (ECG), antidrug antibodies, and physical examinations.	To evaluate the long-term safety and tolerability of ALN AT3SC in male patients with moderate or severe hemophilia A or B.

111	2015/7/23	GE IT MY RU ＺＡ ES TH UA UK	CSL Behring	A Multicenter, Open-label, Multiple-dose, Dose Escalation Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of rVIIa-FP (CSL 689) in Subjects With Hemophilia (A or B) and Inhibitors	CSL689 Eptacog alfa (activated)	第 II・III 相	25	Area under the curve (AUC0-t) [Time Frame: Before injection and at up to 6 time points until 24 hours after injection for Eptacog alfa; before injection and at up to 11 time points until up to 120 hours after injection for CSL689] Area under plasma factor VIIa activity versus time curve from time 0 to last sample with quantifiable activity (in Part 1 only). Incremental recovery [Time Frame: Before injection and at up to 6 time points until 24 hours after injection for Eptacog alfa; before injection and at up to 11 time points until up to 120 hours after injection for CSL689] Incremental recovery of plasma factor VIIa activity (in Part 1 only) Elimination half-life [Time Frame: Before injection and at up to 6 time points until 24 hours after injection for Eptacog alfa; before injection and at up to 11 time points until up to 120 hours after injection for CSL689] Elimination half-life of plasma factor VIIa activity (in Part 1 only) Total clearance [Time Frame: Before injection and at up to 6 time points until 24 hours after injection for Eptacog alfa; before injection and at up to 11 time points until up to 120 hours after injection for CSL689] Total clearance of plasma factor VIIa activity (in Part 1 only) Treatment success with first CSL689 injection [Time Frame: Up to 8 hours after first CSL689 injection for each bleeding event] Percentage of bleeding events successfully treated with the first injection of CSL689 for each bleeding event in Part 2. Treatment success with first CSL689 injection at the population best dose [Time Frame: Up to 8 hours after first CSL689 injection for each bleeding event] Percentage of bleeding events successfully treated with the first injection of the population best dose of CSL689 in subjects participating only in Part 3, along with its 95% confidence interval Treatment success with first or second CSL689 injection at the population best dose [Time Frame: Up to 16 hours after first CSL689 injection for each	The purpose of this study is to investigate the pharmacokinetics (PK), efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689). The study will enroll approximately 54 male subjects, 12 to 65 years of age, with hemophilia types A or B who have developed inhibitors to FVIII or FIX. The study consists of 3 sequential parts (Parts 1, 2, 3): The purpose of Part 1 (PK part) is to evaluate the PK of a single treatment of CSL689 (low dose or high dose) and compare with the PK of a single treatment of Eptacog alfa (low dose or high dose). In Part 1, CSL689 and Eptacog alfa will be given by the doctor at the study center. The purpose of Part 2 (Dose-evaluation part) is to identify which of the 2 tested dose levels of CSL689 shows the best efficacy and safety in stopping acute bleeding events (this dose will be called the "population best dose"). The purpose of the final Part 3 (Repeated-dose part) is to confirm the efficacy and safety of the "population best dose" identified in Part 2. In Parts 2 and 3, subjects will self-administer a specified number of CSL689 infusions at home on-demand (ie, when a bleeding event occurs), will keep an electronic diary, and will visit the center at monthly intervals. This study is expected to last for up to 16 months for the subjects participating in all 3 parts, and up to 9 months for the subjects participating in Part 3 only.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
								bleeding event] Percentage of bleeding events successfully treated with the first or second injection of the population best dose of CSL689 in subjects participating in Part 3 only, along with its 95% confidence interval	
112	2016/11/15	UK US	Sangamo Therapeutics	Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B	SB-FIX	第 I 相	12	Treatment related Adverse Events in subjects who received SB-FIX as assessed by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Time Frame: Up to 36 months after the SB-FIX infusion]	The objective of the study is to provide long term expression of Factor IX in subjects with severe hemophilia B. SB-FIX is a therapeutic for ZFN-mediated genome editing which will be delivered by adeno-associated virus (AAV)-derived vectors. SB-FIX is intended to function by placement of a corrective copy of the Factor IX transgene into the genome of the subject's own hepatocytes, under the control of the highly expressed endogenous albumin locus, and is expected to provide permanent, liver-specific expression of Factor IX for the lifetime of a hemophilia B subject.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
113	2016/3/9	BR	Centro de Hematologia e Hemoterapia	Efficacy of Tranexamic Acid for Dental Extractions in patients with Inherited Bleeding Disorders	Tranexamic Acid	第 III 相	26	Expected outcome 1: Topical use of an 8% bioadhesive gel of tranexamic acid (TXA) over the surgical wound may be effective as the standard oral use as an adjuvant therapy for bleed control in patients with inherited bleeding disorders undergoing dental extractions; The evaluation of local hemostasis was assessed after 07 days by a previous calibrated dentist, and through a daily report filled out by patients; Failure in hemostasis was considered in the presence of clinical bleeding that required a new surgical intervention and/or another replacement factor therapy dose. Outcome 1: Only 2/35 dental extraction procedures presented bleeding who required a new dose of coagulation factor replacement therapy and/or local reintervention. Both procedures were from the study group (p value 0.25); Topical application of an 8% bioadhesive gel of tranexamic acid as a local hemostatic method after dental extractions in patients with inherited bleeding disorders was considered safe.	intervations Thirty-five dental extractions procedures were randomized in 26 patients with inherited bleeding disorders into two groups: 1.Study group: after the dental extraction, an 8% bioadhesive gel of tranexamic acid (kin Exogel, Kin Lab, S.A., Spain) was prescribed three times a day, during seven days over the dental extraction wound for a total of 09 patients. 2.Control group: tranexamic acid was prescribed orally (15 mg/Kg) three times a day, during seven days after the dental extraction for 17 patients. Patients from the control group were instructed to start the therapy 24 hours before the dental extraction (Brazilian Federation of Hemophilia protocol). Both groups received replacement factor therapy (RFT) according to the underlying disease at least 01 hour before the dental extractions.
114	2016/7/21	ＢＧ FR IT UK US	Dimension Therapeutics, Inc.	A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B	DTX101	第 I 相	15	1. The incidence of adverse events (AEs), treatment-emergent AEs (TEAEs), and serious AEs (SAEs) will be summarized for each dosing cohort by severity and relationship to study product. 2. The change from baseline in FIX activity at Week 6 as determined by the activated partial thromboplastin time (aPTT) clot-based assay.	- To determine the safety of single ascending intravenous (IV) doses of DTX101 in adults with moderate/severe to severe hemophilia B. - To establish a dose of DTX101 that achieves a peak plasma level of vector-derived factor IX (FIX) at 6 weeks after IV administration to allow further clinical development.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
115	2017/12/18	AM GE LB PL RU ZA	Catalyst Biosciences	Phase 2 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Daily Subcutaneous Treatment Regimen With Marzeptacog Alfa (Activated) for Bleeding Prophylaxis in Adult Subjects With Hemophilia A and B Subjects With an Inhibitor	Coagulation Factor VIIa variant	第 II 相	11	Bleeding episode treatment success [Time Frame: Day 1 of final MarzAA dose level - Day 50] Annualized bleed (spontaneous and total) rate during Part 2 when on final MarzAA dose level versus recorded historical ABR	Phase 2, multi-center, open-label study designed to evaluate the PK, bioavailability, PD, efficacy and safety of a daily subcutaneous [SC] treatment regimen with MarzAA for bleeding prophylaxis in 12 adult subjects with hemophilia A or B with an inhibitor and history of frequent spontaneous bleeding episodes.

116	2017/12/5	UK	University College, London	A Phase I/II, Open Label, Multicentre, Ascending Single Dose, Safety Study of a Novel Adeno-Associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B	FLT180a	第 I 相	18	Frequency and severity of treatment-emergent Adverse Events (Safety) [Time Frame: From screening until week 26 post infusion] Adverse events will be coded using CTCAE version 4.03. Frequency of treatment-emergent AEs will be calculated for each body system and preferred term, and by dose cohort, for number of events and number of patients reporting the event. The severity of the AEs and the relationship to study medication will be summarised for each body system and preferred term by cohort.	Severe haemophilia B is a bleeding disorder where a protein made by the body to help make blood clot is either partly or completely missing. This protein is called a clotting factor; with severe haemophilia B, levels of clotting factor IX (FIX) (nine) are very low and affected individuals can suffer life threatening bleeding episodes. HB mainly affects boys and men (normally one in every 30,000 males). Current treatment for HB involves intravenous infusions of factor IX as regular treatment (Prophylaxis) or 'on demand'. On demand treatment is highly effective at stopping bleeding but cannot fully reverse long-term damage that follows after a bleed. Regular treatment can prevent bleeding, however can be invasive for patients and also expensive. This research study aims to test the safety and effectiveness of a gene therapy which produces Factor IX protein in the body. The gene will be given using an inactivated virus called "the vector" (FLT180a), in a single infusion. The vector has been developed from a virus known as an adeno- associated virus, that has been changed so that it is unable to cause a viral infection in humans. This "inactivated" virus is further altered to carry the Factor IX gene and to make its way within liver cells where Factor IX protein is normally made. Up to three different doses of FLT180a will be tested, in up to 18 patients with severe haemophilia B. Patients will be recruited from haemophilia centres in the EU and US. Patients will be in the trial for approximately 40 weeks and will undergo procedures including physical examinations, bloods tests, ECGs and liver ultrasounds.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
117	2017/3/7	DR SE US	Novo Nordisk A/S	A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B	N9-GP ALPROLIX®	第 I 相	15	Area under the factor IX activity-time curve from 0 to infinity dose-normalised to 50 IU/kg [Time Frame: From time 0 (dosing) up to 240 hours post-dose] Calculated based on plasma FIX activity measured in blood	This trial is conducted in Europe and the United States of America. The aim of this trial is to compare the pharmacokinetics (the exposure of the trial drug in the body) of nonacog beta pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in patients with haemophilia B.
118	2017/5/9	BR HR FR PL ZA ES SE US	Pfizer	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA	PF-06741086 100 mg/ml	第 I･II 相	24	•Frequency, severity and causal relationship of treatment emergent adverse events (AEs) (treatment emergent adverse events [TEAEs]) and withdrawals due to TEAEs; Day 1 up to Day 113. •Frequency and magnitude of abnormal laboratory findings (including hematology, PT/INR, aPTT, chemistry, urinalysis, fibrinogen, ATIII activity and cardiac troponin I); Day 1 up to Day 113. •Changes from baseline in vital sign (blood pressure, pulse rate, temperature and respiration rate) measurements 12 lead electrocardiogram (ECG) parameters and physical examination; Day 1 up to Day 113. •Frequency, severity and causal relationship of infusion and injection site reactions; Day 1 up to Day 113.	To determine the safety and tolerability of multiple doses of PF-06741086 administered to severe hemophilia A and B subjects with and without inhibitors against FVIII and FIX.
119	2017/6/22	AU US	Pfizer	Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B	SPK-9001	第 II 相	20	SPK-9001-related adverse advents [Time Frame: up to 5 years]	Evaluation of the long term level of persistence and potential late or delayed adverse events associated with SPK-9001, assessment of the durability of the transgene expression, and determination of the effects of SPK-9001 on clinical outcomes in individuals who have previously received a single administration of SPK-9001

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
120	2017/6/3	KR	ISU Abxis Co., Ltd.	Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients	ISU304/CB2679d BeneFIX	第 I 相	16	ncidence of Adverse events (AE) after the administration of investigational products (IP) [Time Frame: through study completion, an average of 8 days] The incidence of reported AEs (local/systemic/other) after investigational product administration shall be calculated by cohort	This study is a phase 1, open-label, multi-center, dose-escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ISU304/CB2679d in previously treated hemophilia B patients. This study is comprised of 5 cohorts. Each cohort will receive an identical intravenous administration of 75 IU/kg, with subcutaneous administrations doubling from 75 IU/kg until 150 IU/kg. During the study period, a subject may be hospitalized to facilitate the collection of blood samples for pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) analysis. The Data Safety Monitoring Board (DSMB) and Data Monitoring Committee (DMC) will be operated after the end of Cohorts 1 to 4. These committees will monitor the PK/PD and safety data from each cohort to determine the continuation of next cohort (Cohorts 2 to 5), target dose, and blood sampling period for PK/PD (including timing of collection). Additional subjects may be enrolled in all cohorts or cohorts may be canceled depending on the results of PK/PD analysis.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
121	2017/8/25	AU CA CN DK FR DE HU IE IL IT JP KR MY PT RU ES TW TR UA UK US	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.	ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing agent prophylaxis.	fitusiran	第 III 相	90	Annualized bleeding rate (ABR)	To characterize the frequency of bleeding episodes while receiving fitusiran treatment, relative to the frequency of bleeding episodes while receiving factor or bypassing agent prophylaxis.
122	2018/10/12	BG CA DK FI FR DE IE IT NL ZA ES SE UK US	uniQure biopharma B.V.	Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B	AAV5-hFIXco-Padua	第 III 相	75	Endogenous factor IX activity after AMT-061 dosing	The primary objective is to demonstrate the effect of AMT-061 on endogenous factor IX (FIX) activity 6 months after a single AMT-061 treatment.
123	2018/10/12	JP	サノフィ株式会社	第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有しない血友病 A 又は B 患者を対象として fitusiran の有効性と安全性を評価する第 3 相試験	SAR439774	第 III 相	120	年換算出血率（ABR）	この試験の目的は、血友病の予防的治療として fitusiran 投与を受ける被験者と通常の薬剤治療の継続に割り付けられる被験者における出血エピソードの頻度を比較し、評価することである。更に安全性、生活の質、薬力学及び薬物動態についても評価する。

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
124	2018/10/3	JP	サノフィ株式会社	ATLAS-INH: 第 VIII 因子又は第 IX 因子に対するインヒビターを保有する血友病 A 又は B 患者を対象として fitusiran の有効性と安全性を評価する第 3 相試験	SAR439774	第 III 相	54	年換算出血率（ABR）	この試験の目的は、血友病の予防的治療として fitusiran 投与を受ける被験者と通常の薬剤治療の継続に割り付けられる被験者における出血エピソードの頻度を比較し、評価することである。更に安全性、生活の質、薬力学及び薬物動態についても評価する。
125	2018/10/3	JP	サノフィ株式会社	凝固因子製剤又はバイパス製剤による定期補充療法を受けている血友病 A 又は B 患者を対象として fitusiran の有効性と安全性を検討する国際共同、非盲検切替え試験	SAR439774	第 III 相	70	年換算出血率（ABR） fitusiran 奏効期間中及び凝固因子製剤／BPA による定期補充療法期間中における年換算された出血率（ABR）	主要目的： fitusiran 投与中の出血エピソードの頻度について、凝固因子製剤又はバイパス製剤（BPA）による定期補充療法中の出血エピソードの頻度と比較して検討する。 副次目的： ・以下の項目について、fitusiran 投与中と凝固因子製剤又は BPA による定期補充療法中とを比較して検討する： - 自然出血エピソードの頻度 - 関節内出血エピソードの頻度 - 17 歳以上の患者の健康関連の生活の質（HRQOL） ・fitusiran 投与患者での効果発現期間中の出血エピソードの頻度について評価する。 ・fitusiran の安全性と忍容性を評価する。 ・凝固因子製剤又は BPA の年換算された体重補正投与量
126	2018/12/7	IN	Baxalta now part of Shire	A Post Marketing Surveillance (PMS) Study of RIXUBIS in India	RIXUBIS: On-Demand RIXUBIS: Prophylaxis	第 IV 相	25	Incidence of serious adverse events (SAEs) [Time Frame: Throughout the study period of approximately 6 months per patient.] Incidence of SAEs (including FIX inhibitors) possibly or probably related to RIXUBIS	he purpose of this study is to characterize the safety and describe the effectiveness of RIXUBIS in routine clinical practice

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
127	2018/2/14	AU BG CA CN DK FR E HU IN IL IT JP MY NL PT KR RU TW TR UA UK US	Alnylam Pharmaceuticals Inc	Genotype and Adeno-Associated Virus (AAV) Immune Status of Patients with Inherited Blood Diseases (Haemophilia A and B) Scientific title	Fitusiran	第 III 相	54	Annualized bleeding rate (ABR)	The purpose of this study is to determine the frequency of bleeding episodes in patients receiving fitusiran as prophylactic treatment of hemophilia compared with patients who are assigned to continue with their regular medication. In addition, the study will assess safety, quality of life, pharmacodynamics (PD), and pharmacokinetics (PK).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
128	2018/3/28	BR BG CL HR FR MY PL ZA ES CH US	Pfizer	A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA	PF-06741086 100mg/ml	第 II 相	36	•Frequency, severity and causal relationship of treatment emergent adverse events (TEAEs); Day 1 up to Day 197. •Frequency and magnitude of abnormal laboratory findings (including hematology, chemistry, urinalysis); Day 1 up to Day 197. •Changes from baseline in vital sign (blood pressure, pulse rate, temperature and respiration rate) measurements and physical examinations; Day 1 up to Day 197 and ECG Day 1 to Day 29 in de novo subjects only. •Frequency, severity and casual relationship of infusion and injection site reactions; Day 1 up to Day 197. •La frecuencia, la intensidad y la relación causal de los acontecimientos adversos observados durante el tratamiento (AADT); día 1 a día 197. •La frecuencia y la magnitud de los hallazgos analíticos anómalos (incluidos de hematología, bioquímica, análisis de orina); día 1 a día 197. •Cambios dese el inicio en las constantes vitales (tensión arterial, pulso, temperatura y frecuencia respiratoria), mediciones y exploraciones físicas; día 1 hasta día 197, y ECG; día 1 a día 29 (solo en sujetos de novo). •La frecuencia, la intensidad y la relación causal entre la infusión y las reacciones en el lugar de la inyección; día 1 a día 197.	•To determine the safety and tolerability of long term treatment (continuous 6 months) with PF 06741086 in severe hemophilia A and B subjects. •Determinar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento a largo plazo (6 meses continuos) con PF 06741086 en sujetos con hemofilia A o B grave.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
129	2018/3/8	IT	Consorzio Futuro in Ricerca	F9 Genotype and PK Hemophilia B International Study	Nonacog alfa	第 IV 相	60	1. Expression levels of recombinant proteins bearing patients' mutations. 2. Dose/kg, Cmax, In Vivo Recovery, Area under the curve, Terminal Half life (non compartment analysis), Alfa Half life, Beta half life, Clearance, Distribution volume, Mean Residence Time, K 1-0, K1-2, K2-1. 1. Livelli di espressione ricombinante delle proteine con mutazioni di ogni singolo paziente. 2. Dose/kg, Cmax, In Vivo Recovery, Area under the curve, Terminal Half life (Analisi non-compartimentale), Alfa Half life, Beta half life, Clearance, Volume di distribuzione, Mean Residence Time, K 1-0, K1-2, K2-1.	1. Correlation between FIX (F9) genotype in a large cohort of hemophilia B (HB) patients and outcomes of a single dose PK of Nanocog alfa. 2. Recombinant expression of F9 mutation of each patient to evaluate the residual FIX activity and protein (FIX:C, FIX:Ag and FIX:Ag truncated molecules), to contribute elements to interpret the outcomes of PK. 1. Correlazione tra il genotipo FIX in una coorte di pazienti con emofilia B (HB) e i risultati della farmacocinetica (PK) di dose singola del concentrato ricombinante di FIX, Nonacog alfa. 2. Espressione in vitro della mutazione del FIX di ciascun paziente per valutare l'attività residua del FIX coagulante e la sintesi della proteina (FIX: C, FIX: Ag e FIX: Ag frammentato).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
130	2018/4/30	AU BG CA CN DK FR DE HU IN IL IT JP MY NL PL KR ZA ES TW TR UA UK US	Alnylam Pharmaceuticals Inc	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX	Fitusiran	第 III 相	120	Annualized bleeding rate (ABR)	The purpose of this study is to determine the frequency of bleeding episodes in patients receiving fitusiran as prophylactic treatment of hemophilia compared with patients who are assigned to continue with their regular medication. In addition, the study will assess safety, quality of life, pharmacodynamics (PD), and pharmacokinetics (PK).
131	2018/5/10	IL	Bayer	A Phase 1 Study to Assess Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Administration of BAY1093884 in Patients With Severe Hemophilia	BAY1093884	第 I 相	6	AUC (0-tlast) of BAY1093884 in plasma [Time Frame: Up to 15 days after drug administration] Area under the concentration vs. time curve from time 0 to the last data point > LLOQ AUC(0-tlast)/D of BAY1093884 in plasma [Time Frame: Up to 15 days after drug administration] AUC(0-tlast) divided by dose Cmax of BAY1093884 in plasma [Time Frame: Up to 15 days after drug administration] Maximum observed drug concentration in measured matrix after single dose administration Cmax/D of BAY1093884 in plasma [Time Frame: Up to 15 days after drug administration] Cmax divided by dose	The primary objective of this study is to assess the pharmacokinetics in patients with severe hemophilia. The secondary objective is to assess the pharmacodynamics of BAY1093884 based on tissue factor pathway inhibitor activity

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
132	2018/6/22	AU AT BG FR HU IT JP KR NZ ZA TW UK	Bayer AG	Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors	anti-TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) antibody	第 II 相	24	The primary endpoint is safety as defined by the frequency of drugrelated AEs, SAEs, AESIs, ISRs and clinically relevant abnormal laboratory values. Another safety endpoint will be the frequency of binding and neutralizing antibodies against BAY 1093884. L'endppint primario è la sicurezza definita dalla Frequenza di AE correlati al farmaco, eventi avversi gravi (SAE), eventi avversi di interesse specifico (AESI), reazioni nella sede di iniezione (ISR) e alterazioni clinicamente rilevanti nei test di laboratorio. Un altro endpoint di sicurezza sarà la frequenza di legame e di neutralizzazione degli anticorpi contro il BAY 1093884	To assess the safety and tolerability of multiple subcutaneous doses of BAY 1093884 in subjects with hemophilia A or B with or without inhibitors. Valutare la sicurezza e la tollerabilità di dosi sottocutanee multiple di BAY 1093884 in pazienti affetti da emofilia A o B con o senza inibitori.
133	2018/6/27	BE DK SE UK US	UniQure Biopharma B.V	HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients	AAV5-hFIXco-Padua	第 III 相	56	Factor IX activity levels [Time Frame: 26 weeks] Assessment of factor IX activity after a single dose of AMT-061	This is an open-label, single-dose, multi-center, multinational trial to demonstrate the efficacy of AMT-061 and to further describe its safety profile. The study drug is identified as AAV5-hFIXco-Padua (AMT- 061). AMT-061 is a recombinant adeno-associated viral vector of serotype 5 (AAV5) containing the Padua variant of a codon-optimized human FIX complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) under the control of a liver-specific promoter. The pharmaceutical form of AMT-061 is a solution for intravenous infusion administered at a dose of 2 x 10^13 gc/kg.

