希少難治性疾患における国内外の規制対応、開発企業及び周辺環境の現状及び動向調査
報告書

MRI 三菱総合研究所

令和４年３月

目次

1. 調査概要 1

1.1 調査背景 1
1.2 調査目的 1
1.3 調査対象 1
1.4 調査方法 1

2. 調査結果 4

2.1 マクロ調査 4
2.1.1 制度・施策 4
（1） 希少疾患の定義 4
（2） 希少疾病用医薬品等に関する通達・ガイドライン 5
（3） オーファンドラッグ指定制度（希少疾病用医薬品等指定制度） 10
（4） 薬事審査上の特別措置（優先審査等） 13
（5） RWD（Real World Data）を用いた臨床評価に関するガイドライン 17
（6） DCT（Decentralized Clinical Trials、分散型臨床試験）の活用 28
（7） 医療保険制度（かかりつけ医制度・専門医受診） 31
（8） 薬価制度・保険償還制度 32
（9） 患者アクセス制度 37
2.1.2 開発促進のための周辺組織 45
（1） 背景・目的・方法 45
（2） 結果 45
2.2 ミクロ調査 53
（1） 個別品目・疾病調査 53
（2） 販売額調査 177
2.3 インタビュー調査 189
2.4 中国調査 203

3. 動向分析・課題整理 211

3.1 動向分析 211
（1） 希少難治性疾患領域の医薬品等の開発に参入した企業が増加している背景 211
（2） 開発モダリティによる企業の開発判断 212
（3） 企業が開発・製造・販売する上での日本市場の特徴 213
（4） 欧米と日本の治験環境の比較 213
（5） 欧米と日本の患者会活動の比較 214
3.2 課題整理 215

3.2.1 規制科学 215
（1） 希少疾病用医薬品等指定制度 215
（2） 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業 216
（3） 申請データ・臨床評価等 216
（4） カルタヘナ法 217
（5） まとめ 217
3.2.2 科学技術 218
（1） レジストリ・バイオバンク 218
（2） アカデミア・ベンチャーシーズの実用化 218
（3） 新規モダリティ研究 219
（4） 研究拠点 219
（5） 製造拠点 219
（6） まとめ 220
3.2.3 周辺環境 221
（1） 薬価制度 221
（2） 治験環境 221
（3） 患者会・患者支援団体 222
（4） まとめ 223

4. 方策案検討 224

4.1 データ・試料・ナレッジのシェアリング推進 226
4.2 IT システムを活用した治験実施体制・ネットワークの構築 230
4.3 患者会サポート機関による患者会活動の促進支援 233

5. まとめ 236

図 目次

図 1-1 課題・解決策案 2
図 1-2 調査フロー 2
図 1-3 調査ポイントと調査方法・項目との対応 3
図 2-1 医薬品を対象とした日本における薬事上の特別措置のタイムラインでの比較 14
図 2-2 DCT の形態 28
図 2-3 フランスの未承認・適応外の医薬品の使用に関する制度の新旧対応 43
図 2-4 希少難治性疾患に対する医薬品等の開発を取り巻く周辺組織 45
図 2-5 Critical Path Institute DMD コンソーシアム例 47
図 2-6 メーゼントの販売額推移 179
図 2-7 ブリニューラの販売額推移 180
図 2-8 テクフィデラの販売額推移 181
図 2-9 ゾルゲンスマの販売額推移 182
図 2-10 キムリアの販売額推移 183
図 2-11 ソリリスの販売額推移 184
図 2-12 ナグラザイムの販売額推移 185
図 2-13 エラプレースの販売額推移 186
図 2-14 マイオザイムの販売額推移 187
図 2-15 トラクリアの販売額推移 188
図 3-1 希少疾病開発に参入した企業増加の背景 211
図 3-2 開発国選定のポイントと、日本の状況に対する企業の判断 213
図 3-3 企業が開発・製造・販売する上での日本市場の特徴 213
図 3-4 欧米と日本の治験環境の比較 214
図 3-5 日本と比較した欧米の患者会の特徴 214
図 3-6 課題整理を行った 3 つの観点 215
図 4-1 方策案検討の 3 つの観点 225
図 4-2 研究面の方策案「データ・試料・ナレッジのシェアリング推進」 229
図 4-3 開発面の方策案「IT システムを活用した治験実施体制・ネットワークの構築」 232
図 4-4 患者会面の方策案「患者会サポート機関による患者会活動の促進支援」 235

表 目次

表 2-1 日米欧における医薬品等開発における希少疾患の定義 4
表 2-2 日本における「希少疾病用医薬品」と「指定難病」 5
表 2-3 日米欧等の希少疾病用医薬品等開発促進に関する通達・ガイドライン等 6
表 2-4 日米欧におけるオーファンドラッグ指定制度 10
表 2-5 日米欧の指定要件の原文 12
表 2-6 日本における医薬品を対象とした薬事上の特別措置 13
表 2-7 米国における医薬品等を対象とした薬事上の特別措置 15
表 2-8 欧州における医薬品等を対象とした薬事上の特別措置 16
表 2-9 RWD の利用用途 17
表 2-10 記載事項の分類 17
表 2-11 日米欧中の当局から発出されている RWD を用いた臨床評価に関するガイドラインの一覧 19
表 2-12 日本の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング 24
表 2-13 米国の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング 25
表 2-14 日本の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング 資料番号対応表 26
表 2-15 米国の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング 資料番号対応表 27
表 2-16 DCT に関するガイダンス等 29
表 2-17 日米欧主要国の医療保険制度におけるかかりつけ医制度の概要 31
表 2-18 日米欧主要国の薬価制度の比較 32
表 2-19 日米欧主要国の保険償還制度の比較 33
表 2-20 アメリカの医療保険と医薬品の償還 34
表 2-21 SMR 評価 36
表 2-22 日米欧主要国の患者アクセス制度 37
表 2-23 日本の患者アクセス制度 38
表 2-24 アメリカの Expanded Access 39
表 2-25 アメリカの Right to Try 39
表 2-26 アメリカの Off-Label 40
表 2-27 イギリスの Specials 41
表 2-28 ドイツの Compassionate Use 42
表 2-29 フランスの Early access authorization（AAP） 43
表 2-30 フランスの Compassionate access authorization（AAC） 44
表 2-31 フランスの Compassionate access framework（CPC） 44
表 2-32 日米欧の主な規制当局と取組み 46
表 2-33 日米欧の主な研究開発支援・コンソーシアム 48
表 2-34 日米欧の主な患者会・患者会支援団体 51
表 2-35 調査対象品目一覧 53

表 2-36 (31 薬)第 433 号 57
表 2-37 (R2 薬)第 470 号 63
表 2-38 (R2 薬)第 486 号 68
表 2-39 (R2 薬)第 456 号 73
表 2-40 (30 薬)第 425 号 78
表 2-41 (R2 薬)第 462 号 84
表 2-42 (R2 薬)第 454 号 88
表 2-43 (30 薬)第 423 号 93
表 2-44 (30 薬)第 420 号 100
表 2-45 (27 薬)第 360 号 105
表 2-46 (24 薬)第 262 号 110
表 2-47 (19 薬)第 196 号 117
表 2-48 (26 薬)第 345 号 124
表 2-49 (30 再)第 6 号 131
表 2-50 (27 再)第 2 号 139
表 2-51 (25 薬)第 326 号 143
表 2-52 (28 再)第 3 号 149
表 2-53 (28 機)第 28 号 158
表 2-54 (23 機)第 23 号 162
表 2-55 (24 薬)第 286 号、(R2 薬)第 491 号 167
表 2-56 品目情報一覧表 174
表 2-57 販売額調査対象 10 品目 177
表 2-58 国内インタビュー調査で得られた主な意見（企業動向） 189
表 2-59 国内インタビュー調査で得られた主な意見（規制科学） 191
表 2-60 国内インタビュー調査で得られた主な意見（科学技術） 194
表 2-61 国内インタビュー調査で得られた主な意見（周辺環境） 196
表 2-62 国外インタビュー調査で得られた主な意見（企業動向） 199
表 2-63 国外インタビュー調査で得られた主な意見（規制科学） 200
表 2-64 国外インタビュー調査で得られた主な意見（科学技術） 200
表 2-65 国外インタビュー調査で得られた主な意見（周辺環境） 201
表 2-66 中国における希少難治性疾患に対する医薬品等の開発促進に関する主な制度・施策の概要 204
表 2-67 中国における希少疾患の診断・治療・医療保険等、患者支援に関する制度・施策概要 206
表 2-68 中国における希少疾患に関する研究ネットワークや資金援助の状況 207
表 2-69 中国における希少疾患に関する主な患者会 208
表 2-70 中国における希少疾患に対する医薬品・医療機器・再生医療等製品の医療費規模の推移 209
表 2-71 中国企業から得られた主な意見 209
表 2-72 日本の国内企業から得られた中国に対する主な意見 210
表 3-1 希少疾病用医薬品等指定制度に関する課題 215

表 3-2 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業に関する課題 216
表 3-3 申請データ・臨床評価等に関する課題 216
表 3-4 カルタヘナ法に関する課題 217
表 3-5 発言者属性別課題整理（規制科学） 217
表 3-6 レジストリ・バイオバンクに関する課題 218
表 3-7 アカデミア・ベンチャーシーズの実用化に関する課題 218
表 3-8 新規モダリティ研究に関する課題 219
表 3-9 研究拠点に関する課題 219
表 3-10 製造拠点に関する課題 219
表 3-11 発言者属性別課題整理（科学技術） 220
表 3-12 薬価制度に関する課題 221
表 3-13 治験環境に関する課題 221
表 3-14 患者会・患者支援団体に関する課題 222
表 3-15 発言者属性別課題整理（周辺環境） 223

略称の一覧

本報告書では、以下のとおり単位、及び略称の統一を図る。

略称

本報告書での表記	正式名称・日本語訳
AAC	autorisation d'accès compassionnel（人道アクセス承認）
AAP	autorisation d'accès précoce（早期アクセス承認）
ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry（英国製薬産業協会）
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality（米国医療研究・品質庁、医療研究・品質調査機構）
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu（追加的臨床的有用性)
ATU	autorisations temporaires d'utilisation（（英）temporary use authorizations）（一時使用許可）
AWP	Average Wholesale Price（平均卸売価格）
BBMRI-ERIC	Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure -European Research Infrastructure Consortium（バイオバンキング・生体分子資源研究基盤 -欧州研究基盤コンソーシアム）
BGTC	Bespoke Gene Therapy Consortium（オーダーメイド遺伝子治療コンソーシアム）
CAP	The College of AmericanPathologists（米国病理学会）
CAR-T	Chimeric antigen receptor-T（キメラ T 細胞受容体）
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics（がんゲノム情報管理センター）
CDC	Centers for Disease Control and Prevention（アメリカ疾病予防管理センター）
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium（臨床データ交換基準コンソーシアム）
CDF	The Cancer Drugs Fund（がん治療薬基金）
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization（医薬品開発製造受託機関）
CDx	Companion diagnostics（コンパニオン診断）
CEG-RD	The European Commission Expert Group on Rare Diseases（欧州委員会 希少疾病専門家会議）
CEPS	Comité économique des produits de santé（医療用品経済委員会）
CFR	Council on Foreign Relations（外交問題評議会）
CHMP／CAT	The Committee for Medicinal Products for Human Use／The Committee for Advanced Therapies（欧州医薬品委員会／先端治療委員会）
CIHR	The Canadian Institutes of Health Research（カナダ保健研究所）
CIN	Clinical Innovation Network（クリニカルイノベーションネットワーク）
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments（クリア、臨床検査技師の改善に関する改正）
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products（希少疾病用医薬品委員会）
COVID-19	Coronavirus disease 2019（2019 年発生型新型コロナウイルス感染症）
CPC	cadre de prescription compassionnel（人道処方フレームワーク）
CRO	Contract Research Organization（医薬品開発業務受託機関）
CT	Transparency Committee（透明性委員会）
CTD	Common Technical Document（コモン・テクニカル・ドキュメント、共通技術文書）

CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative（臨床試験改革イニシアティブ）
CMC	Chemistry, Manufacturing, and Control（化学，製造，品質管理）
DCT	Decentralized Clinical Trials（分散型臨床試験）
DoH	Department of Health and Social Care（英国保健省）
D-RSC	Duchenne Regulatory Science Consortium（デュシェンヌ型レギュラトリーサイエンスコンソーシアム）
DMD	Duchenne muscular dystrophy（デュシェンヌ型筋ジストロフィー）
EC	European Commission（欧州委員会）
EHR	electronic health record（電子健康記録，生涯医療記録）
EIT	European Institute of Innovation & Technology（欧州イノベーション技術研究所）
EJP-RD	European Joint Programme on Rare Diseases（欧州合同共同基金）
ELSI	Ethical, Legal and Social Issues（エルシー、倫理的・法的・社会的課題）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
ER/ES	electromagnetic records/electronic signatures（電子記録/電子署名）
ESG	Electronic Submissions Gateway（電子投稿ゲートウェイ）
EU	European Union（欧州連合）
EU FP7	European Union Seventh Framework Programme（第 7 次欧州研究開発フレームワーク計画）
EUCERD	The EU Committee of Experts on Rare Diseases（EU 希少疾病専門家委員会）
EUPATI	European Patients' Academy on Therapeutic Innovation（治療イノベーションに関する欧州患者アカデミー）
EURORDIS	European Organisation for Rare Diseases（欧州希少疾病機関）
FD&C	Federal Food, Drug, and Cosmetic（連邦食品・医薬品・化粧品法）
FDA	Food and Drug Administration（アメリカ食品医薬品局）
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act（食品医薬品局安全革新法）
GCP	Good Clinical Practice（グッド・クリニカル・プラクティス）
GHS	Groupe Hômogéne des Séjours（疾病別標準入院報酬）
GKV	gesetzliche Krankenversicherung（法的疾病保険）
GPSP	Good Post-Marketing Study Practice（市販後調査基準）
GW	Gate Way（ゲートウェイ）
HCP	human connectome project（ヒューマンコネクソームプロジェクト）
HTA	Health Technology Assessment（医療技術評価）
HST	Highly specialised technologies（高度専門技術）
HUD	Humanitarian Use Device（人道機器）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale（フランス国立衛生医学研究所）
IRB	Institutional Review Board（治験審査委員会）
IRDiRC	International RARE Diseases Research Consortium（国際希少疾病研究コンソーシアム）
IRUD	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases（未診断疾患イニシアチブ）
IND	Investigational New Drug（新薬臨床試験開始届）
JPA	Japan Patients Association（一般社団法人日本難病・疾病団体協議会）
KOL	Key Opinion Leader（キーオピニオンリーダー）
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（医薬品・医療製品規制庁）
NC	National Center（国立高度専門医療センター）
NCATS	National Center for Advancing Translational Sciences（全米トランスレーショナルサイエンス推進センター）
NDA	non-disclosure agreement（秘密保持契約）

NHS	National Health Service（国民保健サービス）
NICE	National Institute for Health and Care Excellenc（英国国立医療技術評価機構）
NIBIOHN	National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所）
NIH	National Institutes of Health（アメリカ国立衛生研究所）
NORD	The National Organization for Rare Disorders（米国国立希少疾患研究所）
NRDRS	National Rare Diseases Registry System of China（国立希少疾患登録システム）
OOPD	Office of Orphan Products Development（希少疾病医薬品開発事務局）
OPD	Orphan Products Development Office（オーファンドラッグ開発室）
ORDR	Office of Rare Diseases Research（希少疾病研究室）
PAC	Post Approval Commitment（承認後コミットメント）
PAGS	Patient Advocacy Groups（患者支援団体）
PAS	Patient Access Scheme（患者アクセススキーム）
PASLU	The Patient Access Schemes Liaison Unit（患者アクセススキームリエゾンユニット）
PCORI	The Patient-Centered Outcomes Research Institute（患者中心アウトカム研究所）
PCORnet	The National Patient-Centered Clinical Research Network（全国患者中心臨床研究ネットワーク）
PEDSnet	Pediatric Learning Health System Clinical Research Network（小児学習型医療システム臨床研究ネットワーク）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
POC	Proof of Concept（概念実証）
POM	Proof of Mechanism（作用機序実証）
PPI	Patient and Public Involvement（研究への患者・市民参画）
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme（医薬品価格規制制度）
PRO	patient reported outcome（患者報告アウトカム）
QALY	Quality-adjusted life year（質調整生存年）
QOL	Quality of Life（クオリティ・オブ・ライフ、生活の質）
RaDaR	Rare Diseases Registry Program（希少疾患レジストリプログラム）
RADDAR-J	Rare Disease Data Registry of Japan（難病プラットフォーム）
RDCRN	Rare Diseases clinical research Network（希少疾患臨床研究ネットワーク）
RDCT	Remote decentralised clinical trials（遠隔地分散型臨床試験）
RMP	Risk Management Plan（医薬品リスク管理計画）
RoW	Rest Of World（その他の地域）
RTU	recommandations temporaires d'utilisation（（英）temporary recommendations for use）（一時的な使用推奨）
RWD	Real World Data（リアルワールドデータ）
RWE	Real-World Evidence（リアルワールドエビデンス）
SDV	Source Document Verification（原資料照合・検証）
SMR	service médical rendu（有用性評価）
Solve-RD	Solving the Unsolved Rare Diseases（未解決希少疾病解決）
SOP	Standard Operating Procedures（標準操作手順）
TREAT-NMD	Treat-NeuroMuscular Disease（TREAT-NMD (神経筋疾患治療ネットワーク)）
VC	venture capital（ベンチャーキャピタル）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

1. 調査概要

1.1 調査背景

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」という。）創薬事業部の難治性疾患実用化研究事業（以下「難治事業」という。）では、「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の 4 要件を満たす希少難治性疾患を対象として、病因・病態の解明、画期的な診断・治療・予防法の開発を推進することで、希少難治性疾患の克服を目指している。

難治事業は実用化研究事業であり、患者に新しい治療等を研究成果として届けることを目標としている。そのため、研究手法や取り組みの適切性だけでなく、妥当かつ最新の科学技術に基づく提案なのか、実用化を担う企業動向やニーズに合致したものか、申請予定の規制科学に合致したものなのか、患者会動向を含めた周辺環境は適切なのか等についても重要となる。また、希少性から海外で実施した臨床試験データの利活用や国際共同治験による開発研究の実施や市場性の観点で海外状況も留意する必要がある。

1.2 調査目的

希少難治性疾患の企業動向、規制科学、科学技術、周辺環境の実態や動向を調査し、希少難治性疾患の医薬品等の開発において、日本と海外での薬事規制及び開発方法の差異を多角的に検証し、国内で希少難治性疾患の医薬品等の開発及び承認申請が円滑に進められる様に、今後の事業設計等の高度化に活用するとともに厚生労働省等の関係組織とも共有し希少難病領域における政策立案にも資する情報を収集する。

1.3 調査対象

本調査対象の希少疾病とは「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の 4 要件を基本に考慮することとし希少癌は対象に含めない。

1.4 調査方法

本調査の基本方針を、希少難治性疾患の医薬品等の開発・承認に係る事実・意見の収集・整理に留まらず、国内で希少難治性疾患の医薬品等の開発及び承認申請が円滑に進められるために重要となる課題に対して、今後取り組むべきと考えられる方策案まで検討する調査と設定した。

その基本方針に従い、本調査では、4 つの調査の観点（企業動向、規制科学、科学技術、周辺環境）について日本の課題・解決策案（図 1-1）をもとに、①規制・制度・ガイドライン等を調査するマクロ調査と、②個別の品目・疾患を調査するミクロ調査、③アカデミアや企業、患者会等へのインタビュー調査を並行して進め、それらの結果から希少難治性疾患の医薬品等の開発・承認に係る動向分析を行い、日本で希少難治性疾患の医薬品等の開発・承認を促進させるための課題を規制科学、科学技術、周辺環境の 3 つの観点で整理し、そのうち国が様々なステークホルダーと連携して取り組むべきと思われる課題についての方策案を検討した。また、マクロ調査ならびにインタビュー調査について、本調査期間にお

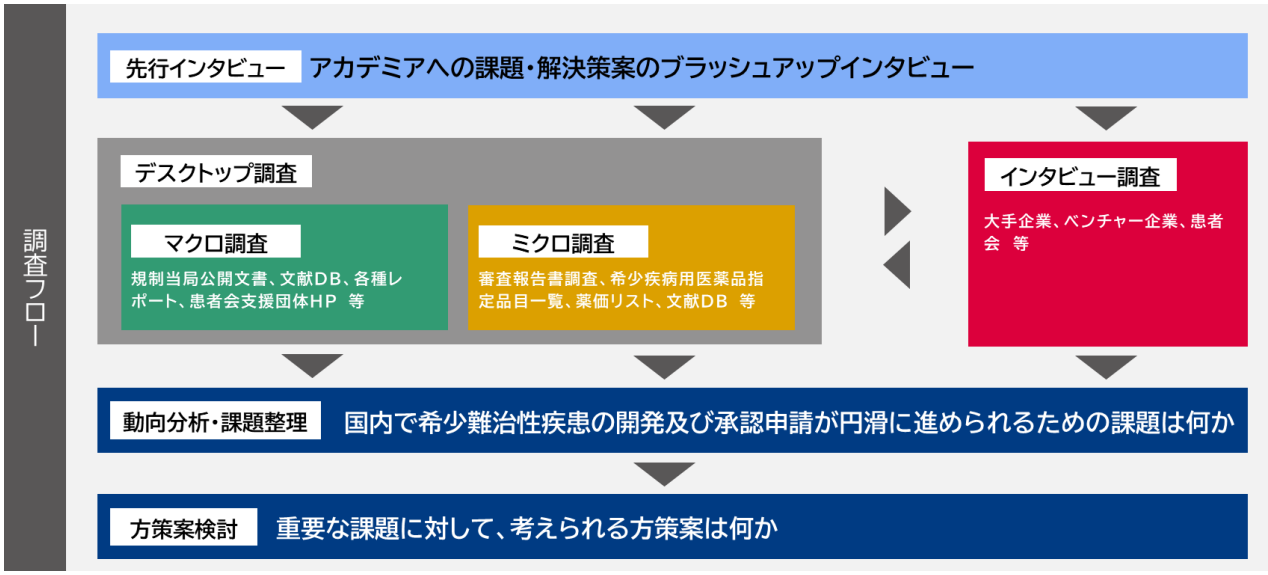
いて情報収集可能な範囲で中国に関しても調査を実施した。

本調査の調査フローを図 1-2、調査ポイントと調査方法・項目との対応を図 1-3 に示す。

	現状	課題・解決策案	理想の姿
企業動向	■ 日本での開発の優先順位が低い。 ■ 特に海外ベンチャーでは、日本を開発対象国としないことがある。 ■ 日本での研究に魅力を感じておらず、研究拠点を海外に移す傾向にある。	■ 開発市場としての魅力向上(指定タイミング、開発リスク、エビデンス要件、資金援助、人材流動等)、および販売市場としての魅力向上(薬価、診療体制強化等) ■ 公的な開発支援制度の海外発信強化 ■ 産官学連携による研究・開発拠点が集約しているエコシステムの構築	■ 経営戦略上の開発優先度が、欧米と同程度となる。 ■ 海外ベンチャー発シーズであっても、日本で開発される。 ■ 日本での研究が促進され、日本発シーズが、積極的に実用化される。
規制科学	■ オーファン指定タイミングが遅い。 ■ 日本独自のデータ・エビデンスを求められる。 ■ 支援策がニーズにあっているか不明。 ■ 新規モダリティの開発ガイドラインの記載が海外と異なる。 ■ 先行開発を誘引する薬価制度となっていない。	■ 指定要件・タイミングの国際ハーモナイズ検討 ■ RWDの活用、アジア人データの活用、市販後調査での代替、ベイズ流の活用等、柔軟な対応の検討 ■ 企業ニーズと把握と、ニーズにあった支援策の検討(米国バウチャー制度等) ■ 新規モダリティ開発ガイドラインの国際ハーモナイズ検討 ■ 薬価事前予見性の向上と、市場性やイノベーションが評価される薬価制度の検討	■ 日本と欧米で指定品目・疾患に違いがない。 ■ 海外と同時期に、開発データが揃う。 ■ 企業が求める開発支援制度が充実している。 ■ 日本と欧米で新規モダリティの開発ガイドラインに違いがない。 ■ 開発を呼び込む薬価制度となっている。
科学技術	■ ゲノムデータ・臨床情報・試料等のシェアが限定的 ■ 国として、新規モダリティの最新トレンドが把握できていない。	■ 疾患レジストリ/バイオバンクの構築とデータシェアのための環境整備 ■ 日本およびグローバルでの新規モダリティ・研究トレンドの把握	■ 開発に活用可能な疾患レジストリ/バイオバンクが充実しており、データシェアがされている。 ■ グローバルトレンドを加味した上でのモダリティ戦略に沿って、開発支援が実施されている。
周辺環境	■ 希少疾患の診療拠点の集約化・連携がされていない。 ■ 患者会の規模が小さく、活動が活発でない。 ■ 資金援助の金額が小さい、フェーズがニーズにあっていない。	■ 希少疾患の診療拠点間連携・データ共有、かかりつけ医と専門医との連携強化 ■ 患者会活動の活発化を担う患者会支援組織のあり方の検討 ■ 資金援助が不足しているフェーズの把握と、資金援助策の検討	■ 希少疾患の診断・治療の連携がなされ、治験時にも連携が行われる。 ■ 患者会または第三者組織が、欧米の患者会のように、社会的影響力を有し、開発にも関与している。 ■ 適切なフェーズに十分な資金援助がされる。