134	2018/7/10	UK	Freeline Therapeutics	An Open-Label, Multicentre, Long-Term Follow-Up Study to Investigate the Safety and Durability of Response Following Dosing of a Novel Adeno-Associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B	FLT180a	第 II・III 相	50	Frequency of treatment-emergent adverse events/reactions (AE/ARs) reported according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 (Primary Safety). [Time Frame: From entry to 15 years post dosing] Change from baseline (prior to FLT180a dosing) in hFIX activity as a percentage change of normal values at each visit (Primary Efficacy). [Time Frame: From entry to 5 years post dosing]	Severe haemophilia B (HB) is a bleeding disorder where a protein made by the body to help make blood clot is either partly or completely missing. This protein is called a clotting factor; with severe HB, levels of clotting Factor IX (nine; FIX) are very low and affected individuals can suffer life threatening bleeding episodes. HB mainly affects boys and men (approximately one in every 30,000 males). Current treatment for HB involves intravenous infusions of FIX as regular treatment (prophylaxis) or 'on demand' treatment. On demand treatment is highly effective at stopping bleeding but cannot fully reverse long-term damage that follows after a bleed. Regular treatment can prevent bleeding; however it is invasive for patients and also expensive. This clinical study aims to investigate the long-term safety and durability of FIX activity in participants who have been dosed with a new gene therapy product (FLT180a) in earlier clinical studies. Following administration, FLT180a results in production of FIX in the participants liver cells which is then released into the blood stream. The aim is to have the participants own body produce levels of FIX that allow for clotting to occur as normal as would be seen in a non-HB individual. This would remove the need for prophylaxis or on demand treatment following just a single administration of FLT180a. Up to 50 participants who have already been administered with FLT180a in the EU and US will take part in this study. Participants will be followed up in this trial until they have reached 15 years post

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									gene transfer. Participants will undergo procedures including physical examinations, blood tests and liver ultrasounds. Participants will also need to complete a diary to document occurrence of bleeding episodes and record the amount of Factor IX concentrate they receive. Patient reports outcomes including measures of Quality of Life, disability and physical activity will also be collected.
135	2018/7/24	US	UniQure Biopharma B.V.	Phase IIb, Open-label, Single-dose, Single-arm, Multi-center Trial to Confirm the Factor IX Activity Level of the Serotype 5 Adeno-associated Viral Vector Containing the Padua Variant of a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) Administered to Adult Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia B	AAV5-hFIXco-Padua (AMT-061)	第 II 相	3	FIX activity levels [Time Frame: 6 weeks] To confirm that a single dose of 2x10^13 gc/kg AMT-061 will result in FIX activity levels of ≥5% at 6 weeks after dosing.	This is an open-label, single-dose, single-arm, multi-center trial, with a screening, a treatment + post-treatment follow-up phase, and a long-term follow-up phase. The IMP AMT-061 is a recombinant adeno-associated viral vector of serotype 5 (AAV5) containing the Padua variant of a codon-optimized human FIX complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) under the control of a liver-specific promoter. The IMP is identified as AAV5-hFIXco-Padua (AMT- 061). The pharmaceutical form of AMT-061 is a solution for intravenous infusion. The administered dose of AMT-061 will be 2 x 10^13 gc/kg.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
136	2018/7/25	AU BR BG CA CN DK FR DE HU IN IL IT JP KR MY NL PT RU ZA ES TW TR TA UK US	Genzyme Corporation	ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX	fitusiran	第 III 相	54	Annualized bleeding rate (ABR)	To evaluate the efficacy of fitusiran compared to on-demand treatment with BPAs (bypassing agents), as determined by the frequency of bleeding episodes

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
137	2018/7/26	BE CA DE IL JP KR SA ES SE TW TR US	Pfizer	Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:C ≤ 2%) or Current FVIII Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia A Subjects (FIX:C≤1%)	FIX Replacement therapy(血友病B患者向け) FVIII Replacement therapy(血友病A患者向け)	第 III 相	250	Annualized bleeding rate (ABR) [Time Frame: 6 months] The annualized bleeding rate (ABR) per subject will be calculated as the number of bleeds over number of days subject received FIX prophylaxis replacement therapy from baseline visit (Day 1) to end of study x 365.25 days. ABR will be summarized using descriptive statistics (n, mean, standard deviation, median, Q1, Q3, minimum, maximum). The annualized bleeding rate (ABR) per subject will be calculated as the number of bleeds over number of days subject received FVIII prophylaxis replacement therapy from baseline visit (Day 1) to end of study x 365.25 days. ABR will be summarized using descriptive statistics (n, mean, standard deviation, median, Q1, Q3, minimum, maximum). Incidence of serious adverse events [Time Frame: 6 months] The primary safety analysis will be performed on all subjects that sign the informed consent document and are subsequently identified as nAb negative and are enrolled (complete baseline visit) into the study. Events of special interest (ESI):inhibitor against FIX or FVIII, thrombotic events, and FIX or FVIII hypersensitivity reactions [Time Frame: 6 months] Frequency and percentage of these ESI events will be summarized by event. In addition any events leading to discontinuation from the study will be described.	To establish a minimum of 6 months of prospective efficacy data of current FIX prophylaxis replacement therapy in the usual care setting of hemophilia B subjects, who are negative for nAb to AAV-Spark100, prior to the Phase 3 gene therapy study. To establish a minimum of 6 months of prospective efficacy data of current FVIII prophylaxis replacement therapy in the usual care setting of hemophilia A subjects, who are negative for nAb to SB-525 capsid (AAV6), prior to the Phase 3 gene therapy study. The enrollment for hemophilia B participants is completed. At this time participants are only being enrolled for hemophilia A cohort.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
138	2018/7/26	JP	ファイザー株式会社	デノ随伴ウイルス（AAV）-Spark100 ベクターに対する中和抗体を保有しない中等症から重症の成人血友病 B 患者（FIX:C 2%以下）の日常診療における血液凝固第 IX 因子（FIX）定期補充療法の有効性および特定の安全性データを 6 ヵ月間以上前向きに評価することを目的とした治験薬の投与を伴わない，非盲検，多施設共同，リードイン試験	-	第 III 相	110	評価項目:年間出血率 評価方法:被験者ごとの ABR は，被験者がベースライン来院から治験終了までの FIX 定期補充療法による治療期間（日数）で出血回数を割った値に 365.25 日を掛けて算出する。	成人血友病 B 患者（FIX:C 2%以下）の日常診療における血液凝固第 IX 因子定期補充療法の有効性および安全性データを評価する，6 ヵ月間のリードイン試験

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
139	2018/7/5	IN	Baxalta Innovations GmbH	A Post-marketing study receiving RIXUBIS as on-demand or Prophylaxis under standard clinical practice in patients with Hemophilia B	RIXUBIS	第 IV 相	25	The primary outcome measure is incidence of SAEs (including FIX inhibitors) possibly or probably related to RIXUBIS.	This is a Phase IV multi-center, prospective, interventional, post-marketing study in hemophilia B PTPs in India receiving RIXUBIS under standard clinical practice. The physician is expected to follow standard clinical practice. The safety and efficacy of RIXUBIS under standard clinical practice will be evaluated in a total of 25 evaluable hemophilia B subjects. All study subjects will be included in the assessments of safety and hemostatic effectiveness. Elective surgeries/procedures are not allowed in this study. Subjects who undergo emergency surgery/procedure during the study will be withdrawn from the study.For the purpose of this study, subjects will be defined as PTPs (previously-treated patients) as per Inclusion Criteria. The Investigator will choose the appropriate RIXUBIS treatment regimen (on-demand or prophylaxis) for the subject in this study.The sponsor will bear the cost of RIXUBIS treatment during the study.

140	2018/9/17	IR	AryoGen Pharmed	A Randomized, Multicenter, Double blind, Single doses Study Comparing the Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety of Biosimilar EPTACOG Alfa with Novoseven®, in Patient with Hemophilia A or B with Inhibitors	AryoSeven NovoSeven	第 III 相	48	Description PK: the area under the plasma concentration time curve from time 0 to infinity, based on the last observed concentration (AUCinf) Timepoint 10 min- prior to dose administration and at 10 min, 20 min, 1 h, 3 h, 5 h, 8 h, 12 h, 24 h and 30 h after AryoSeven or NovoSeven injection Method of measurement Measurement of plasma level of factor VII clotting activity (FVII:C) performed by a central lab.	Study aim Bioequivalence according to PK and PD parameters.Clinical response in controlling acute bleeding.Immunogenicity,ADRs Design Phase 3 study. Patients enrolled, not bleeding, randomized to receive two injections of either doses of AryoSeven or NovoSeven,separated by a washout period of 3 days. Blood samples for the PK study (5 ml) will be collected from each patient 10 min prior to dose administration and at 10, 20 min, 1,3, 5, 8,12 , 24 and 30 h after administration. These patients will be followed to receive AryoSeven for one or more days until resolution of bleeding, with dose and duration of treatment decided by Investigator(injection by patient at home).In all patients, plasma sampling for determination of antibody formation against FVII will be taken every 3 months at the center.Patients will be hospitalized at time of study medication administration and plasma sampling. Settings and conduct Randomized, Multicenter, Double blind, Comparing the PK/PD and Safety of Biosimilar with reference medicinal product Participants/Inclusion and exclusion criteria Inclusion: Confirmed diagnosis of congenital Hemophilia A or B with inhibitors titer >5 BU with > 2 episodes of bleeding/year requiring treatment with FVII, not in bleeding episode. Exclusion:Any other type of congenital or acquired coagulopathy, e.g: liver disease (hepatitis), vitamin k deficiency, uremia, malignancy. Ab against FVII. Intervention groups

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									AryoSeven, IV 90 mcg/kg or 270 mcg/kg. Novoseven, IV 90 mcg/kg or 270 mcg/kg Main outcome variables PK: AUCinf. FVII:C PD: TGA, D-Dimer, F1.2 prothrombin fragments.
141	2019/10/07	DZ AT AU BG CA DK EU FR IN JP KR MY MX NO PL RU RS SK ZA TR UA UK US	Novo Nordisk A/S	Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B with inhibitors	Concizumab C 100 mg/mL PDS290	第 III 相	133	The number of treated bleeding episodes (spontaneous and traumatic)	To compare effect of concizumab prophylaxis to no prophylaxis (on-demand treatment with bypassing agents) in reducing the number of bleeding episodes in adult and adolescent patients with haemophilia A or B with inhibitors

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
142	2019/10/21	AR BG HR DK IT JP KR MY MX PL RU RS SK ZA UK US	Novo Nordisk A/S	Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B With Inhibitors	Concizumab	第 III 相	152	The number of treated bleeding episodes (spontaneous and traumatic) [Time Frame: From start of treatment (week 0) to the end of the main part (week 24)] Count	This study will test how well a new medicine called concizumab works in the body of people with haemophilia A or B with inhibitors. The purpose is to show that concizumab can prevent bleeds in the body and is safe to use. Participants who usually only take medicine to treat bleeds (on-demand) will be placed in one of two groups. In one group participants will get study medicine from the start of the study. In the other group participants will continue with their normal medicine and get study medicine after 6 months. The group will be decided by chance. Participants who usually take medicine to prevent bleeds (prophylaxis treatment) or who are already being treated with concizumab (study medicine) will receive the study medicine from the start of the study. Participants will have to inject themselves with study medicine every day under the skin. This can be done at home. The participant's doctor will hand out the medicine in the form of a pen-injector. The pen-injector will contain the study medicine. The study will last for about three years. Participants will have to come to the clinic for up to 29 times. The time between visits will be approximately 4 weeks for the first 6 months and approximately 8 weeks for the rest of the study. At all visits, blood samples will be taken. Participants will be asked to record information into an electronic diary during the study and may also be asked to wear an activity tracker.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
143	2019/11	-	National Taiwan University Hospital	The Effectiveness of Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Recombinant Albumin (rIX-FP) in Severe Hemophilia B Patients Switching From Previous Factor IX Treatment	Albutrepenonacog Alfa 1 UNT	第 IV 相	2	AsBR [Time Frame: 12 months] To evaluate AsBR of Idelvion in routine patient care	The pivotal clinical data support prolonged dosing intervals of up to 14 days for routine prophylaxis in hemophilia B patients. The majority of adult and pediatric patients using Idelvion for routine prophylaxis had a median annualized spontaneous bleeding rate (AsBR) of 0.00. The majority (99%) of bleeding episodes were managed successfully with one or two infusions, and 94% of bleeds were controlled with only one infusion regardless of the cause or location. The rationale for this study is to collect the effectiveness and safety data of severe hemophilia B patients treated with Idelvion following institutional standard of care. It is the aim of this study to extend the results of the clinical trial program to a broader hemophilia B population, and to compare with current alternative factor IX treatments in Taiwan.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
144	2019/11/13	DZ BG HR IL IT JP KR MY MX PL RU RS ZA ES TR	Novo Nordisk A/S	Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Patients With Haemophilia A or B Without Inhibitors	Concizumab	第 II 相	150	For haemophilia A patients without inhibitors: The number of treated bleeding episodes (spontaneous and traumatic) [Time Frame: From start of treatment (week 0) to the end of the main part (week 24)] Count For haemophilia B patients without inhibitors: The number of treated bleeding episodes (spontaneous and traumatic) [Time Frame: From start of treatment (week 0) to the end of the main part (week 24)] Count	This study will test how well a new medicine called concizumab works in the body of people with haemophilia A or B without inhibitors. The purpose is to show that concizumab can prevent bleeds in the body and is safe to use. Participants who usually only take medicine to treat bleeds (on-demand) will be placed in one of two groups. In one group participants will get study medicine from the start of the study. In the other group participants will continue with their normal medicine and get study medicine after 6 months. The group will be decided by chance. Participants who usually take medicine to prevent bleeds (prophylaxis treatment) or who are already being treated with concizumab (study medicine) will receive the study medicine from the start of the study. Participants will have to inject themselves with study medicine every day under the skin. This can be done at home. The participant's doctor will hand out the medicine in the form of a pen-injector. The pen-injector will contain the study medicine.The study will last for about three years. Participants will have to come to the clinic for up to 29 times. The time between visits will be approximately 4 weeks for the first 6 months and approximately 8 weeks for the rest of the study. At all visits, blood samples will be taken. Participants will be asked to record information into an electronic diary during the study and may also be asked to wear an activity tracker.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
145	2019/11/20	DZ AU BE CA EU FR IN IL JP KR MY MX NO RU RS SK ZA TH TR UA UK US	Novo Nordisk A/S	Efficacy and Safety of Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors	Concizumab C 100 mg/mL PDS290	第 III 相	150	1. For haemophilia A patients without inhibitors: The number of treated bleeding episodes (spontaneous and traumatic) 2. For haemophilia B patients without inhibitors: The number of treated bleeding episodes (spontaneous and traumatic)	1. To compare effect of concizumab prophylaxis to no prophylaxis (on-demand treatment with factor) in reducing the number of bleeding episodes in adult and adolescent patients with haemophilia A without inhibitors 2. To compare effect of concizumab prophylaxis to no prophylaxis (on-demand treatment with factor) in reducing the number of bleeding episodes in adult and adolescent patients with haemophilia B without inhibitors
146	2019/5/7	NL	Erasmus University Medical Center	Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients.	Advate Kogenate Bayer	第 IV 相	50	Observed trough and peak FVIII and FIX levels in comparison to predicted FVIII and FIX levels by population PK-modeling (predictive performance).	1. Observed FVIII and FIX levels in comparison to predicted FVIII and FIX levels by population PK-modeling (predictive performance).
147	2019/6/18	ZA	Catalyst Biosciences	Phase 2b Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of a Subcutaneous Prophylaxis Treatment Regimen of CB2679d, in Adult Subjects With Hemophilia B	Coagulation Factor IX variant	第 II 相	6	Evaluate the dose required to achieve steady-state FIX levels >12% [Time Frame: From date of first dose of CB2679d assessed up to treatment Day 28] The dose required to achieve steady-state levels >12% will be reported for daily SC dosing.	Phase 2b, single-center, open-label study designed to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of subcutaneous (SC) prophylaxis treatment regimens with CB2679d in 6 adult, male subjects with severe congenital hemophilia B.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
148	2019/7/29	-	Pfizer	PHASE 3, OPEN LABEL, SINGLE ARM STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF FIX GENE TRANSFER WITH PF-06838435 (RAAV-SPARK100-HFIX-PADUA) IN ADULT MALE PARTICIPANTS WITH MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B (FIX:C <=2%) (BENEGENE-2)	PF-06838435/ fidanacogene elaparvovec	第 III 相	55	Annualized bleeding rate (ABR) [Time Frame: First 12 months post PF 06838435 infusion] Vector derived FIX:C level [Time Frame: Week 12 to 12 months post PF 06838435 infusion]	This study will evaluate the efficacy and safety of PF-06838435 (a gene therapy drug) in adult male participants with moderately severe to severe hemophilia B (participants that have a Factor IX circulating activity of 2% or less). The gene therapy is designed to introduce genetic material into cells to compensate for missing or non-functioning Factor IX. Eligible study participants will have completed a minimum 6 months of routine Factor IX prophylaxis therapy during the lead in study (C0371004). Participants will be dosed once (intravenously) and will be evaluated over the course of 6 years. The main objectives of the study are to compare the annualized bleeding rate [ABR] of the gene therapy to routine prophylaxis from the lead-in study and to evaluate the impact that it may have on participant's Factor IX circulating activity [FIX:C].

149	2019/8/14	GE MD UK	ApcinteX Ltd	An Adaptive Design, Phase I/IIa, Open Label, Multicentre, Single Dose Escalation and Multiple Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous and Subcutaneous Doses of SerpinPC in Healthy Male Volunteers and Male Participants With Severe Haemophilia A or B With or Without Inhibitors	Drug: SerpinPC Drug: Placebo	第Ⅰ・Ⅱ相	52	Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events [Safety and Tolerability] [Time Frame: From Day 1 up to 26 weeks] Number of Participants with One or More Drug Related Adverse Events (AEs) or any Serious Aes	The purpose of this study is to investigate the safety and activity in the body of a new drug called SerpinPC. The study will be split into 3 parts: Part 1a will be conducted in healthy male volunteers in the UK (up to 15) and Parts 1b and 2 will be conducted in haemophilia A & B patients in Moldova and Georgia. Part 1a of the study will look at how safe the drug is when given as single doses to healthy volunteers at different strengths and via 2 different routes of administration (through a vein or via an injection under the skin). The study will also investigate how the levels of the drug in the blood change over a period of time and how the drug acts in the body by taking blood samples. These blood samples will measure the concentration of the drug in the blood and measure certain aspects of the blood to determine how the drug affects them. The study sponsor (ApcinteX) is developing this drug for the treatment of haemophilia A and haemophilia B, which are 2 types of rare blood disorders which affect the body's ability to form blood clots. Patients who have haemophilia A and B do not have certain clotting factors in their blood which means that they experience difficulty in stopping bleeding after injury and can be prone to extended periods of bleeding. Current treatments for haemophilia involves injections which replace the missing factors in the blood. However these

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									treatments are short term and therefore patients require regular treatments in order to manage the condition. Therefore, there is a need to develop more effective treatments which provide longer term benefits. The aim of SerpinPC is to prevent bleeding rather than to have to treat bleeds to minimise pain and damage after they have occurred.
150	2019/924	BG RU UA	Catalyst Biosciences	Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Ascending Doses of Subcutaneous Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia	Coagulation Factor VIIa variant	第 I 相	8	Comparative MarzAA activity by dose level/stage [Time Frame: Dosing period for each stage will be approximately 3 days, with a maximum of approximately 8 weeks of dosing, depending on participation in all 9 stages and time elapsed between each study stage.] Comparative pharmacokinetics by dose level/stage based on examination of AUC for each of the dose groups. The frequencies of these events will be summarized as proportions and counts.	This multi-center, open label Phase 1 study will evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single IV dose of MarzAA followed by ascending single SC doses of MarzAA in adult subjects with moderate or severe Hemophilia A or B, with or without an inhibitor.
151	2020/1/1	-	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Lentiviral FIX Gene Therapy for Hemophilia B	YUVA-GT-F901	第 I 相	10	Number of participants experiencing drug-related adverse events [Time Frame: a year] As assessed by physical exam, vital signs, standard clinical labs, and Bethesda assay for FIX inhibitor	his study is a Phase I trial using an advanced lentiviral vector to deliver a functional gene for human clotting factor IX into patients with hemophilia B, to evaluate the safety and efficacy of infusion of lentiviral gene modified autologous stem cells in patients.
152	2020/1/1	CN	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Lentiviral FVIII Gene Therapy for Hemophilia A	YUVA-GT-F801	第 IV 相	10	Number of participants experiencing drug-related adverse events [Time Frame: a year] As assessed by physical exam, vital signs, standard clinical labs, and Bethesda assay for FVIII inhibitor	This study is a Phase I trial using an advanced lentiviral vector to deliver a functional gene for human clotting factor VIII into patients with hemophilia A, to evaluate the safety and efficacy of infusion of lentiviral gene modified autologous stem cells in patients.
153	2020/1/16	-	Aptevo Therapeutics	Evaluation of a Recombinant Factor IX Product, APVO101, in Previously-Treated Pediatric Patients With Hemophilia B	APVO101	第 III 相	22	Annualized Bleed Rate [Time Frame: 6 Months] Measure assessed during the Treatment Phase	Phase 3/4, single arm, open-label study to evaluate PK, safety, and efficacy of APVO101 prophylaxis in severe or moderately severe hemophilia B subjects < 12 years of age.

154	2020/3/9	-	Pfizer	AN OPEN-LABEL STUDY IN ADOLESCENT AND ADULT SEVERE (COAGULATION FACTOR ACTIVITY <1%) HEMOPHILIA A OR B PATIENTS WITH OR WITHOUT INHIBITORS COMPARING STANDARD TREATMENT TO PF-06741086 PROPHYLAXIS	PF-06741086	第 III 相	145	Annualized bleeding rate (ABR) of treated bleeding events [Time Frame: Through Observational Phase (6months) and Active Treatment Phase (12 months) for total of approximately 18 months] Derived for each subject for each treatment period by using the following formula: ABR = number of bleeds requiring treatments/ (days on treatment period / 365.25) Incidence and severity of thrombotic events [Time Frame: Through Observational Phase (6 months) and Active Treatment Phase (12 months) for total of approximately 18 months] Incidence of anti drug antibody [ADA] against PF-06741086 [Time Frame: Throughout Active Treatment Phase (12 months)] Incidence of clinically significant persistent neutralizing antibody [NAb] against PF-06741086 [Time Frame: Throughout Active Treatment Phase (12 months)] Incidence and severity of injection site reaction [Time Frame: Throughout Active Treatment Phase (12 months)] Number of participants with clinically significant changes from baseline in physical exam [Time Frame: From Baseline through Observation and Active Treatment (approximately 18 months)] Incidence of clinically significant laboratory value abnormalities [Time Frame: From Screening through Observation and Active Treatment (approximately 18 months)] Incidence of severe hypersensitivity and anaphylactic reactions [Time Frame: From Screening through Observational and Active Treatment (approximately 18 months)] Incidence of adverse events and serious adverse events [Time Frame: From screening through Observation and Active treatment (approximately 18 months)] Number of participants with clinically significant changes from baseline in vital signs [Time Frame: From Baseline through Observation and Active Treatment (approximately 18 months)] Incidence and severity of thromboticangiopathy [Time Frame: Throughout Active Treatment Phase (12 months)] Incidence of intravascular coagulation/consumption coagulopathy [Time Frame: Throughout Active Treatment Phase (12 months)]	Treatment with PF-06741086 is anticipated to demonstrate a clinically relevant advantage and/or a major contribution to patient care in comparison to current methods of treatment for hemophilia A or B because it works differently than factor replacement products and will work in the presence of inhibitors. The potential for once weekly (QW) subcutaneous (SC) administration provides for treatment options in the absence of reliable vascular access, increased convenience and may enable better compliance. Combined, these qualities should result in a reduction of bleeding episodes.