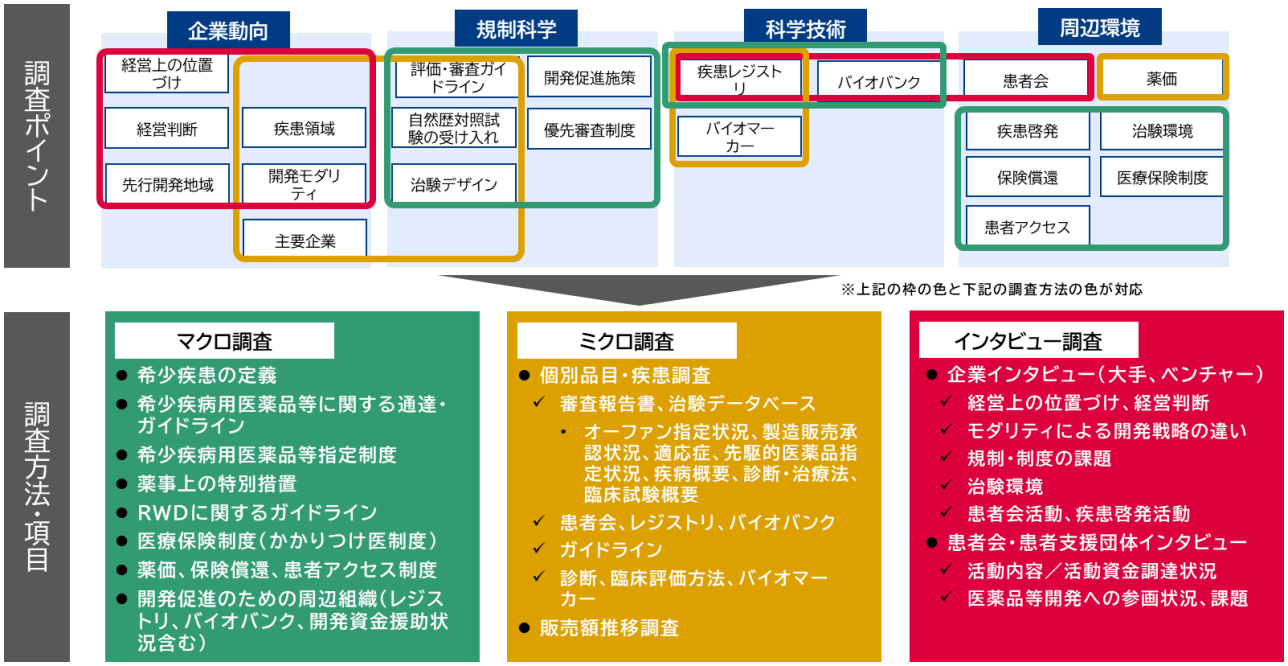
出所)株式会社三菱総合研究所作成

図 1-1 課題・解決策案



出所)株式会社三菱総合研究所作成

図 1-2 調査フロー



出所）株式会社三菱総合研究所作成

図 1-3 調査ポイントと調査方法・項目との対応

2. 調査結果

2.1 マクロ調査

2.1.1 制度・施策

（1） 希少疾患の定義

1） 背景・目的・方法

希少疾患は約 7,000 種類存在すると言われているが、希少疾患の定義は国・地域により異なる。国・地域による希少疾患の定義の違いを明らかにするため、日米欧における希少疾患の定義を各国・地域の規制当局が公開している資料から調査した。また、日本においては、「希少疾病用医薬品」と「指定難病」について概要を整理した。

2）結果

医薬品等開発における希少疾患の定義ならびに日本における「希少疾病用医薬品」と「指定難病」の概要について、2.1.1(1)2)a ならびに b に示す。

a. 医薬品等開発における希少疾患の定義

医薬品等の開発に際する希少疾患の定義は、一般に希少疾病用医薬品等指定制度（以下、本調査ではオーファンドラッグ指定制度と呼ぶ）と呼ばれている法規により定められている。日米欧における医薬品等開発における希少疾患の定義を表 2-1 に示す。

指定制度の詳細は、2.1.1(3)に示すが、日米欧ともに患者数ならびに医療上の必要性が高いことが要件として設定されている。なお、患者数については、人口当たりに換算した場合、日本は 10 万人あたり約 4 人、米国は 10 万人あたり約 6 人と日米欧で大きな差はない。日米欧で異なる点として、日本では開発の可能性が高いことが要件として含まれており、一方米国ならびに欧州では、開発コストが回収できないこと、正当な利益が得られる見込みがないことが指標として設定されていることがあげられる。

表 2-1 日米欧における医薬品等開発における希少疾患の定義

	日本	米国	欧州
根拠法	医薬品医療機器法第 77 条の 2	Orphan Drug Act	Regulation EC No.141
施行年	1993 年	1983 年	2000 年
指定要件の概要	● 患者数 5 万人未満 ● 医療上の必要性が高い ● 開発の可能性が高い	● 患者数 20 万人未満、または患者数 20 万人以上だが米国で開発コストを回収できない ● 医療上の必要性が高い	● 人口 1 万人あたり 5 人未満、または開発に必要な投資に対する正当な利益が得られる見込みがない ● 非常に重篤な疾患 ● 医療上の必要性が高い

出所）以下の情報をもとに株式会社三菱総合研究所作成
厚生労働省ホームページ：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html （閲覧日

2022 年 2 月 28 日）
21 Code Federal Regulations Part 316 - Orphan Drugs https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-316（閲覧日 2022 年 2 月 28 日）
Orphan Drug Act (sections 525-528 (21 U.S.C. 360aa-360dd) https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2020-title21/pdf/USCODE-2020-title21-chap9-subchapV-partB-sec360aa.pdf（閲覧日 2022 年 2 月 28 日）
EMA ホームページ：https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview（閲覧日 2022 年 2 月 28 日）

b. 日本における「希少疾病用医薬品」と「指定難病」

日本では、希少疾患を対象とする医薬品等の開発を促進するために医薬品等が指定される「希少疾病用医薬品」等のほか、治療の難しい患者の医療費負担を軽減するために疾患が指定される「指定難病」がある。「希少疾病用医薬品」と「指定難病」の概要を表 2-2 に示す。希少疾病用医薬品に対しては、(3)オーファンドラッグ指定制度(希少疾病用医薬品等指定制度)でも示すが、助成金の交付、試験計画に対する指導・助言、税制措置、優先審査、再審査期間の延長(最長 10 年間)等の開発促進のための優遇措置を設定している。難病法においては、医療費助成のほか、効果的な治療方法の開発と医療の質の向上や、国民の理解の促進と社会参加のための施策の充実化を図っている。

表 2-2 日本における「希少疾病用医薬品」と「指定難病」

	希少疾病用医薬品 等	指定難病
根拠法	医薬品医療機器法 第 77 条の 2	難病法
施行年	1993 年	1983 年
指定要件の概要	● 患者数 5 万人未満 ● 医療上の必要性が高い ● 開発の可能性が高い	● 客観的な診断基準が確立 ● 発病機構が不明 ● 治療法が未確立で希少な疾患 ● 長期の療養が必要 ● 本邦における患者数が一定人数未満（人口のおおむね千分の一程度に相当する数）
指定	薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定	厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定
指定を受けた数	医薬品;525 品目 医療機器;32 品目 再生医療等製品;21 品目 （令和 3 年 10 月 1 日時点）	338 疾病 （令和 3 年 11 月 1 日時点）

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（2）希少疾病用医薬品等に関する通達・ガイドライン

1）背景・目的・方法

AMED「ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査」(2020 年 3 月)では、日米欧等の規制当局より発出されてい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が整理されている。当該情報を更新する目的で、本調査でも同様に希少疾病用医薬品等に関する通達・ガイドライン等を当局ホームページ等から収集した。

a. 結果

結果を表 2-3 に示す。

表 2-3 日米欧等の希少疾病用医薬品等開発促進に関する通達・ガイドライン等

国・地域	通達・ガイドライン名	制定／施行年	区分	概要	URL
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	ー	（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	ー	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
	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 77 条の 2	ー	ー	希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器及び希少疾病用再生医療等製品等の指定等に係る法律	https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145
米国					
	Rare Diseases: 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学的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/119757/download
	Rare Pediatric Disease Priority Review Vouchers, Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	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, Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	2019	Draft	希少疾病のための安全で効果的な医薬品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 DRAFT GUIDANCE	2018	Draft	希少疾病の治療のための医薬品および生物学的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/117322/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	2020	Final	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/136058/download
	Pediatric Rare Diseases--A Collaborative Approach for Drug	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	https://www.fda.gov/media/109465/download

	Development Using Gaucher Disease as a Model; Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE			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。	
	Guidance for Industry 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
	Human Gene Therapy for Rare Diseases, Guidance for Industry	2020	Final	成人/小児の希少疾患の治療を目的としたヒト遺伝子治療製品を開発するスポンサーに対し、臨床開発プログラムの全段階における製造、前臨床および臨床試験のデザインに関する推奨事項をまとめたガイダンス。2018 年のファイナル版。	https://www.fda.gov/media/113807/download
	Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations, Guidance for Industry	2021	Final	FDA のオーファンドラッグ規制の下で、オーファンドラッグ指定とオーファンドラッグの独占権を目的として、ヒト遺伝子治療製品の同一性を決定する際の FDA の現在の考え方を示したガイダンス。2020 年のドラフトのファイナル版。	https://www.fda.gov/media/134731/download
	Clarification of Orphan Designation of Drugs and Biologics for Pediatric Subpopulations of Common Diseases, Guidance for Industry	2017	Final	FD&C 法の第 526 条に基づく医薬品のオーファンドラッグ指定申請を検討している医薬品および生物学的製剤のスポンサーを対象としたガイダンス。	https://www.fda.gov/media/109496/download
	Meetings with the Office of Orphan Products Development, Guidance for Industry, Researchers, Patient Groups, and Food and Drug Administration Staff	2015	Final	オーファンドラッグ指定申請、人道機器（HUD；Humanitarian Use Device）指定申請、希少小児疾患指定申請、オーファンドラッグ補助金プログラムおよび小児機器コンソーシアム補助金プログラムを通じた資金提供の機会、オーファンドラッグ患者関連の問題について、FDA の希少疾病医薬品開発事務局（OOPD；Office of Orphan Products Development）との電話会議を含む会合を要請することに関心のある産業界、研究者、患者団体、その他の関係者に推奨事項を提供するガイダンス。主に、会議の要請、準備、スケジューリング、実施、文書化の手順について説明。	https://www.fda.gov/media/111946/download
	Providing Regulatory Submissions in Electronic Format Orphan-Drug and Humanitarian Use Device Designation Requests and Related Submissions, Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	2006	Draft	本文書は、FDA Electronic Submissions Gateway (ESG)を使用して電子フォーマットで、または物理的メディア（CD-ROM など）で直接、Orphan Products Development Office (OPD)に薬事申請するスポンサーの支援を目的とした、一連のガイダンス文書の 1 つ。オーファンドラッグ指定、人道機器（HUD；Humanitarian Use Device）指定、および関連する提出物の電子での提出について説明。	https://www.fda.gov/media/111920/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	ー	ー	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-and-biological-products/orphan-drug-

	Considerations				designation-disease-considerations
EU					
	PRIME: priority medicines	Last updated: 2020	ー	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
	United Kingdom's withdrawal from the European Union ('Brexit')	Last updated: 2021	ー	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/history-ema/brexit-united-kingdoms-withdrawal-european-union
	Orphan medicinal product designation	2011 revised 2015	ー	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/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
	Legal framework: orphan designation	1999ー	ー	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	2021	ー	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/system/files/2021-12/2021-07_guideline_rev5_en.pdf
	Commission Regulation (EC) No 847/2000	2000	ー	医薬品をオーファンドラッグに指定するための基準の実施に関する規定、および「類似医薬品」および「臨床的優位性」の概念の定義を定めている。	https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:103:0005:0008:en:PDF
	Commission Notice on the application of Articles 3, 5 and 7 of the Orphan Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products	2016	ー	2003 年の Communication from the Commission on Regulation (EC) No 141/2000 の replace	http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2016.424.01.0003.01.ENG&toc=OJ:C:2016:424:TOC
	Guideline on aspects of the application of Article 8(2) of Regulation (EC) No 141/2000: Review of the period of market exclusivity of orphan medicinal	2008	Final	Regulation (EC) No 141/2000 の Article 8(2)の適用に関するガイドラインで、オーファンドラッグ関連製品の市場独占権期間の見直しについて記載。	https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/c_2008_4051_en_0.pdf

	products				
	Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that market exclusivity	2008	Final	Regulation (EC) No 141/2000 の Article 8(1)および(3)の適用に関するガイドラインで、医薬品と、市場独占権を有するオーファンドラッグ認定医薬品との類似性の評価、および市場独占権の緩和の適用について記載。	https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/c_2008_4077_en_0.pdf
英国					
	Scotland Ultra-orphan medicines pathway: guidance	2019	ー	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/
	NICE Highly specialised technologies guidance	2019	ー	英国における HST（Highly specialised technologies）制度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
オーストラリア					
	Orphan drug designation A step-by-step guide for prescription medicines	2018	Version 1.1	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/sites/default/files/orphan-drug-designation.pdf
	Orphan Drug designation eligibility criteria Including supporting documentation	2021	Version 1.2	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/sites/default/files/orphan-drug-designation-eligibility-criteria.pdf
カナダ					
	Guidance for Industry - Priority Review of Drug Submissions	Adopted: 2002 Last updated: 2009	ー	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	ー	ー	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

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（3）オーファンドラッグ指定制度（希少疾病用医薬品等指定制度）

1）背景・目的・方法

各国・地域では、希少難治性疾患に対する医薬品等の開発を促進させるため、オーファンドラッグ指定制度を設け、指定を受けた品目の開発に対し、種々の優遇措置を受けられるようにしている。各国・地域におけるオーファンドラッグ指定制度に違いはないか検討するため、日米欧英におけるオーファンドラッグ指定制度を各国・地域の規制当局が公開している資料から調査した。

2）結果

日米欧におけるオーファンドラッグ指定制度の概要を表 2-4 に、日米欧の指定要件に関する該当部分の原文（米国は一部抜粋）を表 2-5 に示す。

指定制度における指定要件、優遇措置、指定数等は国・地域によって異なり、特筆すべき差異として、日本の指定要件には米国や欧州にはない開発の可能性が設定されていることが挙げられる。また、医療上の必要性については、日米欧いずれにおいても要件として設定されているが、詳細は異なっている。「開発の可能性」について、日本では開発の可能性が要件に設けられていることにより、米国や欧州と比較し指定される時期が遅くなり、結果として指定数も少なくなっているものと考えられる。「医療上の必要性」の詳細に関して、日本では既存薬がある場合、既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して「著しく高い有効性又は安全性」が要件として設定されている。一方、欧米では”a major contribution to patient care”や、”significant benefit”等が明記されていることも差異としてあげられる。

表 2-4 日米欧におけるオーファンドラッグ指定制度

	日本	米国	EU	英国
根拠法	医薬品医療機器法 第 77 条の 2	Orphan Drug Act	Regulation EC No.141	The Human Medicines Regulations 2012
施行年	1993 年	1983 年	2000 年	2012 年
指定要件の概要	● 患者数 5 万人未満または指定難病 ● 医療上の必要性 ● 開発の可能性	● 患者数 20 万人未満、または患者数 20 万人以上だが米国で開発コストを回収できない ● 医療上の必要性が高い	● 人口 1 万人あたり 5 人未満、または開発に必要な投資に対する正当な利益が得られる見込みがない ● 非常に重篤な疾患 ● 医療上の必要性が高い	● EU と同様
指定による優遇措置	● 助成金の交付 ● 試験計画に対する指導・助言 ● 税制措置 ● 優先審査 ● 再審査期間の延長（最長 10 年	● 研究費助成 ● 臨床試験費用に対する税控除 ● ユーザーフィーの免除プロトコル助言 ● 7 年間の市場独	● 10 年間の市場独占権（小児用の場合は 12 年間） ● プロトコル助言 ● 審査関連費用の減額 ● EMA との直接相	● 10 年間の市場独占権（小児用の場合は 12 年間）

	間）	占期間	談	
指定数	593 件	5,957 件	2,449 件	－（事前指定なし）
承認数	401 件※承認整理品等含む	1,035 件	225 件	146 件※有効なもののみ

出所）以下の情報をもとに株式会社三菱総合研究所作成

厚生労働省ホームページ：https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html （閲覧日 2022 年 2 月 28 日）

NIBIOHN 希少疾病用医薬品指定品目一覧表

（掲載ホームページ：https://www.nibiohn.go.jp/nibio/part/promote/orphan_support/（閲覧日 2022 年 3 月 31 日））

FDA ホームページ：https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/（閲覧日 2021 年 12 月 28 日）

21 Code Federal Regulations Part 316 - Orphan Drugs https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-316（閲覧日 2022 年 2 月 28 日）

Orphan Drug Act (sections 525-528 (21 U.S.C. 360aa-360dd) https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2020-title21/pdf/USCODE-2020-title21-chap9-subchapV-partB-sec360aa.pdf（閲覧日 2022 年 2 月 28 日）

EMA ホームページ：https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview（閲覧日 2022 年 2 月 28 日）

EMA ホームページ：https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_orphan （閲覧日 2021 年 12 月 28 日）

MHRA ホームページ：https://www.gov.uk/government/publications/orphan-registered-medicinal-products/（閲覧日 2021 年 12 月 28 日）

表 2-5 日米欧の指定要件の原文

	日本	米国	EU
患者数	● 当該医薬品、医療機器又は再生医療等製品の用途に係る対象者の数が、本邦において5万人未満であること。 ● ただし、その用途が指定難病の場合は、難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)第5条第1項に規定する人数(人口のおおむね千分の一程度)までの対象者数の範囲とする。	● affects less than 200,000 persons in the United States, or ● affects more than 200,000 in the United States and for which there is no reasonable expectation that the cost of developing and making available in the United States a drug for such disease or condition will be recovered from sales in the United States of such drug.	● the prevalence of the condition in the EU must not be more than 5 in 10,000 or it must be unlikely that marketing of the medicine would generate sufficient returns to justify the investment needed for its development
医療上の必要性、疾患の重篤性	重篤な疾病を対象とするとともに、次のいずれかに該当するなど、特に医療上の必要性が高いものであること。 ● 代替する適切な医薬品・医療機器・再生医療等製品又は治療法がないこと。 ● 既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること。	Clinically superior means that a drug is shown to provide a significant therapeutic advantage over and above that provided by an approved drug (that is otherwise the same drug) in one or more of the following ways: i) Greater effectiveness than an approved drug ii) Greater safety in a substantial portion of the target populations iii) demonstration that the drug otherwise makes a major contribution to patient care.	● it must be intended for the treatment, prevention or diagnosis of a disease that is life-threatening or chronically debilitating ● no satisfactory method of diagnosis, prevention or treatment of the condition concerned can be authorised, or, if such a method exists, the medicine must be of significant benefit to those affected by the condition.
開発の可能性	● 対象疾病に対して当該医薬品、医療機器又は再生医療等製品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること。	ー	ー

出所)以下の情報をもとに株式会社三菱総合研究所作成
厚生労働省ホームページ:https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html (閲覧日2022年2月28日)
21 Code Federal Regulations Part 316 - Orphan Drugs https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-316(閲覧日2022年2月28日)
Orphan Drug Act (sections 525-528 (21 U.S.C. 360aa-360dd) https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2020-title21/pdf/USCODE-2020-title21-chap9-subchapV-partB-sec360aa.pdf(閲覧日2022年2月28日)
EMA ホームページ:https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview(閲覧日2022年2月28日)

（4） 薬事審査上の特別措置（優先審査等）

1） 背景・目的・方法

医薬品等の薬事審査においては審査期間の短縮等、様々な制度が設けられている。これらの制度は、希少難治性疾患に対する医薬品等において活用可能であることが多く、希少難治性疾患に対する医薬品等の開発を促進させる。日米欧における薬事上の特別措置について比較するため、各国・地域の当局のホームページやその他公開情報から薬事上の特別措置の概要を調査した。

2） 結果

日米欧における薬事上の特別措置の概要を 2.1.1(4)2)a 以降に示す。革新的な医薬品に対する薬事審査上の特別措置として、米国においては Breakthrough Therapy が、欧州においては PRIME が制定されており、同様な制度として日本では 2015 年から先駆け審査指定制度の試行的導入が開始され、2020 年には先駆的医薬品指定制度として法制化された。先駆的医薬品指定制度は、日本の開発市場としての魅力を高め、革新的な医薬品等の開発を呼び込む可能性がある制度である。

また、米国における特徴的な施策として、希少小児用医薬品の指定を受け、対象医薬品について製造販売承認を取得した場合、任意の新規製造販売承認申請品目に対する優先レビュー権（審査期間目標 6 ヶ月）を付与する Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Program があり、取得した優先レビュー権（バウチャー）は、他企業に譲渡・売却可能となっており、米国での希少難治性疾患領域の医薬品開発を誘引していると思われる。

a. 日本における薬事上の特別措置

日本における医薬品を対象とした薬事上の特別措置を表 2-6 に示す。また、特別措置のタイムラインでの比較を図 2-1 に示す。日本においては、希少疾病用医薬品指定の他に条件付き早期承認制度、先駆的医薬品指定制度が活用できる。特に先駆的医薬品指定制度は革新的な医薬品の日本での開発を誘引する可能性があり、希少疾病用医薬品指定と並行して活用が進むものと考えられる。