出所）※下記の出所元の番号は、上記表は通し番号行に記載の情報の出所元である。また、Eu Clinical Trials Register サイト（https://www.clinicaltrialsregister.eu/）からの引用については、各々の該当ページからテキストファイルをダウンロードして、引用元のデータとした。

1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
2. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=12435 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
3. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=10048 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
4. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=9326 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
5. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
6. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=8898 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
7. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093171 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093210 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
9. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
10. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
11. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004801 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
12. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231944 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
13. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263456 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
14. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561391 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
15. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02250560 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
16. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01563471 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
17. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00581126 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
18. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00108797 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
19. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00571584 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
20. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01562587 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
21. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00139828 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
22. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00076557 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
23. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00108758 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
24. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561924 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
25. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002648-88 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
26. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02250573 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
27. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03091751 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
28. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02263469 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
29. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561417 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
30. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005246-40 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
31. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364182 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
32. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
33. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00716716 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
34. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00749476 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
35. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004017-33 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
36. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002037-67 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
37. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00768287 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
38. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01921855 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
39. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2877 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
40. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947193 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
41. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027364 (2020 年 2 月 18 日閲覧)

42. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866606 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
43. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00851721 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
44. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922792 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
45. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006424-54 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
46. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951873 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
47. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00956345 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
48. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951405 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
49. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
50. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
51. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2351 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
52. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01228669 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
53. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271868 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
54. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
55. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00979238 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
56. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
57. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
58. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02396342 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
59. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
60. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
61. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288391 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
62. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272206 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
63. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
64. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
65. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6606 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
66. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425723 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
67. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4480 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
68. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01286779 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
69. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2943 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
70. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
71. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01361126 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
72. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01335061 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
73. https://en.irct.ir/trial/6751 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
74. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002415-28 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
75. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01620801 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
76. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=26000 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
77. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01748201 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
78. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01555749 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
79. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395810 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
80. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01467427 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
81. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440946 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
82. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
83. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4935 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
84. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000323- 33 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
85. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01949792 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
86. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687608 (2020 年 2 月 18 日閲覧)

87. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01757405 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
88. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
89. https://www.drks.de/drks_web/setLocale_EN.do (2020 年 2 月 18 日閲覧)
90. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003742-16 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
91. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02035605 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
92. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234310 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
93. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02053792 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
94. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141074 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
95. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048111 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
96. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02084810 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
97. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02020369 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
98. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=11695 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
99. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
100. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005489-37 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
101. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02336178 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
102. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484092 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
103. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001309-26 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
104. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448680 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
105. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02541942 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
106. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02618915 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
107. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005579-42 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
108. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213250 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
109. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02418793 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
110. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001395-21 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
111. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484638 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
112. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02695160 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
113. http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2jx9r5/ (2020 年 2 月 18 日閲覧)
114. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001486-67 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
115. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03407651 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
116. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03369444 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
117. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075670 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
118. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
119. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03307980 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
120. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03186677 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
121. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
122. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
123. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=28752 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
124. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=29369 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
125. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=28236 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
126. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565237 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
127. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25661 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
128. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
129. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003902-42 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
130. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25662 (2020 年 2 月 18 日閲覧) (2020 年 2 月 18 日閲覧)
131. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481946 (2020 年 2 月 18 日閲覧)

132. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
133. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569891 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
134. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03641703 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
135. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03489291 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
136. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
137. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03587116 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
138. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=28036 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
139. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26643 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
140. https://en.irct.ir/trial/24587 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
141. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004889-34 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
142. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083781 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
143. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04108260 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
144. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082429 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
145. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004891-36 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
146. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
147. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03995784 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
148. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861273 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
149. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04073498 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
150. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04072237 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
151. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03961243 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
152. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217032 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
153. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03855280 (2020 年 2 月 18 日閲覧)
154. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792 (2020 年 2 月 18 日閲覧)

(7) 遺伝子治療

現在、血友病 B に関して、遺伝子治療は実用化されていない。
Pfizer 社、uniQure 社、Ultragenyx 社/Dimension 社、Freeline Therapeutics 社、田辺三菱製薬株式会社等が研究開発を行っている（図 6-5 参照）。**また、自治医科大学にて本疾患の遺伝子治療が開発されている（特許文献：国際公開第 2018/131551 号）。**

(8) 疾患 iPS 細胞作製

表 6-14　血友病 B の疾患 iPS 細胞に関する文献

研究機関	根拠文献	著者
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College	Targeted genome engineering in human induced pluripotent stem cells from patients with hemophilia B using the CRISPR-Cas9 system　(2018)	Cuicui Lyu, Jun Shen, Rui Wang, Haihui Gu, Jianping Zhang, Feng Xue, Xiaofan Liu, Wei Liu, Rongfeng Fu, Liyan Zhang, Huiyuan Li, Xiaobing Zhang, Tao Cheng, Renchi Yang, and Lei Zhang

(9) 患者団体・患者支援団体

血友病 B に関する主たる患者団体・患者支援団体と規模、活動内容・支援内容等について、表 6-15 に示す。

表 6-15　血友病 B に関する主たる患者団体・患者支援団体

患者団体・支援団体	規模	活動内容・支援内容等	リンク先（出所）
一般社団法人ヘモフィリア友の会全国ネットワーク	26 団体 ※2014 年 6 月時点	● 血友病者相互及び医療・福祉・教育等関係者との連絡・連携 ● 血友病に関連する医療情報等の収集及び提供 ● 血友病に関する一般への啓発 ● 各種講演会、シンポジウム等の開催、機関紙、書籍等の発行	https://hemophilia-japan.org/
World Federation of Hemophilia (WFH)	140 か国の患者団体の世界的ネットワーク	● 正確な臨床検査診断の拡大 ● 提唱活動を通じた政府の支援の達成 ● トレーニングを通じた医療の専門知識と医療サービス提供の改善 ● 安全な治療製剤入手の拡大 ● 能力開発を通じた強力な全国的患者団体の構築 ● データ収集を通じた患者の健康転帰の追跡と報告	https://www.wfh.org/

患者団体・支援団体	規模	活動内容・支援内容等	リンク先（出所）
Hemophilia Federation of America, Inc. (HFA)	全国組織事務所と、出血性疾患の影響を受けた多数の男性、女性、子供、親、兄弟、祖父母、および友人で構成される 50 の州および地域コミュニティベースの関連組織で構成	● 政府、製薬業界、保険業界、医療提供者の行動の監視、評価、対応におけるリーダーシップの発揮 ● コミュニティ、政府、製薬業界、保険業界、医療提供者の継続的な倫理的責任の擁護 ● 出血障害及び関連する病状に係る情報提供と教育 ● 安全な血液供給を促進し、出血障害やその他の関連する病状の治療の保証 ● 出血障害のある人々のニーズに関して、コミュニティと公共の対話と行動の促進 ● 同じ目標を共有する他の組織との積極的なコラボレーションの促進 ● メンバーを通じた品質プログラムの直接配信 ● 財政支援	https://www.hemophiliafed.org/
National Hemophilia Foundation	米国内 52 団体が加盟 ※2018 年 12 月時点	● 教育：ワークショップの開催、患者向けオンライン教育、医療提供者向け教育、保険関係者向け教育 ● 研究：研究助成、ガイドライン提供	https://www.hemophilia.org/
The Haemophilia Society	会員数 5,455 人 ※2019 年 3 月時点	● 出血障害に関する情報提供 ● メンバーの日常生活への情報とサポートの提供 ● 健康と社会的ケアの方針と治療の擁護	https://haemophilia.org.uk/

(10) レジストリ

血友病のレジストリとしては、World Federation of Hemophilia が保有する World Bleeding Disorders Registry（WBDR）が挙げられる。WBDR は、Web ベースのデータ入力システムであり、世界中の血友病治療センター（HTC）のネットワークにプラットフォームを提供して、統一かつ標準化された患者データを収集している。WBDR の実装は、2018 年に世界各国でグローバル展開を開始し、50 か国の 200 の HTC から 1 万人の血友病患者を登録するという 5 年間の目標を掲げている。

毎年データレポートを発行するとしており、2019 年 5 月に発行されたレポート（2018 年実績）によると、19 か国の 29HTC から 1,181 人（男性 1,178 人、女性 3 人）の登録があったとしている（年齢の中央値 16 歳（8–28 歳））。このうち、血友病 B の患者は 179 人で 15.2％にあたる。このレジストリには、人口、血友病の種類と重症度、診断時年齢、最初の出血時および最初の関節出血時の年齢、診断と病歴、臨床データ、治療データ、死亡率データ等が含まれる（出所：WBDR 2018 Data Report）。

(11) 国の研究開発支援制度

本疾患特有の国の研究開発支援制度はない。

6.3 ゴーシェ病

(1) 疾病基本情報

1) 疾患の基本的概念

リソゾーム酵素であるβ-グルコセレブロシダーゼの遺伝子変異により、グルコセレブロシダーゼ活性が低下または欠損して生じる。グルコセレブロシダーゼ活性の低下により、その基質である糖脂質のグルコセレブロシドが主にマクロファージに進行的に蓄積し、肝脾腫、骨痛や病的骨折、中枢神経障害を引き起こす常染色体劣性遺伝の疾患である。

2) 患者数

米国には 6,000 人程度、欧州には 15,000 人程度いるとされている。日本での有病率は 33 万人に 1 人程度とされているほか、国内患者数は 100 名程度という報告もある。

3) 原因

リソゾーム酵素であるβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝の疾患である。

4) 症状、発症時期

グルコセレブロシドが、肝臓、脾臓、骨髄に蓄積することで、肝脾腫や病的骨折を生じる。また、脾機能亢進により、貧血や血小板減少を認める。神経症状の有無と重症度により、Ⅰ型（非神経型）、Ⅱ型（急性神経型）、Ⅲ型（亜急性神経型）に分類され、日本では神経型が過半数を占める。Ⅱ型は肝脾腫の他、精神運動発達遅滞、痙攣、項部後屈などの神経症状を認め、急速に進行する。Ⅲ型は、衝動性眼球運動障害、精神運動発達遅滞・退行、痙攣、失調が認められる。

<u>発症時期</u>
Ⅰ型：幼児期から成人（0～80 歳）
Ⅱ型：乳児期（生後 3～5 ヶ月）
Ⅲ型：乳児期以降

<u>死亡時期</u>
Ⅰ型：非神経型であり、ゆっくりと進行するが、人によりさまざま。
Ⅱ型：急性神経型であり、2～3 歳までに死亡する。
Ⅲ型：亜急性神経型であり、Ⅱ型よりゆっくりと進行し、10～40 歳代までに死亡する。

5) 診断

臨床症状および臨床検査から疑診および確定診断をする。
・疑診：臨床症状に加え a,b かつ c

・確定診断：ｄまたはｅ

臨床症状
肝脾腫、骨痛や病的骨折、中枢神経障害、貧血等

臨床検査
a.貧血、血小板数減少
b.血清酸性ホスファターゼ（ACP）高値、アンジオテンシン変換酵素（ACE）高値
c.骨髄検査によるゴーシェ細胞の確認
d.培養皮膚線維芽細胞の酸性β-グルコシダーゼ（acid-β-glucosidase）活性低下
e.遺伝子解析によるβ-グルコセレブロシダーゼ遺伝子変異

6) 治療法

一般的な治療法として酵素補充療法（ERT）が行われている。ERT はグルコセレブロシターゼを点滴により補充して蓄積しているグルコセレブロシドを分解・代謝する治療法であるが、血液脳関門を十分に通過できないため、中枢神経症状に対する効果は乏しい。

また、2014 年以降（日本では 2015 年）、グルコシルセラミド合成酵素を抑制することによって細胞内に蓄積するグルコセレブロシドの合成を抑制する基質合成抑制療法（SRT）が行われるようになっている。

その他、造血幹細胞移植や対症療法（抗痙攣薬、抗痙縮薬、リハビリ、気管切開、経管栄養）も行われている。

出所）サノフィ株式会社　LYSO　LIFE　ゴーシェ病とは　https://www.lysolife.jp/about/gdtype.html
（2020 年 3 月 9 日閲覧）
小児慢性特定疾病情報センター　ゴーシェ（Gaucher）病
https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_090/　（2020 年 3 月 9 日閲覧）
NORD Rare Disease Database Gaucher Disease https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/
（2020 年 3 月 9 日閲覧）
2011 年 4 月 27 日　薬事・食品衛生審議会　医薬品第一部会議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001kzkm.html　（2020 年 3 月 9 日閲覧）
EMA EU/3/10/752 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310752-0
（2020 年 3 月 9 日閲覧）

(2) 現在の治療法に対する医師、看護師の意見

医師、看護師に対し、現在の治療法に関するアンケート調査を行った。アンケート調査は株式会社メディカルトリビューンのアンケートパネルを用いて匿名性で行われ、回答数が 15 名に達する日まで収集を続け、合計 25 名の意見を収集した。設問および回答を表 6-16 に示す。

表 6-16　ゴーシェ病の現在の治療法に関する国内の医師、看護師の意見

回答者No.	問１：ゴーシェ病に対して実施した治療・看護	問２：ゴーシェ病の治療・看護における困りごとや課題に感じたこと	問３：ゴーシェ病の治療・看護について意見や今後の期待等
1	サデルガ投与	合併症の管理	神経症状に対する薬剤の開発
2	内服なしで合併症検索	治療法が十分に確立されていないこと。	啓蒙活動がもっと必要
3	心不全症のための治療	なし	簡単な診断キット
4	骨髄穿刺で確定診断し、専門医に紹介した。	遺伝子診断	さらに有効な治療薬の開発
5	研修医時代なのであまり覚えていない。	なし	QOL が改善するといいと思う。
6	セレザイム点滴	なし	なし
7	酵素補充療法を行っていた。	点滴ルートを毎回確保するのがとても大変だった。	内服薬や点鼻薬など、侵襲の少ない治療が望まれる。
8	投薬	なし	なし
9	経過をみて治療した。	薬について。	薬の安全性など。
10	患者さんの重症度や症状を記載し、血液サンプルを提出した。	なし	難病のため改善を期待します。
11	対症療法や専門家へのコンサルテーション	完治は難しい。	完治する治療法
12	酵素補充療法セレザイム使用、骨髄移植はしていない。	なし	もっと簡単な方法があればいい。
13	大学時代で記憶がありません。	あまりなかった。	なし
14	紹介患者への投薬、フォローアップ	なし	なし
15	2 週間に 1 度、酵素補充療法を施行	治療効果が分かりにくい。	薬価に大きな問題がある。
16	リハビリテーションを 1 型に対して行った。	酸素補充療法は余り効果がない。	神経型に効果のある治療法の開発が期待される。
17	サデルガの投与	なし	新薬の開発
18	かなり以前に副主治医として診断に関与	当時の診断基準がはっきりいてなかったように記憶しています。	なし
19	在宅管理を行った。	なし	なし
20	セレザイムの投与	薬価が高額であるという訴えがあったこと。	なし
21	支持療法、リハビリ、感染対策	進行性で予後不良	新しいエビデンス
22	対症療法	こころのケア	少しでもよい対処方法ができてほしい。
23	痙攣についての対策、酵素補充、人工呼吸器管理	理解している Dr が少ない。	劇症型でなければ治療できる。

回答者No.	問１： ゴーシェ病に対して実施した治療・看護	問２： ゴーシェ病の治療・看護における困りごとや課題に感じたこと	問３: ゴーシェ病の治療・看護について意見や今後の期待等
24	肝脾腫、貧血、血小板を認めた。	ゴーシェ病を鑑別として考えること。	もっと疾患の認識が増える。
25	セレザイムとビプリブを２週間毎に点滴、またはサデルガの毎日内服	発症年齢が幼児から成人にわたり、慢性に経過すること。精神運動発達遅延、けいれん、頸部後屈、開口困難、斜視などが急に生じること。	早期診断ができて、症状の発症をできるかぎり遅らせるような、新薬（遺伝子治療薬など）開発

また、海外の医師、看護師に対し、現在の治療法に関するアンケート調査を行った。アンケート調査は公開論文等で実績のある医療従事者を対象にメールで行った。合計で 2 名の意見を収集した。設問および回答を表 6-17 に示す。

表 6-17　ゴーシェ病の現在の治療法に関する海外の医師、看護師の意見

No.	Q1 What treatments are currently available for patients with Gaucher disease?	Q2 What are the challenges in treating Gaucher disease?	Q3 What is your future outlook for the treatment of Gaucher disease?	Q3 If there are multiple candidate products for f Gaucher disease, it is expected that patient recruitment in clinical trials will be difficult due to the very small number ...	Q4 Are there any difficulties in R&D of new drugs for Gaucher disease other than having a small number of patients?
1	enzyme therapy and substrate synthesis inhibition	mainly neuronopathic disease, and the requirement for life-long treatment even for type 1	good	head to head study design or switch, based on safety considerations	requirement of patients naive to therapy and/or willingness to participate in a clinical trial
2	Three similar enzyme replacement drugs available by IV Sub straight reduction drug for administered by mouth	short half life of current drugs costs	Probably gene replacement therapy	Trials should only be for 1. Drugs that look like they make a clinical difference from existing drugs 2. Drugs that will be much lower cost	xxxxxx

(3) 開発企業・薬剤

現在公開情報で 5 社が日本、米国、欧州いずれかで上市済みであるとみられ、3 社が開発中であるとみられる。

表 6-18　ゴーシェ治療薬開発企業一覧（上市済）

開発企業	薬品名（一般名）
Genzyme	Imiglucerase
Genzyme / Sanofi S.A.	Eiglustat
Actelion Pharmaceuticals	Miglustat
Pfizer	Taliglucerase alfa
Shire	Velaglucerase alfa

開発企業	薬品名（一般名）
ISU Abxis	Abcertin（メキシコで承認）http://gabi-journal.net/are-there-biosimilar-orphan-drugs-for-gaucher-disease-an-overview-in-mexico.html (2020 年 3 月 12 日閲覧)

※2011 年 4 月 Sanofi 社は Genzyme 社を買収

※2019 年 1 月武田薬品工業社は Shire 社を買収

表 6-19　ゴーシェ治療薬開発企業一覧（開発中）

開発企業	根拠文献
Genzyme / Sanofi S.A.	Venglustat:https://www.sanofigenzyme.com/en/products-research/research-pipeline (2020 年 3 月 12 日閲覧)
Orphazyme	Arimoclomol:https://www.orphazyme.com/clinical-programme (2020 年 3 月 12 日閲覧)

(4) 開発経緯

開発企業の経緯として図 6-6 に示す。なお、2011 年 4 月に Genzyme 社は Sanofi 社に Genzyme 社を買収され、また 2019 年 1 月に Shire 社は武田薬品工業社に買収されている。

また、表 6-18 および表 6-19 の 7 社が開発している 8 品目の製剤と疾病のメカニズムとの関係について図 6-7 に示す。

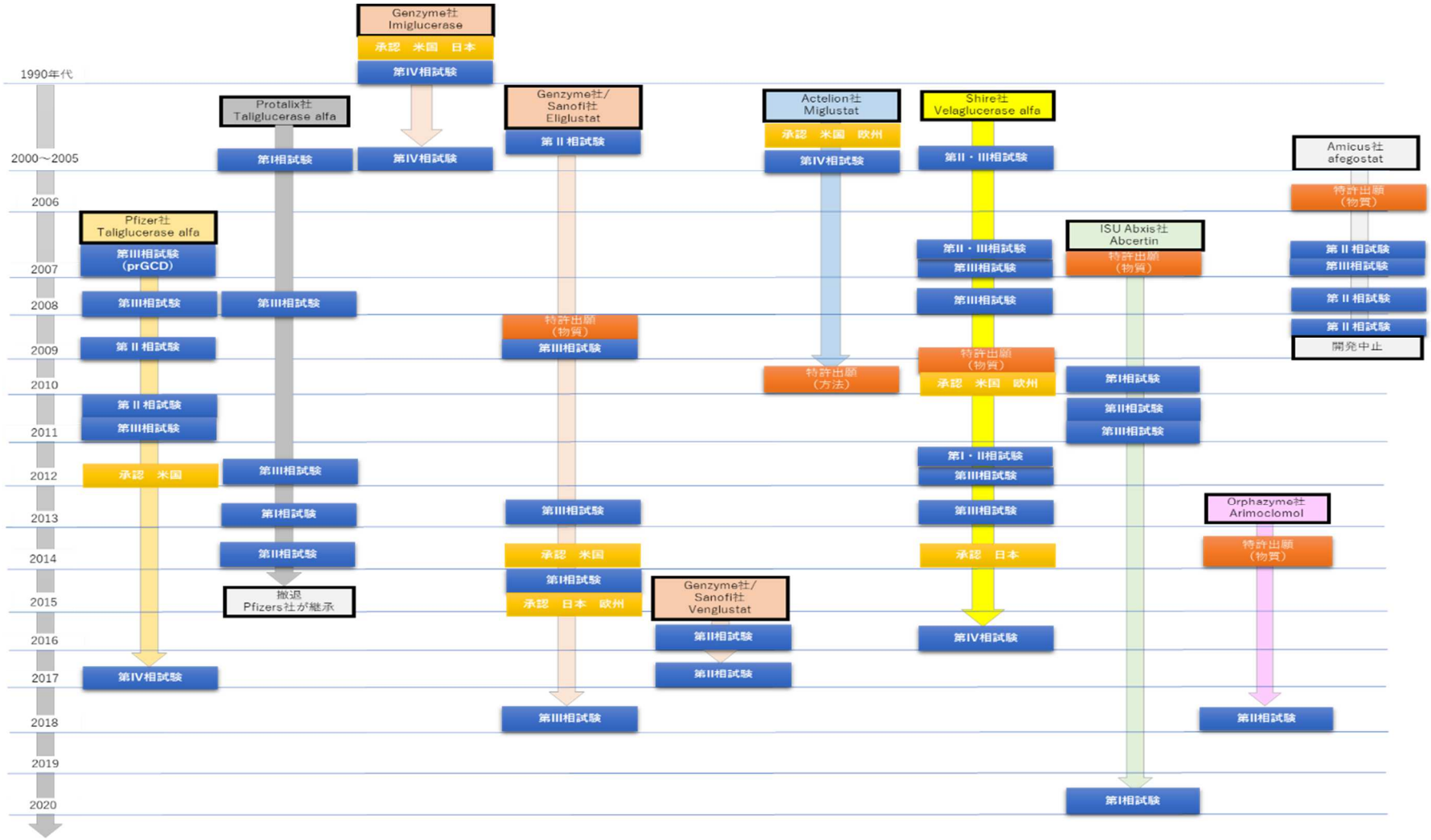

図 6-6　ゴーシェ病治療薬開発の経緯

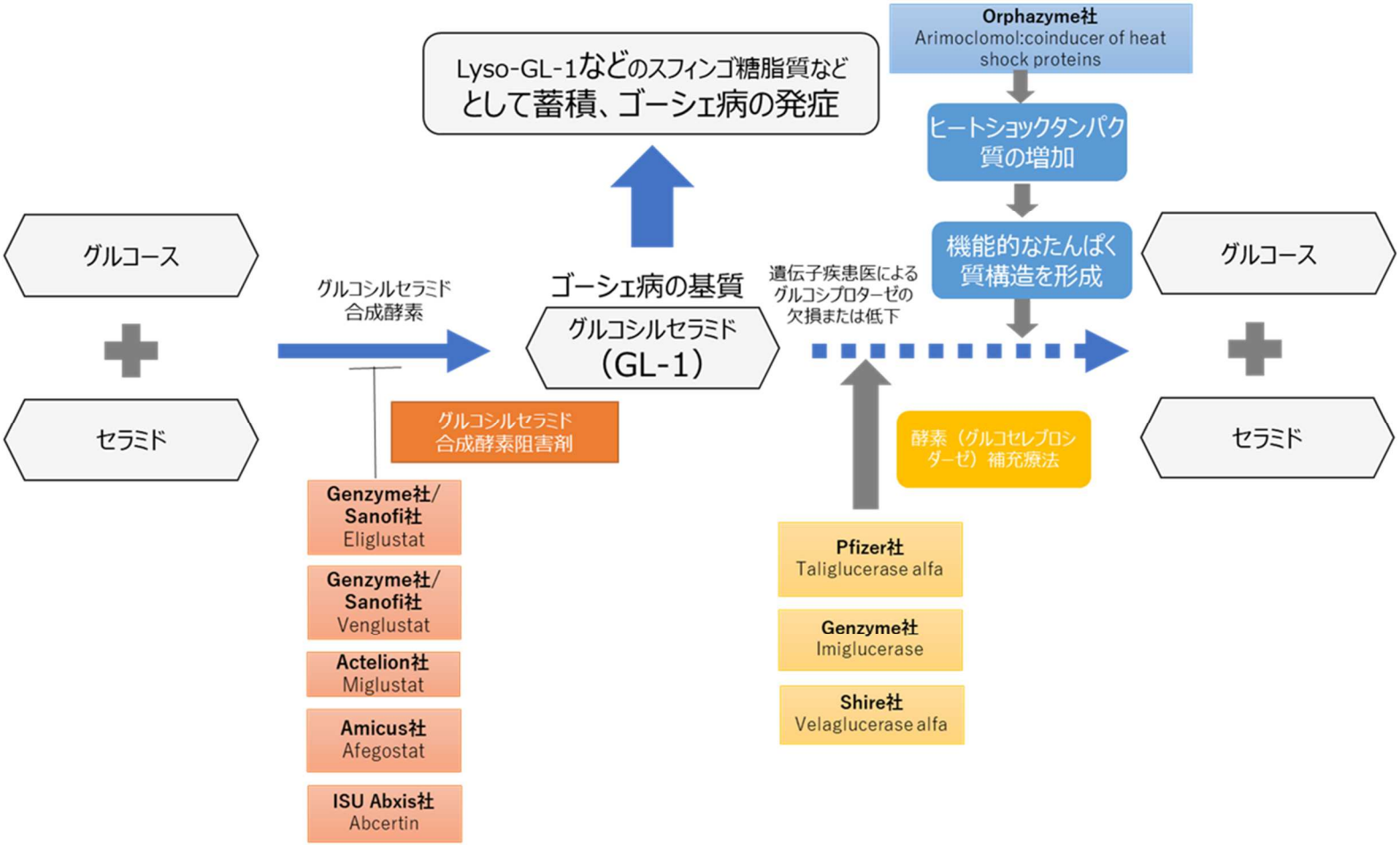

図 6-7　ゴーシェ病開発薬剤とメカニズムの概略

出所）サノフィ株式会社　サデルガカプセル 100mg　医薬品インタビューフォーム　23 ページ、その他公開情報を参考に作成

(5) 研究者

現在開発中の候補薬品の開発経緯とゴーシェ病の患者支援団体等のメンバーからゴーシェ病基礎研究者リストを作成した（表 6-20）

(6) 臨床研究・治験

公開されている治験データベースを用いて、ゴーシェ病に関する臨床試験のリストを作成した（表 6-21）。

表 6-20　ゴーシェ基礎研究者リスト

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
1	酒井　規夫	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	Abnormal pupillary light reflex with chromatic pupillometry in Gaucher disease. (2014)	Aya Narita, Kentarou Shira,i Norika Kubota, Rumiko Takayama, Yukitoshi Takahashi, Takanori Onuki, Chikahiko Numakura, Mitsuhiro Kato, Yusuke Hamada, **Norio Sakai,** Atsuko Ohno, Maya Asami, Shoko Matsushita, Anri Hayashi, Tomohiro Kumada, Tatsuya Fujii, Asako Horino, Takeshi Inoue, Ichiro Kuki, Ken Asakawa, Hitoshi Ishikawa, Koyo Ohno, Yoko Nishimura, Akiko Tamasaki, Yoshihiro Maegaki, Kousaku Ohno	日本ゴーシュ病の会顧問医師	アカデミア
2	衞藤　義勝	東京慈恵会医科大学	ゴーシェ病ＵｐＤａｔｅ (2016)	**衞藤 義勝,** 井田 博幸, 大橋 十也, 奥山 虎之, 酒井 規夫, 髙柳 正樹, 成田 綾, 難波 栄二		アカデミア
3	Pramod Mistry	Yale School of Medicine	Safety, efficacy, and authorization of eliglustat as a first-line therapy in Gaucher disease type 1(2018)	**Pramod K. Mistry**, Manisha Balwani, Hagit N. Baris, Hadhami BenTurkia, T. Andrew Burrow, Joel Charrow, Gerald F.Cox, Sumita Danda, Marta Dragosky, Guillermo Drelichman, AmalEl-Beshlawy, Cristina Fraga, Selena Freisens, Sebastiaan Gaemers, Evgueniy Hadjiev, Priya S. Kishnani, Elena Lukina, Pierre Maison-Blanche, Ana Maria Martins, Gregory Pastores, Milan Petakov, M. Judith Peterschmitt, Hanna Rosenbaum, Barry Rosenbloom, Lisa H.Underhill, Timothy M.Cox	National Gaucher Disease Treatment Center Gaucher Community Aliance	アカデミア
4	Barry E Rosenbloom	David Geffen School of Medicine at UCLA and Cedars-Sinai	Gaucher Disease: A Comprehensive Review (2013)	**Barry E Rosenbloom**, Neal J Weinreb		アカデミア
5	Neal J Weinreb	University of Miami	Gaucher Disease: A Comprehensive Review (2013)	Barry E Rosenbloom, **Neal J Weinreb**	National Gaucher Foundation	アカデミア
6	Priya Kishnani	Duke University Medical Center	Corticobasal Syndrome in a Man With Gaucher Disease Type 1: Expansion of the Understanding of the Neurological Spectrum (2018)	Kunal C. Potnis, Lauren B. Flueckinger, Stephanie M. DeArmey, Roy N. Alcalay, Jeffrey W. Cooney, **Priya S. Kishnani**	National Gaucher Foundation	アカデミア
7	Gregory A. Grabowski	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease　Gaucher Disease	**Gregory A. Grabowski**, Gregory A. Petsko, D. Phil.; Edwin H. Kolodny,	National Gaucher Foundation	医療機関
8	Mohammed Ismail Khan	Department of Obstetrics and Gynaecology, ESIC Medical College and Hospital	Gaucher's Disease: Prenatal and Post Natal Diagnostic Dilemma and Biochemical Aid - Case Series and Review of Literature (2017)	**Mohammed Ismail Khan**, Swathi Emmadisetty, Asna Yasmeen, Shahzeb Zaman	NORD	医療機関
9	Gregory M. Pastores	Department of Medicine (Genetics), University College Dublin, Mater Misericordiae University Hospital, Dublin, Ireland	Lysosomal Storage Disorders and Malignancy (2017)	**Gregory M. Pastores**, Derralynn A. Hughes	NORD	医療機関