表 2-6 日本における医薬品を対象とした薬事上の特別措置

	対象	特別措置の内容
優先審査	● 対象疾患重篤性 ● 有効性又は安全性が明らかに優れる	● 優先審査（総審査期間目標 9 ヶ月）
希少疾病用医薬品	優先審査に加えて ● 患者数 5 万人未満 or 指定難病 ● 開発可能性	● 助成金の交付 ● 試験計画に対する指導・助言 ● 税制措置 ● 優先審査（総審査期間目標 9 ヶ月） ● 再審査期間の延長（最長 10 年間）
条件付き早期承認	優先審査に加えて、 ● 検証的試験の実施が困難、 ● 他試験で一定の有効性・安全性を確認	● 優先審査（総審査期間目標 9 ヶ月） ● 承認申請前の検証的臨床試験の省略 ● 承認条件として、製造販売後調査等による有効性・安全性の再確認が付される
先駆的医薬品指定制度	● 治療薬の画期性 ● 対象疾患の重篤性	● 優先相談（優先対面助言として、随時募集対応し、1 ヶ月で実施）

	● 対象疾患に係る極めて高い有効性 ● 世界に向けて先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制	● 事前評価の充実（実質的な審査の前倒し） ● 優先審査（総審査期間目標 6 ヶ月） ● コンシェルジュ（審査パートナー制度） ● 再審査期間の延長（最長 10 年間）

出所）厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会資料（2018 年 5 月 9 日）、その他公開情報をもとに株式会社三菱総合研究所作成

出所）厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会資料（2018 年 5 月 9 日）をもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-1 医薬品を対象とした日本における薬事上の特別措置のタイムラインでの比較

b. 米国における薬事上の特別措置

米国における医薬品を対象とした薬事上の特別措置は以下のとおり。

表 2-7 米国における医薬品等を対象とした薬事上の特別措置

	対象	特別措置の内容
Orphan	患者数 20 万人未満、または患者数 20 万人以上だが米国で開発コストを回収できず、かつ医療上の必要性が高い医薬品	● 研究費助成 ● 臨床試験費用に対する税控除 ● ユーザーフィーの免除プロトコル助言 ● 7 年間の市場独占期間
Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Program	出生後から 18 歳までに発症し、患者数 20 万人未満の重篤または生命を脅かす疾患を対象とする希少小児用医薬品	● 対象医薬品について製造販売承認を取得した場合、任意の新規製造販売承認申請品目に対する優先レビュー権（審査期間目標 6 ヶ月）を付与。 ● 優先レビュー権（バウチャー）は、他企業に譲渡・売却可能。
Fast Track	重篤な疾患に対してアンメットニーズを満たす医薬品。（なお、アンメットニーズを満たすとは、既存薬がない、または既存治療を上回る可能性のある新薬）	● 開発計画に対する FDA とのより頻回なミーティング ● プロトコルやバイオマーカーの利用に関して、FDA からより頻回な文書での連絡 ● 申請資料をセクション毎に FDA に提出可能（ローリングレビュー） ● 基準を満たしている場合、Priority Review 指定ならびに Accelerated Approval 指定が受けられる。
Breakthrough Therapy	重篤な疾患に対して、既存治療法と比較し、臨床的に重要なエンドポイントの大幅な改善が予備的臨床エビデンスによって示されている医薬品。	● Fast Track で受けられる特別措置 ● Phase1 時点からの医薬品開発に関する集中的な指導 ● シニアマネージャーを含む組織的なコミットメント
Accelerated Approval	重篤な疾患に対してアンメットニーズを満たす医薬品。	● 臨床的有用性が十分証明されていない段階でサロゲートエンドポイントまたは中間臨床評価項目で審査、承認される。 ● ただし、第四相試験が課せられ、試験の結果、臨床的有用性が確認できない場合は、承認取り下げ、または効能など添付文書変更となる。
Priority Review	治療・予防・診断の有効性あるいは安全性を著しく改善するような臨床成績が得られた新薬	● 審査期間目標 6 ヶ月（標準審査は 10 ヶ月間）

出所）以下より株式会社三菱総合研究所作成
FDA ホームページ Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review（閲覧日 2022 年 2 月 4 日）
FDA ホームページ Rare Pediatric Disease (RPD) Designation and Voucher Programs https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/rare-pediatric-disease-rpd-designation-and-voucher-programs （閲覧日 2022 年 2 月 4 日）

c. 欧州における薬事上の特別措置

欧州における医薬品等を対象とした薬事上の特別措置は以下のとおり。

表 2-8 欧州における医薬品等を対象とした薬事上の特別措置

	対象	特別措置の内容
Orphan	● 1万人あたり5人未満、または開発に必要な投資に対する正当な利益が得られる見込みがない ● 非常に重篤な疾患 ● 医療上の必要性が高い	● 10 年間の市場独占権（小児用の場合は 12 年間） ● プロトコル助言 ● 審査関連費用の減額 ● EMA との直接相談
PRIME: priority medicines	● 既存治療より有用性が大きく上回る又は治療選択肢のない患者への効果が期待できる ● 早期臨床データから、アンメットニーズを有する患者に利益をもたらす可能性が示されている	● CHMP/CAT 担当者の割り当て ● 担当者および専門家とのキックオフミーティングの開催と開発計画・薬事戦略に対する助言 ● 専用連絡先の設定 ● 各開発マイルストーンでの科学的助言 ● 製造販売承認申請時における Accelerated Assessment の適用可能性の確認
Accelerated Assessment	治療法の革新という観点から、公衆衛生上大きな利益をもたらすことが期待できる新薬	● EMA の CHMP による製造販売承認申請の評価期間を 150 日間に短縮（通常 210 日間）
Conditional marketing authorisation	オーファンドラッグを含む生命を脅かす重篤な疾患に対する医薬品。または、公衆衛生上の緊急性が高い場合に用いられる医薬品。	● 臨床データが不足していても、承認後のデータ取得義務を課すことを条件に製造販売承認する。 ● 追加の試験にて有効性および安全性が確認された場合には通常承認となる。
Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances	以下のような特別な理由で有効性ならびに安全性の包括的なエビデンスの収集が困難な場合 ● 対象疾患が非常に稀であり困難 ● 現在の科学では困難 ● 包括的な情報収集が医学倫理的に困難	● 臨床データが不足していても、制限付きで承認が与えられる。 ● ただし、市販後の追加情報が求められ、使用範囲も非常に限定され、リスクベネフィットについて毎年評価を行う。 ● また、通常承認への移行はない。

出所）以下より株式会社三菱総合研究所作成
EMA ホームページ（閲覧日 2022 年 2 月 9 日）
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance
https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines

（5）RWD（Real World Data）を用いた臨床評価に関するガイドライン

1）背景・目的・方法

希少難治性疾患領域では、患者数が少ないことから無作為化比較試験の実施が困難であり、例えば日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会では、医薬品開発における RWD（Real World Data）や医療ビッグデータの利活用に関して、「製薬企業にとっての効率化だけではなく、無作為化比較試験の実施が困難な希少疾病、難病、小児などの領域で開発が促進され患者さんへの新薬のアクセスが向上する[1]」と整理するなど、希少難治性疾患領域における RWD（Real World Data）の活用が期待されている。

本調査では、希少難治性疾患の医薬品開発促進に向けて、RWD 活用への期待が高まるなか、日米欧中等の当局から発出されている RWD を用いた臨床評価に関するガイドライン等を収集した。また、複数のガイドラインが発出されている日米の RWD を用いた臨床評価に関するガイドラインについて、記載されている利用用途と記載事項をマッピングし、比較した。なお、利用用途については、CIN 事業「レジストリ作成と運用の手引き」[2]に記載の区分を用いた（表 2-9）。また、記載事項についてはデータの生成から活用までのフローに沿って分類した（表 2-10）。

表 2-9 RWD の利用用途

	用途	内容
1	市場調査	患者数や地域分布等から製品の開発可能性を検討
2	治験計画作成	治験参加見込み患者数、自然歴等から精度の高い治験計画を作成
3	治験実施可能性調査	治験候補者数、同意見込み状況等から、精度の高い実施可能性を検討
4	治験リクルート	登録した患者を候補者として、治験や臨床研究に効率的に組み入れ
5	治験の対照群データ	患者自然歴を把握し治験の対照群データとして利用（効能追加時等）
6	介入群データ	適応外使用等のデータを薬事申請において介入群データとして利用
7	製造販売後調査等	副作用等の発生状況等を把握
8	治療最適化の研究	医薬品や医療機器等の実臨床における使用方法の最適化、医療経済的効果の測定、治療コスト評価等の実施

出所）CIN 事業「レジストリ作成と運用の手引き」より抜粋

表 2-10 記載事項の分類

分類	内容
利用する RWD の適合性	利用する RWD の選定方法や海外 RWD 活用時のリスク等への言及
RWD のデータ自体の信頼性	データの内容の精度（データ入力ミス等の有無）
RWD のデータの取り扱いの妥当性	個人情報等の処理
試験デザインの妥当性	治験実施計画書の策定等
試験データの分析方法の妥当性	統計解析方法
試験データの評価方法の妥当性	評価項目、評価期間等
現在の規制とのすり合わせ	調査実施時や申請時におけるデータの取得方法や標準化、項目、申請例等

出所）株式会社三菱総合研究所作成

[1] 日本製薬工業協会　医薬品評価委員会「医薬品開発におけるリアルワールドデータの活用」より抜粋：https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/bd_rwd.html（閲覧日 2022 年 3 月 31 日）

[2] CIN事業　資料室より：https://cinc.ncgm.go.jp/?p=67（閲覧日 2022 年 3 月 31 日）

2）結果

日米欧中の当局から発出されている RWD を用いた臨床評価に関するガイドラインの一覧を表 2-11 に示す。また、日米当局から発出されているガイドラインのマッピング結果を表 2-12 ならびに表 2-13 に示す。マッピングの結果、厚生労働省から発出されている通達、ガイドラインは製造販売後調査等に関して言及していることが多いのに対し、FDA から発出されている通達、ガイドラインは承認申請やその前段階である治験計画策定や治験の実現可能性調査に言及しているガイドラインが多いことが見受けられた。

表 2-11 日米欧中の当局から発出されている RWD を用いた臨床評価に関するガイドラインの一覧

国・地域	通達・ガイドライン	制定／施行年	区分	概要	URL
日本					
	医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン	2014	ー	医療情報のデータベースを二次利用して医薬品の安全性評価を行う際に、適切な薬剤疫学研究が実施されるよう留意事項をまとめたもの。	https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf
	製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について（通知）	2017	ー	医薬品製造販売業者が製造販売後の医薬品安全性監視において医療情報データベースを利用する上での基本的な考え方や、医療情報データベースの利用を含む主な医薬品安全性監視の方法の特徴及び留意点についての通知。	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc2712&dataType=1&pageNo=1
	医薬品の条件付き早期承認制度について	2017	ー	重篤で有効な治療法が乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難または長時間を要するものについて、通常の承認申請に比べて早期の承認申請を認める制度で、承認条件として実施を求める調査として、Medical Information Database Network 等の医療情報 DB や患者レジストリ等を活用した調査についても活用が可能であることを明記。	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc2985&dataType=1&pageNo=1
	RMP 記載事例の変更について	2017	ー	製造販売後データベース調査を記載事例に含める等の RMP 記載事例の変更について記載。	https://www.pmda.go.jp/files/000221872.pdf
	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令	2017	ー	データベースを利用した試験の実施に関して改正が行われた。	https://www.japal.org/wp-content/uploads/2017/12/20171026_syourei116.pdf
	改正 GPSP 省令	2018	ー	製造販売後調査の区分の一つとして、製造販売後 DB 調査が新設。	https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60000100171_20180401_429M60000100116
	製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について	2018	ー	製造販売後調査等の手法として医療情報データベースを用いた製造販売後の調査の位置づけが明確になることを踏まえ、製造販売後調査等の実施計画の策定に関し、基本的な検討の進め方について記載。	https://www.pmda.go.jp/files/000222291.pdf

	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領	2018	ー	医薬品の製造販売業者等が製造販売後データベース調査実施計画書を作成する際の参考事項を記載。	https://www.pmda.go.jp/files/000222302.pdf
	医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について（通知）	2018	ー	製造販売業者等が製造販売後データベース調査を行う上で、再審査等の申請資料の信頼性を担保する観点から留意する必要がある事項について記載。	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc3180&dataType=1&pageNo=1
	医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について（通知）	2019	ー	医薬品の製造販売業者が製造販売後調査等の実施計画を策定する際の検討の進め方について記載。	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4068&dataType=1&pageNo=1
	医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答集（Q＆A）について（事務連絡）	2019	ー	「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」(平成 30 年 2 月 21 日付け薬生薬審発 0221 第 1 号)に関する質疑応答集(Q＆A)。	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc4347&dataType=1&pageNo=1
	製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方（事務連絡）	2020	ー	円滑なバリデーションの実施のため、製販ぼ DB 調査で用いるアウトカム定義について、バリデーション実施時の基本的な考え方を述べている。	https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5226&dataType=1&pageNo=1
	「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について	2021	ー	レジストリデータを承認申請等に利用する際の活用ケース、留意点についての基本的な考え方について言及している。	https://www.pmda.go.jp/files/000239817.pdf
	「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について	2021	ー	レジストリデータを、医薬品等の承認申請や再審査／中間評価／使用成績評価申請、再評価申請、条件及び期限付承認後の申請に提出する資料のうち臨床成績に関する資料（評価資料）として利用する場合の信頼性担保のための留意点を示す。	https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0020.pdf
米国					
	21st Century Cures Act	2016	Final	医薬品または医療機器の承認プロセスの迅速化、および連邦政府からの研究資金の増額による新医療の導入スピードを向上させることを目的とした法律で、承認プロセスに RWD/RWE を活用することが挙げられている。	https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf
	Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices	2017	Final	医療機器の RWE を規制の意思決定にどのように利用するかについて記載したガイダンス。	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices
	Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry	2018	Final	FDA の規制に基づいて行われる臨床研究で EHR データを利用する際に考慮すべき事項や、規制要件等をまとめたガイダンス。	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-

					clinical-investigations-guidance-industry
	Framework for FDA's Real-World Evidence Program	2018	Final	FDA が Real-World Evidence program を実行するための枠組みをまとめたものであり、FDA が医薬品の有効性評価に RWE を利用するうえで検討すべき懸念事項や、今後 FDA が取り組む活動の概略を記載。	https://www.fda.gov/media/120060/download
	Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	2019	Draft	RWD で構築した RWE を医薬品や生物学的製剤の申請に用いる場合の留意事項や、提出様式を示したガイダンス。	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drugs-and-biologics-guidance
	Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products ; Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	2021	Draft	すでに承認されている医薬品の新しい適応症の承認をサポートするために、RWE の潜在的な使用を評価するプログラムのフレームワークについて記載。	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory
	Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry; Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	2021	Draft	既に承認されている医薬品の新しい適応症の承認をサポートするため、あるいは承認後の試験要件をサポートするために、リアルワールドエビデンスを使用する可能性の評価について記載。	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products
	Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products ; Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	2021	Draft	医療製品の開発を加速し、革新を必要とする患者により迅速かつ効率的にもたらすことを目的とした規制上の意思決定における RWE の潜在的な使用を評価するためのプログラムのフレームワークについて記載。	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug
	Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data; Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE	2021	Draft	リアルワールドデータを含む医薬品および生物学的製剤の提出物に関するデータ基準（産業界向けドラフト）	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-standards-drug-and-biological-product-submissions-containing-real-world-data
	Real-World Evidence	2022	ー	FDA における RWD、RWE の定義、活用方針についての概要。	https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence
	FDA Issues Draft Guidances on Real-World Evidence, Prepares to Publish More in Future	2022	ー	2021 年に Draft が公開されている上記 4 つのガイドラインに加え、RWD、RWE に関するガイダンスを今後も発行していくことを記載。	https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-issues-draft-guidances-real-world-evidence-prepares-publish-more-future

欧州					
	Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purpose − methodological and operational considerations	2018	Final	疾患レジストリまたは疾患レジストリを用いた試験を規制当局の意思決定に利用するための推奨事項をまとめたディスカッションペーパー。	https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx
	HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Summary report	2019	Final	レギュラトリーの観点から、医薬品等の承認審査にビッグデータを利活用するために取り組むべき推奨事項リストおよびそれらの推奨事項について検討。	https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf
	EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection	2020	Final	EMA が今後 5～10 年間かけてレギュラトリーサイエンスとともに EMA の事業を推し進めていくための計画で、医薬品のイノベーションを促進する、より適応性のある規制システムの構築の一つとして「意思決定における高品質な RWE の利用促進」が挙げられている。	https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf
英国					
	MHRA guidance on the use of real-world data in clinical studies to support regulatory decisions	2021	Final	MHRA の RWD ガイドラインシリーズの紹介と、RWD ソースが意図された用途に十分な品質であるかどうかを評価する際に考慮すべき点を示したガイダンス。	https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions
	MHRA Guideline on Randomised Controlled Trials using Real-World Data to Support Regulatory Decisions	2021	Final	規制当局の決定を支援するために、RWD を用いた前向き無作為化試験を計画する際の留意点についてのガイドラインで、臨床試験の承認（英国内でそのような試験の全部または一部を実施する承認を申請する場合）、エンドポイントの選択や安全性データの要件を含む臨床試験のデザインについて説明。	https://www.gov.uk/government/publications/mhra-guidance-on-the-use-of-real-world-data-in-clinical-studies-to-support-regulatory-decisions/mhra-guideline-on-randomised-controlled-trials-using-real-world-data-to-support-regulatory-decisions
オーストラリア					
	Real world evidence and patient reported outcomes in the regulatory context	2021	Final	規制当局に提出するスポンサーを支援するために TGA が RWE と PRO をより明確に定義し、これらのエビデンスをどのように利用するかを説明したガイダンス文書。	https://www.tga.gov.au/sites/default/files/real-world-evidence-and-patient-reported-outcomes-in-the-regulatory-context.pdf
カナダ					
	Defining decision-grade real-world evidence and its role in the Canadian context: A design sprint	2018	ー	医薬品規制および償還の意思決定をサポートする上での RWE の価値と適用の特定、RWE が意思決定に情報を提供するのに十分な品質であると見なされる条件の特定を議論したワークショップのサマリー。	https://www.ihe.ca/download/20181116_summary_report_realworldevidence_ihecaptcadthhealthcanada.pdf
	Optimizing the Use of Real World Evidence to Inform Regulatory Decision-Making	2019	ー	臨床試験から除外されることが多い集団（例：子供、高齢者、妊婦）や、希少疾患の場合のように、臨床試験が実行不可能な薬物/疾患の場合、化学的または生物学的	https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/optimizing-real-world-

				脅威にさらされる可能性のある人を治療するために動物実験からの投与量を推定する必要がある緊急時の場合のように臨床試験が非倫理的である場合などにおける、エビデンスに基づく適応症を拡大することを目的とした RWE の提出を求める通知。	evidence-regulatory-decisions.html
	Elements of Real World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle	2019	ー	Optimizing the Use of Real World Evidence to Inform Regulatory Decision-Making の付属文書で、RWE の生成をガイドする包括的な原則について記載。	https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html
	A strategy to optimize the use of real-world evidence across the medical device life cycle in Canada	2019	ー	RWE の使用を最適化して、製品ライフサイクル全体で医療機器の安全性と有効性を向上させるために実行する手順の概要を示した文書。	https://www.canada.ca/en/health-canada/corporate/transparency/regulatory-transparency-and-openness/improving-review-drugs-devices/real-world-evidence-medical-device-strategy.html
中国					
	Real World Evidence for Clinical Trials in China	2020	Final	RWD および RWE の用語を定義し、中国における医薬品の研究開発および登録における使用方法を明確にしたガイドライン。	https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/RWE-china-Final.pdf

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-12 日本の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング

	市場調査	治験計画策定	治験実施可能性調査	治験リクルート	承認申請に係る臨床研究	医薬品、医療機器及び再生医療等製品等のデータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合	レジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用	条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器並びに条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品における評価	製造販売後調査等	治療最適化の研究
利用する RWD の適合性（RWD の選定方法・海外 RWD 活用）	O003				O004	O003	O003	O003、O004	O003、O006、O004	O020
RWD のデータ自体の信頼性	O003				O004、O018	O003	O003	O003、O004	O003、O006、O014、O018、O024、O004	O020
RWD のデータの取り扱いの妥当性										O020
試験デザインの妥当性					O004			O004	O006、O011、O016、O004	O020
試験データの分析方法の妥当性（統計解析方法）					O004	O003、O018	O003	O004	O006、O009、O016、O018、O004	O020
試験データの分析方法の妥当性（評価項目、評価期間等）						O003	O003		O016	
現在の規制とのすり合わせ								O021（利用可能性のみの言及）	O007、O022、O023、	O020

注）赤文字：通達レベル、青文字：ガイダンス、緑文字：期待、提言等
出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-13 米国の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング

	市場調査	治験計画策定	治験実施可能性調査	治験リクルート	承認申請に係る臨床研究	承認申請を支持する非介入試験に活用する場合	医薬品、医療機器及び再生医療等製品等のデータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合	レジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用	条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器並びに条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品における評価	製造販売後調査等	治療最適化の研究
利用する RWD の適合性		F014	F014		F013、F015、F017（有効性）	F016					
RWD のデータ自体の信頼性		F014	F014		F013、F015、F017（有効性）	F016					
RWD のデータの取り扱いの妥当性					F017（有効性）						
試験デザインの妥当性					F017（有効性）					F017	
試験データの分析方法の妥当性											
試験データの分析方法の妥当性											
現在の規制とのすり合わせ	―	―	―		F005、F011、F018（利用可能性のみ）、F017（有効性）					F018（利用可能性のみ）、F017	

注）赤文字：通達レベル、青文字：ガイダンス、緑文字：期待、提言等、黒文字：今後ガイダンス策定予定の範囲（RWE Program）
出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-14 日本の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング 資料番号対応表

No	発行元	発行年	タイトル
O001	製薬協	2021	RWD の利活用推進への製薬業界からの期待
O002	PMDA	2021	PMDA におけるリアルワールドデータ(RWD)活用推進に向けた取組み
O003	厚労省	2021	「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について
O004	製薬協	2021	リアルワールドデータを承認申請等に活用するための 3 つの要件と 7 つの提案
O005	製薬協	2021	リアルワールドデータを利活用したヘルスケアと医薬品開発の将来へのロードマップ
O006	厚労省	2017	製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について
O007	厚労省	2018	医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について
O008	厚労省	2019	対面助言実施要綱 改正(2019 年 4 月)(レジストリに関する 相談の新設)
O009	厚労省	2020	製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方
O010	厚労省	2014	医療情報のデータベース等を用いた 医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン
O011	厚労省	2017	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令
O012	厚労省	2018	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領
O013	厚労省	2019	医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について
O014	厚労省	2019	医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答集(Q&A)について
O015	厚労省	2020	再生医療等製品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について
O016	厚労省	2020	製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方の策定について
O017	厚労省	2021	「「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について」の訂正について
O018	厚労省	2021	「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について
O019	厚労省	2020	医薬品の承認申請資料に係る適合性書面及び GCP 実地調査の実施手続き並びに医薬品の中間評価、再審査及び再評価申請資料の適合性書面調査及び GPSP 実地調査の実施手続きについて
O020	PMDA	2014	医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン
O021	厚労省	2017	医薬品の条件付き早期承認制度について
O022	PMDA	2017	医薬品リスク管理計画書 記載事例「新医薬品・バイオ後続品の記載事例」
O023	厚労省	2018	改正 GPSP 省令
O024	厚労省	2018	医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について