No	研究者	所属	根拠文献	根拠文献共著者	備考	分類
10	Jérôme Stirnemann	Geneva University Hospital	A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments (2017)	**Jérôme Stirnemann**, Nadia Belmatoug, Fabrice Camou, Christine Serratrice, Roseline Froissart, Catherine Caillaud, Thierry Levade, Leonardo Astudillo, Jacques Serratrice, Anaïs Brassier, Christian Rose, Thierry Billette de Villemeur and Marc G. Berger	orphan net	医療機関
11	成田　綾	鳥取大学医学部付属病院	Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. (2016)	**Aya Narita**, Kentarou Shirai, Shinji Itamura, Atsue Matsuda, Akiko Ishihara, Kumi Matsushita, Chisako Fukuda, Norika Kubota, Rumiko Takayama, Hideo Shigematsu, Anri Hayashi, Tomohiro Kumada, Kotaro Yuge, Yoriko Watanabe, Saori Kosugi, Hiroshi Nishida, Yukiko Kimura, Yusuke Endo, Katsumi Higaki, Eiji Nanba, Yoko Nishimura, Akiko Tamasaki, Masami Togawa, Yoshiaki Saito, Yoshihiro Maegaki, Kousaku Ohno, Yoshiyuki Suzuki	日本ゴーシュ病の会顧問医師	医療機関
12	井田　博幸	東京慈恵会医科大学附属病院	A multicenter, open-label extension study of velaglucerase alfa in Japanese patients with Gaucher disease: Results after a cumulative treatment period of 24months. (2016)	**Ida H,** Tanaka A, Matsubayashi T, Murayama K, Hongo T, Lee HM, Mellgard B.	日本ゴーシュ病の会顧問医師	医療機関
13	Heather Lau	NYU Langone Health	Outcomes After 8 Years Of Eliglustat Therapy For Gaucher Disease Type 1: Final Results From The Phase 2 Tria1	Lukina, Elena; Watman, Nora; Dragosky, Marta; **Lau, Heather**; Arreguin, Elsa Avila; Rosenbaum, Hanna; Zimran, Ari; Foster, Meredith C; Gaemers, Sebastiaan J M; Peterschmitt, M Judith	National Gaucher Foundation	医療機関
14	Ellen Sidransky	National Human Genome Research Institute	Macrophage models of Gaucher disease for evaluating disease pathogenesis and candidate drugs.(2014)	Elma Aflaki, Barbara K. Stubblefield, Emerson Maniwang, Grisel Lopez, Nima Moaven, Ehud Goldin, Juan Marugan, Samarjit Patnaik, Amalia Dutra, Noel Southall, Wei Zheng, Nahid Tayebi, **Ellen Sidransky**	National Gaucher Foundation	研究機関
15	Hanlan Liu	KSQ Therapeutics, Inc.	Amorphous and a crystalline form of genz 112638 hemitartrate as inhibitor of glucosylceramide synthase （2009)	**Hanlan Liu**, Chris Willis, Renu Bhardwaj, Diane P. Copeland, Abizer Harianawala, Jeffrey Skell, John Marshall, Jianmei Kochling, Gerard Palace, Judith Peterschmitt, Craig Siegel, Seng Cheng	WO2011066352	企業
16	Olga Abian	Aragon Health Sciences Institute	Stable pharmaceutical compositions (2010)	Olga Abian, Pilar Alfonso, Pilar Giraldo, Miguel Pocovi, Javier Sancho	WO2012001641	企業
17	Michael Heartlein	Translate Bio	Compositions and methods for treating gaucher disease　(2009)	Peter F. Daniel, **Michael W. Heartlein**	WO2011017177	企業

表 6-21　ゴーシェ病治療薬開発に関する臨床研究・治験

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
1	1988/1	US	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	Retroviral-Mediated Transfer and Expression of Glucocerebrosidase and Ceramidtrihexosidase (a-Galactosidase A) cDNA's in Human Hematopoietic Progenitor Cells	human glucocerebrosidase cDNA	第 I 相	120	-	Gaucher's disease is a lysosomal storage disease resulting from glycocerebroside GLUCOCEREBROSIDE (1) accumulation in macrophages due to a genetic deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. It may occur in patients of all ages. The most severe form, Type 2 Gaucher's Disease occurs in infants who die in the first years of life (with rapidly progressive neurologic deterioration). The condition is passed from generation to generation through autosomal recessive inheritance. Fabry's disease isa genetic disorder (X-linked recessive) due to the absence of the enzyme a-galactosidase A. The disease is characterized by abnormal collections of glycolipids in cells (histiocytes) within blood vessel walls, tumors on the thighs, buttocks, and genitalia(2) decreased sweating, tingling sensations in the extremities, and cataracts. Patients with Fabry's disease die from complications of the kidney, heart, or brain. Both conditions are caused by the absence of specific enzymes (3). Patients with these conditions are missing (3) or have defective genes needed for the normal production of these enzymes. Studies on the blood-forming cells in bone marrow have lead to gene therapies using retroviruses as vehicles to carry and insert working genes into abnormal or diseased cells. This study is designed to measure the safety and effectiveness of transferring working copies of genes responsible for making missing enzymes into the cells of patients with Gaucher's or Fabry disease.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
2	1993/10	US	National Institute of Mental Health (NIMH)	A Phase I and II Study of PEG-Glucocerebrosidase in Patients With Type 1 or Type 3 Gaucher Disease	Lysodase	第 I 相	18	-	Gaucher disease is a lysosomal storage disease resulting from glucocerebroside accumulation in macrophages due to a genetic deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. It may occur in patients of all ages. The condition is marked by enlargement of the liver and spleen (hepatosplenomegaly), low blood and platelet counts, and bone abnormalities. The condition is passed from generation to generation on via autosomal recessive inheritance. There are actually three types of Gaucher disease. Type I is the most common form. It is a chronic non-neuronopathic form, meaning the disease does not affect the nervous system. The symptoms of type I can appear at any age. Type 2 Gaucher disease presents prenatally or in infancy and usually results in death for the patient. Type 2 is an acute neuronopathic form and can affect the brain stem. It is the most severe form of the disease. Type 3 Gaucher disease is also neuronopathic, however it is subacute in nature. This means the course of the illness lies somewhere between long-term (chronic) and short-term (acute). Currently there is not a cure for Gaucher disease. Treatment for the disease has traditionally been supportive. In some severely affected patients, bone-marrow transplants have corrected the enzyme deficiency, but it is considered a high-risk procedure and recovery can be very slow. Enzyme replacement therapy is another therapy option and has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for use in type 1 patients. PEG-glucocerbrosidase is a drug designed to clear out the accumulation of lipid (glucocerebroside) from the blood stream. The drug is actually an enzyme attached to large molecules called polyethylene glycol (PEG). The large molecules of PEG allow the enzyme to remain in the blood stream for long periods of time. By modifying glucocerebrosidase with PEG, it is believed that smaller doses will be required, meaning a reduction in cost for the patient and more convenient administration of the drug. The purpose of this study is to evaluate the effects and safety of enzyme replacement therapy using PEG- glucocerebrosidase for the treatment of Gaucher disease.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
3	1993/12	US	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	Skeletal Responses to Macrophage-Targeted Glucocerebrosidase in Patients With Type 1 Gaucher's Disease	CEREDASE	第 II 相	100	-	The purpose of this study is to examine how the skeleton responds to repeated doses of enzyme replacement therapy in patients with type I Gaucher's disease who have had their spleens removed. Gaucher disease is a lysosomal storage disease resulting from glycocerebroside accumulation in macrophages due to a genetic deficiency of the enzyme glucocerebrosidase. It may occur in adults but occurs most severely in infants, in whom cerebroside also accumulates in neurons. Patients with Gaucher's disease experience enlargement of the liver and spleen and bone destruction. The condition is passed from generation to generation through autosomal recessive inheritance. Type I is the most common form. It is a chronic non-neuronopathic form, meaning the disease does not affect nerve cells. The symptoms of type I can appear at any age. In this study patients will be divided into three groups. Each group will receive different doses of enzyme replacement (Ceredase). In addition, two of the three groups will also receive doses of a form of vitamin D (calcitriol). Researchers believe the groups receiving vitamin D will have an improved response as compared to those patients only receiving enzyme replacement. Patients in each group who respond to enzyme replacement with increases in bone density will be compared to the other treatment groups.
4	1997/12	US	Genzyme, a Sanofi Company	A Multicenter Study of the Efficacy of Cerezyme in Testing Skeletal Disease in Patients With Type I Gaucher Disease.	Cerezyme	第 IV 相	40	Skeletal response over 4 years of Cerezyme therapy Assess use of skeletal parameter as indicative of treatment response and use in dose management	This is a multicenter, open-label, prospective study of the efficacy of Cerezyme in treating patients with skeletal manifestations secondary to Type I Gaucher disease. The study objective is to evaluate and quantify skeletal responses as compared to baseline in Type I gaucher disease patients receiving Cerezyme therapy for 48 months. Additional objectives were to assess the usefulness of various skeletal parameters, such as bone pain, bone crises, bone mineral density, and serum and urine bone markers, as indicative of treatment response and may be useful in dose management.
5	1998/10	IL US	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati	Phase II Randomized Study of Alendronate Sodium for Osteopenia in Patients With Gaucher's Disease	alendronate sodium calcium carbonate cholecalciferol	第 II 相	82	-	OBJECTIVES: I. Determine the efficacy of alendronate sodium in treating osteopenia (generalized bone density and focal bone lesions) in patients with Gaucher's disease.
6	1999/11	US	National Center for Research Resources (NCRR)	Phase II Study of Glucocerebrosidase in Patients With Gaucher Disease	glucocerebrosidase	第 II 相	24	-	I. Evaluate the efficacy and toxicity of glucocerebrosidase enzyme therapy in patients with Gaucher disease.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
7	1999/11	US	National Center for Research Resources (NCRR)	Phase I Study of Retrovirally Mediated Transfer of the Human Glucocerebrosidase Gene Into Peripheral Blood Stem Cells for Autologous Transplantation in Patients With Type I Gaucher Disease	human glucocerebrosidase gene into autologous peripheral blood stem cells	第 I 相	15	-	OBJECTIVES: I. Transfer the human glucocerebrosidase (GC) gene into peripheral blood stem cells (PBSC) obtained from patients with type I Gaucher disease using a retroviral vector. II. Transplant the autologous transduced PBSC in these patients. III. Measure the carriage and expression of the transferred gene and its duration in peripheral blood leukocytes. IV. Assess the clinical effects of transplanting genetically corrected PBSC.
8	2001/12	BR CA IT PO ES UK US	Genzyme, a Sanofi Company	A Phase IV, Multicenter, Randomized, Dose Frequency Study of the Safety and Efficacy of Cerezyme® Infusions Every Four Weeks Versus Every Two Weeks in the Maintenance Therapy of Patients With Type 1 Gaucher Disease	Cerezyme	第 IV 相	95	Number of Participants With Clinical Success at Month 24/Discontinuation [Time Frame: Month 24 (or at time of discontinuation)] Patients are considered to be a clinical success if ALL of the following are met: The patient's hemoglobin does not fall more than 1.25g/dL for women or 1.5 g/dL for men below the patient's baseline value, platelet count does not fall more than 25% below the patient's baseline value or does not fall below 80,000 mm3, liver and spleen volumes are not greater than 20% above the patient's baseline value, no evidence of bone disease progression, including no incidence of pathologic fractures, medullary infarctions, lytic lesions or avascular necrosis and has had no bone crises during the study.	his is a multicenter, randomized trial to compare the safety and efficacy of two dosing frequencies of Cerezyme® in patients with Gaucher disease who are currently being treated with Cerezyme®. Approximately 90 patients will be randomized in a 2:1 (q4 : q2) ratio to one of two treatment arms at up to 26 study centers worldwide. Patients will continue to receive the same total 4-week dose that they were receiving prior to study enrollment, however, they will be randomized to receive either their total 4-week dose in two infusions, one infusion every 2 weeks or their total 4-week dose in one infusion every 4 weeks. The randomization scheme will ensure a 2:1 balance between the every 4-week versus every 2-week infusion groups, respectively.

9	2002/7/5	UK US	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	A Phase I/II Randomized, Controlled Study of OGT 918 in Patients With Neuronopathic Gaucher Disease	OGT 918	第 II 相	30	-	Gaucher disease is an inherited functional deficiency of glucocerebrosidase. This enzyme breaks down a fatty substance (lipid) called glucocerebroside, which is present in all cells of the body. When cells renew themselves, the lipids must be broken down and discarded. Because the enzyme does not function well, the lipid builds up in certain tissues, such as the liver and spleen. The nervous system is involved as well; memory is impaired and it is difficult to move the eyes from side to side. It has been shown that repeated infusions of glucocerebrosidase help break down the stored lipid. However, this treatment does not improve any neurological symptoms. A medicine called OGT 918 has been shown to slow the production of the lipid that builds up in Gaucher disease. It also has been shown to enter the brain. It is hoped that taking OGT 918 will reduce the storage of glycolipids in cells and improve the neurological symptoms of the disease. This clinical trial seeks to evaluate OGT 918 as a treatment for neuronopathic Gaucher disease by assessing changes in eye movement velocity. A secondary goal is to assess the clinical safety and tolerability of OGT 918 therapy. Up to 30 patients from the National Institutes of Health and the Institute of Child Health (London) will be randomly assigned to OGT 918 or no treatment for 12 months. Study participants must be clinically diagnosed with neuronopathic Gaucher disease, 12 years of age or older, and able to swallow capsules. They must have been stable on ERT for at least 6 months before the study. Patients receiving OGT 918 will receive a dose of 200 mg OGT 918 three times daily. Data analysis will be done after 12 months. The study will be extended up to 12 months to collect safety and efficacy data. All patients who complete the main study and enter the extension study will receive OGT 918. During a 4-week screening period, eye movement velocity will be measured. These assessments will be repeated at months 12 and 24. Also at screening and months 12 and 24, the following tests will be done: MRI/CT, to measure spleen and liver volume; pulmonary imaging (by X-ray) and function tests; nerve conduction velocity studies and neuropsychological assessments; evoked response studies (to measure how the brain conducts electrical messages); and tremor measurements. Additional assessments for tremor will be conducted at months 6 and 18. Plasma samples will be obtained every 3 months to measure disease markers and safety profiles. Proteasome samples will be taken at screening and month 6 to identify proteins that may be associated with Gaucher disease. Blood will be obtained at month 1 from the first 6 consenting patients who have been randomly assigned to take OGT 918. These patients will also have a cerebrospinal fluid sample taken by lumbar puncture at month 1. These samples will be measured for how much OGT 918 is present. All patients receiving OGT 918 will have an initial assessment 1 week after beginning treatment to evaluate tolerance of the therapy. Clinic visits will be every 3 months. All patients will be asked to keep a simple diary of adverse events and dietary information. Dose levels may be reduced if a patient experiences severe gastrointestinal problems.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
10	2005/1	US	Masonic Cancer Center, University of Minnesota	Treatment of Lysosomal and Peroxisomal Inborn Errors of Metabolism by Bone Marrow Transplantation	Procedure: Stem Cell Transplant Drug: Busulfan, Cyclophosphamide, Antithymocyte Globulin	第 II・III 相	135	Overall Survival [Time Frame: 100 Days, 1 Year and 3 Years] Number of patients alive at designated timepoints after transplant.	The purpose of this study is to determine the safety and engraftment of donor hematopoietic cells using this conditioning regimen in patients undergoing a hematopoietic (blood forming) cell transplant for an inherited metabolic storage disease.
11	2005/10/27	CZ DE HU IT ES UK	Actelion Pharmaceuticals Ltd	A phase IV, open-label, non comparative, multi-center study to evaluate the long term efficacy and safety and tolerability of oral miglustat as a maintenance after a switch from Enzyme Replacement Therapy (ERT) in adult patients with stable Type 1 Gaucher Disease	Miglustat	第 IV 相	50	Percent change from baseline to Month 24 in liver volume For the primary endpoint, the clinically acceptable difference is a mean percentage increase from Baseline to Month 24 of no greater than 10% in liver volume.	To evaluate the long-term (i.e. over a 24 month period) effect on liver volume of miglustat (100mg TID) as maintenance therapy in adult patients with stable mild to moderate Type 1 Gaucher disease after a switch from Enzyme Replacement Therapy (ERT)
12	2005/11	IL	Protalix	A Phase I, Non-Randomized, Open Label, Single Dose-Escalation Safety Study of Recombinant Human Glucocerebrosidase (prGCD) in Healthy Volunteers	Human Glucocerebrosidase (prGCD)	第 I 相	6	Safety as measured by: adverse events change in vital signs physical examination laboratory test results	Gaucher disease, the most prevalent lysosomal storage disorder, is caused by mutations in the human glucocerebrosidase gene (GCD)leading to reduced activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase and thereby to the accumulation of substrate glucocerebroside (GlcCer)in the cells of the monocyte-macrophage system.
13	2005/6	AR IL IT MX RU US	Genzyme, a Sanofi Company	A Phase 2, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Genz-112638 in Gaucher Type 1 Patients	Eliglustat tartrate	第 II 相	26	Percentage of Participants Demonstrating A Meaningful Clinical Response [Time Frame: Baseline, Year 1] A meaningful clinical response was defined as an improvement in at least 2 of the 3 main efficacy parameters: a) an increase in hemoglobin of greater than or equal to (>=) 0.5 gram/deciliter from baseline, b) an increase in platelets of >=15 percent (%) from baseline, c) reduction in total spleen volume of >= 15% from baseline. As hemoglobin, platelets, total spleen volume were abnormal at baseline, within each participant, only those parameters were used in the evaluation of meaningful clinical response which were abnormal at baseline.	Gaucher disease is a genetic disease that results in a deficiency of an enzyme acid beta-glucosidase, also known as glucocerebrosidase. This enzyme is needed to digest a substrate (lipid) called glucosylceramide and, to a lesser degree, glucosylsphingosine. In participants with Gaucher disease, the liver, spleen, bone marrow and brain show increases in lipid concentration, specifically in cells derived from the monocyte/macrophage system. Eliglustat tartrate (Genz-112638) is an oral drug that may regulate the Gaucher disease process by decreasing the synthesis of glucosylceramide. The primary objective of this study is to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of eliglustat tartrate, administered as an oral dose of either 50 milligram (mg) twice daily (BID) or 100 mg BID, to men and women with Gaucher disease Type 1 for 52 weeks.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
14	2005/7	Former Serbia and Montenegro IL RO RS	Shire	An Open-Label Extension of Study TKT025 Evaluating Long Term Safety in Patients With Type 1 Gaucher Disease Receiving DRX008A Enzyme Replacement Therapy	GA-GCB	第Ⅰ･Ⅱ相	10	Evaluation of Long Term Safety [Time Frame: Up to 84 months] Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events-Safety Population	Gaucher disease is a rare lysosomal storage disorder caused by the deficiency of the enzyme glucocerebrosidase (GCB). Due to the deficiency of functional GCB, glucocerebroside accumulates within macrophages leading to cellular engorgement, organomegaly, and organ system dysfunction. The purpose of this study is to evaluate the long term safety of enzyme replacement therapy with DRX008A (VPRIV®, GA-GCB; velaglucerase alfa) in patients with type 1 Gaucher disease.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
15	2006/2/1	AU BR CA CZ FR DE HU IT NL ES TW UK US	Actelion	Open-label, Non Comparative, Multi-center Study to Evaluate the Long Term Efficacy, Safety and Tolerability of Oral Miglustat as a Maintenance Therapy After a Switch From Enzyme Replacement Therapy in Adult Patients With Stable Type 1 Gaucher Disease	Miglustat	第 III 相	42	Liver Volume at Baseline and at End of Treatment [Time Frame: Baseline and end of treatment (Month 24)] Liver volume was assessed at baseline and end of treatment by magnetic resonance imaging. Imputation methods for patients with missing values at Month 24 were applied as follows: if a patient had at least 640 days of treatment with the study drug, the last observation that was not more than 2 days after the end of treatment was carried forward. If a patient had discontinued study drug before Day 640, the 'worst' within-patient value not more than 2 days after the end of treatment was used to impute the missing value. Mean Within-patient Percent Change From Baseline in Liver Volume [Time Frame: End of treatment (Month 24)] Liver volume was assessed at baseline and end of treatment by magnetic resonance imaging. Imputation methods for patients with missing values at Month 24 were applied as follows: if a patient had at least 640 days of treatment with the study drug, the last observation that was not more than 2 days after the end of treatment was carried forward. If a patient had discontinued study drug before Day 640, the 'worst' within-patient value not more than 2 days after the end of treatment was used to impute the missing value.	Although miglustat has been approved as a treatment for mild to moderate type 1 Gaucher disease in patients who are unsuitable for enzyme replacement therapy (ERT), more data are required to establish the long term efficacy, safety and tolerability of miglustat in maintaining diseases stability after a switch from ERT.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
16	2007/10/30	IT ES UK	Shire Human Genetic Therapies Inc	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy Compared with Imiglucerase in Patients with Type I Gaucher Disease	Gene Activated Human glucocerebrosidase	第 III 相	32	The primary endpoint of this study is to measure the mean change from Baseline to Week 41/End of Study (EOS) in hemoglobin concentration between the two treatment groups.	To compare the effects of GA-GCB and imiglucerase on hemoglobin concentration in patients with type 1 Gaucher disease.
17	2007/12/19	DE UK	Amicus Therapeutics, Inc.	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND TOLERABILITY OF AT2101 IN TREATMENT-NAIVE ADULT PATIENTS WITH TYPE 1 GAUCHER DISEASE	Isofagamine tartrate	第 III 相	16	Physical examination Vital signs (blood pressure, heart rate, body temperature, respiratory rate) Clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, urinalysis) Electrocardiogram (ECG) Adverse events Changes in concomitant medications	The primary objective of the study is to evaluate the safety and tolerability of two dose regimens of orally administered AT2101 in treatment-naïve patients with type 1 Gaucher disease.
18	2007/3/23	US	Amicus Therapeutics	A Randomized, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Multiple Dose Levels and Multiple Dosing Regimens of AT2101 in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease Currently Receiving Enzyme Replacement Therapy	afegostat tartrate	第 II 相	30	Number Of Participants Who Experienced Severe Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) [Time Frame: Day 1 (after dosing) through Day 35] TEAEs were defined as any adverse event (AE) with a start date on or after administration of the study drug (on Day 1). A severe AE was defined as an AE that was incapacitating and required medical intervention. The number of participants who experienced 1 or more severe TEAEs after dosing on Day 1 through 7 days after the last dose of study drug (Day 35) is presented. A summary of serious and all other non-serious AEs regardless of causality is located in the Reported Adverse Events module.	This was a Phase 2, open-label study in participants with Gaucher disease, a lysosomal storage disorder. Afegostat tartrate (also known as AT2101 or isofagomine tartrate) is designed to act as a pharmacological chaperone by selectively binding to misfolded β-glucocerebrosidase (GCase) and helping it fold correctly, intended to restore GCase activity. The study consisted of a 14-day screening period, a 28-day treatment period, and a 7-day wash-out period. Participants received 1 of 4 dosing regimens for afegostat tartrate.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
19	2007/4	AR IL PY RU TN US	Shire	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Two-Dose Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease	VPRIV	第 III 相	25	Change From Baseline to 12 Months in Hemoglobin Concentration for the 60 U/kg Treatment Group. [Time Frame: Week 53] Efficacy endpoint	Gaucher disease is a rare lysosomal storage disorder caused by the deficiency of the enzyme glucocerebrosidase (GCB). Due to this deficiency of functional GCB, glucocerebroside accumulates within macrophages leading to cellular engorgement, organomegaly, and organ system dysfunction. The purpose of this study is to evaluate the efficacy of every other week dosing of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB, velaglucerase alfa) at doses of 45 and 60 U/kg in treatment-naïve patients with type 1 Gaucher disease.
20	2007/7/3	IT ES UK	Shire Human Genetic Therapies Inc	A multicenter open-label study of Gene-Activated Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) enzyme replacement therapy in patients with type 1 Gaucher disease previously treated wiht imiglucerase	Gene-Activated Human Glucocerebrosidase	第 II・III 相	40	To evaluate the safety of transitioning patients previously receiving enzyme replacement therapy with imiglucerase to GA-GCB therapy administered as the same number of units as their imiglucerase therapy. Safety assessments include adverse events (including infusion-related adverse events), concomitant medication use, vital signs, 12-lead ECG, physical examinations, and clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, urinalysis, and anti-GA-GCB antibody testing).	To evaluate the safety of every other week dosing of GA-GCB in patients with type 1 Gaucher disease who were previously treated with imiglucerase.
21	2007/8	CA CL IL IT ZA ES UK US	Pfizer	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial to Assess the Safety and Efficacy of Two Parallel Dose Groups of Plant Cell Expressed Recombinant Human Glucocerebrosidase (prGCD) in Patients With Gaucher Disease	Plant cell expressed recombinant glucocerebrosidase (prGCD)	第 III 相	32	Change From Baseline in Spleen Volume Measured by MRI. [Time Frame: Baseline and 9 months] Calculated as percent change in spleen volume from Baseline to 9 months	Gaucher disease, the most prevalent lysosomal storage disorder, is caused by mutations in the human glucocerebrosidase gene (GCD) leading to reduced activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase and thereby to the accumulation of substrate glucocerebroside (GlcCer) in the cells of the monocyte-macrophage system. This is the second trial to utilize a recombinant active form of lysosomal enzyme, glucocerebrosidase, (human prGCD) which is expressed and purified in a bioreactor system from transformed carrot plant root cell line.
22	2008/12	AU CA IL ZA ES UK US	Pfizer	A Phase 3 Multicenter, Open-label, Switchover Trial to Assess the Safety and Efficacy of Plant Cell Expressed Recombinant Human Glucocerebrosidase in Patients With Gaucher Disease Treated With Imiglucerase	Taliglucerase alfa	第 III 相	31	Hemoglobin [Time Frame: Every 3 months from Baseline to Month 9]	his is a multi-center, open-label, switchover trial to assess the safety of taliglucerase alfa in 30 patients with Gaucher disease who are currently being treated with imiglucerase (Cerezyme®) enzyme replacement therapy.