出所)株式会社三菱総合研究所作成

表 2-15 米国の当局から発出されている通達やガイドラインのマッピング 資料番号対応表

No	発行元	発行年	タイトル
F001	FDA	2022	Real-World Evidence
F002	FDA	2017	Examples of Real-World Evidence (RWE) Used in Medical Device Regulatory Decisions
F003	FDA	2019	An Introduction to FDA MyStudies: An Open-Source, Digital Platform to Gather Real World Data for Clinical Trials and Research Studies － May 9, 2019
F004	FDA	2017	FDA In Brief: FDA issues new guidance to facilitate expanded use of real-world evidence in medical device development
F005	FDA	2019	Submitting Documents Using Real-World Data and Real World Evidence to FDA for Drugs and Biologics
F006	FDA	2022	Newly Added Guidance Documents
F007	FDA	2017	Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices
F008	FDA	2017	Improving Clinical Evidence generation with Real World data
F009	FDA	2018	Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on FDA’s new strategic framework to advance use of real-world evidence to support development of drugs and biologics
F010	FDA	2021	Center For Drug Evaluation and Research Drug Safety Priorities 2020
F011	FDA	2018	Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations
F012	FDA	2022	FDA Issues Draft Guidances on Real-World Evidence, Prepares to Publish More in Future
F013	FDA	2021	Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
F014	FDA	2021	Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry
F015	FDA	2021	Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data
F016	FDA	2021	Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products
F017	FDA	2018	Framework for FDA's Real-World Evidence Program
F018	FDA	2016	21st Century Cures Act

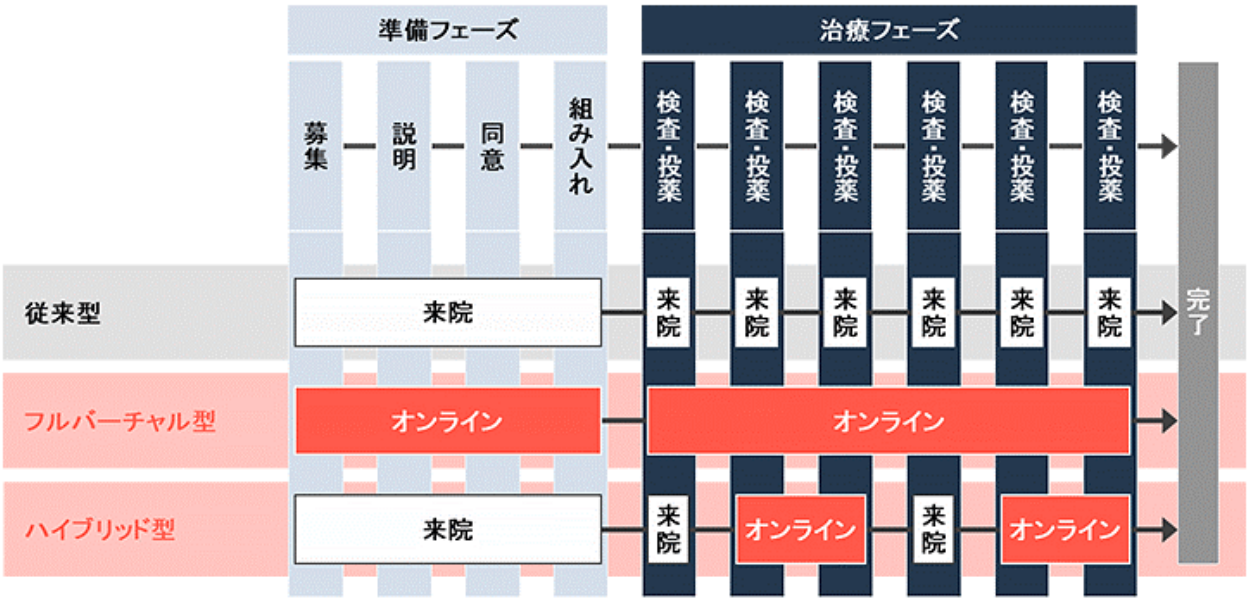
出所）株式会社三菱総合研究所作成

（6）DCT（Decentralized Clinical Trials、分散型臨床試験）の活用

1）背景・目的・方法

希少難治性疾患領域では、日本全体での患者数が少ない一方、患者は全国に分散している。そのため、治験において患者が遠方の治験実施医療機関で実施されている治験に参加しなければならないことがあり、患者本人や家族の通院負荷が非常に大きいといった背景から、DCT と呼ばれる IoT 機器やオンラインによる診療等の活用によって被験者が治験実施医療機関に直接来院せずに済むまたは来院回数を減らすことができる仕組みの活用が期待されている。

DCT は、希少難治性疾患領域に限定されるものではないが、被験者の来院負荷を軽減し、治験実施医療機関から遠方に居住する患者にも治験参加機会を提供することができる仕組みとして、特に米国において先行事例が報告されていた。それに加え、2020 年以降の新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響により、パンデミック下においても治験が実施できる仕組みとして急速に検討が進められることとなった。被験者の募集から組み入れ、検査や投薬まですべてをオンラインで実施する「フルバーチャル型」と、来院とオンラインを組み合わせて実施する「ハイブリッド型」があり、疾患の特性やリスクに応じて適切な形が検討されることとなる（図 2-2）。日本における DCT の普及に向けた取り組みを整理するため、日米欧における当局や産官学の検討会等から発出されているガイダンス等を調査した。



出所）株式会社三菱総合研究所 「バーチャル治験普及のカギ 患者・市民の正しい理解と積極的な参画を」
https://www.mri.co.jp/knowledge/column/20210407.html（2022 年 3 月 25 日閲覧）

図 2-2 DCT の形態

2）結果

調査の結果、欧米においては DCT に関するガイダンス類が多く発出されていた。一方、日本においては、「ER/ES 指針」等において治験全般における電子化において必要な要件等が示されているが、オンラインにおける同意取得等、DCT に特化したガイダンス等は発出されていない。新型コロナウイルス感染症への対応として、一部 DCT に関する項目を含んだ Q&A が発出されおり、DCT に関する既存の規制に関する整理や新たな規制の検討が進んでいる最中である。治験依頼者側である日本製薬工業協会からは、「医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の導入及び活用に向けた検討」及び「医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の活用に向けた検討－日本での導入の手引き－」が発表されている。

ガイダンスの記載内容に限定した事項ではないが、米国では治験責任/分担医師は「Form FDA 1572」に記載され、個人単位で治験に参画する。一方で、日本では治験実施医療機関と治験依頼者の組織間契約に基づいて治験が実施される。日本では、治験実施医療機関ごとに契約や IRB 対応が必要となることから、米国の形態よりも事務的負荷がかかると考えられる。特に希少難治性疾患の場合、患者の数が限定的であることから、1 治験実施医療機関に1名の被験者、もしくは手続きは実施しても被験者を登録できないといったケースもあり得る。よって、希少難治性疾患では1つの治験実施医療機関に係る事務的負荷による治験コストへの影響が大きくなり、治験実施の判断にも影響を与えかねないと考えられる。事務的負荷を改善することは、治験実施判断に対してプラスに作用する可能性がある。

表 2-16 DCT に関するガイダンス等

国	ガイダンス等
日本	【厚生労働省】 ● 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針（「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」平成 17 年 4 月1日付け薬食発 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知別紙）（ER/ES 指針） ● 治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について（平成 25 年 7 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡） ● 「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」の一部改正について（平成 26 年 7 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡） ● 治験における同意文書の保存に関する取扱いについて（令和 2 年 4 月 7 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡） 【PMDA】 ● 新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係る Q&A（2020 年 3 月 27 日作成、2020 年 4 月 2 日更新、2020 年 4 月 21 日更新、2020 年 5 月 26 日更新） 【日本製薬工業協会】 ● 医療機関への来院に依存しない臨床 試験手法の導入及び活用に向けた検討 ● 医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の活用に向けた検討－日本での導入の手引き－ 【日本 CRO 協会】 ● 日本 CRO 協会 「ER/ES 指針の解説」
米国	【FDA】 ● Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers ● Guidance for Institutional Review Boards, Investigators and Sponsors ● Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations ● Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims ● Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations ● Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 – Questions and Answers Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE

	● FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency (Updated on August 30, 2021) 【CTTI】 ● CTTI Recommendations：Decentralized Clinical Trials
欧州	【EMA】 ● Notice to sponsors on validation and qualification of computerised systems used in clinical trials ● Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic ● Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials 【Trials@Home】 ● D1.1 First set of recommendations for RDCTs (to be implemented in the pan-EU pilot RDCT)

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（7） 医療保険制度（かかりつけ医制度・専門医受診）

1） 背景・目的・方法

希少難治性疾患では、その疾患に関連する適切な領域や診療科の専門医を受診し、早期に診断を受けることが難しい場合がある。日米欧主要国の医療保険制度（かかりつけ医制度・専門医受診）に関する制度概要を、公開情報をもとに整理した。

2） 結果

日米欧主要国の医療保険制度におけるかかりつけ医制度の概要を表 2-17 に示す。日本をはじめ医療機関に対しフリーアクセス制度とし、地理的制約がない国や専門医をかかりつけ医として登録できる国がある一方、イギリスでは予め登録した居住エリア内の診療所のみ受診可とするなど、患者の医療機関へのアクセスには差がみられた。

表 2-17 日米欧主要国の医療保険制度におけるかかりつけ医制度の概要

	日本	アメリカ	イギリス	ドイツ	フランス
保険制度	皆保険制度	民間保険 メディケア メディケイド 等	皆保険制度 （一部民間自費医療サービス）	皆保険制度	皆保険制度
登録制の有無	フリーアクセス	フリーアクセス（ただし、民間保険によってはかかりつけ医への訪問を義務付ける例もあり）	予め登録した診療所のみ受診可	フリーアクセスだが、国民の 9 割がかかりつけ医を持つ。紹介状がない場合は自己負担金が発生。	かかりつけ医登録制度有り。紹介状なく他の診療所を受診する場合は自己負担金が増額。
登録医の資格	－	－	診療所のみ	州家庭医団体への登録および州医師会の研修参加が条件	専門医も登録可
登録制の選択	－	－	居住エリアから選択	地理的制約なし	地理的制約なし

出所）平成 29 年 2 月 22 日中医協総会資料をもとに株式会社三菱総合研究所作成

（8）薬価制度・保険償還制度

1）背景・目的・方法

希少難治性疾患を対象とする医薬品等では、患者数が少ないことから市場規模が小さく開発コストを回収できない可能性が高いため、製薬企業等からは高薬価となることが期待されている。一方、高薬価の場合に自己負担に関する配慮が不足する場合、患者の負担が大きくなる。そのため、日米欧主要国の薬価制度と保険償還制度を、公開情報をもとに調査した。

2）結果

日米欧主要国の薬価制度の比較を表 2-18 に、保険償還制度の比較を表 2-19 に示す。また、日米欧主要国の薬価制度ならびに保険償還制度の概要を 2.1.1(8)2)a 以降に示す。アメリカ、イギリス、ドイツでは新薬の薬価を自由価格とし、製薬企業が自由に設定できる。一方、日本とフランスでは公定価格として公的機関により薬価が設定される。また、発売後 2 年目以降公定価格となるドイツを含め公定価格制度を採用している国においては、オーファンドラッグの薬価について特別措置が設定されている。

表 2-18 日米欧主要国の薬価制度の比較

	日本	アメリカ	イギリス	ドイツ	フランス
薬価制度	公定価格	自由価格	自由価格	自由価格。ただし、2 年目以降は早期有用性制度の影響を受ける。	公定価格
算定方式	類似薬効比較方式が基本。 類似薬がない場合は、原価計算方式。	ー	ー	早期有用性制度にて、追加的な有用性が認められた品目は、公的機関との合意価格。 認められない品目は、参照価格方式、従来治療法価格方式。	ASMR 評価において算定方式が決定。 ASMR 評価ランクが高い場合は、EU 平均価格、低い場合は、類似薬比較方式。
希少疾患に対する特別措置	オーファンドラッグは市場性加算が適用されることがある。 患者が極めて少ない等の妥当な理由がある場合は、原価計算方式における一般管理販売費で配慮。		ー	オーファンドラッグは、早期有用性制度において自動的に有用性があるとされる。	オーファンドラッグは、ASMR 評価ランクが 1 ランク格上げされる。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-19 日米欧主要国の保険償還制度の比較

	日本	アメリカ	イギリス	ドイツ	フランス
保険償還制度	皆保険制度	民間保険 メディケア メディケイド 等	皆保険制度 （一部民間自費医療サービス）	皆保険制度	皆保険制度
新医薬品の保険償還可否	原則保険償還	保険により異なる	承認と同時に保険償還。ただし、国が指定する品目は、NICE で HTA（医療経済評価）にて、推奨可否が評価される。	ネガティブリスト方式	ASMR 評価にて償還可否が決定される。
新医薬品の保険償還率	品目による償還率の違いはなし		品目による患者負担額の違いはなし（約 8 ポンド）	患者負担率は 1 割で、下限と上限が設定（5～10 ユーロ）。 参照価格を上回る部分は患者負担。	SMR 評価により品目別に償還率が定められる。
希少疾患に対する特別措置	難病法により指定難病の医療費自己負担額に、上限が設定。		極めて希少な疾患に対する品目は HST 制度により推奨可否が評価される。	－	オーファンドラッグは、自動的に償還対象となる（ASMR 評価の 1 ランクアップ）。
その他の自己負担額への特別措置	高額療養費制度により月の医療費負担額に、上限が設定。		－	慢性疾患患者では賃金報酬の 1～2%と上限が設定。	代替性がない高額な薬剤は償還率 100%

出所）株式会社三菱総合研究所作成

a. 日本

- 薬価算定
  - 日本の薬価は公定価格である。薬価算定方式は、大きく分けて、類似薬効比較方式と原価計算方式とその他の特例の 3 方式がある。類似薬がある新医薬品は類似薬効比較方式が採用され、新医薬品に最も類似性が高い類似薬を比較薬とし、比較薬の薬価をもとに、新医薬品の薬価が算定される。類似薬がない新医薬品は、原価計算方式が採用され、製造販売に要する原価に、販売費及び一般管理費、営業利益、流通経費並びに消費税及び地方消費税相当額を加えた額を薬価として算定される。
  - 希少疾病用医薬品は、補正加算として市場性加算が適用されることがある。また、患者が極めて少ない等の妥当な理由がある場合には、原価計算方式において一般管理販売費の上限が引き上げられる。
- 保険償還
  - 日本は皆保険制度を採用しており、新医薬品は原則保険償還され、品目による保険償還率に差はない。希少難治性疾患に対する措置として、難病法により指定難病の医療費自己負担額に上限が設定されている。

b. アメリカ

- 薬価算定
  - アメリカの薬価は自由価格であり、製薬企業が自由に価格設定・変更を行える。
- 保険償還
  - アメリカの保険制度は、民間保険、メディケア、メディケイドの 3 つの医療保険から成り立っている。民間保険、メディケア、メディケイドにおける医薬品の保険償還の概要について、表 2-20 に示す。

表 2-20 アメリカの医療保険と医薬品の償還

民間保険	メディケア	メディケイド
対象医薬品や償還率等は、加入プランにより異なる。	パート A(病院保険)では、院内医薬品を給付。外来医薬品は一部を除き対象外。	公費として、各州が給付対象医薬品を設定。
	パート B(医療保険)では、包括化されていない医薬品(多くが注射薬)が対象。	
	パート C(アドバンテージ)では、パート A,B,D に加えて、歯科、聴覚、視覚等の保証が含まれる。	
	パート D(外来医薬品)では外来医薬品について、医薬品集(フォーミュラリ)に基づき給付。	

出所)株式会社三菱総合研究所作成

c. イギリス

- 薬価算定
  - イギリスの薬価は自由価格である。先発医薬品の価格は、英国保健省(DoH)と英国製薬産業協会(ABPI)とで締結したルールである PPRS(医薬品価格規制制度)という枠組みの中で、製薬企業が自由に設定する。製薬企業が設定した薬価がリスト価格になり、NHS(国民保険サービス)償還価格となる。PPRS にて自由価格の対象となるのは、新有効成分医薬品であり、剤形追加・効能追加・新配合剤等は対象外で、DoH と価格交渉することになる。PPRS の枠組みに参加しない場合、法定薬価制度が適用される。
- 保険償還
  - イギリスでは、皆保険制度(一部民間自費医療サービス)を採用している。新医薬品は、承認と同時に NHS のサービスとして保険償還される。ただし、国が指定する品目は、NICE で HTA(医療技術評価)にて、推奨可否が評価される。外来で処方される医薬品は、ドラッグ・タリフと呼ばれる価格表に掲載される。一次医療では基本的に人頭払い、二次医療では包括払いとされており、一次医療のみ 8.4 ポンド/1 医薬品の自己負担があり、二次医療は自己負担無料となっている。
  - HTA の対象となるのは、抗がん剤や高額な医薬品等保健省が指定する品目である。NICE の HTA において推奨されなければ、NHS の下で使用することはできなくなる。

HTA は費用対効果分析を基本とし、QALY（質調整生存年）が用いられる。NICE が評価を行う対象となるテーマは主に抗がん剤、高額な薬剤等であり、以下のとおり。

- NHS として最優先課題に基づくもの
- 罹患率、死亡率の高い疾病
- 提供される医療に地域格差があるもの
- 医療費への影響に係るもの
- 時代の要望・必要性のあるもの

■ HTA では、ウルトラオーファンドラッグとも呼ばれる対象患者数が非常に少ない技術に対して HST（Highly Specialized Technology）と呼ばれる制度が導入されている。HST では、通常の医薬品等と異なり、特別な閾値が設定されており、10 万ポンド／QALY までは自動的に保険給付の対象とされている。HST の対象となる条件は次の 3 点である。

- 対象患者が非常に少ない
- 慢性的かつ重度な障害である
- 治療コストが非常に高額で長期使用が想定される

d. ドイツ

● 薬価算定

■ ドイツの薬価は自由価格が原則であるが、2 年目以降は早期有用性制度の影響を受ける。発売後 1 年目は製薬企業の判断に基づき設定される自由価格（メーカー出荷価格）が基準となり、2 年目以降は、早期有用性制度にて追加的な有用性が認められた品目は公的医療保険中央連合会（GKV-Spitzenverband）との交渉において合意された価格が保険償還価格となり、早期有用性制度において有用性が認められない品目は、参照価格方式または従来治療法価格方式となる。なお、オーファンドラッグは、早期有用性制度において、自動的に追加的な有用性があるとして扱われ、合意価格制度が適用される。

● 保険償還

■ ドイツでは、皆保険制度が採用されている。医薬品の保険償還においては、ネガティブリスト方式が採用されており、ネガティブリストに掲載されていない医薬品は保険償還される仕組みとなっている。なお、ネガティブリストとしては、強壮剤、やせ薬等が掲載されている。保険償還される新薬は承認と同時に保険償還される。また、医薬品の患者自己負担額は、薬価の 10％（ただし、医薬品 1 種類につき、5～10 ユーロの範囲内に設定）に参照価格制度による超過分を加えた金額とされている。

e. フランス

● 薬価算定

■ フランスの薬価は公定価格である。新薬は、HAS（高等保健機構）の中にある CT（透明性

委員会）で ASMR 評価（医療サービスの改善度評価）を受け、その後 CEPS（医療用品経済委員会）が ASMR 評価を参考に開発企業との交渉を行い、類似薬効比較方式または外国価格参照方式にて決められる。なお、一部の有用性の高い新薬については、開発企業が薬価案を提出し、CEPS から異議がなければ公定価格となる（価格委託制度）。オーファンドラッグならびに小児用医薬品は、ASMR 評価において評価ランクが 1 ランク格上げされる。

- なお、CEPS が決定するのは、院内外の薬局で処方される医薬品や診療報酬に上乗せで請求される医薬品の薬価であり、GHS（疾病別標準入院報酬）に包括される医薬品は含まれない。GHS に包括される医薬品は、病院と製薬企業との価格交渉で決められる。

- 保険償還
  - フランスでは、ポジティブリスト方式を採用している。入院医薬品は包括払いに含まれ、外来医薬品については品目ごとに償還率が決められる。外来医薬品の償還率は、SMR 評価（医療上の有用性評価）により品目別に定められ、表 2-21 のように分類される。また、SMR 評価の判断基準は以下のとおり。
    - 有効性・安全性
    - 臨床上の位置づけ（特に代替治療法との比較）
    - 疾病の重症度
    - 公衆衛生上のメリット
    - 公的な保険償還対象とする理由が正当化されないもの（⇒該当の場合 SMR「不十分」）

表 2-21 SMR 評価

償還率	SMR 評価	例
100%	他の医薬品では代替不可能かつ、極めて高額である特定の医薬品	抗がん剤、HIV 薬等の代替不可能で高額な医薬品
65%	「重大」または「大幅」	一般薬剤
30%	「中程度」 「重大」であっても通常性質的に重篤性のない疾患を対象	胃薬等
15%	「弱い」	有用度の低いと判断された薬剤
0%	「不十分」	ビタミン剤、強壮剤

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（9）患者アクセス制度

1）背景・目的・方法

希少難治性疾患領域では、国・地域によっては患者数が少ないことから医薬品等の開発が進みづらいことがある一方、疾患の重篤性から未承認、適応外の医薬品等へのニーズは高く、各国において未承認薬等へのアクセス制度が設けられている。本調査では、日米欧主要国の患者アクセス制度について、以下のように未承認、適応外、保険未償還の 3 つに分類し区別し、調査を行った。

- 未承認：当該国内において承認されていない医薬品
- 適応外：当該国内において、承認されている医薬品ではあるが、当該疾病に対する適応（効能・効果）を取得していない医薬品
- 保険未償還：当該国内において、当該疾病に対する承認を取得しているものの、保険償還されていない医薬品

2）結果

日米欧主要国の患者アクセス制度の比較を表 2-22 に示す。また、日米欧主要国の患者アクセス制度の概要を 2.1.1(9)2)a 以降に示す。患者アクセス制度については、各国の医療制度等により状況は異なる。しかしながら共通なものとして、重篤な疾患で既存治療がなく、開発が進んでいる医薬品等に対するアクセス制度として、米国の Expanded Access Individual Patient（IND/protocol）や、欧州各国の Compassionate Use、日本の拡大治験などが整備されている。なお、欧州においては EMA が CHMP を通じて、加盟国独自で Compassionate Use 制度を設けるように Recommendations を発出している。

表 2-22 日米欧主要国の患者アクセス制度

	日本	アメリカ	イギリス	ドイツ	フランス
未承認	● 拡大治験 ● 先進医療 B ● 患者申出療養制度	● Expanded Access ● Right to Try	● Specials	● Compassionate Use	● AAP ● AAC
適応外	● 拡大治験 ● 先進医療 B ● 患者申出療養制度	● Off-Label	● Off-Label	● Off-Label	● CPC
保険未償還	－	－	● PAS（患者アクセススキーム） ● CDF（がん治療薬基金）	－	－

出所）株式会社三菱総合研究所作成

a. 日本

日本における未承認、適応外の医薬品等の使用に関する制度は、先進医療 B、患者申出療養、人道的見地からの治験（拡大治験）の 3 つがある。それぞれの制度の概要を表 2-23 に示す。