23	2008/3/13	IN	Shire Human Genetic Therapies Inc	An Open-Label Extension Study of GA-GCB ERT in Patients With Type 1 Gaucher Disease	GA-GCB	第 III 相	102	Evaluation of safety assessments	This is a multicenter, open-label study designed to evaluate the long-term safety of GA-GCB therapy for patients who have completed one of the following three GA-GCB clinical trials: TKT032, TKT034, or HGT-GCB-039. Up to 102 patients will be enrolled to receive continuous every other week GA-GCB infusions. Doses will range between 15 U/kg and 60U/kg. Patients are eligible to remain on study until GA-GCB is commercially available, the study is discontinued, or the patients participation is discontinued. Patients will provide written informed consent (or provide consent via parent/legal guardian) prior to the first dose on this open-label extension protocol. Eligible patients who agree to participate in this study will begin treatment with open-label GA-GCB following the completion of Baseline procedures. Baseline procedures will be defined according to the protocol the patient recently completed: For patients completing study TKT032 or TKT034, baseline procedures for the open label extension study will be performed at Week 53 of study TKT032 or TKT034. For patients completing study HGT-GCB-039, baseline procedures for the open-label extension study will be performed at Week 41 of study HGT-GCB-039. All patients completing protocol TKT032 will receive GA-GCB at a dose of 60 U/kg. (TKT032 is a blinded study. Due to staggered enrollment and individual patient study completion, and the need to maintain the blind until the entire study is complete, a dose of 60U/kg was selected for all TKT032 study subjects). Patients completing protocol TKT034 will receive GA-GCB at a dose equivalent to that prescribed in the previous study. All patients completing protocol HGT-GCB-039 will receive GA-GCB at a dose of 60 U/kg, regardless of whether they were receiving GA-GCB or imiglucerase in the previous study. Administration of GA-GCB will continue every other week through study completion. The dose of GA-GCB may be adjusted up or down for all patients, at the discretion of the investigator, to control the clinical signs and symptoms associated with Gaucher disease. If a patient achieves the published treatment goals for Gaucher disease the Investigator may decrease the dose of GA-GCB by increments of 15 U/kg. f a patient demonstrates a decrease in hemoglobin concentration of > 1g/dL, a decrease in platelet count of > 20%, an increase in liver volume as indicated by organ palpation or >15% measured by MRI, or an increase in spleen volume as indicated by organ palpation or >15% measured by MRI, the patient will be clinically evaluated by the Investigator for possible co-morbidities. If any of these criteria are met and no co-morbidities that can explain these changes have been identified, the Investigator may increase the GA-GCB dose in increments of 15 U/kg. The dose of GA-GCB must remain within a range of 15 U/kg to 60 U/kg. No dose increase will be offered to patients receiving 60 U/kg, and no dose over 60U/kg will be allowed. The available data from previous studies indicate that GA-GCB may serve as a safe and well-tolerated treatment when given at doses of 15 U/kg to 60 U/kg. Dose adjustment can occur one time per 12 months. Patients completing protocols TKT032 and HGT-GCB-039 will be eligible for dose adjustment once they complete a total of 24 months of exposure to GA-GCB or GA-GCB and imiglucerase. In the case of continued clinical deterioration, Investigators should contact the Shire HGT medical monitor to discuss the patients continuation in the trial. Patients completing TKT034 who had been receiving home infusion may continue to receive home infusions.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									For patients completing TKT032 or HGT-GCB-039, the first three GA-GCB infusions are to be administered at the clinical site. Patients who have not experienced a treatment-related serious adverse event or an infusion-related adverse event may receive their subsequent infusions at home by qualified and trained medical personnel, per the discretion and direction of the Investigator. Patients who have experienced an infusion-related adverse event may be re-evaluated at a later time point during the study for consideration to transition to home infusions. Patients receiving GA-GCB as home therapy will be required to return to the clinical site approximately every 12 weeks per the Schedule of Study Procedures. This trial has been initiated before 16 June 2009. Total number of patients to be enrolled globally: 102 Total number of patients to be enrolled from India: 8 First patient enrolled in the trial: 13- March-2008 First patient enrolled in India: 1-April-2009.
24	2008/5	AR IN IL KR PL RU ES TN UK US	Shire	An Open-Label Extension Study of Gene-Activated® Human Glucocerebrosidase (GA-GCB) Enzyme Replacement Therapy in Patients With Type 1 Gaucher Disease	VPRIV	第 III 相	95	Overall Summary of Treatment Emergent Adverse Events [Time Frame: Baseline to termination of study] Safety was evaluated by an analysis of adverse events (AEs), concomitant medication use, clinical laboratory tests, vital signs during the infusion of study drug, physical examination, and the development of anti-velaglucerase alfa. No formal comparisons or statistical tests were applied for the safety analyses, including for differences between the groups.	The purpose of this study is to evaluate the long-term safety of every other week dosing of Gene-Activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB, velaglucerase alfa) intravenously in patients with type 1 Gaucher disease.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
25	2008/5/20	ES	INSTITUTO ARAGONÉS DE CIENCIAS DE LA SALUD	Uso racional de los tratamientos por inhibición de sustrato y enzimático sustitutivo en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1	CEREZYME MIGLUSTAT	第 III 相	40	- Cambios en la concentración de Hb al año del inicio del estudio - Cambios en el recuento de plaquetas al año del inicio del estudio. - Cambios en el volumen hepático al año del inicio del estudio por RM. - Cambio en el volumen esplénico al año del inicio del estudio por RM. - Cambios en la actividad QT y CCL-18 al año del inicio del estudio. - Cambios en la infiltración de la médula ósea por RM. - Cambios en la densidad ósea.	Evaluar el efecto a largo plazo de Miglustat como tratamiento de primera línea en las formas leves y moderadas de la enfermedad, como mantenimiento en los pacientes con EG1 que han alcanzado situación estable de la enfermedad y en aquellos casos con formas graves que no habiendo alcanzado los objetivos del tratamiento se administra en asociación con enzima sustitutiva.
26	2008/5/8	IT ES UK	Protalix Biotherapeutics	A Phase III Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial to Assess the Safety and Efficacy of Two Parallel Dose Groups of Plant Cell Expressed Recombinant Human Glucocerebrosidase (prGCD) in Patients with Gaucher Disease	recombinant human glucocerebrosidase	第 III 相	30	Primary efficacy endpoint: Percent change from baseline in spleen volume measured by MRI at 9 months	The change in spleen volume (in procent) from baseline at 9 months measured by MRI.
27	2008/6	AU CA IL ZA ES UK US	Pfizer	A Multicenter, Double-Blind, Extension Trial of Two Parallel Dose Groups of Plant Cell Expressed Recombinant Human Glucocerebrosidase (prGCD) in Patients With Gaucher Disease	Taliglucerase alfa	第 III 相	45	Spleen Volume [Time Frame: Spleen Volume at Baseline and Months 12, 24, and 36] Spleen volume measured by MRI	Gaucher disease, the most prevalent lysosomal storage disorder, is caused by mutations in the human glucocerebrosidase gene (GCD) leading to reduced activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase and thereby to the accumulation of substrate glucocerebroside (GlcCer) in the cells of the monocyte-macrophage system. This is an extension trial to Study NCT00376168 and NCT00712348.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
28	2008/6/11	DE IL ZA UK US	Amicus Therapeutics	A Randomized, Open-label Study To Assess the Safety and Tolerability of AT2101 in Treatment-naive Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease	afegostat tartrate	第 II 相	19	Number Of Participants Who Experienced Severe Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) [Time Frame: Day 1 (after dosing) through Day 183] A TEAE was defined as any adverse event (AE) with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the start of the first study drug administration (on Day 1). A severe AE defined as an AE that was incapacitating and required medical intervention. The number of participants who experienced 1 or more severe TEAEs after dosing on Day 1 through the end of follow-up (Day 183) is presented. A summary of serious and all other non-serious AEs regardless of causality is located in the Reported Adverse Events module.	This was a Phase 2, open-label study in participants with Gaucher disease, a lysosomal storage disorder. Afegostat tartrate (also known as AT2101 or isofagomine tartrate) is designed to act as a pharmacological chaperone by selectively binding to misfolded β-glucocerebrosidase (GCase) and helping it fold correctly, intended to restore GCase activity. The study consisted of a 21-day screening period, a 24-week treatment period, and follow-up visit (Day 183, end-of-study). Participants were randomized in a 1:1 ratio to 1 of 2 treatment regimens for afegostat tartrate (3 days on treatment/4 days off or 7 days on treatment/7 days off).
29	2009/11	BG CA CL CO GE IN IL JO LB MX NL RU SA TN UK US	Genzyme, a Sanofi Company	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study Confirming the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients With Gaucher Disease Type 1 (ENGAGE)	Eliglustat tartrate	第 III 相	40	PAP: Percent Change From Baseline in Spleen Volume (in Multiples of Normal [MN]) at Week 39 of the Primary Analysis Period With Eliglustat Tartrate Treatment as Compared to Placebo [Time Frame: PAP Baseline (Day 1), Week 39] Percent change in spleen volume = ([spleen volume at Week 39 minus spleen volume at baseline] divided by [spleen volume at baseline]) multiplied by 100, where all volumes are in MN.	Gaucher disease is characterized by lysosomal accumulation of glucosylceramide due to impaired glucosylceramide hydrolysis. Type 1 Gaucher disease, the most common form accounts for greater than (>) 90% of cases and does not involve the central nervous system (CNS). Typical manifestations of Type 1 Gaucher disease include splenomegaly, hepatomegaly, thrombocytopenia, anemia, skeletal pathology and decreased quality of life. The disease manifestations are caused by the accumulations of glucosylceramide (storage material) in Gaucher cells which have infiltrated the spleen and liver as well as other tissue. Eliglustat tartrate is a small molecule developed as an oral therapy which acts to specifically inhibit production of this storage material in Gaucher cells. This study was designed to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics (PK) of eliglustat tartrate in adult participants (>16 years) with Gaucher disease Type 1. The study consisted of 2 periods: The Double-Blind Primary Analysis Period (PAP [Day 1 to Week 39]) and the Long Term Treatment Period (LTTP/Open-Label Period (post-Week 39 [Day 1 of the Open-Label Period] through study completion).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
30	2009/11	PY UK US	Amicus Therapeutics	An Open-Label, Multicenter, Long-Term Extension Study To Assess The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of AT2101 In Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease	afegostat tartrate	第 II 相	8	Number Of Participants Who Experienced Severe Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) [Time Frame: Day 1 (after dosing) through end of follow-up (6 months after EOT)] A TEAE was defined as any adverse event (AE) with start date on or after administration of study drug or pre-existing conditions that worsened on or after the start of the first study drug administration (on Day 1). A severe AE defined as an AE that was incapacitating and required medical intervention. The number of participants who experienced 1 or more severe TEAEs after dosing on Day 1 through the end of follow-up is presented. A summary of serious and all other non-serious AEs regardless of causality is located in the Reported Adverse Events module.	This study evaluated the long-term safety and efficacy of afegostat tartrate in participants with Gaucher disease who were enrolled in a previous Phase 2 study of afegostat tartrate.
31	2009/11/4	CZ FR DE IT NL ES UK	Genzyme Europe B.V.	A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Open-Label, Active Comparator Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1 who have Reached Therapeutic Goals with Enzyme Replacement Therapy	Genz-112638	第 III 相	150	The primary efficacy endpoint will be the percentage (%) of patients who remain stable for 52 weeks (the primary analysis period) assessed for both treatment groups separately along with a difference between the two treatment groups. For a patient to be considered to have demonstrated a clinically meaningful response to treatment with Genz-112638 or Cerezyme, patients must remain stable in hematological parameters (hemoglobin levels and platelet counts), and organ volumes (spleen, when applicable, and liver volumes in multiples of normal [MN]).	The primary objective of this study is to assess the efficacy and safety of Genz-112638 compared with Cerezyme after 52 weeks of treatment in patients with Gaucher disease type 1 who have reached therapeutic goals with enzyme replacement therapy (ERT).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
32	2009/2/5	UK	Amicus Therapeutics, Inc.	An open-label, multicentre, long-term extension study to assess the safety, efficacy and pharmacodynamics of AT2101 in adult patients with Type I Gaucher disease.	afegostat tartrate	第 II 相	16	Findings on physical, brief neurological, and ophthalmologic examination Vital signs (blood pressure, heart rate, body temperature, respiratory rate) Clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry, urinalysis) Electrocardiogram (ECG) Adverse events Changes in concomitant medications	The primary objective of the study is to evaluate the long-term safety of orally administered AT2101 in adult patients with type 1 Gaucher disease
33	2009/2/6	IT	ISTITUTO GIANNINA GASLINI	Multicenter randomized study to assess the efficacy and the safety of two therapeutic regimens(high dose of imiglucerase versus co-administration of imiglucerase and miglustat) in type I Gaucher disease patients who have not responded to previous treatment with low dose imiglucerase	imiglucerase miglustat	第 IV 相	16	VERIFY THE EFFICACY AND THE SAFETY OF TWO DIFFERENT THERAPEUTIC REGIMENS (HIGH DOSAGE OF IMIGLUCERASE VERSUS CO-ADMINISTRATION OF IMIGLUCERASE AND MIGLUSTAT) IN TYPE i GAUCHER PATIENTS WITH ACTIVE BONE DISEASE WHICH IS NOT RESPONDING TO PREVIOUS TREATMENT WITH IMIGLUCERASE	VERIFY THE EFFICACY AND THE SAFETY OF TWO DIFFERENT THERAPEUTIC REGIMENS (HIGH DOSAGE OF IMIGLUCERASE VERSUS CO-ADMINISTRATION OF IMIGLUCERASE AND MIGLUSTAT) IN TYPE i GAUCHER PATIENTS WITH ACTIVE BONE DISEASE WHICH IS NOT RESPONDING TO PREVIOUS TREATMENT WITH IMIGLUCERASE
34	2009/4	UK US	Amicus Therapeutics	An Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Repeated Doses of Orally Administered AT2101 in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease	AT2101	第 I 相	1	An Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Repeated Doses of Orally Administered AT2101 in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease	This is an open-label study designed to assess if AT2101 is safe in patients with Gaucher disease and how AT2101 gets through the body after it is taken by mouth. The study is being offered to adult patients with type 1 Gaucher disease who are currently receiving a stable dose of enzyme replacement therapy (ERT) with imiglucerase. During the study, subjects will not be receiving ERT (up to 35 days). The study consists of a screening period (~14 days), a treatment period (12 days) and a follow-up period (7 days after last dose). At two points in the study, subjects will be housed in an in-patient treatment facility for 3 days/2 nights to accommodate all necessary blood draws.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
35	2010/10	-	ISU Abxis Co., Ltd.	A Dose Block-randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single Dosing, Dose-escalation Phase I Clinical Trial to Evaluate the Tolerability, Safety, and Pharmacokinetics of ISU302 in Healthy Volunteers	ISU302	第 I 相	24	Safety and tolerability [Time Frame: From Screening to Day 5 post-dose] Evaluation for safety data by treatment group/ Confirmative evaluation for serious adverse drug reaction/ Descriptive statistics (arithmetic mean and standard deviation) for quantitative analysis and evaluation of change from baseline/ Frequency counts for qualitative categorization of safety data Parameters: Adverse events including subjective/objective symptoms Physical examination 12-lead ECG Vital signs Local tolerability test Clinical laboratory test: Hematology, Coagulation, Blood Chemistry, Urinalysis Immunogenicity	The purpose of this study is to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single dosing study with three ascending dose cohorts of ISU302 in healthy subjects.
36	2010/2/10	JP	鳥取大学/サノフィ株式会社	神経型ゴーシェ病に対するアンブロキソールを用いたシャペロン療法	アンブロキソール塩酸塩	第 II 相	25	安全性(身体所見、有害事象、血液尿検査)	神経型ゴーシェ病においてアンブロキソールを用いたシャペロン療法を酵素補充療法と併用し、安全性及び忍容性を検討する。
37	2010/2/14	BG ＣＡ ＣＬ CO IN IL JO LB MX NL RU SA TN UK US	Genzyme Europe BV	A Study of Genz-112638 in Patients With Gaucher Disease (ENGAGE)	Genz-112638	第 III 相	28	The Primary objective is to compare the effects of Genz-112638 as compared to placebo in patients with Type 1 Gaucher Disease	This Phase 3, Study was designed to confirm the Efficacy and Safety of Genz-112638 in Patients with Gaucher Disease Type 1. Gaucher disease is characterised by lysosomal accumulation of glucosylceramide due to impaired glucosylceramide hydrolysis. Gaucher Disease Type 1, the most common form accounts for > 90% of cases and does not involve the CNS. Typical manifestations of Gaucher Disease type 1 include splenomegaly, hepatomegaly, thrombocytopenia, anemia, skeletal pathology and decreased quality of life. The disease manifestations are caused by accumulation of glucosylceramide (storage material) in Gaucher cells which infiltrate the spleen and liver as well as other tissue. Genz-112638 is a small molecule developed as an oral therapy which acts to specifically inhibit production of this storage material. This study is designed to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics (PK) of Genz-112638 in adult patients (16 years) with Gaucher Disease type 1 Target Sample Size for India - 12 patients. We anticipate to enroll first patient from India, ,and globally, on 13 Oct 2009.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
38	2010/6	AU AT BR CA CN HR FR GR IN NL PT RO RU RS SE US	Genzyme, a Sanofi Company	A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Multi-National, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Once Daily Versus Twice Daily Dosing of Genz-112638 in Patients With Gaucher Disease Type 1 Who Have Demonstrated Clinical Stability on a Twice Daily Dose of Genz-112638	Eliglustat tartrate	第 III 相	170	PAP: Percentage of Participants Who Remained Stable for 52 Weeks During the PAP [Time Frame: PAP Baseline up to the end of PAP (Week 52)] Participants were considered as stable if they met all of the following criteria: 1) no more than 2 bone crisis during PAP (with no more than 1 bone crisis during either the first 6 months or the later 6 months of the period), and were free of other clinically symptomatic bone disease during the entire 52-week PAP; 2) hemoglobin level not decreased >1.5 g/dL from Baseline for PAP; 3) platelet count not decreased >25% from Baseline for PAP; 4) spleen volume (in multiples of normal [MN]) did not increase >25% from Baseline for PAP; 5) liver volume (in MN) did not increase >20% from Baseline for PAP. Baseline for PAP was defined as the last assessment prior to randomization.	The primary objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of once daily (QD) versus twice daily (BID) dosing of eliglustat tartrate (Genz-112638) in participants with Gaucher disease type 1 who had demonstrated clinical stability on BID dosing of eliglustat tartrate (Genz-112638). The secondary objective was to evaluate the pharmacokinetics (PK) of Genz-99067 when eliglustat tartrate (Genz-112638) was administered QD and BID in participants with Gaucher disease type 1 who had demonstrated clinical stability on BID dosing of eliglustat tartrate (Genz-112638).
39	2011/1	US	ISU Abxis Co., Ltd.	A Multi-national Randomized Double Blinded Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ISU302(Imiglucerase for Injection) or Cerezyme in Patient With Type I Gaucher Disease	ISU302 Cerezyme	第 II 相	-	change in splenic volume compared to baseline [Time Frame: one year] Primary endpoints to demonstrate non-inferiority of ISU302 against Cerezyme® for change in splenic volume compared to baseline.	The purpose of this study is to compare and evaluate the efficacy and safety of ISU302, an investigational product, and Cerezyme®, comparator, for Type 1 Gaucher Disease patients

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
40	2011/5/4	AU HR FR GR IN NL PT RO RU RS SE	Genzyme Europe	A Study of Eliglustat Tartrate (Genz-112638) in Patients with Gaucher Disease to Evaluate Once Daily Versus Twice Daily Dosing (EDGE)	Eliglustat Tartrate	第 III 相	234	The primary outcome of the study is to measure the number of randomized patients who remain stable after treatment with Genz-112638 for both dosing regimens (BID full dose, QD full dose) separately	Background: Gaucher disease is an autosomal recessive lysosomal glycolipid storage disease that results from a deficiency of acid beta-glucosidase. The major natural substrate for this enzyme is glucosylceramide (GL-1), an intermediate metabolite in the synthesis and catabolism of more complex glycosphingolipids. Gaucher disease is characterized by lysosomal accumulation of GL-1 due to impaired GL-1 hydrolysis secondary to the deficiency of the enzyme acid beta-glucosidase. In patients with Gaucher disease, different tissues show increases in GL-1 concentration, leading to the main manifestations of the disease: Anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, skeletal disease, and neurological disease. The hallmark of Gaucher disease is the presence of lipid-engorged cells derived from the monocyte/macrophage system (Gaucher cell), which show a characteristic histological appearance and are distributed in tissues where macrophages reside (i.e., liver, spleen, lung, and bone marrow). It is believed that the storage material within these Gaucher cells of visceral tissues originates from phagocytosis of the blood cells, while in neurons of the brain, the storage material is believed to originate from endogenous synthesis. The approach under development is the use of substrate reduction using Genz-112638, which acts by partially inhibiting the enzyme GL-1 synthase. The goal of this approach is to reduce the synthesis of the accumulated GL-1 (substrate reduction therapy) to a level where the residual enzyme activity of the mutant acid beta-glucosidase, the enzyme deficient in Gaucher disease, can degrade GL-1, thus preventing storage of GL-1. Study Design: This is a Phase 3, randomized, multi-center, multi-national, double-blind study to evaluate the efficacy, safety, and PK of QD versus BID Genz-112638 in male and female patients with Gaucher disease type 1 who have demonstrated clinical stability on BID dosing of Genz-112638.
41	2011/7	US	University of Minnesota	Intravenous N-acetylcysteine for the Treatment of Gaucher's Disease and Parkinson's Disease	N-acetylcysteine	第 I 相	9	Brain GSH [Time Frame: Baseline and up to 110 minutes post-NAC administration] change in brain GSH levels from baseline to post-NAC administration (90 - 110 minutes) in all subjects	The investigators are interested in determining if the investigators are able to detect changes in brain chemistry using Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) in individuals with Parkinson's disease (PD), those with Gaucher's disease (GD), and those without neurological disorders (healthy controls) when they are given the antioxidant N-acetylcysteine (NAC). This study will combine information from a medical history, a physical examination and disease rating scales with results obtained using MRS brain scans and pharmacokinetic studies from blood samples. This research will require 1 visit that will require about 4 to 5 hours of time. During this study, participants will provide their medical history, be examined and undergo a rating scale for about one hour; the brain scan and pharmacokinetic studies will require 1.5-2 hours of time; in total the study will take about 4-5 hours.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
42	2011/8	-	Pfizer	A Multicenter Extension Study of Taliglucerase Alfa in Adult Subjects With Gaucher Disease	Taliglucerase alfa	第 II 相	19	Spleen Volume [Time Frame: 60 months] Spleen volume measured by MRI	This is a multi-center trial to further extend the assessment of the safety and efficacy of taliglucerase alfa in adult subjects (≥18 years old) with Gaucher disease who have enrolled in Protocol PB-06-003. Subjects will continue to receive an intravenous (IV) infusion of taliglucerase alfa every two weeks. The duration of treatment will be a maximum of 21 months or until taliglucerase alfa is commercially available to the subject at the discretion of the Sponsor.
43	2011/9	-	ISU Abxis Co., Ltd.	A Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ISU302 (Imiglucerase for Injection) in Patients With Type 1 Gaucher Disease	ISU302	第 III 相	8	The Difference in Hemoglobin Concentration [g/dL] [Time Frame: from baseline to Week 24]	The objectives of this clinical study were to evaluate the efficacy and safety of every other week (EOW) dosing of ISU302 at a dose of 60 U/kg as an effective glucocerebrosidase enzyme replacement therapeutic product in patients with Type 1 Gaucher disease (GD). Primary efficacy endpoint was the difference in hemoglobin concentration between baseline and Week 24. Secondary efficacy endpoints included assessment of platelet counts, spleen and liver volume, and biomarker levels in plasma at Week 24 compared to baseline; skeletal change and bone mineral density (BMD); and single-dose pharmacokinetic (PK) analysis. Secondary safety endpoints included the assessment of adverse events (AEs), vital signs, physical examination, and electrocardiogram (ECG); clinical safety laboratory analyses included serum chemistry, urinalysis, hematology and coagulation, and the measurement of anti-ISU302 antibodies.
44	2011/9	IL PY SA	Pfizer	A Multicenter Extension Study of Taliglucerase Alfa in Pediatric Subjects With Gaucher Disease	Taliglucerase alfa	第 III 相	15	Hemoglobin [Time Frame: Baseline, months 9, 12 and 24] Median and interquartile range. Baseline is the value obtained from the parent study: PB-06-005 for 30 and 60 Units/kg arms and PB-06-002 from Switchover arm.	A protocol to extend the assessment of the safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric subjects (2 to <18 years old) with symptoms and clinical manifestations of Gaucher disease who completed treatment in Protocols PB-06-002 (switchover study from imiglucerase) or PB-06-005 (naïve treatment with taliglucerase alfa).

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
45	2012/1/27	CA CL IL MX RS ZA ES	Protalix	A Multicenter Extension Study of Taliglucerase alfa in Adult Subjects with Gaucher Disease Un estudio de Extensión Multicéntrica de Taliglucerasa alfa en sujetos adultos con la enfermedad de Gaucher	Taliglucerase alfa	第 III 相	25	1- The following efficacy variables will be assessed: - Spleen volume - Liver volume - Platelet count - Hemoglobin - Biomarkers (chitotriosidase or pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC/CCL18) - DEXA 2- The safety of taliglucerase alfa will be assessed by the following: - Clinical laboratory - Echocardiography - Adverse events - Anti-taliglucerase alfa antibodies Se evaluarán las siguientes variables de eficacia durante la extensión del tratamiento: - Volumen del bazo - Volumen del hígado - Conteo de plaquetas - Hemoglobina - Bio indicadores (cito triosidasa o quimioquina pulmonar y de activación regulada (PARC/CCL18)) - DEXA 2-La seguridad de la taliglucerasa alfa se evaluará por medio del laboratorio clínico, la eco cardiografía, los anticuerpos anti ? taliglucerasa alfa y los efectos colaterales adversos.	To further extend the assessment of the safety and efficacy of taliglucerase alfa in adult subjects ?18 years old) with symptoms and clinical manifestations of Gaucher disease who completed treatment in Protocol PB-06-001 and were enrolled in extension study PB-06-003. Ampliar la evaluación de la seguridad y la eficacia de la taliglucerasa alfa en sujetos adultos (? 18 años de edad) que posean síntomas y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher y que hayan completado el tratamiento del Protocolo PB?06?001 y que se hayan enrolado en el estudio de extensión PB?06?003.
46	2012/11/24	JP	鳥取大学	神経型ゴーシェ病に対するアンブロキソールを用いたシャペロン療法の有効性と安全性に関する試験	アンブロキソール	第Ⅱ・Ⅲ相	5	一次アウトカム：安全性 身体所見、有害事象、血液尿検査 二次アウトカム：有効性 リンパ球酵素活性 神経症状及び神経生理学的所見 ＡＤＬ評価	シャペロン療法はライソゾーム病の神経症状を緩和する事が期待される治療法の一つである。Gaucher 病（GD）は、β グルコセレブロシダーゼ（GBA）の欠損により生じるライソゾーム病で、本疾患において市販の去痰剤であるアンブロキソールが変異 GBA に対してシャペロン活性を有するという報告がなされた。そこで我々は神経型 GD 患者に対するアンブロキソールを用いたシャペロン療法を酵素補充療法と併用し、神経症状に対する効果と安全性を検討する事とした。

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
47	2012/3	JP	Shire	A Multicenter, Open-Label Study of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease	velaglucerase alfa	第 III 相	6	Number of Severe Adverse Events (SAE) [Time Frame: Baseline to week 51] Number of Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) [Time Frame: Baseline to week 51] Development of Anti-velaglucerase Alfa Antibody [Time Frame: Baseline to week51] Number of Infusion- Related Adverse Events [Time Frame: Baseline to week 51] Number of Patients With Concomitant Medication [Time Frame: Baseline to week 51]	Gaucher disease is an inherited deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase (GCB) that leads to progressive accumulation of glucocerebroside within macrophages and subsequent tissue and organ damage; typically of the liver, spleen, bone marrow, and brain. The disease has been classified into 3 clinical subtypes based on the presence or absence of neurological symptoms and severity of neurological disease. Type 1 Gaucher disease affects an estimated 30,000 persons worldwide and is the most common. Type 1 Gaucher disease does not involve the central nervous system. Patients with type 2 Gaucher disease present with acute neurological deterioration, which leads to early death. Those with type 3 disease typically display a more sub-acute neurological course, with later onset and slower progression. The primary objective of this study is to evaluate the safety of every other week dosing of velaglucerase alfa in Japanese patients with Gaucher disease. Velaglucerase alfa has been developed and approved as an enzyme replacement therapy for Type 1 Gaucher disease.
48	2012/5/20	IN TN	Shire Human Genetic Therapies Inc	A clinical trial to study the effects of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy for the treatment of Type 3 Gaucher Disease	Velaglucerase Alfa	第 I・II 相	6	Change from Baseline to 12 months in hemoglobin concentration.	This Multi-center, Open-label, Efficacy and Safety Study of Velaglucerase alfa Enzyme Replacement Therapy in Children and Adolescents with Type 3 Gaucher Disease The objective of this study is to explore the efficacy and safety of Velaglucerase Alfa enzyme replacement therapy in children and adolescents with type 3 Gaucher disease The primary outcome measures will be Change from Baseline to 12 months in hemoglobin concentration Globally, this study is proposed to be conducted in 02 countries including Tunisia and India. We propose to conduct the referenced in a maximum of 06 subjects from the 02 study centers in India. As the enrollment in this study is competitive between sites located in India and Tunisia, a maximum of 03 patients could be enrolled in India. The tentative date of enrollment of first patient in India is May 20, 2012.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
49	2012/9	EG TN	Shire	A Multi-center, Open-label, Efficacy and Safety Study of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Children and Adolescents With Type 3 Gaucher Disease	velaglucerase alfa	第Ⅰ･Ⅱ相	7	Change From Baseline to 12 Months (Week 53) in Hemoglobin Concentration [Time Frame: Baseline, Week 53 or end of study] Hemoglobin concentration was measured as part of the hematology panel or measured separately when the hematology panel was not scheduled. Samples were measured by a central laboratory. Baseline is the modified baseline hemoglobin concentration, the average of the values from screening, baseline, and Week 1/Day 1. A positive change from baseline indicates that hemoglobin concentration increased.	Gaucher disease is a rare lysosomal storage disorder caused by the deficiency of the enzyme glucocerebrosidase (GCB). Gaucher disease has been classified into 3 clinical subtypes based on the presence or absence of neurological symptoms and the severity of these neurological symptoms. Patients with type 2 Gaucher disease present with acute neurological deterioration, and those with type 3 disease typically display a more sub acute neurological course. Type 1 Gaucher disease, the most common form accounting for more than 90% of all Gaucher disease cases, does not involve the central nervous system. The purpose of this clinical research study is to investigate the safety and effectiveness of velaglucerase alfa in patients with type 3 Gaucher disease.

50	2013/3	JP	Shire	A Multicenter, Open-label Extension Study of Velaglucerase Alfa Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Gaucher Disease	velaglucerase alfa	第 III 相	5	Number of Participants With Drug-related Adverse Events (AEs), Infusion-related AEs, and Serious AEs (SAEs) [Time Frame: From the day of first infusion (Week 53) up to 30 days after last infusion (approximately 107 weeks)] An AE was any noxious, pathologic, or unintended change in anatomical, physiologic, or metabolic function as indicated by physical signs, symptoms, or laboratory changes occurring in any phase of a clinical study, whether or not considered related to investigational product. A SAE was an AE resulting in any of the following outcomes or deemed significant for any other reason: death; initial or prolonged in-patient hospitalization; life threatening experience (immediate risk of dying); persistent or significant disability/incapacity; congenital anomaly. An infusion-related AE was defined as an AE that started either during or within 12 hours after the start of the infusion and that was judged as possibly or probably related to investigational product. Number of Participants Using Concomitant Medication [Time Frame: From the day of first infusion (Week 53) up to 30 days after last infusion (approximately 107 weeks)] Number of Participants With Abnormal and Clinically Significant Laboratory Test Results [Time Frame: From Week 65 until the end of study (Week 155)] Laboratory test results were considered abnormal and clinically significant at the discretion of the investigator.	Gaucher disease is an inherited deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase (GCB) that leads to progressive accumulation of glucocerebroside within macrophages and subsequent tissue and organ damage; typically of the liver, spleen, bone marrow, and brain. Type 1 Gaucher disease affects an estimated 30,000 persons worldwide and is the most common. Type 1 Gaucher disease does not involve the central nervous system. Patients with Type 2 Gaucher disease present with acute neurological deterioration, which leads to early death. Those with Type 3 disease typically display a more sub-acute neurological course, with later onset and slower progression. The primary objective of this study is to evaluate the long-term safety of every other week (EOW) dosing of velaglucerase alfa in Japanese patients with Gaucher disease who completed study HGT-GCB-087 and elected to continue treatment with velaglucerase alfa. Velaglucerase alfa has been developed and approved as an enzyme replacement therapy for Type 1 Gaucher disease.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
								Number of Participants With Positive Anti-Velaglucerase Alfa Antibodies [Time Frame: From Week 65 until the end of study (Week 155)] Serum samples were collected for all participants for determination of anti-velaglucerase alfa antibodies every 12 weeks.	
51	2013/3	IL	Protalix	An Exploratory, Open-label Study to Evaluate the Safety of PRX-112 and Pharmacokinetics of Oral prGCD (Plant Recombinant Human Glucocerebrosidase) in Gaucher Patients	PRX-112	第 I 相	16	Adverse Events [Time Frame: 3 days after the last dose] Spontaneous reports of adverse events, or events identified during physical examination or clinical laboratory testing	Absorption of therapeutic proteins taken orally has remained the major hurdle for treatment in humans. The proteins are generally degraded by enzymes in the stomach and intestine and the intestine lining that prevents absorption into the circulation. Administration of PRX-112, a plant recombinant human glucocerebrosidase (prGCD) using plant cells as carrier vehicle, may help overcome many of these hurdles. The plant cell wall protects the protein from degradation in its transport through the upper GI and allows release in the lower intestine. Studies in animals have shown that prGCD delivered in this way can be found in the blood stream in an active form.
52	2013/4	US	New York Medical College	A Single-Arm Study to Assess the Safety of Transplantation With Human Placental-Derived Stem-Cells Combined With Unrelated and Related Cord Blood in Subjects With Certain Malignant Hematologic Diseases and Non-Malignant Disorders	Human Placental Derived Stem Cell	第 I 相	43	Safety [Time Frame: 100 days] to evaluate the safety of human placental-derived stem cells (HPDSC) administered in conjunction with umbilical cord blood (UCB) stem cells in patients with malignant and non-malignant diseases.	The purpose of this clinical trial is to investigate the safety of human placental-derived stem cells (HPDSC) given in conjunction with umbilical cord blood (UCB) stem cells in patients with various malignant or nonmalignant disorders who require a stem cell transplant. Patients will get either full dose (high-intensity) or lower dose (low intensity) chemo- and immunotherapy followed by a stem cell transplantation with UCB and HPDSC.
53	2014/4	IL	Protalix	A Phase 2a, Open-Label, Sequential Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and the Pharmacokinetics of Oral PRX-112 (Plant Recombinant Human Glucocerebrosidase) in Enzyme Replacement Therapy-Naïve Subjects With Gaucher Disease	PRX-112	第 II 相	10	Area under the curve [Time Frame: 24 hours] Blood samples for GCD level every 2 hours for 24 hours	This is an open-label, dose escalation study to evaluate the safety of oral PRX-112 and pharmacokinetics of GCD in subjects with Gaucher disease naive to enzyme replacement therapy. The dose levels of PRX-112 are 50 units, 100 units, 200 units and 400 units GCD. Subjects will receive once daily oral administrations of PRX-112 for 5 consecutive days at each dose level with a 2-day washout period between doses.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
54	2015/10/28	CA RU	Genzyme, a Sanofi Company	Open Label Interventional Multicenter Phase 3b Study to Evaluate Skeletal Response to Eliglustat in Adult Patients Who Successfully Completed the Phase 2 or Phase 3 Studies	eliglustat GZ385660	第 III 相	32	Change from baseline in bone marrow infiltration via a bone MRI [Time Frame: Baseline to Week 104] Change from baseline in bone mineral density (BMD) by DXA of both hips and lumbar spine [Time Frame: Baseline to Week 104] Change from baseline in skeletal imaging Gaucher disease bone disease manifestations (lytic lesions, osteonecrosis, fractures, and infarcts) by assessment on bone MRI and bone X-ray [Time Frame: Baseline to Week 104] Change from baseline in clinical Gaucher disease manifestations (mobility, bone pain, bone crisis) by clinical assessments [Time Frame: Baseline to Week 104] Change from baseline in bone biomarkers [Time Frame: Baseline to Week 104]	Study duration will be of minimum 2 years and up to 4 years. If after 4 years since the beginning of the study eliglustat is not approved and available to patients in participating country, patients in this country may continue to receive study treatment until eliglustat is available to patients through the compassionate use (expanded access) program or is approved and available through reimbursement, whichever comes first.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
55	2015/3/30	KR	Asan Medical Center	The trial to evaluate the safety and efficacy of high dose ambroxol in combination with enzyme replacement therapy in Gaucher disease patients	Ambroxol	第Ⅰ・Ⅱ相	10	Adverse events (AEs) (Renal dysfunction, hepatic disease, digestive disorder, allergy and anaphylactoid reaction, Stevens-Johnson syndrome, Lyell syndrome, purulent rhinitis, etc.) Laboratory tests (hematology, blood chemistry, blood coagulation, and urinalysis) Vital signs (blood pressure, pulse, body temperature) and body measurements (body mass index) Electrocardiogram (ECG) and chest X-ray	Gaucher's disease is typical lysosomal storage disease, which is characterized by deficiency of β glucocerebrosidase (GBA), a hydrolytic enzyme of lysosomes, which is caused that accumulation of glucocerebroside that kind of sphingolipid in the multiple organs like liver, spleen, central nervous system, skeleton and lung. That disease is typical disease with proven efficacy of enzyme replacement therapy (ERT), ERT is known to be very helpful in improving hepatosplenomegaly and hematologic findings in Gaucher's disease. About 1,400 in the libraries of approved from FDA screened that can improve the residual enzyme activity of GBA utilized the thermal denaturation assay. Among them, only ambroxol(ABX) is described to increase enzyme efficacy significantly. The objective of this study is to evaluate the safety and impact of oral administration of high-dose ambroxol in combination with enzyme replacement therapy on enzyme activities and neurological symptoms in Gaucher disease patients thereby providing grounds for the future use of adjunctive treatment for Gaucher disease patients who are on enzyme replacement therapy. Additionally, it is to evaluate the pharmacokinetics of oral administration of high-dose ambroxol in combination with enzyme replacement therapy in Gaucher disease patients. The sample size is up to 10 subjects of this study. Gaucher disease patients who have been treated with standard-of-care therapy for the disease, i.e., enzyme replacement therapy (imiglucerase, Abcertin Inj. etc.), will continue to be treated with the same dose of the enzyme replacement therapy for 192 weeks (48 months). The patients divided into 2 group: patients who have been treated with ambroxol or not, and applies to the each method about the usage and dosage

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
56	2015/4	US	Genzyme, a Sanofi Company	A Single-blind, Randomized, Unbalanced Crossover Design With 5 Vehicles, 5 Periods, and 5 Sequences, Repeated-doses (With no Ingestion) Study to Assess the Palatability of Eliglustat Prototype Liquid Formulations in Healthy Subjects	eliglustat	第 I 相	8	Measurement of palatability by 100 mm visual analogue scale (VAS) for overall acceptability [Time Frame: Each day for 3 days immediately post expectorating the sample] Measurement of palatability by 100 mm visual analogue scale (VAS) for overall acceptability [Time Frame: Each day for 3 days 5 minutes post expectorating the sample] Measurement of palatability by 100 mm visual analogue scale (VAS) for overall acceptability [Time Frame: Each day for 3 days 15 minutes post expectorating the sample] Measurement of palatability by 100 mm visual analogue scale (VAS) for overall acceptability [Time Frame: Each day for 3 days 30 minutes post expectorating the sample]	Primary Objective: The purpose of this study is to assess the palatability of eliglustat prototype liquid formulations in healthy subjects.
57	2015/6	US	Baylor Research Institute	The Effect of Velaglucerase Alfa (Vpriv) on Skeletal Development in Pediatric Gaucher Disease	Velaglucerase alfa	第 IV 相	-	Change in Z-scores from baseline in Skeletal Bone Mineral Density by Duel-energy X-ray absorptiometry (DXA) in children with Gaucher Disease type 1 and 3 receiving velaglucerase alfa. [Time Frame: Baseline pre-intervention and yearly thereafter for 3 years]	The purpose of this trial is to study the effect of Velaglucerase Alfa on skeletal bone development of children with Type 1 or Type 3 Gaucher Disease. In addition, the natural history and neurological status of children with Type 3 Gaucher Disease will be studied.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
58	2015/9	US	University of Minnesota	Role of Oxidative Stress and Inflammation in Type 1 Gaucher Disease (GD1): Potential Use of Antioxidant/Anti-inflammatory Medications	N-acetylcysteine	第 II 相	50	Change in subjects with Gaucher disease type 1, in concentration of glutathione in brain (μmol/g) [Time Frame: At 90 days and at 180 days] The investigators will measure the concentration of glutathione (GSH) in the brains of subjects with Gaucher disease type 1 at 90 days after enrollment, which is the baseline measure. It will again be measured at 180 days after enrollment. These measures will be obtained using NMR spectroscopy (often referred to by the acronym "MRS"). The MRS study will take place over approximately 1.0 hour and will generate measurements of GSH levels from 2-3 brain regions. Scanning may be done in multiple sessions if needed, but will not exceed 1.5 total scanning hours.	he purpose of this study is to measure levels of blood and brain chemicals related to oxidative stress and inflammation in healthy volunteers and individuals with Type 1 Gaucher disease (GD1) to see if these levels are altered by GD1.
59	2015/9	US	Genzyme, a Sanofi Company	An Open-label Pharmacokinetic and Tolerability Study of Eliglustat Tartrate Given as a Single Dose in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment, and in Matched Subjects With Normal Hepatic Function	eliglustat	第 I 相	24	Assessment of PK parameter: Maximum plasma concentration observed (Cmax) [Time Frame: 3 days] Assessment of PK parameter: Area under the plasma concentration (AUC) [Time Frame: 3 days]	Primary Objective: To study the effect of mild and moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics (PK) of eliglustat. Secondary Objective: To assess the tolerability of eliglustat tartrate given as a single dose in subjects with mild and moderate hepatic impairment in comparison with matched subjects with normal hepatic function.
60	2015/9	US	Sanofi	An Open-label Two-stage Pharmacokinetic and Tolerability Study of Eliglustat Tartrate Given as a Single Dose in Subjects With Mild, Moderate and Severe Renal Impairment, and in Matched Subjects With Normal Renal Function	eliglustat	第 I 相	32	Assessment of PK parameter: Maximum plasma concentration observed (Cmax) [Time Frame: 3 days] -Assessment of PK parameter: Area under the plasma concentration (AUC) [Time Frame: 3 days]	Primary Objective: To study the effect of mild, moderate, and severe renal impairment on the pharmacokinetics (PK) of eliglustat. Secondary Objective: To assess the tolerability of eliglustat tartrate given as a single dose in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment in comparison with matched subjects with normal renal function.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
61	2016/10/20	DE JP UK US	Genzyme Corporation	A 208-week three-part, open-label, multicenter, multinational study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of GZ/SAR402671 in combination with Cerezyme in adult patients with Gaucher disease type 3	SAR402671, GZ402671 or GZ/SAR402671	第 II 相	15	1) Number of patients with adverse events 2) Assessment of pharmacodynamic (PD) parameter: Lysoglucosylceramide (lyso-GL1) and glucosylceramide (GL-1) in cerebrospinal fluid (CSF) 3) Assessment of pharmacodynamic (PD) parameter: Lysoglucosylceramide (lyso-GL1) and glucosylceramide (GL-1) in plasma	Part 1: -Evaluate central nervous system (CNS) biomarkers in adult Gaucher disease (GD) type 3 that distinguish GD3 from adult Gaucher disease type 1 (GD1) patients. -Screen adult GD3 patients who qualify for treatment with GZ/SAR402671 in Parts 2 and 3. Part 2 and 3: -Evaluate short-term (Part 2) and long-term (Part 3) safety and tolerability of GZ/SAR402671 in combination with Cerezyme in adult GD3 patients. -Evaluate the change in cerebrospinal fluid (CSF) CNS biomarkers (glucosylceramide [GL-1] and lyso-glucosylceramide [lyso-GL1]) from adult GD3 patients receiving GZ/SAR402671 in combination with Cerezyme (Part 2 only).
62	2016/6/29	IL ES UK US	Shire	An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 4 Study of the Effect of Treatment With Velaglucerase Alfa on Bone-related Pathology in Treatment-naïve Patients With Type 1 Gaucher Disease	Velaglucerase alfa Dietary Supplement: Vitamin D	第 IV 相	19	Change From Baseline in Lumbar Spine (LS) Bone Mineral Density (BMD) Z-Score to Week 103/End of Study [Time Frame: Baseline, Week 103 (End of Study)] Bone mineral density of the lumbar spine will be measured by dual energy x-ray absorptiometry (DXA), and the results will be converted to Z-scores appropriate for age, sex, and race. The Z-score indicates the number of standard deviations away from a reference population in the same age range, race and with the same sex. A Z-score of 0 is equal to the mean. Negative numbers indicate values lower than the mean and positive numbers indicate values higher than the mean.	The primary purpose of this study is to evaluate the effect of VPRIV therapy (60 units per kilogram [U/kg] every other week [EOW]) in treatment-naive participants with type 1 Gaucher disease on change from baseline in lumbar spine (LS) bone mineral density (BMD) Z-score as measured by DXA after 24 months of treatment.

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
63	2017/1/4	DE JP UK US	Genzyme, a Sanofi Company	A 52-week Two-part, Open-label, Multicenter, Multinational Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of GZ/SAR402671 in Combination With Cerezyme in Adult Patients With Gaucher Disease Type 3	GZ402671	第 II 相	10	Number of patients with adverse events [Time Frame: From screening through week 156] Assessment of pharmacodynamic (PD) parameter: Lyso-glucosylceramide (lyso-GL1) [Time Frame: From screening through week 52] Assessment of pharmacodynamic (PD) parameter: Lyso-glucosylceramide (lyso-GL1) [Time Frame: From screening through week 156] Assessment of pharmacodynamic (PD) parameter:Glucosylceramide (GL-1) in cerebrospinal fluid (CSF) [Time Frame: From screening through week 52] Assessment of pharmacodynamic (PD) parameter:Glucosylceramide (GL-1) in plasma [Time Frame: From screening through week 156]	Primary Objective: Part 1: Evaluate central nervous system (CNS) biomarkers in adult Gaucher disease (GD) type 3 (GD3) patients that distinguish GD3 from Gaucher disease type 1 (GD1). Screen adult GD3 patients who qualify for treatment with GZ/SAR402671 in Part 2. Part 2: Evaluate the safety and tolerability of GZ/SAR402671 in adult GD3 patients. Evaluate the change in cerebrospinal fluid (CSF) central nervous system (CNS) biomarkers from adult GD3 patients receiving GZ/SAR402671. Secondary Objectives: Evaluate the pharmacokinetics of GZ/SAR402671 in adult GD3 patients. Explore the efficacy of GZ/SAR402671 in infiltrative lung disease (IDL) in adult GD3 patients. Explore the efficacy of GZ/SAR402671 in systemic disease in adult GD3 patients. Explore the efficacy of GZ/SAR402671 in neurological function and on exploratory CSF biomarkers in adult GD3 patients.