表 2-23 日本の患者アクセス制度

	先進医療 B	患者申出療養	人道的見地からの治験 （拡大治験）
関連法令	臨床研究法	臨床研究法	GCP 省令
概要	● 未だ保険診療として認められていない未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴う医療技術について、一定の安全性、有効性等を個別に確認したものについて、保険診療と保険外診療との併用を認め、将来的な保険導入に向けた評価のための臨床試験を行うこととしている。	● 未承認薬等を迅速に保険外併用療養として使用したいという困難な病気と闘う患者の思いに応えるため、患者からの申出を起点とする仕組み ● 将来的に保険適用につなげるためのデータ、科学的根拠を集積することを目的としている。 ● 対象は、先進医療の対象にならないが、一定の安全性・有効性が確認された医療	● 生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬を使用するもの ● 未承認薬の投与によるベネフィットの蓋然性が高いと考えられる新薬の国内開発の最終段階である治験（主たる治験）の終了後あるいは実施中（ただし、組入れ終了後）に実施される。 ● ※主たる治験：通常、効能・効果及び用法・用量が一連の開発を通じて設定された後に実施される有効性や安全性の検証を目的とした治験
申請者	保険医療機関の開設者	患者	患者が主治医を通じて企業に打診
対象患者単位	患者集団（研究単位）	個人個人	患者個人
対象薬剤	未承認、適応外の医薬品等		
費用負担	患者負担	患者負担	妥当な範囲で患者負担とすることも可

出所）株式会社三菱総合研究所作成

b. アメリカ

- 未承認
  - アメリカにおける未承認薬へのアクセス制度には、Expanded Access（21 CFR 312 Subpart Ⅰ）ならびに Right to Try（Right to Try Act）がある。Expanded Access は代替治療がない重篤な疾患を対象として、治験薬や入手が制限されている承認薬を使用可能にする制度であり、Right to Try は既存治療をすべて行い、また当該治験薬の臨床試験に参加できない、生命を脅かす重篤な疾患を有する患者に対して、FDA のレビューや承認なしに未承認薬を使用できる制度である。Expanded Access と Right to Try の概要を表 2-24 ならびに表 2-25 に示す。

表 2-24 アメリカの Expanded Access

制度	Individual Patient（IND/protocol）	Emergency Use Individual Patient（IND/protocol）	Intermediate-Size Population（IND/protocol）	Treatment（IND/protocol）
概要	代替治療がない重篤な疾患を対象として、治験薬や入手が制限されている承認薬を使用可能にする制度			
申請者	医師、製薬企業			
対象患者単位	患者個人	患者個人	患者集団	患者集団
対象薬剤	● 治験開始前または治験中の未承認薬 ● 「Intermediate-Size Population」や「Treatment」に該当しないもの	● 「Individual Patient」と同様だが、書面申請による承認を待つことができない緊急な場合	● 治験開始前の未承認薬（非常に稀で臨床試験のための患者募集ができない疾患等） ● 治験中の未承認薬（臨床試験に参加できない患者等） ● 承認薬等	● 通常、フェーズ 3 またはフェーズ 2 を完了している未承認薬
費用負担	患者または企業からの寄付			

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
FDA ホームページ https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access （閲覧日 2022 年 3 月 1 日）
21 CFR 312 Subpart Ⅰ https://ecfr.io/Title-21/Section-312.320（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）

表 2-25 アメリカの Right to Try

制度	Right to Try
概要	既存治療をすべて行い、また当該治験薬の臨床試験に参加できない、生命を脅かす重篤な疾患を有する患者に対して、FDA のレビューや承認なしに未承認薬を使用できる制度
申請者	規制当局への申請不要（患者が医師に相談し、医師が製薬企業に、Right to Try に該当するか相談することを推奨）
対象患者単位	患者個人
対象薬剤	● 第Ⅰ相臨床試験を完了した未承認薬 ● 他の疾患で承認を取得していない未承認薬 ● FDA に申請中または申請のための臨床試験を実施中企業による開発または製造が進行しており、中止されていない
費用負担	患者または企業からの寄付

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
FDA ホームページ https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/right-try（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）

- 適応外
  - アメリカでは適応外使用について、Off-Label（21 CFR 312.2(b)(1)）がある。Off-Label は、既存治療をすべて行い、また当該治験薬の臨床試験に参加できない、生命を脅かす重篤な疾患を有する患者に対して、FDA のレビューや承認なしに未承認薬を使用できる制度である。Off-Label の概要を示す。

表 2-26 アメリカの Off-Label

制度	Off-Label
概要	既存治療をすべて行い、また当該治験薬の臨床試験に参加できない、生命を脅かす重篤な疾患を有する患者に対して、FDA のレビューや承認なしに未承認薬を使用できる制度
申請者	規制当局への申請不要（医師が科学的エビデンスと医学的エビデンスに基づき、使用する）
対象患者単位	患者個人
対象薬剤	● 適応拡大や添付文書の重要な変更を目的としてものでないこと ● 製品の広告に関する重要な変更を目的としていないこと ● 投与経路や投与量、患者集団の観点から、医薬品投与によるリスクを著しく増加させるものでないこと ● 21 CFR parts 56 and 50 で示す IRB 審査及びインフォームド・コンセントの要件を遵守すること ● 21 CFR 312.7 で示すプロモーションおよび販売に関する要件を遵守すること ● 21 CFR 50.24（緊急調査におけるインフォームド・コンセント適用の除外）の適用を意図していないこと
費用負担	加入している保険において、個別判断

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
FDA ホームページ https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/label-and-investigational-use-marketed-drugs-biologics-and-medical-devices（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）
21 CFR 312.2 https://ecfr.io/Title-21/Section-312.2（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）

c. イギリス

- 未承認
  - イギリスにおける未承認の使用に関して、Specials と呼ばれる制度がある。Specials は、特定の患者について、”special needs”があると認められた場合に、医師、歯科医師または補助的処方者（ある条件の下で処方権を有する薬剤師または看護師）の責任において未承認薬を使用することができる制度である。Specials の概要を表 2-27 に示す。

表 2-27 イギリスの Specials

制度	Specials
概要	特定の患者について、”special needs”があると認められた場合に、医師、歯科医師または補助的処方者（ある条件の下で処方権を有する薬剤師または看護師）の責任において未承認薬を使用することができる制度。
申請者	輸入者（資格制）
対象患者単位	患者個人
対象薬剤	他国で承認されている国内未承認薬 病院で特殊に製造した医薬品
費用負担	患者負担はなく、NHS の枠組みの中で使用される。

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
MHRA ホームページ https://www.gov.uk/government/publications/supply-unlicensed-medicinal-products-specials（閲覧日；2022 年 2 月 4 日）
辻 香織, 未承認薬使用に関するヨーロッパ各国の制度－日本における制度設計に向けて－, 医療と社会 Vol.18, No.2, 2008, 243-256

- 適応外
  - イギリスでは承認医薬品の適応外使用は違法ではなく、医師等によって処方することが可能である。なお、適応外使用となる医薬品を処方する際に医療従事者に課される責任は、承認された適応症への処方よりも大きくなる可能性がある。そのため、処方者は適応外使用に伴うリスクに特に注意を払う必要があるとされている[3]。
- 保険未償還
  - イギリスでは PAS（Patient Access Scheme）と呼ばれる NICE において推奨されなかった医薬品を NHS の下で使用可能とする患者アクセス制度がある。PAS では、製薬企業が保健省に適用申請を行い、NICE に設置された委員会 PASLU において適用可否が検討される。PAS により当該医薬品を使用する場合は、使用量に上限を設ける、事前に定めた期間まで無料とする、NHS で入手可能な同じ効能の薬剤の価格の超過分を製薬企業が負担するなど様々な方法が採用されている。

[3] MHRA ホームページ https://www.gov.uk/drug-safety-update/off-label-or-unlicensed-use-of-medicines-prescribers-responsibilities（閲覧日 2022年3月1日）

d. ドイツ

- 未承認
  - ドイツにおける未承認薬の使用については Compassionate Use と呼ばれる制度がある。ドイツの Compassionate Use は、重篤な疾患で、国内に承認された代替治療薬がない場合に、患者集団単位で使用可能とする制度である。Compassionate Use の概要を表 2-28 に示す。

表 2-28 ドイツの Compassionate Use

制度	Compassionate Use
概要	重篤な疾患で、国内に承認された代替治療薬がない場合に、患者集団単位で使用可能とする制度。
申請者	製薬企業
対象患者単位	患者集団
対象薬剤	他国で承認または開発中で、国内未承認薬
費用負担	患者負担なし(企業による無償提供)

出所)以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
BfArM ホームページ https://www.bfarm.de/EN/Medicinal-products/Clinical-trials/Compassionate-Use/_node.html(閲覧日 2022 年 2 月 4 日)

- 適応外
  - ドイツでは、原則として、医師は患者に慎重に説明することで、適応外使用の医薬品を処方することが認められている[4]。2002 年 3 月 19 日の連邦社会裁判所の判決により、適応外使用の医薬品の処方に対して法定健康保険から払い戻しを受けるために満たすべき基準が定義された。基準は以下のとおり。
    - 重篤な疾患に対する治療であること
    - 他に治療法がないこと
    - 利用可能なデータに基づいて、治療の成功が合理的に見込まれること

[4] BfArM ホームページ https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppen-Off-Label/_node.html(閲覧日 2022 年 3 月 1 日)

e. フランス

フランスでは 2021 年 7 月 1 日に、未承認・適応外の医薬品へのアクセス制度が改定された。従来の Cohort ATU、Post-ATU、Nominative ATU、RTU の 4 制度が図 2-3 フランスの未承認・適応外の医薬品の使用に関する制度の新旧対応に示すように、Early access authorization (autorisation d'accès précoce、"AAP")、Compassionate access authorization (autorisation d'accès compassionnel、"AAC")、Compassionate access framework (cadre de prescription compassionnel or "CPC")の 3 制度に再編された。

New rules			Old rules
Early access	Early access authorization (autorisation d'accès précoce) or "**AAP**"	Pre-marketing authorization AAP	Cohort ATU
		Post-marketing authorization AAP	Post-ATU
Compassionate access	Compassionate access authorization (autorisation d'accès compassionnel or "**AAC**")		Nominative ATU
	Compassionate access framework (cadre de prescription compassionnel or "**CPC**")		RTU

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
Covington & Burling LLP ホームページ https://www.insideeulifesciences.com/2021/07/06/new-early-access-and-off-label-use-rules-in-france/ （閲覧日 2022 年 2 月 4 日）
Legifrance ホームページ https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043728288（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）

図 2-3 フランスの未承認・適応外の医薬品の使用に関する制度の新旧対応

- 未承認
  - 2021 年 7 月 1 日の制度改定により、患者集団に対する未承認薬へのアクセス制度（Cohort ATU）と、承認以降公定価格決定までのアクセス制度（Post-ATU）が、AAP として整理された。また、患者個人に対する未承認薬へのアクセス制度（Nominative ATU）が、AAC として整理された。それぞれの概要を表 2-29 ならびに表 2-30 に示す。

表 2-29 フランスの Early access authorization（AAP）

制度	Early access authorization （autorisation d'accès précoce ； AAP）
概要	製造販売承認または保険償還待ちの医薬品に対するアクセス制度。対象は、重篤な疾患、希少疾患、または身体障害を伴う疾患で、適切な治療法が存在せず、治療を遅らせることができない場合で、臨床試験の結果から有効性及び安全性が強く推定されており、臨床上の競合品からの革新性が推定される医薬品へのアクセスが可能となる制度。
申請者	製薬企業
対象患者単位	患者集団
対象薬剤	未承認医薬品 製造販売承認取得後、保険償還待ちの医薬品
費用負担	無料（無償または企業が自由に価格設定し、公費負担）

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
Legifrance ホームページ https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043728288（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）

表 2-30 フランスの Compassionate access authorization（AAC）

制度	Compassionate access authorization （autorisation d'accès compassionnel ； AAC）
概要	適切な治療法が存在せず、商業目的の臨床研究の対象となっている医薬品でなく、製品の有効性と安全性の推定を裏付ける臨床データ（希少疾患の場合は「HCP が収集した作業やデータ」でも可）がある場合に、未承認薬使用が可能となる制度。
申請者	医師、薬剤師
対象患者単位	患者個人
対象薬剤	製造販売承認を目指していない未承認医薬品
費用負担	無料（企業が自由に価格設定、または他の承認済みの適応症における価格となり公費負担）

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
Legifrance ホームページ https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043728288（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）

- 適応外
  - 2021 年 7 月 1 日の制度改定により、承認薬の適応外使用に対するアクセス制度（RTU）が、CPC として整理された。CPC の概要を表 2-31 に示す。

表 2-31 フランスの Compassionate access framework（CPC）

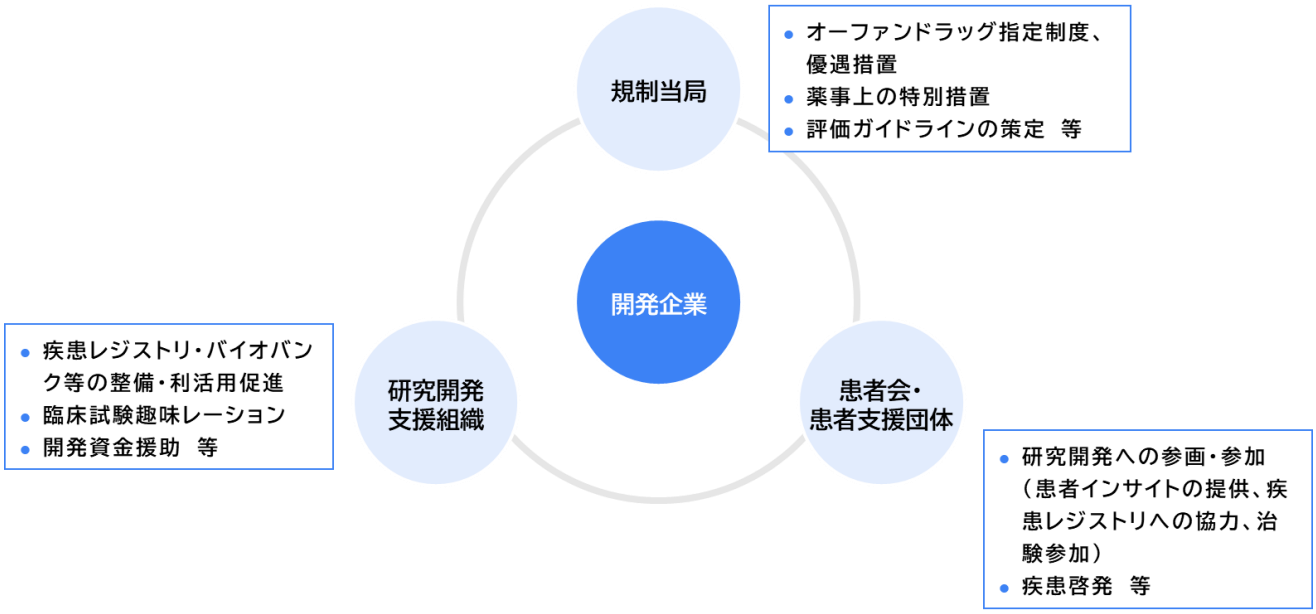
制度	Compassionate access framework （cadre de prescription compassionnel ； CPC）
概要	適切な治療法が存在せず、商業目的の臨床研究の対象となっている医薬品でなく、製品の有効性と安全性の推定を裏付ける臨床データ（希少疾患の場合は「HCP が収集した作業やデータ」でも可）がある場合に、適応外使用が可能となる制度。
申請者	医師、薬剤師
対象患者単位	患者個人
対象薬剤	当該疾患への適応拡大を目指していない医薬品
費用負担	無料（企業が自由に価格設定、または他の承認済みの適応症における価格となり公費負担）

出所）以下をもとに株式会社三菱総合研究所作成
Legifrance ホームページ https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043728288（閲覧日 2022 年 3 月 1 日）

2.1.2 開発促進のための周辺組織

（1） 背景・目的・方法

希少難治性疾患に対する医薬品等の開発促進には、製薬企業や規制当局による取り組みだけでなく、疾患レジストリやバイオバンクの整備や利活用の促進、研究開発資金の援助、患者会・患者支援団体等による研究・開発への参画等が重要である。しかしながら、日米欧における希少難治性疾患に対する医薬品等の開発を取り巻く周辺組織等の情報は整理されていない。そのため、日米欧における希少難治性疾患に対する医薬品等の開発を取り巻く周辺組織として、規制当局、研究開発支援組織、患者会・患者支援団体の情報を公開情報から収集し、整理した。



出所）株式会社三菱総合研究所作成

図 2-4 希少難治性疾患に対する医薬品等の開発を取り巻く周辺組織

（2）結果

日米欧における希少難治性疾患に対する医薬品等の開発に関する規制当局、研究開発支援組織、患者会・患者支援団体の情報を 2.1.2(2)1)から 2.1.2(2)3)に整理した。

1）規制当局

日米欧の希少難治性疾患に対する医薬品等の開発に関する主な規制当局の現状を表 2-32に示す。米国、欧州では、希少疾患に関する専任部署があり、治療法の開発・評価や行動指針を示す等、希少疾患を対象とした政策を立案している。

- 米国では、FDA OOPD(Office of Orphan Products Development)という希少疾患の新しい治療法の開発と評価を支援する専任部署がある。
- 欧州では、EUにおける希少疾患に関する行動指針を示し EU 全体の調整を行う EUCERD

や、EUにおける希少疾患の医薬品指定を推奨する COMP があり、EU 各国の調整を行っている。

表 2-32 日米欧の主な規制当局と取組み

国・地域	概要
米国	**【FDA OOPD（Office of Orphan Products Development）[5]】** ● 1983 年より、希少疾患の新しい治療法の開発と評価の支援を行っている。 ● 医薬品、医療機器開発企業への希少疾患研究のための助成等を実施。一定の基準を満たした場合は、開発企業に優先審査バウチャーを授与。希少疾患医療製品開発を促進させる臨床試験、自然史研究等の資金提供を実施している。 ● 研究コミュニティ・アカデミア・政府・産業界、患者グループとの連携を推進している。 ● 小児用デバイスコンソーシアムへの補助金を提供している（総額 750, 000 ドル程度）。
欧州	**【EUCERD/CEG-RD[6]】** ● 希少疾患に関する EU の政策を支援し。2009 年に希少疾患分野での行動指針を提示し、EU 全体の希少疾患政策の調整を行っている。 ● EU 加盟国、アイスランド、ノルウェー、スイス、EU 委員会、EMA、産業界、アカデミア、患者会代表等から構成される。 **【COMP（Committee for Orphan Medicinal Products）[7]】** ● 2000 年に EU 規制 No141 に沿って設立された。 ● 生命にかかわる非常に深刻な希少疾患の医薬品指定を推奨する EMA 委員会。EU 全体の政策策定や国際連携等を実施している。
日本	**【厚生労働省】** ● 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医療機器審査管理課が、希少疾病用医薬品等指定制度を所管している。 ● 健康局難病対策課が所管する難治性疾患政策研究事業の政策研究班のデータをAMED「難治性疾患実用化研究事業」が所管する RADDAR-J[8]と連携し情報統合を進め、AMED「難治性疾患実用化研究事業」が推進する研究開発プログラムである IRUD を難病医療支援ネットワークに含める等、連携をしている。 ● 医政局研究開発振興課が CIN 推進支援事業[9]を所管している。 ● ほかに、健康局がん・疾病対策課と難病対策課が厚生科学審議会科学技術部会「全ゲノム解析等の推進に関する専門委員会」を開催し、がんと難病を対象とする検討を実施中である。 **【PMDA】** ● 希少疾病用医薬品や希少疾病用医療機器に関する優先的な対面助言（治験相談）や優先審査を実施している。

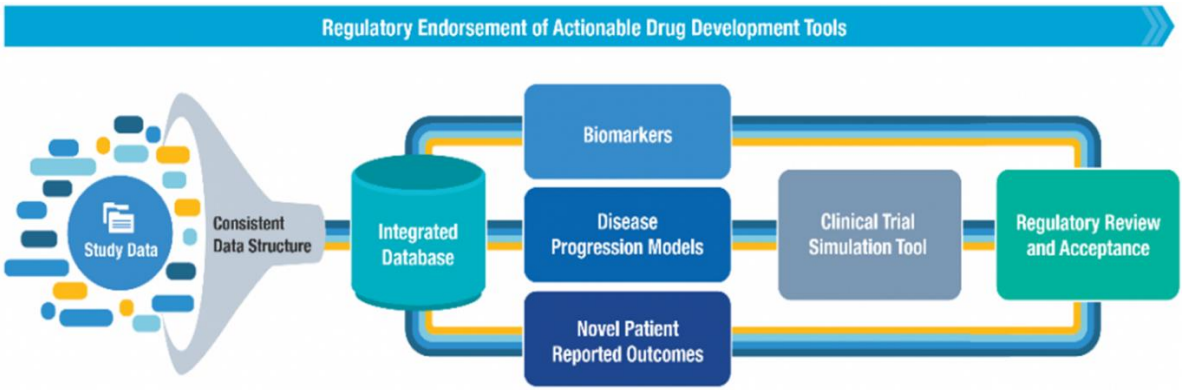
出所）株式会社三菱総合研究所作成

[5] FDA OOPD ホームページ https://www.fda.gov/about-fda/office-clinical-policy-and-programs/office-orphan-products-development（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[6] EUCERD ホームページ https://www.eunethta.eu/eucerd/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[7] COMP ホームページ https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[8] 難病プラットフォーム RDDR-J ホームページ https://www.raddarj.org/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[9] CIN 推進支援事業 HP：https://cinc.ncgm.go.jp/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）

2）研究開発支援組織

日米欧の希少難治性疾患に対する医薬品等の開発に関する研究開発支援組織やコンソーシアム等を表 2-33 日米欧の主な研究開発支援・コンソーシアムに示す。米国、欧州では希少疾患を対象とした研究資金の提供を行い、研究ネットワークの構築に向けた様々な支援を行っている。特に、米国では新たな臨床評価指標の検討を行うための臨床試験シミュレーションツールの開発を行う半官半民の組織があった。

- 米国では、希少疾患研究支援や研究資金の供与を行う NIH ORDR、NIH NCATS があり、RDCRN と呼ばれる希少疾患対象の研究ネットワークを構築し、統合 IRB の実施や、患者会と協力した研究に促進に向けた支援を行っている。
- 米国では、半官半民の Critical Path Institute という組織があり、新たな臨床評価指標の検討のための臨床試験シミュレーションを開発しており、このシミュレーションツールは、FDA や EMA のレビューを受けている（図 2-5）。
- 欧州では、世界的な希少疾患研究に関する共同イニシアティブである IRDiRC があり、EU 委員会のからの資金提供を受けて運営されている希少疾患の研究プラットフォーム RD-CONNECT においてゲノム解析プラットフォーム、レジストリ検索や試料カタログシステムを提供している。IRDiRC の資金提供委員会には、米国 NIH、仏国 INSERM、米国 NCATS、カナダ CIHR、米国 OOPD、日本 AMED、中国 NRDRD などが参加している。
- そのほか、希少疾患を対象に、資金調達支援、データの利活用、患者団体への教育・研究者とのコミュニティ形成支援等を行っている EJP-RD があり、疾患レジストリ、バイオバンク、ゲノムデータ、知識データベース等を仮想的に統合する Virtual Platform を構築中である。
- TREAT-NMD では、筋ジストロフィー症のレジストリ開発の資金支援を行っている。



出所）Critical Path Institute ホームページより抜粋： https://c-path.org/programs/d-rsc/ （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）