64	2018/3/23	IN	Orphazyme AS	A research study to understand benefits and safety of Arimolomol a new drug for patients with Gaucher Disease	Arimoclomol	第 II 相	40	The primary objective of the study is to evaluate the response in GD biomarkers versus placebo after 6 months of treatment.	1. Ahmed et. al. Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis Abstract: Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is the commonest severe myopathy in patients more than 50 years of age. Previous therapeutic trials have targeted the inflammatory features of sIBM but all have failed. Because protein dyshomeostasis may also play a role in sIBM, we tested the effects of targeting this feature of the disease. Using rat myoblast cultures, we found that up-regulation of the heat shock response with arimoclomol reduced key pathological markers of sIBM in vitro. Furthermore, in mutant valosin-containing protein (VCP) mice, which develop an inclusion body myopathy, treatment with arimoclomol ameliorated disease pathology and improved muscle function. We therefore evaluated arimoclomol in an investigator-led, randomized, doubleblind, placebo-controlled, proof-of-concept trial in sIBM patients and showed that arimoclomol was safe and well tolerated. Although arimoclomol improved some IBM-like pathology in the mutant VCP mouse, we did not see statistically significant evidence of efficacy in the proof-of-concept patient trial. 2. Cudkowicz et. al. Arimoclomol At Dosages Up To 300 Mg/Day Is Well Tolerated And Safe In Amyotrophic Lateral Sclerosis Abstract: Arimoclomol is an investigational drug for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that amplifies heat shock protein gene expression during cell stress. The objectives of the present study were to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of arimoclomol in ALS. Eighty-four participants with ALS received arimoclomol at one of three oral doses (25, 50, or 100 mg three times daily) or placebo. The primary outcome measure was safety and tolerability. A subset of 44 participants provided serum and cerebrospinal fluid (CSF) samples for pharmacokinetic analysis. Participants who completed 12 weeks of treatment could enroll in a 6-month open-label study. Arimoclomol at doses up to 300 mg/day was well tolerated and safe. Arimoclomol resulted in dose-linear pharmacologic exposures and the halflife did not change with continued treatment. Arimoclomol CSF levels increased with dose. Arimoclomol was shown to be safe, and it crosses the blood–brain barrier. Serum pharmacokinetic profiles support dosing of three times per day. An efficacy study in ALS is planned. 3. Kirkegaard, Thomas, James Gray, David A Priestman et al. 2016: “Heat Shock Protein–Based Therapy as a potential Candidate for Treating the Sphingolipidoses Abstract: Lysosomal storage diseases (LSDs) often manifest with severe systemic and central nervous system (CNS) symptoms. The existing treatment options are limited and have no or only modest efficacy against neurological manifestations of disease. We demonstrate that recombinant human heat shock protein 70 (HSP70) improves the binding of several sphingolipid-degrading enzymes to their essential cofactor bis(monoacyl)glycerophosphate in vitro. HSP70 treatment reversed

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
									lysosomal pathology in primary fibroblasts from 14 patients with eight different LSDs. HSP70 penetrated effectively into murine tissues including the CNS and inhibited glycosphingolipid accumulation in murine models of Fabry disease (Gla(-/-)), Sandhoff disease (Hexb(-/-)), and Niemann-Pick disease type C (Npc1(-/-)) and attenuated a wide spectrum of disease-associated neurological symptoms in Hexb(-/-) and Npc1(-/-) mice. Oral administration of arimoclomol, a small-molecule coinducer of HSPs that is currently in clinical trials for Niemann-Pick disease type C (NPC), recapitulated the effects of recombinant human HSP70, suggesting that heat shock protein-based therapies merit clinical evaluation for treating LSDs.
65	2018/4/11	CA FR IT RU ES SE TR	Sanofi	Open Label, Two Cohort (With and Without Imiglucerase), Multicenter Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Eliglustat in Pediatric Patients With Gaucher Disease Type 1 and Type 3	Eliglustat GZ385660 Imiglucerase GZ437843	第 III 相	60	Assessment of pharmacokinetic (PK) parameter of eliglustat: Cmax [Time Frame: Weeks 2, 13, 26 and 52] Maximum concentration (Cmax) of eliglustat in plasma	Primary Objective: Evaluate the safety and pharmacokinetics of eliglustat in pediatric patients (≥2 to <18 years old). Secondary Objective: Evaluate the efficacy of eliglustat and quality of life in pediatric patients (≥2 to <18 years old).
66	2018/4/3	EG	Mansoura University Children Hospital	Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Therapy in Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Egyptian Children With Gaucher Disease	Ledipasvir/Sofosbuvir	第 IV 相	10	Proportion of patients with Sustained Virologic Response [Time Frame: 18 months] Proportion of patients achieving negative HCV PCR 12 weeks after therapy	This prospective open label study is designed to screen all available Gaucher disease patients [either on enzyme replacement therapy (ERT) or not] for hepatitis C virus (HCV) infection. Furthermore to evaluate the safety and effectiveness of combined Sofosbuvir/Ledipasvir regimen given for 12 weeks in chronically infected patients aged 6-18 years.
67	2018/6/6	IN	Orphazyme	Multicentre Double-blinded, Randomized Placebo-controlled Study of Arimoclomol in Patients Diagnosed With Gaucher Disease Type 1 or 3	Arimoclomol Placebo oral capsule	第 II 相	39	Primary Endpoint [Time Frame: 6 months] The percentage change in serum chitotriosidase levels from baseline to 6 months	Multicenter, doubleblinded, randomized placebo-controlled study of arimoclomol in patients with Gaucher Disease Type 1 or 3

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
68	2018/9/4	IL	Shaare Zedek Medical Center	Rapid Intravenous Infusion of Velaglucerase Alfa (VPRIV) in Treatment-naive Patients With Type 1 Gaucher Disease: An Investigator-initiated Study	VPRIV	第 IV 相	15	Percent change from baseline in spleen volume measured by MRI [Time Frame: 12 months.] Percent change from baseline	During the past two years, the investigator has performed succsefully an IIR wherein patients with GD, previously treated with velaglucerase alfa ERT were gradually switched to a 10 minutes (rapid) administration of the same ERT. The success was expressed as safety (no clinically meaningful AEs, no antibodies detected, home therapy), efficacy ("lack of deterioration") and patients' satisfaction. The latter was based not just on specific questionnaires and analog scales, but particularly by the patients' sharing the experience with other patients and consequently repeated requests by many to switch to a rapid administration of their ERT. Therefore, the investigator is hereby proposing to investigate the safety and efficacy of a 10 minutes administration of velaglucerase alfa in a cohort of treatment-naive patients. The current VPRIV label is restricted to a dosage of 60 units/kg body weight every other week (60 units/kg EOW) - this dose will be used throughout the study period. The enzyme will be provided by Shire, which will also provide a research grant for the conduction of the trial.
69	2019/11/20	IN IL TR	Ari Zimran/Pfizer	A Multicenter, Safety and Efficacy Study of Taliglucerase Alfa in Subjects With Type 3 Gaucher Disease	Elelyso	第 IV 相	15	Percent change from baseline in spleen volume measured by MRI [Time Frame: from baseline to month 12] Percent change from baseline	This is a multicenter study to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa (60 units/kg) in previously untreated subjects of any age with Type 3 GD. Subjects will receive an infusion of taliglucerase alfa every 2 weeks for 12 months. Subjects who tolerate the infusions well, and who are treated in centers where home therapy is the SOC will be allowed to switch from site to home treatment at the discretion of the PI but after no less than 3 uneventful infusions at the site.
70	2019/5/3	JP	鳥取大学/シャイアー社	神経型ゴーシェ病患者を対象としたアンブロキソール塩酸塩（JT408T）を用いたシャペロン療法の有効性及び安全性を評価する第Ⅱ/Ⅲ相オープン試験（Japan- Lysosomal Optimization Study: J-LO study	JT408T	第 II・III 相	3	髄液中グルコシルスフィンゴシン濃度	本治験は神経型ゴーシェ病患者を対象とした治験薬（JT408T）を用いたシャペロン療法の安全性及び有効性を評価する多施設、非対照、オープンラベル、第Ⅱ/Ⅲ相試験である。

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
71	2019/7/31	FR	Pfizer	A MULTICENTER, OPEN LABEL, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND SAFETY STUDY OF ELELYSO(TM) (TALIGLUCERASE ALFA) IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH TYPE 1 GAUCHER DISEASE	Elelyso 60	第 IV 相	-	Pharmacokinetics - AUCinf [Time Frame: Up to 6 Months] AUCinf of taliglucerase alfa assessed within 6 months from the subject's first dose of taliglucerase alfa. Pharmacokinetics - AUClast [Time Frame: Up to 6 Months] AUClast of taliglucerase alfa assessed within 6 months after the subject's first dose of taliglucerase alfa. Pharmockinetics - Cmax [Time Frame: Up to 6 Months] Cmax of taliglucerase alfa assessed within 6 months after the subject's first dose of taliglucerase alfa. Pharmacokinetics - t½ [Time Frame: Up to 6 Months] t½ of taliglucerase alfa assessed within 6 months after the subject's first dose of taliglucerase alfa. Pharmacokinetics - CL [Time Frame: Up to 6 Months] CL of taliglucerase alfa assessed within 6 months after the subject's first dose of taliglucerase alfa. Pharmacokinetics - Vss [Time Frame: Up to 6 Months] Vss of taliglucerase alfa assessed within 6 months after the subject's first dose of taliglucerase alfa.	In August of 2014, the FDA approved ELELYSO for long-term enzyme replacement therapy (ERT) for pediatric subjects with a confirmed diagnosis of Type 1 Gaucher disease. The recommended dosage for treatment-naïve adult and pediatric subjects 4 years of age and older is 60 units per kg of body weight administered every other week as a 60 to 120 minute intravenous infusion. As a postmarketing commitment, the Sponsor agreed to evaluate the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and safety of Elelyso (taliglucerase alfa) in pediatric subjects with Type 1 Gaucher Disease. in at least 5 subjects with body weight less than 15 kg; at least 5 subjects with body weight 15 to less than 20 kg; and at least 5 subjects with body weight of 20-25 kg with Type 1 Gaucher disease dosed at 60 units/kg every other week. When applicable, PD measurements for children enrolled in the PK study may be obtained through the taliglucerase alfa registry (PMR 1895-5) and will include organ volumes (spleen and liver), hematological values (hemoglobin and platelets) as well as growth (height and weight) data. Safety data, including any serious hypersensitivity reactions, such as anaphylaxis, as well as changes in antibody status (ie, detection and titers of binding and neutralizing antibodies, and detection of IgE antibodies), will also be collected through the taliglucerase alfa registry.
72	2019/9/26	JP	鳥取大学	神経型ゴーシェ病患者を対象としたアンブロキソール塩酸塩を用いたシャペロン療法の有効性及び安全性を評価する 2 コホート、非無作為化、多施設共同研究	アンブロキソール塩酸塩	第 III 相	-	髄液中グルコシルスフィンゴシン濃度	1）神経型ゴーシェ病において ABX を用いたシャペロン療法の単独投与の有効性、安全性及び忍容性を検討する。 2）神経型ゴーシェ病において ABX を用いたシャペロン療法と酵素補充療法の併用療法の有効性、安全性及び忍容性を検討する。

No.	試験開始日	実施国	実施責任組織/スポンサー	試験名	薬品名	Phase	（目標）症例数	主要評価項目	試験概要、主要目的等
73	2020/2/1	JP	サノフィ株式会社	小児ゴーシェ病 1 型及び 3 型患者を対象にエリグルスタットの薬物動態、安全性及び有効性を評価する非盲検、2 コホート（イミグルセラーゼ併用及び非併用）、多施設共同試験	エリグルスタット	第 III 相	60	小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象にエリグルスタットの安全性及び薬物動態（PK）を評価する。	主要目的： 小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象にエリグルスタットの安全性及び薬物動態（PK）を評価する。 副次目的： 小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を対象にエリグルスタットの有効性及び生活の質を評価する。
74	2020/3/2	AU	ISU Abxis Co., LTD	A phase I biosimilar study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of Abcertin, and EU-sourced Cerezyme® in healthy volunteers following a single infusion via the veins.	Abcertin Cerezyme	第 I 相	-	To compare the pharmacokinetics of Abcertin to reference product EU-sourced Cerezyme®, after single intravenous administration of 60 IU/kg. Assessed by pre dose, during dose and post dose blood sample collection and analysis. pharmacokinetic parameters being assessed in this outcome: Area under the concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity (AUC(0-inf))	This is a phase 1, single-center, randomized, double-blind, two-way crossover study comparing Abcertin and EU-sourced Cerezyme® in healthy volunteers between the ages of 18 and 45 years (inclusive). The purpose of this trial is to evaluate, characterize, and compare the pharmacokinetics, and short term safety and tolerability of single-dose intravenously administered Abcertin with EU sourced Cerezyme® in healthy volunteers.

出所）※下記の出所元の番号は、上記表は通し番号行に記載の情報の出所元である。また、Eu Clinical Trials Register サイト（https://www.clinicaltrialsregister.eu/）からの引用については、各々の該当ページからテキストファイルをダウンロードして、引用元のデータとした。

1. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001234 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
2. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001410 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
3. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00001416 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
4. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00365131 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
5. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004488 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
6. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004293 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
7. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00004294 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364858 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
9. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00041535 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
10. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00176904 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001651-37 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
12. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00258778 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
13. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358150 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
14. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00391625 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
15. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00319046 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
16. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002840-21 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
17. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003359-35 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
18. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433147 (2020 年 3 月 11 日閲覧)

19. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430625 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
20. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006304-11 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
21. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00376168 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
22. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00712348 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
23. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=558 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
24. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635427 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
25. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007164-20 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
26. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000498-42 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
27. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705939 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
28. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00446550 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
29. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891202 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
30. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00813865 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
31. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005223-28 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
32. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007158-36/GB (2020 年 3 月 11 日閲覧)
33. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005516-61 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
34. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00875160 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
35. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01881633 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
36. https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/jr?trial_id=jRCTs061180090# (2020 年 3 月 11 日閲覧)
37. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=875 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
38. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074944 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
39. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01161914 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
40. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2099 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
41. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01427517 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
42. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01422187 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
43. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02770625 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
44. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01411228 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
45. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003685-32 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
46. https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000011032&type=summary&language=J (2020 年 3 月 11 日閲覧)
47. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614574 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
48. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4542 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
49. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685216 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
50. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842841 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
51. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01747980 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
52. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01586455 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
53. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107846 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
54. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02536755 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
55. http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=12387 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
56. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422654 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
57. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528617 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
58. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02583672 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
59. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02536911 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
60. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02536937 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
61. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002550-39 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
62. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574286 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
63. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02843035 (2020 年 3 月 11 日閲覧)

64. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21527 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
65. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485677 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
66. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03721627 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
67. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746587 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
68. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03702361 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
69. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04002830 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
70. https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/default.aspx?JMACCTID=JMA-IIA00421 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
71. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03021941 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
72. https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/jr?trial_id=jRCTs061190017# (2020 年 3 月 11 日閲覧)
73. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=29541 (2020 年 3 月 11 日閲覧)
74. https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12619001399189 (2020 年 3 月 11 日閲覧)

(7) 遺伝子治療

現在、ゴーシェ病に関して、遺伝子治療は実用化されていない。

Freeline Therapeutics 社、Avrobio 社、University College London と Apollo Therapeutics 社が研究を行っている（出所：https://gaucherdiseasenews.com/gene-therapy/　2020 年 3 月 14 日閲覧）。

(8) 疾患 iPS 細胞作製

表 6-22　ゴーシェ病の疾患 iPS 細胞に関する文献

研究機関	根拠文献	著者
Harvard University	IUsing iPs cells to create disease models https://hsci.harvard.edu/using-ips-cells-create-disease-models (2020 年 3 月 11 日閲覧)	HARVARD STEM CELL SCIENCE

(9) 患者団体・患者支援団体

ゴーシェ病に関する主たる患者団体・患者支援団体と規模、活動内容・支援内容等について、表 6-23 に示す。

表 6-23　ゴーシェ病に関する主たる患者団体・患者支援団体

患者団体・支援団体	規模	活動内容・支援内容等	リンク先（出所）
日本ゴーシェ病の会	50 人	● 患者および家族を中心にした相互交流を通じ、役立つ情報の交換・交流 ● 医療機関や研究者などとの交流を通じ、知識の収集 ● 定期的な患者交流会開催による知識と経験の共有 ● 機関紙やインターネットによる情報発信 ● 国内外の関係団体との情報交換	https://www.gaucherjapan.com/
Gaucher Community Alliance	メンバーシップ制度なし	● 教育：ウェビナーの開催 ● コミュニティ：ゴーシェ病の患者同士のネットワーク構築 ● 情報：Underwriters Brokerage Service（UBS）との連携による生命保険への加入情報等の提供 ● 物資：赤ちゃん用毛布	http://www.gaucher community.org/
National Gaucher Foundation	不明	● 財政的支援：CARE/CARE+プログラムの提供（保険料、自己負担費用の支援） ● 教育プログラム：医師向け CME 認定カリキュラムの提供 ● 情報提供：財政的支援に関する情報、ゴーシェ病の出生前スクリーニングと遺伝カウンセリングに関連するリソースの提供 ● 医療専門家との連携：医療専門家や支援専門家のサーチ支援	https://www.gaucherdisease.org/

患者団体・支援団体	規模	活動内容・支援内容等	リンク先（出所）
Gauchers Association	不明	● ゴーシェ病に関する情報提供(家族や医師に最新の研究開発情報を提供) ● 酵素補充療法を含む治療の利用可能性の促進 ● サポートを目的とした家族とのコミュニケーション ● ゴーシェ病の医学研究の推進：研究助成 ● 患者や家族向けサポート：福利厚生申請書（個人独立支払（PIP）、障害者生活手当（DLA））、予定への出席、在宅適応への補助、在宅ケアチームとの連携、学校・大学との連携	https://www.gaucher.org.uk/

(10) レジストリ

ゴーシェ病のレジストリとしては、1991 年に Sanofi Genzyme が構築し 60 か国以上の患者のデータを保有する International Collaborative Gaucher Group（ICGG）Gaucher Registry が最大とされている。運営する Data Registry Services, LLC は、Gaucher 病患者が Data Registry Services を介して参加する場合も、自分の医療プロバイダーを介して参加する場合も、機密サービスに登録することの利点について教育を受けることを奨励している（出所：Data Registry Services, LLC https://www.dataregistryservices.com/ 2020 年 3 月 7 日閲覧）。

このレジストリには、ゴーシェ病の自然史、診断、治療、管理、骨疾患、小児の症状、および遺伝子型等が登録されている。新しい患者がサインアップすると、Data Registry Services から医療提供者に連絡が入り、患者の病歴全体の収集と関連するすべての医療データを入力して、レジストリが常に新しい情報で更新される仕組みとなっている。2008 年には、登録されている全 4,936 人のデータに関するレポートが発表されている（Neal J. Weinreb, A Report from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. Blood (2008) 112 (11): 35492）。

(11) 国の研究開発支援制度

本疾患特有の国の研究開発支援制度はない。

7. 国内インタビュー調査

7.1 インタビュー調査先

国内インタビュー調査は、AMED と協議の上、ウルトラオーファンドラッグの開発に関する有識者である研究者、製薬企業担当者、患者支援団体関係者の 10 名に実施した。それぞれの種別の内訳は表 7-1 の通りである。なおインタビューはいずれも直接訪問の上、実施した。

表 7-1　国内インタビュー調査有識者種別

インタビュー調査有識者種別	人数
研究者	6
製薬企業担当者	3
患者支援団体関係者	1

7.2 インタビュー項目

国内インタビュー調査では、ウルトラオーファンドラッグの開発促進に関する課題を幅広く抽出するため、調査項目やフェーズを絞りこむことなく、意見を聴取した。インタビュー項目は以下の通りである。

- 基礎研究、臨床研究・治験・製造販売後調査等フェーズごとに、ウルトラオーファンドラッグの開発促進に向けた国内外からみた「あるべき姿」「課題」「参考事例」等をご教示ください（ウルトラオーファンの定義は、国内患者数が 1,000 名程度以下を言います）。

  ①　研究実施体制のあり方・参考事例
  - ✓　共同研究体制（国内・国際協調）のあり方・参考事例
  - ✓　研究を促進する支援内容のあり方・参考事例
  - ✓　企業とのマッチング支援のあり方・参考事例　　等

  ②　研究資金の拠出のあり方・参考事例

  ③　レギュレーションのあり方・参考事例
  - ✓　ウルトラオーファン向けレギュレーションの有無
  - ✓　データの相互互換性を考慮した場合の個人情報保護法の視点からみて配慮すべき事項（HIPPA／GDPR 等）　　等

  ④　研究デザインのあり方・参考事例

  ⑤　その他
  - ✓　研究を支援する ICT 技術の動向（SNS、PHR、センシング技術など ICT 技術の利用動向）
  - ✓　本業務の検討で参考となる海外の研究者

7.3 調査結果

(1) 研究実施体制

1) ポイント

- 日本においてウルトラオーファンドラッグの研究開発を促進するためには、欧米のような研究プラットフォームの構築が必要である。
- 研究プラットフォームは、疾病領域で分かれずに、一つのプラットフォームに統合するのが望ましいという企業側の意見がある一方で、研究者側は必ずしも統合の必要性はないという意見に分かれた。
- 製薬企業は、研究プラットフォームにおいて、知財等に関する標準的な契約文面の整備を望んでいる。
- 希少疾患に関する情報提供機関として、米国には患者支援団体である NORD、欧州には、仏国 INSERM（フランス国立保健医療科学研究所）が統括している Orphanet がある。
- ウルトラオーファンドラッグにおいても、売上規模が研究開発実施の判断となっている。特に、開発前に市場規模がある程度明確になること及び臨床試験コストを抑制できることが重要である。
- 同一疾患に対し、複数品目の開発が並行する際において、KOL が科学的根拠に基づき優先付けをすることがある。
- 研究を維持するための研究者への支援として、カルテ情報の整理、入力を行うスタッフが必要であるが、常勤として雇用する費用はないため、期間限定または非常勤としてのスタッフ派遣が求められている。

2) 聴取した意見

- 欧州には RD-CONNECT、米国には NIF-NCATS RDCRN 等の研究プラットフォームが存在し、研究資金拠出機能のほか、レジストリデータベース、バイオバンク、臨床バイオインフォマティクス等の統合を行っており、また企業とのコネクション形成を容易にする仕組みを有し、ウルトラオーファンドラッグの開発に役立っている。
- RD-CONNECT や NIH-NCATS のように、疾病毎の研究者間のネットワークを構築・公開し、製薬企業からのコネクションを容易にする仕組みづくりが重要である。
- 国内では、必ずしも一つに研究プラットフォーム集約する必要はない。難病であれば AMED の難治性疾患実用化研究事業が運営する難病プラットフォーム（RADDAR-J）が RD-CONNECT 等の同様な役割を担うべきである。疾病ごとに特徴があるので、がん領域とは分けても良いだろう。（研究者意見）
- 研究プラットフォームは、がん領域、難病領域というように疾病領域で分かれずに一つのほうが望ましい。（製薬企業 A）
- 研究プラットフォームが、がん領域、難病領域というように疾病領域で分かれていた

としても、製薬企業側も担当者は疾病領域で分かれているので、大きな問題はないのではないか。但し、個々の疾病領域の研究開発担当者ではなく、事業開発担当者のように疾病領域横断的にみている部署にとっては、研究プラットフォームは一つのほうが良いという意見になるかもしれない。（製薬企業 B）

- ウルトラオーファンドラッグではないが、がん領域では、研究プラットフォームとして、MASTER KEY Project がある。また、海外とのがん新薬をめざしたコンソーシアム Asia/1（Asian Oncology Early Phase 1 Consortium ）を 2017 年 1 月に設立し活動を進めている。
- ウルトラオーファンの医薬品開発領域は、臨床試験と違い、データの収集が将来役に立つか不明であるため、製薬企業として医薬品開発に向けて研究機関への積極的な投資判断が難しい。また、データを集める負担が大きいことから、医師や CRC の協力のモチベーション維持も難しい。質の高いデータ入力を維持するのが難しく、継続的に研究者の方々に参加協力を得るのが難しいという課題がある。中央のプラットフォームで研究者の入力を支援するスタッフを配置し適宜派遣する仕組みが良いのではないか。
- 共同研究実施に向けて契約締結の際、知的財産権等法的権利に関する検討が不十分となるリスクがある。製薬企業と研究機関が個別に、かつ都度契約内容を調整するよりも、法的な問題をクリアした標準的な契約文面等を準備し、効率的に、かつ迅速に契約締結できる仕組みが必要である。
- ウルトラオーファンドラッグの患者数は非常に少ないため、多くの場合市場規模は小さいものの、高薬価で継続的な使用が見込まれるなど一定の売上規模が期待できる場合であれば、製薬企業は研究開発を行う。但し、事前に市場規模が明確になること、臨床試験コストの抑制できることが必要である。
- 同一疾患で複数品目の開発が並行することは、ケースによるが問題はない。ウルトラオーファンドラッグで KOL がいる領域であれば、KOL が科学的な合理性に基づき開発の優先順位付けをするケースがある。このような場合、製薬企業は、その科学的評価に基づき、その後の開発を判断する。