図 2-5 Critical Path Institute DMD コンソーシアム例

表 2-33 日米欧の主な研究開発支援・コンソーシアム

国・地域	概要
米国	**【NIH ORDR（The Office of Rare Diseases Research）[10]】** ● 1993 年に NIH に設立。2002 年希少疾患法制定時に ORDR の所管範囲を明示している。 ● 希少疾患研究者への研究や研修支援。RDCRN（希少疾患臨床研究ネットワーク）の運営支援。国立ヒトゲノム研究所との協働等を実施している。 ● NIH は、資金提供状況を次の URL のページにて公開している。https://report.nih.gov/ **【NIH NCATS（National Center for Advancing Translational Sciences）】** ● NIH、FDA、10 の製薬会社、5 つの非営利団体が協力し、希少疾患向け遺伝子治療を推進[11]している。 ● Bespoke Gene Therapy Consortium (BGTC)では、遺伝子治療開発を支援。BGTC に対し、NIH や民間パートナーは 5 年間で 7,600 万＄の寄付を行っている。 ● NCATS は、予算を次の URL のページにて公開している。 https://ncats.nih.gov/about/center/budget ● レジストリ構築に向けた研究者向け支援プログラム RaDaR を提供している。 **【RDCRN（Rare Diseases clinical research Network）[12]】** ● 23 の研究コンソーシアム、研究グループへの資金提供を行うネットワーク（例.ALS コンソーシアム等）である。 ● シンシナティ小児病院医療センターとシンシナティ大学でデータ管理センターを運営。研究データの収集、保管管理、データ品質管理等を支援している。 ● 統合 IRB の設置の他、産業会との規制に関する意見交換等を実施している。 ● HP では 20 程度の患者支援団体（PAGS：Patient Advocacy Groups)を紹介している。原則、研究者は患者会と協力して研究を実施している。 **【PCORI】** ● 2010 年米国議会により非営利団体 PCORI を承認された。米国財務省、メディケア、民間医療保険等が資金を拠出している。 ● 2021 年研究支援のため、4 億 9,400 万ドルの資金提供を実施している[13]。 ● PCORnet は全米 6,600 万人の支払い情報や電子健康記録等と接続し収集するネットワークである。CDM（共通データモデル）を策定し、品質の確保とアクセシビリティの促進を図っている。 ● 当該ネットワークを利用し、数多くの患者エンゲージメント、臨床研究が行われている。 ● 一例として、PEDSnet は、2009 年より全ての小児疾患を横断した研究をフィラデルフィア小児病院が中心となって進めている（小児クローン病等）。助成金は PCORI、NIH、FDA、CDC、AHRQ より $79,871,271 となっている。 **【Critical Path Institute[14]】** ● 2005 年アリゾナ州のコミュニティより 1,000 万ドルの資金を授与し発足。その後、アリゾナ州サイエンス財団より 1,400 万ドルを受け、FDA と緊密に協力できる官民パートナーシップを構築した。現在は、連邦政府からの補助金、民間財団、企業からの会費各々3 分の 1 の収入から運営されている。 ● アルツハイマー、パーキンソン症、鎌状赤血球、デュシェンヌ型筋ジストロフィー等 25 のコンソーシアムを支援している。 ● デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、本組織が製薬業界、アカデミア、非営利団体代表者からなるコンソーシアムを設立し、FDA、EMA、NIH から助言を受けている。 ● デュシェンヌ型筋ジストロフィーのレギュラトリーサイエンスに関し、製薬企業、アカデミア、非営利団体などからなるコンソーシアム（D-RSC：The Duchenne Regulatory Science Consortium)を設立。2021 年 7 月に CDISC 規格を使用し統合データベース（約 5,000 人の患者）を構築し、規制対応に向けた臨床試験シミュレーションツールを開発した（エンドポイントは、10 分間歩行、North star Ambulatory Assessment 等）。シミュレーションツールは FDA、EMA にレビューされている。

[10] ORDR ホームページ https://rarediseases.info.nih.gov/asp/resources/ord_brochure.html（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[11] NCATS 遺伝子治療コンソーシアム ホームページ https://ncats.nih.gov/news/releases/2021/nih-fda-and-15-private-organizations-join-forces-to-increase-effective-gene-therapies-for-rare-diseases（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[12] RDCRN ホームページ https://www.rarediseasesnetwork.org/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[13] PCORI ホームページ 2021 年資金拠出状況 https://www.pcori.org/video/pcori-2021-year-review（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[14] Critical Path Institute ホームページ https://c-path.org/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）

国・地域	概要
欧州	**【IRDiRC（International RARE Diseases Reseach Consortium）[15]】** ● 2011 年、欧州委員会と NIH が開始した世界的な希少疾患研究に関する共同イニシアティブである。 ● 運営委員会、構成委員会（企業構成、資金提供、患者支援）、科学委員会（診断、学際、セラピー科学）から構成される。 ● 資金提供委員会には、米国 NIH、仏国 INSERM、米国 NCATS、カナダ CIHR、米国 OOPD、日本 AMED、中国 NRDRD などが参加している。 **【RD-CONNECT[16]】** ● 2012 年、EU FP7 助成金による資金提供（提供額非公開）でプロジェクト開始。2018 年にプラットフォームは完成し運用している。 ● 他、EU 出資の研究プロジェクト（Solve-RD）より一部資金提供を受けているほか、欧州合同共同基金（EJP-RD）、BBMRI 等とのコラボレーションを実施している。 ● ゲノム解析プラットフォーム、レジストリ検索や試料カタログシステム[17]等を提供。現在、世界各国の希少疾患に関するレジストリが 400 以上紹介されている（うち民間資金で構築したレジストリは 11。内訳は GNE ミオパチー、 Hemoglobinopathies 等。資金提供した企業、資金額は非公開）。 **【Genomics England[18]】** ● 英国保健省が資金供与している。 ● 希少疾患とがんに関する全ゲノムシーケンス解析を行う全国規模の疾患コホート研究を実施している。2018 年 12 月に 10 万全ゲノムシーケンス解析を達成している。 ● 産業界との連携を行うフォーラムを運営し、製薬企業等 120 社が参画している。 **【TREAT-NMD[19]】** ● 2007 年 1 月発足した神経筋疾患分野の研究者、患者会、企業をつなぐネットワーク組織である。 ● 筋ジストロフィー症、GNE ミオパシー等の 12 レジストリを運営支援や国際会議等開催を行っている。 ● 現在の研究支援に関する組織運営は、TREAT-NMD 株式会社[20]という株式会社が実施している。 ● 協力企業としては、BIOMARIN、Italfamaco 等複数社が公開されている。 ● レジストリの開発を支援するために、資金支援を行っている。 **【SolveRD[21]】** ● EU 委員会が 5 年間(2018 年-2022 年)資金を提供する未解決の希少疾患向け研究プロジェクトである。 ● IRDiRC の目標に沿って研究を実施。未解決の希少疾患に対する原因究明、疾患リスク、疾患進行率の予測等の研究を行っている。 ● アカデミア、RD-CONNECT、Orphanet 等の研究支援関係者、EURORDIS 等の患者組織、バイオインフォマティクス等の専門家からなるコンソーシアムを組成している。 **【EJP RD（European Joint Programme on Rare Disease）[22]】** ● EU 委員会、仏 INSERM が資金供与している。 ● EU 加盟国等 35 か国（130 以上の機関）が参加。研究、治療、医療イノベーションの好循環を可能とする包括的かつ持続可能なエコシステムの構築を目指している。 ● 資金調達支援、データの利活用、患者団体への教育・研究者とのコミュニティ形成支援等を行っている。

[15] IRDiRCホームページ https://irdirc.org/ （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[16] RD-Connect ホームページ https://rd-connect.eu/ （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[17] RD-Connect レジストリ検索 https://samples.rd-connect.eu/menu/main/dataexplorer?entity=rf registries （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[18] AMED GenomicsENGLAND 紹介記事 https://www.amed.go.jp/aboutus/collaboration/ga4gh dp013.html （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[19] TREAT－NMD ホームページ https://treat-nmd.org/ （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[20] TREAT-NMD 株式会社 ホームページ https://treat-nmd.org/our-network/treat-nmd-secretariat/ （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[21] SolveRD ホームページ https://solve-rd.eu/ （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[22] EJP－RD ホームページ https://www.ejprarediseases.org/what-is-ejprd/project-structure/ （閲覧日 2022 年 3 月 22 日）

国・地域	概要
	● 研究のためのデータリソースが散在し接続されていないため、Virtual Platform プロジェクト[23]にて患者レジストリ、バイオバンク、ゲノムデータ、知識データベース等を仮想的に統合する計画を実施中である。 **【BBMRI-ERIC[24]】** ● EU 各国から構成されるバイオバンクの利活用を活性化するネットワーク組織。患者組織、アカデミア、産業界等の交流を支援している。 ● EU 委員会や EJP RD 等様々な研究プロジェクトから助成金を受け運用している（主に、がん、希少疾患、COVID-19 等を対象）。 ● BBMRI-ERIC ネゴシエータが試料等を要求する研究者とバイオバンクとの交渉を行うサービスを行っている。
日本	**【AMED】** ● 創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業[25]、難治性疾患実用化研究事業等を実施している。 **【NIBIOHN（医薬基盤・健康・栄養研究所）】** ● 希少疾病用医薬品等開発振興事業を実施している。 ● 1993 年より公的支援制度を開始し、厚生労働大臣による「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」の指定を受けた品目について、試験研究を促進するための特別の支援措置を提供している。 **【IRUD】** ● 未診断疾患患者を対象に、37 の IRUD 拠点病院を中心に 450 病院からなるネットワークを構築。9,500 以上の症例（家系）の相談に対応している。 ● IRUD 登録患者情報（臨床情報。遺伝学的情報）は、IRUD Exchange を用いて国内外に共有し研究促進を進めている。 **【RADDAR-J】** ● AMED が所管する「難治性疾患実用化研究事業」の研究班と厚生労働省が所管する難治性疾患政策研究班の研究班が構築したレジストリ、バイオレポジトリ情報を公開している。 **【CIN】** ● 国内の医学系学会や医療機関の協力を得て、疾患レジストリ及びコホート研究の情報を収集。2022 年 3 月時点で 586 のレジストリが登録されている。また、6NC連携によるレジストリデータの活用基盤の構築事業において、レジストリ構築に際しての留意事項、同意文書等さまざまな標準コンテンツを提供している。[26]

出所）株式会社三菱総合研究所作成

[23] EJP Virtual Platform ホームページ https://www.ejprarediseases.org/what-is-it/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[24] BBMRI-ERIC ホームページ https://www.bbmri-eric.eu/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[25] AMED ホームページ 創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業 https://www.amed.go.jp/program/list/11/02/001_03-01.html（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[26] 6NC 連携によるレジストリデータの葛生基盤事業：https://www.japanhealth.jp/project/research/2019/6_sugiura.html（閲覧日 2022 年 5 月 16 日）

3）患者会・患者会支援団体

日米欧の希少難治性疾患に関する患者会・患者会支援団体等の現状を表 2-34 に示す。日本の患者会は、欧米と比較し、予算規模・活動規模等に大きな差がある。

- 公開資料によると米国 NORD の年間収入は年間約 49 億円、欧州 EURORDISは年間 8 億 5 千万円であり、日本 JPA は 4,232 万円であった。

表 2-34 日米欧の主な患者会・患者会支援団体

国・地域	概要
米国	**【NORD】** ● 1983 年設立した非営利機関。希少疾病の患者及び家族等への支援を実施している（FDA OOPDと同時期に設立）。 ● 200 の患者会に向けた治験や研究情報の提供や、研究者支援を行う患者会に対する相談事業を実施している。 ● NORD の年間収入は年間約 49 億円（1 ドル 115 円換算）。寄付金等が 8 割強を占める[27]。
欧州	**【EURORDIS[28]】** ● 1997 年設立、73 各国 962 希少疾患組織（患者数 3000 万人）。非営利団体。 ● 患者・家族、患者団体のネットワークを形成し、すべての利害関係者を含むコミュニティを構築。研究、政策や患者支援を行っている。 ● EU や企業も資金支援を行っている。 ● EURORDIS の年間収入は約 8 億 5 千万円（1 ユーロ 130 円換算）程度[29]。収入の内訳は、患者団体や個人、欧州委員会等、企業からの支援が各々3 割となっている。 **【Orphanet】** ● 仏 INSERM が 1997 年に設立。希少疾病用医薬品、臨床試験、専門家等の情報提供サイトを運営。 ● 日本国内でも、Orphanet Japan[30]としてホームページを開設し、運営している。 ● レジストリのカタログを作成している（参考資料）。 ● レジストリやバイオバンクの検索システムを有する。 **【EUPATI[31]】** ● 2012 年 2 月年設立。2020 年オランダの非営利財団となる。 ● EMA、欧州イノベーション技術研究所（EIT）等から資金供与を受けている。 ● 患者組織、製薬企業、アカデミア等の複数のステークホルダーから構成される官民パートナーシップ。教育を通じて患者への支援を行っている。

[27] NORD ホームページ 財務資料 https://rarediseases.org/about/what-we-do/financials/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[28] EURORDIS ホームページ https://www.eurordis.org/about-eurordis（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[29] EURORDIS ホームページ 財務資料 https://www.eurordis.org/financial-information-and-funding（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[30] Orphanet Japan ホームページ http://www.orpha.net/national/JP-JA/index/home/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）
[31] EUPATI ホームページ https://eupati.eu/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）

国・地域	概要
日本	**【一般社団法人日本難病・疾病団体協議会（JPA）】** ● 1986 年、日本患者・家族団体が設立。その後、全国患者団体連絡協議会と合併。 ● 2020 年の総収入は 4,232 万円。主な収入源は寄付金、加盟分担金、国会請願基金、協力会費（個人）[32]。 **【Orphanet Japan】** ● 仏国 INSERM が出資し設立された、Orphanet の日本での活動拠点。寄附・協賛金等で運営。 ● 国内の専門病院、専門家、患者団体等の情報を収集・公開している。 ● AMED「難治性疾患実用化研究事業」で採択された「希少難治性疾患の克服に関する ELSI 研究」（研究代表者：国立国際医療研究センター　山本圭一郎先生）と連携し ELSI 研究成果を配信していく予定。また、情報提供と患者ネットワーク形成を目的にNPO法人ASrid による国際連携とホームページ開設に準備を進めている。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

[32] 一般社団法人日本難病・疾病団体協議会ホームページ　決算報告　https://nanbyo.jp/jpatowa/kaikei/（閲覧日 2022 年 3 月 22 日）

2.2 ミクロ調査

（1） 個別品目・疾病調査

1） 背景・目的・方法

希少難治性疾患においては、疾患ごとに大きく状況が異なるため、医薬品等の開発についても個別の状況が多分に考慮されていると考えられる。そのような個別の開発及び、治験の実施方法等に関する動向把握を目的として、個別品目・疾病調査を実施した。近年薬事承認された医薬品、再生医療等製品、医療機器の個別品目について、日米欧における疾病情報、承認審査内容を調査し、品目別の個票及び一覧表にて整理した。

2）調査対象

表 2-1 に示す希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器、及び希少疾病用再生医療等製品の指定品目について、審査結果報告書やインタビューフォーム、ClinicalTrials.gov 等を用いて情報を収集し、品目別の個票にて整理した。EXCOR Pediatric については、欧州でも承認されているが、審査資料が公開されていないため、承認申請に関する情報はない。

表 2-35 調査対象品目一覧

指定番号	製品種別	製品名	対象疾患・使用目的
(31 薬)第 433 号	医薬品	エブリスディ	脊髄性筋萎縮症
(R2 薬)第 470 号	医薬品	ギブラーリ	急性肝性ポルフィリン症
(R2 薬)第 486 号	医薬品	イズカーゴ	ムコ多糖症Ⅱ型
(R2 薬)第 456 号	医薬品	ユプリズナ	視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
(30 薬)第 425 号	医薬品	オラデオ	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制
(R2 薬)第 462 号	医薬品	ヒュンタラーゼ	ムコ多糖症Ⅱ型
(R2 薬)第 454 号	医薬品	ブコラム	てんかん重積状態
(30 薬)第 423 号	医薬品	メーゼント	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
(30 薬)第 420 号	医薬品	ブリニューラ	セロイドリポフスチン症 2 型
(27 薬)第 360 号	医薬品	デムサー	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善
(24 薬)第 262 号	医薬品	シグニフォ―	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）
(19 薬)第 196 号	医薬品	レバチオ	肺動脈性肺高血圧症
(26 薬)第 345 号	医薬品	テクフィデラ	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
(30 再)第 6 号	再生医療等製品	ゾルゲンスマ	脊髄性筋萎縮症
(27 再)第 2 号	再生医療等製品	ネピック	角膜上皮幹細胞疲弊症
(25 薬)第 326 号	再生医療等製品	テムセル	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病
(28 再)第 3 号	再生医療等製品	キムリア	CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病／CD19 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／CD19 陽性濾胞性リンパ腫
(28 機)第 28 号	医療機器	チタンブリッジ	内転型痙攣性発声障害における症状の改善
(23 機)第 23 号	医療機器	EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム	投薬治療及び補助循環では症状が改善しない小児の重症心不全患者

(24 薬)第 286 号、(R2 薬)第 491 号	医薬品	ラパリムス	○リンパ脈管筋腫症 ○下記の難治性リンパ管疾患 リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症

出所)株式会社三菱総合研究所作成

3）留意点

希少疾病用医薬品等に指定された適応症以外にも適応症がある品目の場合、指定された適応症の情報のみを記載した。日本の薬価については、公開されている 2022 年 3 月時点の薬価、米国については RED BOOK に掲載された AWP(Average Wholesale Price)、英国については NHS が公開している NHS Electronic Drug Tarif に掲載された Basic Price を記載している。以下に留意点を示す。

- 各個票の情報は、審査時点の情報であるため、最新の情報と異なる場合がある。
- 患者数の記載は、一部のエビデンスからの引用であり、別のソースでは異なる記載となっている場合がある。また、正確な患者数を示すものではない。
- 疾患の診断法、治療法については、あくまで把握できた情報を基に整理したものであるため、実際の医療の状況と異なる場合がある。
- 診断法、治療法、患者団体及びレジストリ情報は、例を示すものであり、すべてを網羅しているものではない。
- 患者団体及びレジストリ情報は、適応症もしくはそれを含む領域について調査した。ただし、欧州については、欧州全体の団体・レジストリだけでなく、単一国のものも含む。
- 個票中の表記については以下の通りである。
  - 「RCT」;ランダム化された試験
  - 「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試験
  - 「海外」;日本を含まない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)
  - 「－」 ;調べた範囲の中で情報が得られなかった項目

4）個票

20 品目の各個票を表 2-36 から表 2-55 に示す。

5）品目情報一覧表

20 品目について、日米欧における承認状況、患者数、日本における承認申請に用いられた治験の状況、レジストリの整備状況について一覧で取りまとめた(表 2-56)。

6）結果

個票及び品目情報一覧から得られた開発動向について以下に示す。

a. 申請区分

- 20 品目中、17 品目が「新有効成分含有医薬品」、「新再生医療等製品」、「新医療機器」に該当した。
  - ラパリムスは、希少疾病用医薬品として新有効成分含有用医薬品の承認を受けた後、別の適応において再度希少疾病用医薬品の指定を受け、「新効能医薬品」及び「新用量医薬品」の区分で承認されている。

b. レジストリ

- 20 品目について、適応症もしくはそれを含む領域で各国においてレジストリ構築が確認できた品目数は以下の通り（調査において該当するレジストリの有無を確認したものであり、必ずしも承認申請資料において記載されているものではない）。ただし、欧州のレジストリについては、欧州全体のレジストリだけでなく単一国で構築されたレジストリも含む。結果として、承認品目の範囲では欧米の方が希少難治性疾患領域におけるレジストリの整備が進んでいると言える。
  - 日本： 13 品目
  - 米国： 17 品目
  - 欧州： 18 品目
- 参考資料も含め、承認申請資料において自然歴の活用が確認できた品目数は以下の通り。欧米では公開資料が限定されており、自然歴の活用を判断できない品目があることから、日本の承認申請における自然歴の活用が進んでいるとは言えない点に留意が必要である。
  - 日本： 5 品目
  - 米国： 4品目
  - 欧州： 4品目
  - 日本における承認申請であっても日本のレジストリデータを活用した例はなく、欧米のデータが用いられていた。

c. 治験

- 日本を含む、含まないに限らず、国際共同治験を実施していない品目は 9 品目であった。国際共同治験を実施していない 9 品目のうち、5 品目は日本のみの承認であることから、複数国で承認されている希少難治性疾患用医薬品等については、治験の国際化が進んでいると考えられる。
  - 日本で先行して開発される医薬品等に関しては、国内で治験が実施される傾向にある。
- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて取り上げられ、国内で開発された 3 品目（うち 1 件は医療機器）については、すべて国内単独の治験が実施された。
  - 国内の治験はすべて非対照試験であった。
- 遺伝子組み換えが生じるゾルゲンスマ、キムリアでは、第Ⅰ相試験がすべて米国単独で実施さ

れた。

- 米国はカルタヘナ議定書の締約国ではない。

- 日本以外のアジア地域の被験者（東アジア人を含む）と日本人被験者を併せて解析を行った品目は 3 品目あった。いずれも日本人の解析とアジア人の解析をどちらも実施している。
  - 疾病によって個別の評価項目に特徴がある場合もあったが、いずれの品目も主要な部分集団を通じて一貫した結果を得ていた。
- 申請時点で日本において実施した治験がない医薬品が 2 品目あった。国内でのデータについて、疾患の特性を加味して個別に判断されていると考えられる。
  - ブリニューラ：日本では 1 例しか確認できず、治験実施は不可と判断。当該患者は海外に一時移住し、海外の治験に参加した。
  - レバチオ：申請後に日本人患者の暫定的な成績を提出。参考資料として、国内自主臨床研究データの解析を実施した。

表 2-36 (31 薬)第 433 号

指定番号	(31 薬)第 433 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	エブリスディ	EVRYSDI	Evrysdi
d) 指定された適応症	脊髄性筋萎縮症	Treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months of age and older	脊髄性筋萎縮症の治療
e) 製造販売承認	2021 年	2020 年	2021 年
f)一般名	リスジプラム	Risdiplam	Risdiplam
g) 製造販売承認された適応症	脊髄性筋萎縮症	Treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients	生後 2 カ月以上で、I型、II型、III型もしくは SMN2 遺伝子のコピー数が 1-4 の 5q 脊髄性筋萎縮症の治療
h)承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること	○ラットを用いた 2 年間の発がん性試験 ○妊娠中または妊娠開始 1 カ月前に Evrysdi に曝露した女性を含む妊娠合併症及び出産結果に関する最低 10 年間の単群妊娠安全性試験 ○QTc 延長のリスクを確認する試験 ○肝障害の程度が異なる患者における毒性を最小化する適正用量決定のための臨床薬物動態試験	○SMN2 のコピー数が 1～4 の SMA 患者(症状が出る前と症状が出てから両方)に対してリスジプラムを投与し、未治療患者の自然歴データと比較して疾患進行を評価するための長期前向き観察研究
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(IR、HPLC、粉末 X 線解析)、純度試験(類縁物質(HPLC)、残留溶媒(GC))、水分、強熱残分、粒子径、定量法(HPLC) ・ 原薬の安定性:苛酷試験(個体・光(キセノンランプ 650w/m^2、20℃、60 時間)、溶液・光(キセノンランプ 650w/m2、20℃、20 分))、長期保存試験(実生産/5 ロット、30℃/75%RH、24 カ月)、加速試験(実生産/5 ロット、40℃/75%RH、6 カ月) ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理:含量、性状、確認試験(本薬(HPLC、UV)、アスコルビン酸、安息香酸ナトリウム(HPLC))、pH、純度試験(類縁物質(HPLC))、水分、微生物限度、アスコルビン酸(HPLC)、安息香酸ナトリウム(HPLC)、定量法(HPLC) ・ 製剤の安定性:苛酷試験(光)(≧120 万 lux・h、≧200W・h3m2)、長期保存試験(実生産/3 ロット、5℃、25℃/60%RH、30℃/75%RH、40℃/75%RH、24 カ月)、加速試験(実生産/3 ロット、40℃/75%RH、6 カ月)、溶解後の安定性(基準ロットから調整、5℃、64 日) ○非臨床 ・ 非臨床薬理試験 ・ in vitro 試験(SMN2 mRNA スプライシング修飾、 SMN タンパク発現) ・ in vivo 試験(SMA モデル動物に対する作用) ・ 副次的薬理試験(副次的スプライシング標的の検討、 FOXM1 スプライシングに対する影響、その他のオフターゲットの検討) ・ 安全性薬理試験 ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収(単回投与試験(マウス、ラット、ウサギ、サル)、反復投与試験(ラット、サル)) ・ 分布(組織内分布、タンパク結合及び血球中への移行、メラニン結合性、・胎盤通過性) ・ 代謝(in vitro 代謝、in vivo 代謝(ラット)) ・ 排泄(尿中及び糞中排泄、乳汁排泄) ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験(マウス、サル) ・ 反復投与毒性試験(マウス、ラット、サル) ・ 遺伝性毒性試験(細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核／コメット試験、ラット反復投与毒性試験における小核誘発性) ・ がん原性試験	○品質(試験方法について記載なし) ・ 原薬 ・ 製剤 ・ 規格 ・ 粉末及び調整液:外観、測定値、関連物質の含有量の均一性、pH、アスコルビン酸/安息香酸ナトリウムの確認試験、微生物試験 等 ・ 調整後の冷蔵条件下で 64 日間の保存が可能 ・ 室温で管理された状態で保管された場合、有効期限は 24 ヶ月 ○非臨床 ・ 非臨床薬理試験 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的(オフターゲット)薬理試験 ・ 薬物動態試験 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 代謝 ・ 排泄 ・ 毒性試験 ・ 一般毒性試験 ・ 遺伝性毒性試験 ・ がん原性試験 ・ 生殖発生毒性試験 ・ 特殊毒性試験 ○臨床薬理 ・ 作用メカニズム ・ 吸収 ・ 分布 ・ 消失 ・ 代謝 ・ 排出 ・ 内的/外的要因 ・ 食事の影響 ・ QT への影響 ○臨床的有効性 ・ 第II/III相試験(BP39055:II型及びIII型 SMA 患者を対象とした有効性、安全性、忍容性、PK、PD) ・ 第II/III相試験(BP39056:1-7 カ月のI型 SMA 患者を対象とした有効性、安全性、忍容性、PK、PD) ○臨床的安全性 ・ BP29840 ・ NP39625 ・ BP39122 ・ BP39055 ・ BP39056 ・ BP39054(他の治験薬又は既承認製品の投与歴のある 6 カ月齢～60 歳のI～III型 SMA 患者を対象とした安全性、忍容性、PK、PD)	○品質 ・ 製造方法 ・ 原薬 ・ 基本情報 ・ 製造、特性、プロセス管理 ・ 規格:記述(外観と色)、確認試験(IR、HPLC)、多形(XRPD)、定量法(HPLC)、不純物(HPLC)、水分(KF)、残留溶媒(GC)、強熱残分(Ph. Eur)、元素不純物(XRF)、粒度径分布(レーザー回析) ・ 安定性:長期条件(30℃/75%RH、最大 18 カ月、24 カ月)、加速試験(40℃/75%RH、最大 6 カ月) ・ 試験項目:性状、多形体の同定、不純物、水分、粒度分布、微生物汚染 ・ 製剤 ・ 製剤と医薬品開発 ・ 製造、プロセス管理 ・ 規格:容器の説明、瓶の中身の外観、調整液の外観/色/pH、確認試験(本薬 HPLC、UV)、安息香酸ナトリウム(HPLC)、アスコルビン酸(HPLC))、瓶あたりのリスジプラム/安息香酸ナトリウム/アスコルビン酸含有量(HPLC)、分解物(HPLC)、投与単位の均等性(Ph. Eur.)、水分(Ph. Eur.)、投与質量の均一性(Ph. Eur.)、微生物限度(Ph. Eur.) ・ 安定性:長期条件(5℃、25℃/60%RH、30℃/75%RH、18 カ月)、加速条件(40℃/75% RH、6 カ月)、サポーティブバッチ(パイロットスケール 24 カ月、実生産スケール 12 カ月)、調整液の安定性(基準ロットから 3 カ月間隔/6 カ月/12 カ月で調整、5℃、64 日)、光安定性 ○非臨床 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 薬力学的薬物間相互作用 ・ 安全性薬理試験 ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 代謝 ・ 排泄 ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験 ・ 反復投与毒性試験 ・ 遺伝毒性試験 ・ がん原性試験 ・ 生殖発生毒性試験 ・ その他の毒性試験 ・ 環境毒性/環境リスク評価 ○臨床試験 ・ 健康成人を対象とした試験 ・ BP29840:18-45 歳の健康男性を対象にした安全性、忍容性、PK、PD、食事の影響、イトラコナゾールとの相互作用 ・ BP39122:35-65 歳健康男性を対象としたマスバランス試験

		・ 生殖発生毒性試験 ・ その他毒性試験（毒性発現機序に関する試験、光毒性試験、皮膚感作性試験） 〇生物薬剤学試験・臨床薬理試験 ・ 生物薬剤学試験 ・（参考）外国人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（BP29840） ・ ヒト生体試料を用いた試験 ・ 健康成人における検討：国内第I相試験（NP39625：日本人）、（参考）海外第I相試験（BP29840：外国人）、（参考）外国人マスバランス試験（BP39122） ・（参考）内因性民族的要因の検討：肝機能障害被験者における薬物動態試験（BP40995：外国人健康/肝機能障害被験者） ・（参考）薬物相互作用試験：イトラコナゾール、ミダゾラム（BP41361：外国人健康成人） ・ 患者における検討：国際共同第II/III相試験（BP39055：日本人/外国人II型/III型 SMA 患者）、国際共同第II/III相試験（BP39056：日本人/外国人I型 SMA 患者）、海外第II相試験（BP39054：外国人I～III型 SMA 患者） （参考）、PPK 解析 〇臨床的有効性・安全性 ・ 国際共同第II/III相試験①（BP39055：II型及びIII型 SMA 患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態、薬力学検討） ・ 国際共同第II/III相試験②（BP39056：I型 SMA 患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態、薬力学検討）		・ NP39625：18-60 歳の日本人健康成人を対象とした安全性、忍容性、PK、PD ・ BP40995：軽度及び中等度の肝機能障害のある成人を対象とした肝機能障害への影響、安全性 ・ BP41361：18-55 歳の健康成人を対象としたミタゾラムとの薬物間相互作用） ・ 患者を対象とした試験 ・ BP39056（同左） ・ BP39055（同左） ・ BP39054（同左） ・ BN40703：生後すぐから 6 週までの遺伝学的に SMA と診断（SMN2 遺伝子が 2 コピー及び複合金活動電位（CMAP）≥1.5 mV）された無症状の小児を対象とした、有効性、安全性、忍容性、PK、PD ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 排出 ・ 用量比例性と時間依存性 ・ 特殊な集団（腎機能障害、肝機能障害、性別、人種、小児と体重、高齢者） ・ 薬力学 ・ 作用機序 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 他の医薬品・物質との薬力学的相互作用 ・ PD の反応における遺伝学的な違い ・ 血漿濃度と効果の関係 ・ 投与量の選択と投与法 ・ 曝露量と PD バイオマーカーの関係 ・ 有効性 ・ 安全性 ・ 臨床的有効性・安全性 ・ BP39056 ・ BP39055 ・ BP39054 ・ BN40703
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	〇無	〇Fast Track	〇PRIME 〇Accelerated Assessment
	k) 薬価	〇974463.70 2g／瓶 （有効成分：リスジプラム 60mg）	〇AWP Pkg：13672.61 〇AWP Unit：170.91 Strength：0.75 mg/1 ml、Pkg Size：80mL	－
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	700 人程度	10,000 人に約 1 人	10,000 人に約 0.4 人 EU 内で 21,000 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	〇発症原因 原因遺伝子として SMN1 遺伝子が同定されている。 I、II 型の SMA の場合、SMN1 遺伝子欠失が 9 割超。SMN1 遺伝子の近傍にある遺伝子（NAIP 遺伝子、SERF1 遺伝子等）が、SMA の臨床症状に影響するといわれている。 早期に重症な呼吸障害が生じる I 型の一部は、IGHMBP2 の遺伝子変異を有する場合がある。 III、IV 型では、SMN1 遺伝子変異が確認されない症例も多い。 〇発症時期 I 型：出生直後から生後 6 か月まで II 型：1 歳 6 か月まで III 型：1 歳 6 か月以降 IV 型：成人期以降 〇予後 I 型：1 歳までに呼吸筋力の低下により呼吸不全。人工呼吸器の管理なしえでは、ほとんどの場合 2 歳までに死亡。 II 型：呼吸器感染、無気肺を繰り返した場合の呼吸不全が予後に影響をきたす。 III 型、IV 型：生命予後は良好。		
	n) 原因遺伝子の同定の u 無	SMN1 遺伝子		
	o) バイオマーカーの有無	無		
	p) 診断法、予防法	〇診断 ・ 臨床所見 ・ 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候 ・ 上位運動ニューロン症候 ・ 進行性 ・ 臨床検査所見 ・ 血清 creatine kinase 値 ・ 筋電図における神経原性所見 ・ 運動神経伝導速度 ・ 鑑別すべき疾患 ・ 筋萎縮性側索硬化症 ・ 球脊髄性筋萎縮症 ・ 脳腫瘍・脊髄疾患 ・ 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など ・ 末梢神経疾患 ・ 多発性神経炎、多巣性運動ニューロパチーなど ・ 筋疾患など	〇臨床評価 ・ 下位運動ニューロン疾患の症候から、SMA が示唆された場合、遺伝子検査（SMN1）にて診断を確定。 ・ SMN1 のコピーなし：SMN2 のコピー数の検査 ・ 症候あり、SMN1 のコピーを 1 つ確認：SMN1 の点突然変異を遺伝子解析 ・ 類似した疾患を除外するため、遺伝子検査、代謝検査、生化学検査、神経から筋肉への伝達評価等を実施 ・ 上記検査で診断できない場合：筋生検を検討 〇スクリーニング ・ 新生児スクリーニングは全米で実施 ・ 特定された乳児は、確認検査、治療法検討、治療に進む 〇キャリア検査 ・ 遺伝学的検査（SMN1 のコピー数）によりキャリア検査が可能	〇診断 ・ 診断は、臨床的経緯と臨床検査に基づく。 ・ 遺伝子検査で確定可能 ・ 筋電図や筋生検を行う場合もあり ・ 鑑別診断が必要な疾患 ・ 筋萎縮性側索硬化症 ・ 先天性筋ジストロフィー ・ 先天性ミオパチー ・ 原発性側索硬化症 ・ 重症筋無力症 ・ 糖質代謝異常症 ・ 羊膜細胞や絨毛検体の解析により、出生前診断が可能 〇遺伝カウンセリング ・ SMN1 及び NAIP 欠失の伝達は常染色体劣性遺伝 ・ 2%程度が新規の突然変異による ・ 患者と家族には遺伝カウンセリングを提供すべき

		・ 遺伝学的検査 以下の遺伝子変異 ・ SMN1 遺伝子欠失 ・ SMN1 遺伝子の点変異または微小変異 ・ IGHMBP2 の変異 ・ その他の遺伝子変異 ○診断のカテゴリー ・ 下位運動ニューロン症候あり、上位運動ニューロン症候なし、進行性、臨床検査所見の 3 項目を満たす、鑑別すべき疾患がすべて除外される ・ 下位運動ニューロン症候あり、上位運動ニューロン症候なし、進行性、遺伝子変異あり、鑑別すべき疾患が全て除外される	・ 米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）は、妊娠を検討/妊娠している女性に SMA のキャリア検査を推奨	
	q) 従来の治療法	○承認薬 ・ スピランザ（一般名：ヌシネルセンナトリウム、アンチセンスオリゴヌクレオチド） ・ ゾルゲンスマ（一般名：オナセムノゲンアベパルボベック、アデノ随伴ウイルス）	○承認薬 ・ 日本と同様にスピランザとゾルゲンスマが承認されている	○承認薬 ・ 日本と同様にスピランザとゾルゲンスマが承認されている
	r) 診療ガイドライン等	○脊髄性筋萎縮症診療マニュアル（2012 年 5 月、SMA 診療マニュアル編集委員会）	○Cure SMA Clinical Guidelines（2020 年、Cure SMA）	○A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA（2017 年、TREAT-NMD）
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	作用機序 本薬は、mRNA 前駆体における完全長 SMN2 mRNA への選択的スプライシングを促進する。		
		生後 2 カ月以上 2 歳未満の患者にはリスジプラムとして、0.2 mg/kg を 1 日 1 回食後に経口投与。 2 歳以上の患者にはリスジプラムとして、体重 20 kg 未満では 0.25 mg/kg を、体重 20 kg 以上では 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与。		
	t) 患者/家族/支援団体	○SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会	○Cure SMA ○Spinal Muscular Atrophy Foundation	○SMA Europe
	u) レジストリ整備状況	○SMART「脊髄性筋萎縮症の患者登録システム」	○Cure SMA Care Center Network	○UK SMA Patient Registry（英国）
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	I型 SMA 患者を対象とした BP39056 試験並びにII型及びIII型 SMA 患者を対象とした BP39055 試験を実施し、SMA に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。両試験は、用量を選択するパート（Part1）と Part1 で選択された用量で検証するパート（Parrt2）の 2 つのパートからなる国際共同試験であり、日本人患者は Part2 から参加した。両試験ともに、申請時点で本剤を継続投与中である。日本人健康成人を対象としたランダム化プラセボ対照デザインの第 I 相試験（NP39625 試験、最初の被験者の登録日：2017 年 2 月 22 日、実施国：米国）を実施し、得られた本剤の 3 用量（2、6 及び 12 mg）の単回投与時の結果を、実施済みであった白人を対象とした第 I 相試験（BP29840 試験）において得られた単回投与時（0.6, 2, 6 及び 18 mg）の結果と比較した。その結果、本剤の単回経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的効果の日本人と白人の類似性が確認された。	日本に追加する情報なし。	2019 年 8 月から、生後すぐから 6 種間の無症状の小児を対象とした第II相試験（BN40703 試験）が開始された。2020 年 10 月 27 日時点における結果が申請に利用されているが、2022 年 1 月段階で、患者リクルートを継続しており、患者数が少ないことから本試験による有効性に関する結論は出ていない。
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I相試験 ・ NP39625 ・ Cmax、Tmax、AUClast、AUC0-inf、AUC0-t、t1/2、CL/F、Vz/F、Ae、CLR、Fe、AEs ・（参考）BP29840 ・ 安全性、薬物動態、薬力学、食事の影響、イトラコナゾールとの相互作用 ・（参考）BP39122 ・ マスバランス ・（参考）BP40995 ・ 薬物動態、安全性 ・（参考）BP41361 ・ 安全性、薬物動態、ミダゾラムとの相互作用 ○第II/III相試験 ・ BP39055 ・ Part1：体重>/=20kg、<20kg の被験者に対する Part2 における投与量選定 ・ Part2：Motor Function Measure 32（MFM32）の変化量 ・ BP39056 ・ Part1：Part2 における投与量選定 ・ Part2：Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition（BSID-III）の総合運動スケールにおける 22 項目によって評価された少なくとも 5 秒間支持なしで座っていられる乳児の割合 ○（参考）第II相試験 ・ BP39054（実施中） ・ AE、SAE を有する件社の割合、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて評価された症状の出現又は悪化を有する参加者の割合、眼科評価における臨床的に優位な変化を有す参加者の割合、9-17 歳の参加者のタナーステージング、リスジプラムの平均血漿濃度、Cmax、	○第I相試験 ・ BP29840 ・ 同左 ・ NP39625 ・ 同左 ・ BP39122 ・ 同左 ○第II/III相試験 ・ BP39055 同左 ・ BP39056 ・ 同左 ○（参考）第II相試験 ・ BP39054 ・ 同左	○第I相試験 ・ BP29840 ・ 同左 ・ BP39122 ・ 同左 ・ NP39625 ・ 同左 ・ BP40995 ・ 同左 ・ BP41361 ・ 同左 ○第II相試験 ・ BN40703 試験 ・ SMN2 遺伝子が 2 コピーあり（SMN2 遺伝子の修飾変異として知られる 859G＞C を除く）、支持なしで座ることのできる CMAP≥1.5mV の被験者の割合 ・「座る」とは、 BSID-III 総合運動スケールの 22 項目において、評価された少なくとも 5 秒間支持なしで座っていられる状態を指す。 ○第II/III相試験 ・ BP39055 ・ 同左 ・ BP39056 ・ 同左 ○（参考）第II相試験 ・ BP39054 ・ 同左

		AUClast、リスジプラム代謝物の Cmax、AUC、Ctrough		
	x) 自然歴の使用有無	有	有	有
	y) 審査報告書記載の治験	○第I相試験 ・ SAD study ・ 内容に関する情報なし ・ NP39625 ・ 海外(米国)、RCT、n=24(日本人健康成人単回投与) ・(参考)BP29840 ・ Part1:海外、単施設、RCT、プラセボ対照、n=25(健康成人男性) ・ Part2:食事の影響、Part1 で実施 ・ Part3:海外、単施設、n=8(健康成人男性) ・(参考)BP39122 ・ 海外、単施設、n=6(健康成人男性) ・(参考)BP40995 ・ 海外、n=26(健康成人 10 名、肝機能障害者 16 名) ・(参考)BP41361 ・ 海外、非対照、n=35(健康成人) ○第II/III相試験 ・ BP39055 ・ Part1:海外(イタリア、ドイツ、フランス、ベルギー)、RCT、n=51 ・ Part2:国際(日本、フランス、イタリア、スペイン、ベルギー、カナダ、ポーランド、中国、アメリカ、ブラジル、クロアチア、ロシア、セルビア、トルコ)、RCT、n=180(うち日本人 15 例、2～25 歳の歩行不能なII型・III型 SMA 患者) ・ BP39056 ・ Part1:海外(イタリア、米国、ベルギー、フランス、スイス)、単群、n=21(1～7 カ月齢のI型 SMA 患者) ・ Part2:国際、単群、n=41(うち日本人 1 名、1～7 カ月齢のI型 SMA 患者) ・ 自然歴研究(米国、イタリア)に基づいて有効判定の閾値を設定 ○(参考)第II相試験 ・ BP39054 ・ 海外(フランス、イタリア、アメリカ、イギリス、ドイツ、ベルギー、オランダ、ポーランド、スイス)、単群、n=174(他の治験薬又は既承認製品の投与歴のある 6 カ月齢～60 歳のI～III型 SMA 患者)	○第I相試験 ・ SAD study ・ 同左 ・ BP29840 ・ 同右 ・ NP39625 ・ 同左 ・ BP39122 ・ 同右 ○第II/III相試験 ・ BP39055 ・ 同左 ・ BP39056 ・ 同左 ○(参考)第II相試験 ・ BP39054 ・ 同左	○第I相試験 ・ BP29840 ・ 同左 ・ BP39122 ・ 同左 ・ NP39625 ・ 同左 ・ BP40995 ・ 同左 ・ BP41361 ・ 同左 ○第II相試験 ・ BN40703 ・ 海外、単群、最大 25 名、2021 年 2 月段階で n=12(生後すぐから 6 週までの遺伝学的に SMA と診断(SMN2 遺伝子が 2 コピー及び複合金活動電位(CMAP) ≥1.5 mV)された無症状の小児) ○第II/III相試験 ・ BP39055 ・ 同左 ・ BP39056 ・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライン	―	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	―

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、エブリスディ審査報告書(2022 年 1 月 20 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 1 月 20 日閲覧)
3) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 1 月 20 日閲覧)
4) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 1 月 20 日閲覧)
5) 難病情報センター、脊髄性筋萎縮症(指定難病 3) https://www.nanbyou.or.jp/entry/285(2022 年 1 月 20 日閲覧)
6) PMDA、ゾルゲンスマ審査報告書(2022 年 1 月 20 日閲覧)
7) SMA(脊髄性筋萎縮症)家族の会 https://www.sma-kazoku.net/(2022 年 1 月 20 日閲覧)
8) SMART「脊髄性筋萎縮症の患者登録システム」https://www.sma-rt.org/regist.html(2022 年 1 月 20 日閲覧)
9) PMDA、エブリスディ申請資料概要(2022 年 1 月 20 日閲覧)
10) ClinicalTrials.gov、NCT03040635 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03040635(2022 年 1 月 20 日閲覧)
11) ClinicalTrials.gov、NCT02908685 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685(2022 年 1 月 20 日閲覧)
12) ClinicalTrials.gov、NCT02913482 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913482(2022 年 1 月 20 日閲覧)
13) ClinicalTrials.gov、NCT03032172 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03032172(2022 年 1 月 20 日閲覧)

米国

14) FDA, Evrysdi Letter Review(2022 年 1 月 31 日閲覧)
15) FDA, Evrysdi Non clinical Review Drug Approval Package(2022 年 1 月 31 日閲覧)
16) FDA, Evrysdi CLINICAL PHARMACOLOGY REVIEW(S)(2022 年 1 月 31 日閲覧)
17) FDA, Evrysdi Fast Track Approvals(2022 年 1 月 31 日閲覧)
18) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 15 日閲覧)
19) NORD, Spinal Muscular Atrophy https://rarediseases.org/rare-diseases/spinal-muscular-atrophy/(2022 年 1 月 31 日閲覧)
20) Cure SMA Clinical Guidelines https://www.curesma.org/clinical-guidelines/(2022 年 1 月 31 日閲覧)
21) FDA, Evrysdi Summary Review(2022 年 1 月 31 日閲覧)
22) Cure SMA http://www.cureSMA.org/(2022 年 1 月 31 日閲覧)
23) FDA, Evrysdi Label Review(2022 年 1 月 31 日閲覧)
24) Spinal Muscular Atrophy Foundation http://www.smafoundation.org(2022 年 1 月 31 日閲覧)
25) Cure SMA Care Center Network https://www.curesma.org/sma-care-center-network/(2022 年 1 月 31 日閲覧)
26) FDA, Evrysdi Clinical Review(2022 年 1 月 31 日閲覧)