(2) 研究資金

1) ポイント

- 国外での主な研究開発資金源は、欧州では EU、米国では NIH-NCATS 等の公的資金である。
- 患者や患者団体等からの寄付金、ファンド等は、レジストリデータベースの維持に活用することが有用と考えられる。
- 製薬企業は、臨床試験コスト抑制のため、患者・患者会の協力による e ダイアリや ePRO 等の活用に期待している。

2) 聴取した意見

- 国外での主な研究開発資金源は、欧州では EU、米国では NIH-NCATS 等の公的資金

である。また、患者団体等からのファンドもある。

- 非臨床試験後、ヒトを対象にした臨床試験でのファンドが重要である。
- 患者団体からの寄付や患者等のクラウドファンディング等で研究開発の資金を調達することも考えられる。しかし、臨床開発等の資金としては額が少ないため、レジストリデータベースの維持費等に活用するのが良いのではないか。但し、レジストリは直接的に治療や医薬品開発に貢献するものではないので、レジストリの意義を患者に理解されなければならない。
- 患者団体からのファンディングでは,delete C というプロジェクトがある。患者や企業等からお金を集めて、研究者に資金を提供する取り組みをしている。

(3) レギュレーション

1) ポイント

- ウルトラオーファンドラッグに特化したレギュレーションは国外にも存在しない可能性が高い。
- ウルトラオーファンドラッグについては、指定基準の「開発の可能性」を緩和することが求められている。
- 米国の Vaucher 制度[2]は、日本の製薬企業からも評価されており、ウルトラオーファンドラッグ開発のインセンティブとなり得る。

2) 聴取した意見

- ウルトラオーファンドラッグ特有のレギュレーションはなく、オーファンドラッグ全体に対するものである。ウルトラオーファンドラッグ特有の枠組みを作ることで、かえって研究が進展しなくなるリスクがある。但し、何らかの支援策は必要だろう。
- 指定制度における「開発の可能性」の条件緩和を検討してよいのではないか。PMDA との相談機会を増やすことのほか、当該研究分野における有識者が開発可能性に関する予見を企業に提供することが重要と考える。
- 希少疾病用医薬品の指定要件として「開発の可能性」があるために、実施の指定時期が開発後期になっている。オーファンドラッグにおいて、指定を受けた品目の 55%が、指定後 1 年以内に承認申請がなされている。ウルトラオーファンについては、指定基準の「開発の可能性」条件を緩和して、早期に指定されると良いのではないか。
- 米国 Vaucher 制度は製薬企業としてありがたい。但し、他社にその権利を売買するというのは日本では文化的な観点から異論がでる可能性があるため、自社内で利用することになるのではないか。

[2] 対象品目とは異なる品目で優先審査を受けられる制度。権利は他社に売買が可能。

(4) 研究デザイン

1) ポイント

- ウルトラオーファンドラッグの開発に特化した新たな研究デザインの必要性はなく、これまでの研究デザインを柔軟に利用する考え方が必要である。
- 海外研究機関と研究データを交換する際の、各国の個人情報保護法への対応ガイドラインの作成や相談窓口が望まれている。

2) 聴取した意見

- 研究デザインについては、RCT、シングルアーム等が挙げられるが FDA は柔軟な対応をしている。
- ウルトラオーファンドラッグであっても基本は RCT の実施を前提とし、実施が難しい場合にその他のデザインを検討するというのが筋である。
- 特に新たな研究デザイン等は現時点では思いつかない。リアルワールドデータ（RWD）を活用する方法もあるが医薬品等の特性により柔軟な考え方が必要。
- 今後、海外研究機関との研究データの交換が進むと思われる。各国の個人情報保護法に関する注意事項に関して、各研究者は知見を持っていないので、ガイドラインや相談窓口等を整備すると良いのではないか。

(5) その他

- 中国の製薬企業がオーファンドラッグの開発に力を入れようとしている。今後、制度設計を行い、日本の制度を参考にするようである。
- ウルトラオーファンドラッグを専門とする研究者は極めて少なく、意見を聴取すべき海外有識者の情報は国内インタビュー調査からは得られなかった。

8. 国外インタビュー調査

国外インタビュー調査として、米国および欧州の企業、公的機関、患者支援団体等の 5 団体の専門家計 11 名にインタビュー調査を実施した。

8.1 インタビュー調査先

8.1.1 米国

米国は、国内インタビュー調査の結果から、米国におけるウルトラオーファンドラッグの開発を取り巻くステークホルダの状況、疾患及び患者レジストリの構築状況、患者支援団体の活動状況を把握する必要があると評価し、以下の 3 団体の計 9 名の専門家に現地インタビュー調査を行った。

表 8-1　米国インタビュー調査先

組織名	概要	インタビュイーの所属・肩書
Terrapinn Inc.	World Orphan Drug Congress 等の開催企業	• General Manager • Business Development Manager
PCORI（Patient-Centered Outcomes Research Institute）	疾患及び患者レジストリの構築支援、管理等を実施する公的機関	• Chief Engagement and Dissemination Officer • Engagement Officer • Program Officer,
NORD (National Organization for Rare Disorders)	1983 年の Orphan Drug Act を機に設立された患者支援団体。希少疾病に係る各患者団体を多面的にサポートしている。	• Senior Program Manager • Education Programs • Vice President • Senior Research Program Manager

8.1.2 欧州

欧州は、米国調査結果から、米国と同様な取り組みを行う以下の 2 団体の計 2 名にメールを用いたインタビュー調査を行い、米国との比較を行った。

表 8-2　欧州インタビュー調査先

組織名	概要	インタビュイーの所属・肩書
Orphanet	仏国 INSERM が実施する希少疾患に関する情報提供団体	• Partnerships, business development and strategic
EUPAT	EU における生物医学研究開発および臨床試験への患者の関与に関する教育と情報の普及に取り組む患者アカデミー	• Communications lead

8.2 インタビューの目的と項目

(1) World Orphan Drug Congress 開催企業（Terrapin）

1) 目的

- World Orphan Drug Congress の主催者として、当該分野における規制当局・その他政府関係者・製薬会社・ベンチャー企業・アカデミア・患者団体等に幅広いネットワークを有していることから、それらの連携状況や国・地域毎の状況等を確認し、全体像の把握に資する情報を入手する。

2) インタビュー項目

- 米国に限らず、当該分野における主要なステークホルダとその関係
- World Orphan Drug Congress への各団体の参加状況（ロビー活動、ネットワーキング等の場となっているか）
- World Orphan Drug Congress への参加団体における変化の傾向等（例：患者団体の参加が増えた、アカデミアの参加が減少傾向　等）

(2) 研究機関、患者支援団体

1) 目的

- 患者支援団体として活動を実施するに至った経緯、資金、規制当局等のコネクション形成、国内外の学会・研究機関・団体・企業との連携状況を確認し、日本国内の患者団体支援策検討のための情報を入手する。

2) インタビュー項目

- 設立の経緯、設立者、出資元や法人の性格等
- 主要なステークホルダとその関係
- 医薬品の研究開発への関わり
  - ✓ 研究開発支援プログラムの実施状況（支援内容、予算規模、研究テーマの選定方法、研究支援先の審査方法等）
  - ✓ 医薬品の研究開発の促進に寄与した例
  - ✓ 同一の超希少疾患に対する複数の医薬品研究開発に関する企業・研究者間のコンフリクトの調整
- レギュラトリーサイエンスとの関わり
  - ✓ 患者数の非常に少ない疾病に対する医薬品の開発をより早く安全に行うには、レギュラトリーサイエンスの立場からどのようなことに注意を払うべきか。

- ✓ 患者数の非常に少ない疾病に対する複数の医薬品開発を同時に進めるにはレギュラトリーサイエンスの立場からどのようなことに注意を払うべきか。

- 患者・患者団体との関わり
  - ✓ 患者・患者団体からの資金提供に関わる経緯・方法
  - ✓ 患者・患者団体への教育、指導等情報提供の実態・方法
  - ✓ 患者数が少ない中でどのようにすれば、治験参加者を集めることができるか
  - ✓ 患者数が少ない疾病の場合に複数の企業からの治験がバッティングした場合の調整方法
- その他
  - ✓ 三疾病詳細調査の対象疾病の研究者、臨床医の紹介可否
  - ✓ 差別への対策
  - ✓ 今後の計画

8.3 調査結果

8.3.1 米国

(1) Terrapinn Inc.

1) ポイント

- World Orphan Drug Congress の主なターゲットは企業であることから、参加者（約 1,500 人）の 60%（約 900 人）は製薬企業、バイオテック企業（スタートアップ含む）である。企業の国籍別内訳は、60%が米国、30%が EU、10%がアジア・ラテンアメリカ・中東・オーストラリア等である。患者団体は 200 団体ぐらいが参加している。また、FDA や NCATS/NIH 等の規制当局や各国の政府関係者も参加している。さらに、ソリューションプロバイダー（CRO や AI 解析事業者等）も参加している。ここ数年間は、参加者のセクターの割合は似たような傾向が続いている。
- 開発企業、規制当局、患者団体が一堂に会する場であるので、様々な情報交換や合意形成、ネットワーク作り、ロビー活動の場として使われている。

2) 聴取した意見

- ➢ 米国、EU においては、規制当局・患者団体・企業とのステークホルダの関係に大きな差は認められない。NORD と連携している基金（財団等）としては、ワシントン DC を本拠地とする EveryLife Foundation for Rare Diseases （https://everylifefoundation.org/）という団体が大きい。
- ➢ EU では、患者団体として一番力が強いのは EURORDIS（https://www.eurordis.org/）である。日本では、ASrid が挙げられる。
- ➢ 患者・患者団体の参加者は、①自分たちの治療につながる薬等の開発の進捗状況（レ

ベル）等に関する情報、②政府に対して政策変更を求めることに資する情報、③大小の患者団体があることから、他の患者団体の情報、また、それらに係るネットワークの構築を求めている。World Orphan Drug Congress の場を活用して、様々なステークホルダ同士のロビー活動やネットワーキングが行われている。このような患者・患者団体のニーズは、日本における患者・患者団体への支援において、参考となると考えられる。

(2) PCORI

1) ポイント

- PCORI は、患者へのアウトカムの向上、効果的な臨床を図るため、研究を実施している。よって、支援対象となる研究トピックスの選定から関与し、PCORI 認可法の一部で開催が義務付けられている年 2 回の諮問委員会（さまざまな利害関係者グループ（患者・患者団体、研究者、企業）を代表する 10～15 人の個人で構成されている）において、メンバーの関心のある研究分野に関連するさまざまなトピックについて話し合っている。
- PCORI の運営資金は全て公金で、財務省から来ている。したがって、個人や企業などからの寄付はない。PCORI の規定では、公金以外の収入を禁止している。ただし、市場であまり大きなシェアを持たない製薬企業が、研究目的のための医薬品を無料、または割引金額で提供してくれることはある。
- FDA とは定期的に連携関係を有してきた。実際に FDA とスタッフの交流を行ったこともあり、FDA のスタッフが常に PCORI にいるという時期もあった。
- 患者団体 NORD とも密接な連携がある。

2) 聴取した意見

- PCORI の研究プロジェクトの設定については、幅広く設定するカンファレンスアワード、最終ステップである研究のプライオリティについて意思決定する諮問委員会等の複数の段階を経て実施される。その際、様々なステークホルダからなる諮問委員会の意見やアドバイス、FDA や NIH の動向のそれぞれを注視することが必要となる。
- PCORI は、Post-development の段階から関わっており、医薬品開発には関与していない。研究開発の領域には関与していないため、並行開発等の企業間の対立を調整することには、関心はない。しかし、その一方でヘルスケアホライズンスキャンと呼ばれるプログラムに資金を提供しており、外部の請負業者が FDA での Phase2, 3 段階の医薬品を対象に開発状況をモニタリングしている。
- PCORI はニュートラルな立場であり、Post-development の段階から関与するため、開発段階でのコンフリクトの調整等に関わることはない。
- 差別に関しては、GINA 法と HIPPA 法（Health Insurance Portability and Protection Act）で保護されているが、十分ではないと思われる。保険会社が過去の患者情報を互いに共有したり、機密関係を共有したりするためのセーフハーバー条項も存在するが、カ

バーできる法律はなく、宗教的な問題もあることから、十分ではないと思われる。

(3) NORD

1) ポイント

- 1983 年の Orphan Drug Act を機に設立された団体で、希少疾病に係る各患者団体を多面的にサポートしている。コネチカット、ワシントン DC、ボストンに 3 つのオフィスがあり、それぞれ違った役割がある。ワシントン DC のオフィスは教育や政策に係る部門である。すべての目的は、病気の患者をサポートし、家族が介護者をサポートすることをサポートすることであり、同時に、できる限り新しい治療法のイノベーション創出を促進することである。その際、誰に対しても非常に中立であり続けることとしている。
- FDA とは共同プロジェクトとして希少疾病の自然史データについて研究を実施している。希少疾病では、自然史研究が重要な意味を持つ。本プロジェクトは患者団体との連携で実施するもので、NORD が窓口となっている。
- NORD は中立的な立場であるため、特定の製薬企業と連携及び調整することはない。研究開発や治験情報は、依頼があったもの全てを平等に関連する患者会へ繋いでいる。開発企業の選択等は患者本人や患者団体に委ねられている。
- 今後、NORD では、レジストリプログラムを強化する予定である。患者は自分のレジストリとデータを所有しており、データサイロの防止のためにも、アドボカシー組織がデータの使用方法を決定することが非常に重要である。データは単一の場所に保存されていないため、アドボカシー組織とデータを共有するための独自のルールと制限を満たした学術機関に接続される。レジストリの所有者は、データを共有するすべての個人を決定することができ、研究の優先順位と、その患者がデータを入力するプロジェクトを選択できる仕組みとなっている。

2) 聴取した内容

- NORD は中立的な立場であるので、特に製薬企業間の開発に関わる調整は実施しない。各疾病団体に繋ぐ場合も、全ての企業・研究者からの依頼を平等に連絡している。
- どれを選択するかは、患者本人や患者団体が決めるものである。
- レギュラトリーサイエンスに対する注意等については特段の回答はなかった。
- 治験に関する問い合わせや連絡は、関連する患者団体に全てを平等に繋いでおり、NORD が患者を組織的に集めるということはしていない。

8.3.2 欧州

8.3.3 Orphanet

1) ポイント

- 本団体は、1997 年に INSERM（フランス国立衛生医学研究所）によってフランスで設立された。このイニシアチブは、欧州委員会からの助成金に支えられ、2000 年から欧州全体の取り組みとなっている。ネットワークは徐々に成長しており、現在、Orphanet は、ヨーロッパのみならず世界 38 か国が加盟する組織となっている。
- Orphanet ネットワークに加盟する各国の代表チームは、国の管轄当局（保健省、研究省）によって指定され、自国の専門家サービスに関するデータを収集することでデータベースに貢献している。このデータベースには、専門知識センター（クリニック）、治験情報、患者組織、研究プロジェクト、レジストリ等が含まれている。

2) 聴取した意見

- Orphanet にて、患者・患者団体、医療関係者等に教育や指導等に関わる情報を提供している。OrphaNews という希少疾病コミュニティのニュースレターを発行し、科学関係のニュースや政治関係のニュースを掲載している。
- 患者団体への資金提供は実施していない。
- 治験情報の提供は各ネットワークに提供するが、Orphanet 自らが治験対象者を募集したり、複数企業間の開発・治験を調整することは実施しない。

8.3.4 European Patients' Academy (EUPATI)

1) ポイント

- EUPATI は、生物医学研究開発および臨床試験への患者の関与に関する教育と情報の普及に取り組む患者アカデミーで、ほぼ 8 年間操業している。EUPATI の教育の仕事は、ヨーロッパに焦点を当てており、治療の分野上にあるシステムと構造を網羅している。
- 2019 年に EUPATI の支援を受けて設立された日本にも姉妹組織（JAPATI）が存在する。

2) 聴取した意見

- EUPATI のプログラムは、個々の病気の分野には対応していない。希少疾病については、EURORDIS が大きな組織なので、希少疾病関連の連携やトレーニングポートフォリオ（この一部には EUPATI が参加している）については充実している。

9. ウルトラオーファンドラッグの開発における課題と今後の展望

ウルトラオーファンドラッグの開発に関して、一般的な医薬品に用いられる試験デザインと異なるウルトラオーファンドラッグ特有の試験デザインが用いられていることはなかった。その背景には、ウルトラオーファンドラッグであっても、有効性および安全性の評価には RCT を実施することが原則であり、国内のみならず国際共同治験の実施も検討し、それが困難な場合に代替手段を検討するべきであるという考え方がある。実際、2014 年以前の承認品目では実施されていなかった RCT が近年、日本を含む国際共同治験で実施されている傾向にある。また、ガイドラインに関しても、ウルトラオーファンドラッグ特有のガイドラインは存在せず、一般的なオーファンドラッグのガイドラインに従い、柔軟に対応されている。ウルトラオーファンドラッグ特有のガイドラインを策定要否について統一的な意見はないが、策定される場合においては、それぞれのウルトラオーファンの疾患背景は異なるため、一律に条件や方法を指定するのではなく、疾患背景に応じて柔軟に対応することが示されることが求められている。

また製薬企業がウルトラオーファンドラッグを開発する理由は、企業戦略により様々であるが、ウルトラオーファンドラッグであっても継続的な使用等により一定の市場規模が存在すること、開発資金の上振れリスクが小さく開発費用を抑えることができることの 2 点が重要であると考えられる。また、開発する対象疾患は、既存治療のない疾病のみならず、既存薬を上回る有効性が期待できる場合には、複数品目の開発が進められることがある。

今後、ウルトラオーファンドラッグの開発を促進するためには、製薬企業と研究者、そして患者団体が協同し、研究開発を進めていく必要がある。そのための課題と今後の展望を以下に記す。

(1) 研究プラットフォームの構築

- 研究者、製薬企業ともに、ウルトラオーファンに関する研究プラットフォームの構築を望んでいる。
- 研究プラットフォームの構築に際しては、研究者側からは全ての疾病領域を統合する必要はないという意見が聞かれたが、製薬企業からは疾病領域を統合するような統合的なプラットフォームの構築が望ましいとの意見があった。
- 当該プラットフォームでは、研究資金拠出のほか、レジストリデータベース、バイオバンク、臨床バイオインフォマティクス等の統合を行っていること。また企業とのコネクション形成を容易にする仕組みを構築する必要性があることが挙げられた。
- また、製薬企業からは、法的問題をクリアした標準的な契約文面の整備を望んでいることが判明した。企業からは、ワンストップでアカデミアとコネクションを形成する仕組みづくりが求められている。これは厚生労働省が進めているクリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）構想で掲げられた中央支援部門と同様なニーズであり、今後は CIN 構想と協調して検討を進めるべきである。併せて、データシェアリングに関する環境を整備し、研究者間及び企業間のデータシェアを併せて進めるべきである。

(2) 患者団体機能と研究者・企業との協力体制の強化

- 米国等からの事例から、今後国内でも研究資金の一部は、患者や患者団体等からの資金提供も期待できる。また、製薬企業からは、臨床試験コスト抑制のため、患者・患者会の協力による e ダイアリや ePRO 等の活用等期待があることが分かった。
- 海外と異なり、寄付の文化が根付いていない国内の現状では、患者団体側に資金提供のような機能をただちに持たせるのは難しいと思われるが、今後、患者団体の一部の機能強化を図り、研究促進に向けた研究者や企業との協力体制を強化していく必要があると考えられる。
- 特に、これまで研究者側が担っていた研究成果の広報や患者・患者団体等への教育機能等は、米国や欧州等の事例を見ると、患者団体等が担っているケースが見受けられる。研究者の負担削減という視点のほか、患者や患者家族の立場に立った広報・教育という視点から患者団体自らが実施するという価値は高いと思われ、患者団体における広報及び教育機能強化が必要と考えられる。AMED から患者団体への直接的な資金供与のほか、製薬企業を経由した間接的な資金供与等で患者団体における広報・教育機能を育成していくことが考えられる。

(3) 国内及び国際的な協力関係の構築

- 米国では、World Orphan Drug Congress 等が開催され、当該分野における規制当局・その他政府関係者・製薬会社・ベンチャー企業・アカデミア・患者団体等が一同に介し、幅広いネットワーク構築をしやすい状況となっている。
- ウルトラオーファンドラッグ開発に際しては、国際協調が極めて重要なことから、AMED にもおいても上記な Congress に参加し海外に向けた積極的な情報発信を図ることが求められる。同様に、国内においても、規制当局、研究者、製薬企業及び患者団体等が一同に介しネットワークを構築する仕組みを今後構築する必要がある。
- 海外においては、本調査では米国、欧州を対象としたが、国内インタビュー調査において研究者より中国にてオーファンドラッグ開発の動きがあるとの情報を得た。中国における動向も今後注目する必要がある。

(4) アカデミアと製薬企業の協力体制の強化

- 原因疾患遺伝子の発見等、疾患原因解明後の製品開発期間の短縮を図るためのひとつの方策として、アカデミアと製薬企業のマッチングを推進する必要があると考えられる。
- 厚生労働省は、現在、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）構想の推進のなかで、特に、小児、希少・難病疾患等の医薬品開発を加速するため、疾患レジストリの構築と企業のマッチング事業を推進している。ウルトラオーファン研究者に対しても、企業へのデータ提供を含む患者同意の取得をはじめ、疾患レジストリの整備を進め、CIN 中央支援部門へのカタログ登録等の手続きを進めるよう周知していく必要がある。
- また、ウルトラオーファンドラッグにおいては国内では十分な治験参加者を集める

ことが困難であり、国際共同治験による有効性および安全性の評価が必要な場合がある。そのため、国際共同治験を実施するためのアカデミア・企業体制の構築も支援することが求められる。

(5) 開発成果の共有

- 2020 年 1 月の日本製薬工業協会　中山会長の発表[3]によると、製薬協は今後、複数企業が共有するデータベースやアセット、知的財産権等の保有・管理を行う法人の設立を検討している。
- 開発成果等は、企業の利害が絡み共有が難しいと思われてきたが、企業自らが情報の共有に向けた検討を始めたと解釈できる。特に、ウルトラオーファンの場合、企業側は極力効率的にかつリスクを抑制して開発に望みたいと考えると推察される。そのためには、医薬品開発の成功事例や失敗事例を共有し、効率的な開発体制・開発方法等を検討できるよう支援が必要である。
- 成果報告会等を定期的な開催や、ベストプラクティス等の公開等の手段が考えられる。

[3] 製薬協会長記者会見資料　http://www.jpma.or.jp/event_media/release/pdf/20200127.pdf（閲覧日 2020.3.6）

10. 今後 AMED が実施すべきアクションと必要な調査

調査により明らかになった課題と今後の展望を踏まえ、次年度 AMED が実施すべきアクションと必要な調査を以下に示す。

(1) 研究プラットフォーム構築に向けた検討

- 貴機構事業統括室で並行して検討している「データシェアリング」プラットフォームとの情報共有を行い、今後の研究プラットフォームの在り方を検討
- 欧州 RD-CONNECT 等海外プラットフォームの詳細調査（運営及び人員体制、ICT 計画等）の実施
- 今後、希少疾患の開発進展が予想される中国における状況の把握

(2) 患者団体機能の強化に向けた実施計画の策定

- 患者団体の実態とニーズの把握
- 研究情報の収集・整理と広報機能の在り方の検討、CIN 中央支援部門との連携検討
- 患者団体への支援計画の策定

(3) ウルトラオーファン研究者向けのレジストリ開発と企業マッチング支援

- ウルトラオーファン研究者に向けたレジストリ構築の支援
- CIN 中央支援部門が作成した「レジストリ作成と運用の手引き[4]」の広報
- CIN 中央支援部門との協力による企業マッチングの推進

(4) 国際的な協力関係の構築

- World Orphan Drug Congress 等への参画
- 海外研究プラットフォームとのコネクション強化と国内アカデミアとの調整支援

(5) 開発成果の共有

- ベストプラクティス等の公開
- 成果報告会等の開催

[4] CIN 中央支援部門　資料室より　https://cinc.ncgm.go.jp/?p=67　（閲覧日 2020.3.6）

謝辞

本調査を実施するにあたり、多くの方にご協力をいただきました。インタビュー調査にご協力いただきました国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所の秋丸 裕司様をはじめとする研究者、製薬企業、患者支援団体の皆様、その他関係者の皆様、ここに心より感謝の意を表します。

ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査

報告書

令和 2（2020）年 3 月発行
発行　　株式会社三菱総合研究所
ヘルスケア・ウェルネス事業本部
〒100-8141　東京都千代田区永田町 2-10-3
TEL　03（6858）1480　　FAX　03（5157）2143

不許複製