欧州

27) EMA, Orphan designation for the treatment of spinal muscular atrophy https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192145(2022 年 2 月 9 日閲覧)
28) EMA, Evrysdi SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS(2022 年 2 月 9 日閲覧)
29) EMA, Evrysdi SUMMARY OF RISK MANAGEMENT PLAN FOR EVRYSDI (RISDIPLAM)(2022 年 2 月 9 日閲覧)
30) EMA, Evrysdi Assessment report https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf (2022 年 2 月 9 日閲覧)
31) EMA, Evrysdi Orphan Maintenance Assessment report(2022 年 2 月 9 日閲覧)
32) EMA, PRIME:Analysis of the first 5 years' experience(2022 年 3 月 7 日閲覧)
33) SMA EUROPE, SMA Newsroom 2021/5/3 https://www.sma-europe.eu/news/european-commission-approves-evrysdi-for-the-treatment-of-5qsma/ (2022 年 3 月 7 日閲覧)
34) Orphanet, Proximal spinal muscular atrophy https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=70(2022 年 2 月 9 日閲覧)
35) A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/uncategorized-A-Guide-to-the-2017-International-Standards-of-Care-for-SMA_UKEnglish_Digital-v2L.pdf(2022 年 2 月 9 日閲覧)
36) SMA EUROPE https://www.sma-europe.eu/(2022 年 2 月 9 日閲覧)
37) UK SMA Patient Registry https://www.sma-registry.org.uk/(2022 年 2 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	s	t	u	v	w	x	y	z
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	s	t	u	v	w	x	y	z
30									○																	
31									○								○						○		○	
32										○																
33										○																
34																○						○		○	○	
35																		○								
36																				○		○	○		○	
37																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-37 (R2 薬)第 470 号

指定番号	(R2 薬)第 470 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	核酸医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	ギブラーリ	GIVLAARI	Givlaari
d) 指定された適応症	急性肝性ポルフィリン症(AHP)	急性肝性ポルフィリン症	12 歳以上の成人および青年における急性肝性ポルフィリン症
e) 製造販売承認	2021 年	2019 年	2020 年
f) 製造販売承認された適応症	急性肝性ポルフィリン症	成人の急性肝性ポルフィリン症	12 歳以上の成人および青年における急性肝性ポルフィリン症
g)一般名	ギボシランナトリウム	Givosiran	Givosiran
h)承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、 再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○12 歳以上 17 歳未満の急性肝性ポルフィリン症の小児患者を対象に用量、臨床結果、安全性を評価するための小児患者を対象とした対照試験を実施	○無
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(HPLC、HPLC-MS、融解温度、残留溶媒(GC)、元素不純物(ICP-MS) 等)、水分、エンドトキシン、微粒物限度、ナトリウム含量(原子吸光光度法)、定量法(UV) ・ 原薬の安定性:光安定性試験、長期保存試験(パイロット 2 ロット、実生産:4 ロット、-20℃±5℃、パイロット:60 カ月/48 カ月、実生産:36 カ月/30 カ月)、加速試験(実生産:4 ロット、25±2℃、60±5%RH、6 カ月) ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理:含量、正常、確認試験(HPLC、HPLC-MS 等)、浸透圧、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法(UV) ・ 製剤の安定性:光安定性試験、長期保存試験(パイロット:1 ロット、実生産:1 ロット、25±2℃、60±5%RH、パイロット:60 カ月、実生産:36 カ月/30 カ月)、加速試験(実生産:5 ロット、40±2℃、75±5%RH、6 カ月) ○非臨床 ・ 非臨床薬理試験 ・ in vitro 試験(ギボシランの特定、ギボシラン標的部位の多型解析、ギボシランの潜在的なアンチセンス鎖(A-122227)末端切断型代謝物の in vitro の ALAS1 mRNA 減少活性) ・ in vivo 試験(マウス及びラット急性間欠性ポルフィリン症(AIP) 疾患モデルを用いた ALA 及び PBG 神経毒性ヘム中間体の減少、野生型ラットでのギボシランの単回及び反復投与による Alas1 の減少、サルでのギボシランの単回及び反復投与による ALAS1 減少) ・ 副次的薬理試験(ギボシランのターゲット活性の解析) ・ 安全性薬理試験(サルでのテレメトリー法を用いた心血管系及び呼吸器系の安全性薬理試験) ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収(単回及び反復 PK 試験(ラット、サル)、単回及び反復投与予備及び主 TK(マウス、ラット、ウサギ、サル ・ 分布(血漿たん白結合、ラットにおける分布、サルにおける分布、非臨床毒性試験で用いられた動物種におけるギボシランの組織内分布) ・ 代謝(血清及び肝 S9 画分におけるギボシラン in vitro における代謝安定	○品質(一部詳細な記載なし) ・ 原薬 ・ 製造 ・ プロセス管理 ・ 特性 ・ 安定性 ・ 製品 ・ 製品構成 ・ 製造 ・ 容器栓システム ・ 規格:外観、同一性(二本鎖及び一本鎖で HPLC を使用)、純度、アッセイ、pH、浸透圧、粒子、バクテリアエンドトキシン、無菌性、容器容量 ・ 安定性:熱ストレス試験(60℃、14 日、サンプル採取 1/3/7/10/14、denaturing AX- HPLC)、酸化ストレス試験(3% H_2O_2、24 時間、denaturing AX-HPLC)、光安定性(120 万 lx 時間、200 w/m² UV)、熱サイクルストレス試験/凍結融解試験(-20℃×3 日間、40℃/ 75%RH×3 日間を 4 サイクル、各条件で累積 12 日間)、長期保存条件/冷蔵条件(2℃~8℃/25℃/60%RH、1 バッチ:36 カ月、2 バッチ:18 カ月、実生産 3 バッチ:3 カ月)、加速保存条件(40℃/75%RH、安定性バッチ:6 カ月、実生産バッチ:3 カ月) ○非臨床 ・ 非臨床薬理試験 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的(オフターゲット)薬理試験 ・ 薬物動態試験 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 代謝 ・ 排泄 ・ 一般毒性試験 ・ 遺伝毒性試験 ・ がん原性試験 ・ 生殖発生毒性試験 ・ 特殊毒性試験 ○臨床薬理 ・ 作用メカニズム ・ 薬力学 ・ 薬物動態 ・ 一般情報 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 排泄 ・ 代謝 ・ 消失 ○臨床的有効性 ・ ・国際共同治験第III相試験 (12 歳以上の急性ポルフィリン症と診断された患者を対象とした有効性、安全性) ○臨床薬理試験 ・ ALN-AS1-004 (無症状の急性間歇性ポルフィリン症患	○品質 ・ 製造方法 ・ 原薬 ・ 規格:外観、確認試験(non-denaturing IPRP-HPLC UV、IPRP-HPLC ESI-MS)、配列(MS-MS)、Tm(UV))、定量法(UV)、純度/不純物(HPLC)、ナトリウム不純物(ICP-MS)、pH(Ph.Eur.)、水分含量(KF)、元素不純物(ICP-MS)、残留溶媒(GC、FID)、菌体内毒素/生物汚染度(Ph.Eur.) ・ 安定性:長期条件(6 バッチ(うち 4 バッチは実生産)、-20℃、48 カ月)、加速条件(25℃/60%RH、6 カ月) ・ 試験項目:外観、純度(HPLC)、定量法、水分 ・ 製剤 ・ 製品概要と開発 ・ 製造、特性、プロセス管理 ・ 規格:外観、確認試験(non-denaturing IPRP-HPLC UV、IPRP-HPLC ESI-MS)、定量法(UV)、純度/不純物(HPLC)、pH、浸透圧、粒子、菌体内毒素、無菌、抽出可能量(すべて Ph.Eur.)、容器閉鎖の完全性(色素浸入) ・ 安定性:長期条件(6 バッチ、2~8℃/25℃/60%RH、48 カ月)、加速条件(40℃/75%RH、6 カ月) ○非臨床 ・ 薬理 ・ 薬力学的一次試験 ・ in vitro(ALAS1 特異的 siRNA「Givosiran」の同定、多型解析、代謝物の活性) ・ in vivo(ラットおよびマウスの疾患モデルを用いた試験、野生型マウスを用いた試験、サルを用いた試験) ・ 薬力学的二次試験 (in silico) ・ 安全薬理学プログラム ・ 循環器、呼吸器系 ・ 中枢神経 ・ 薬力学的薬物相互作用 ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ ラットを用いた試験 (単回投与) ・ サルを用いた試験(単回投与、複数回投与、 givosiran 及び代謝物 AS(N-1)3'の単回投与後の曝露量) ・ 分布 ・ 血漿タンパク質の結合率 ・ マウスにおける分布 (トキシコキネティクス試験における肝臓および腎臓での分布) ・ ラットにおける分布(定量的オートラジオグラフィーによる分布図、毒性動態試験における肝臓および腎臓における分布、妊娠中のラットにおける分布

		性、ギボシランの代謝プロファイル、センス鎖の代謝、[3H]-ギボシランを SC 投与後のラットにおける代謝物の同定及び代謝プロファイル、in vitro における CYP 阻害・誘導、ラット及びサルにおける ex vivo における ex vivo 肝ミクローム CYP 活性)) ・ 排泄(ラット, ウサギ精液, サルにおける排泄) ・ 薬物動態学的相互作用(in vitro 薬物トランスポーター、サルにおける in vivo 薬物相互作用) ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験(ラット) ・ 反復投与毒性試験(ラット、マウス、サル) ・ 遺伝毒性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験、小核試験) ・ がん原性試験(マウスを用いたギボシランの 8 週間反復皮下投与毒性試験、マウスを用いたギボシランの 8 週間反復皮下投与用量設定毒性試験及びトキシコキネティクス試験、マウスを用いた 26 週間皮下投与がん原性試験) ・ 生殖発生毒性試験(ラットの受胎能及び初期胚発生に関 する試験、ウサギの胚・胎児 発生に 関する試験、出生前及び出生後の発生に関する試験、幼若動物を用いた試験) ・ 局所刺激性試験 ○臨床 ・ 臨床薬理 ・ ヒト生体試料を用いた試験 ・ 慢性高排出者における試験: ALN-AS1-001(PartA/B)(外国人慢性高排出者) ・ 患者における検討: ALN-AS1-001(PartC)(外国人 AIP 患者)、ALN-AS1-002(外国人 AIP 患者)、ALN-AS1-003(日本人を含む AHP 患者) ・ 外因性要因の検討:CYP 基質に対する薬物相互作用試験 ALN-AS1-004(外国人慢性高排出者) ・ 臨床的有効性・安全性 ・ 海外第I相試験(ALN-AS1-001:AIP 患者を対象とした安全性、薬物動態、薬力学検討) ・ 海外第I/II相試験(ALN-AS1-002:AIP 患者を対象とした安全性、有効性の検討) ・ 国際共同第III相試験(ALN-AS1-003:AHP 患者を対象とした有効性・安全性の検討)	者を対象に、midazolam、caffeine、losartan、omeprazole、dextromethorphan の 5 プローブカクテルおよびその代謝物の薬物動態に対する Givosiran の効果を評価) ○臨床的安全性 ・ ALN-AS1-001 (Part C) (発作を繰り返す AIP 患者を対象とした安全性、忍容性、PD、臨床活性、PK) ・ ALN-AS1-002 (AIP 患者における givosiran(ALN-AS1)の長期安全性、忍容性、薬物動態) ・ ALN-AS1-003 (12 歳以上の急性ポルフィリン症と診断された患者を対象とした有効性、安全性)	・ 妊娠中のウサギにおける分布 ・ サルにおける分布(肝臓における薬物動態) ・ 代謝 ・ in vitro における代謝 ・ 代謝解析(アンチセンス鎖の代謝、センス鎖の代謝) ・ 無傷のラットと胆管カニュレーションラットにおける生体内代謝 ・ 排出 ・ ラットの乳汁中への排出 ・ ウサギの精液中への排出 ・ 毒性 ・ 単回投与 ・ 反復投与 ・ 遺伝毒性 ・ 発がん性 ・ 生殖毒性 ・ 毒物動態データ ・ ローカルトレランス ・ その他毒性試験 ・ 生態毒性/環境リスク評価 ○臨床 ・ 薬物動態 ・ バイオ分析法 ・ PK 解析 ・ PKPD 解析 ・ ALA-Attack 解析 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 排出 ・ 代謝 ・ 用量比例と時間依存性 ・ 特殊な集団 ・ 薬物動態の相互作用試験 ・ 薬理 ・ 作用機序 ・ 一時薬理 ・ 二次薬理 ・ 免疫原性 ・ 臨床的有効性・安全性 ・ ALN-AS1-001 ・ ALN-Asa-002 ・ ALN-AS1-003
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	○無	○Breakthrough Therapy ○Priority Review	○PRIME ○Accelerated Assessment
	k) 薬価	○5006201.00 1mL/バイアル (有効成分:ギボシランナトリウム 200mg(ギボシランとして 189mg))	○AWP Pkg:48204.00 ○AWP Unit:48204.00 Strength:189 mg/1 ml、Pkg Size:1mL	−
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	約 200 人	100 万人あたり約 10 人	欧州の有病率は約 1/75,000 であり、症例の 80%は女性である。
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 ポルフィリン体もしくはその前駆体が、ヘム代謝系に関わる 8 つの酵素のいずれかの活性低下によって蓄積することで発症。遺伝子変異が寄与していると考えられているが、病態について未解明な部分が多い。 ○発症時期 思春期以降に発症。急性であることが多い。 ○予後 全身熱傷様症状、消化器症状、神経症状を起こすと予後不良。 肝不全の場合、肝移植を要する。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	未解明		
	o) バイオマーカーの有無	−		
	p) 診断法、予防法	※急性間欠性ポルフィリン症について記載 ○診断基準 ・ 臨床所見 ・ 発症が思春期以降 ・ 消化器症状(腹痛、嘔吐、便秘) ・ 精神神経症状(四肢脱力、痙攣、精神異常) ・ 自律神経症状(高血圧、頻脈、発熱など) ・ 皮膚症状(光線過敏症)はない ・ 検査所見(発作時) ・ 尿中 δ-アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加 ・ 尿中ポルフォビリノーゲン(PBG)の著	※急性間欠性ポルフィリン症について記載 ○診断 ・ AIP はほとんどの症状が非特異的であり、診断が困難 ・ 患者の病歴、臨床評価、特定の検査から診断 ・ AIP 疑い ・ 原因不明の腹痛(特に繰り返す、精神症状を伴う) ・ 筋力低下もしくは原因不明の低ナトリウム血症を伴う神経所見 ・ そのような場合の暗く赤みがかった尿 ・ ただし、上記の症状がない場合にも AIP を除外できない	○診断 ・ 尿、便、血漿中の ALA、PBG、場合によってはポルフィリン濃度により診断 ・ ポルフィリン症のタイプは、酵素の測定とそれに対応する DNA の変異によって同定 ○鑑別すべき疾患 ・ ギラン・バレー症候群 ・ 急性腹痛の原因全般 ・ 変異型ポルフィリン症 ・ 遺伝性コプロポルフィリン症 ○遺伝カウンセリング ・ 急性肝ポルフィリン症は常染色体優性遺伝する単発性遺伝性疾患

		明な増加 ・ 緩解期に ALA、PBG が高値 ・ 遺伝子検査 ・ ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素遺伝子異常あり ・ 鑑別すべき疾患 ・ 器質的病変を基盤とする急性腹症 ・ イレウス、 ・ 虫垂炎、 ・ 解離性障害、 ・ 中毒症、 ・ 他のポルフィリン症 ○診断 ・ 臨床所見のいずれか、及び検査所見の ALA、PBG を満たし、鑑別すべき疾患がすべて除外される ・ 臨床所見のいずれか、及び遺伝子検査を満たし、鑑別すべき疾患がすべて除外される	○臨床検査 ・ 急性ポルフィリン症の診断確定には、尿中 PBG の濃度測定が必須 ・ 急性発作において、AIP では PBG の産生と排泄が増加 ・ 尿中 PBG 量が増加した場合：異型ポルフィリン症や遺伝性コプロポルフィリン症との鑑別を要する ・ ALA の排泄も AIP 患者で上昇するが、必須ではない ・ 尿中 PBG が増加すると正常に戻るまで数年を要する ・ 既知の AIP 患者にて尿中 PBG が増加しても、当該患者が急性発作を起こしたとはいえない ○家族検査 ・ 生化学的所見が特徴であるため、遺伝学的検査は確定診断に必須ではない	・ 患者及び家族に対する遺伝カウンセリングにより、本疾患を発症/伝播する可能性のある人物を特定 ○予防管理 ・ 発作の予防 ・ 皮膚症状がある場合には、皮膚を光から保護
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 対症治療のみ	○承認薬 ・ パンヘマチン（糖質制限療法が無効であることが判明または疑われた、月経周期に関連した急性間欠性ポルフィリン症の再発を改善） ○その他 ・ 肝移植	○治療法 ・ 承認された治療法はない
	r) 診療ガイドライン等	ポルフィリン症診断ガイドライン（2014 年、厚生労働省研究班）	Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management（2017 年 The Porphyrias Consortium of the National Institutes of Health's Rare Diseases Clinical Research Network）	Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications（2013、The British and Irish Porphyria Network（英国））
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	センス鎖に結合した GalNAc がリガンドとして肝細胞表面に発現する ASGPR に結合して肝細胞に取り込まれ、RISC に輸送された後に 2 本鎖が分離し、RISC に残ったアンチセンス鎖の標的である ALAS1 mRNA の分解を誘導することで、肝臓での ALAS1 が減少し、ALA 及び PBG 量の減少が期待される。		
		通常、12 歳以上の患者には、ギボシランとして 2.5 mg/kg を 1 カ月に 1 回皮下投与する		
	t) 患者/家族/支援団体	全国ポルフィリン代謝障害友の会（さくら友の会）	American Porphyria Foundation	British Porphyria Association
	u) レジストリ整備状況	－	ELEVATE, a Registry of Patients With Acute Hepatic Porphyria (AHP) （米国、フランス、ドイツ、イタリアが参加）	
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	第I相試験（001 試験 Part A 及び Part B、以下、「001 試験 A/B」）では健康被験者ではなく慢性高排出者（CHE 被験者）を対象とした。ギボシランの有効性及び安全性を裏付ける試験には、全世界で臨床医が診療を行う発作を呈する症候性 AHP 患者（AHP 患者）集団を反映した被験者集団として AHP 患者を組み入れたが、発作の頻度に対する治験効果を確認するため、過去 6 カ月間に 2 回以上の発作が認められた患者に限定した。 ピボタル第III相試験（003 試験）には、東アジアの治験実施医療機関で 12 例の患者が組み入れられた。これら 12 例の東アジア人被験者データを要約し、東アジア以外の治験実施医療機関で組み入れられた被験者または全体集団と比較した。	日本に追加する情報なし。	ギブラーリの有効性及び安全性は主として AHP 患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（ENVISION 試験）の二重盲検期間から得られた結果によって示され、続くオープンラベル継続投与（open-label extension：OLE）期間、海外第I相臨床試験の結果ならびに海外第I/II相臨床試験の長期データによって裏付けられている。
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I相試験 ・ ALN-AS1-001 ・ 安全性評価：有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）及び試験薬中止に至る AE を経験した被験者の割合 ○第I/II相試験 ・ ALN-AS1-002 ・ 安全性評価：有害事象の発現割合 ○第III相試験 ・ ALN-AS1-003 ・ AIP 患者におけるポルフィリン症発作の平均年間発生率 ○臨床薬理試験 ・ ALN-AS-004 ・ CYP プローブカクテルの AUC、Cmax	○第I相試験 ・ ALN-AS1-001 ・ 同左 ○第I/II相試験 ・ ALN-Asa-002 ・ 同左 ○第III相試験 ・ ALN-AS1-003 ・ 同左 ・ ALN-AS-004 ・ 同左	○第I相試験 ・ ALN-AS1-001 ・ 同左 ○第I/II相試験 ・ ALN-Asa-002 ・ 同左 ○第III相試験 ・ ALN-AS1-003 ・ 同左
	x) 自然歴の使用有無	無	無	無
	y) 審査報告書記載の治験	○第I相試験 ・ ALN-AS1-001 ・ PartA/B：海外（米国、英国、スウェーデン）、単群、n=23（CHE 被験者） ・ PartC：海外（米国、英国、スウェーデン）、RCT、プラセボ対象、n＝17(AIP 患者) ○第I/II相試験 ・ ALN-AS1-002 ・ 海外（米国、英国、スウェーデン）、単群継続投与、n＝17（PartC を完了した AIP 患者） ○第III相試験 ・ ALN-AS1-003 ・ 国際（日本、米国、スペイン、オーストラリア、台湾、ドイツ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、オランダ、英国、フランス、イタリア、ブルガリア、ポーランド、カ	○第I相試験 ・ ALN-AS1-001 ・ 同左 ○第I/II相試験 ・ ALN-Asa-002 ・ 同左 ○第III相試験 ・ ALN-AS1-003 ・ 同左 ・ ALN-AS-004 ・ 同左	○第I相試験 ・ ALN-AS1-001 ・ 同左 ○第I/II相試験 ・ ALN-Asa-002 ・ 同左 ○第III相試験 ・ ALN-AS1-003 ・ 同左

		ナダ、メキシコ、韓国)、RCT、プラセボ対照、n=94(うち日本人 3 名を含む東アジア人 12 名、AIP 患者、異型ポルフィリン症患者、遺伝性コプロポルフィリン症患者) ○(参考)第I相試験(臨床薬理試験) ・ ALN-AS1-004 ・ 海外(スウェーデン)、単群、n=10(AIP 患者、18～65 歳(成人、高齢者))		
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知, 薬生薬審発 0330 第 1 号, 2020/03 発出, 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて, 別添「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン」 ○厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知, 薬生薬審発 0927 第 3 号, 2018/09 発出, 核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項について, 別添「核酸医薬品の品質の担保と評価において考慮すべき事項」	―	―

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、ギブラーリ審査報告書(2022 年 1 月 21 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 1 月 21 日閲覧)
3) PMDA、ギブラーリ申請資料概要 (2022 年 1 月 21 日閲覧)
4) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 1 月 21 日閲覧)
5) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 1 月 21 日閲覧)
6) 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(2022 年 1 月 21 日閲覧)
7) 全国ポルフィリン代謝障害友の会 https://www.sakuratomonokai.com/(2022 年 1 月 21 日閲覧)
8) ClinicalTrials.gov、NCT02452372(ALN-AS1-001) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452372(2022 年 1 月 21 日閲覧)
9) ClinicalTrials.gov、NCT02949830(ALN-AS1-002) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949830(2022 年 1 月 21 日閲覧)
10) ClinicalTrials.gov、NCT03338816(ALN-AS1-003) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338816(2022 年 1 月 21 日閲覧)
11) ClinicalTrials.gov、NCT03505853(ALN-AS1-004) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505853(2022 年 1 月 21 日閲覧)

米国

12) FDA, Givlaari Approval Letter(2022 年 2 月 15 日閲覧)
13) FDA, Givlaari MultidisciplineReview(2022 年 2 月 15 日閲覧)
14) FDA, Givlaari Printed Labeling(2022 年 2 月 15 日閲覧)
15) FDA, Givlaari Product Quality Review(s) (2022 年 2 月 15 日閲覧)
16) FDA, CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals(2022 年 3 月 7 日閲覧)
17) FDA, FDA approves givosiran for acute hepatic porphyria(2022 年 3 月 7 日閲覧)
18) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 15 日閲覧)
19) Porphyria.com https://www.porphyria.com/hcp/about-ahp#:~:text=Epidemiology%20of%20AHP,ages%20of%2015%20and%2045.(2022 年 2 月 15 日閲覧)
20) NORD, Acute Intermittent Porphyria https://rarediseases.org/rare-diseases/acute-intermittent-porphyria/(2022 年 2 月 15 日閲覧)
21) Manisha Balwani, et. al., Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management(2022 年 2 月 15 日閲覧)
22) AMERICAN PORPHYRIA FOUNDATION https://porphyriafoundation.org/(2022 年 2 月 15 日閲覧)
23) ClinicalTrials.gov, NCT04883905 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04883905(2022 年 2 月 15 日閲覧)

欧州

24) EMA, Givlaari EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari(2022 年 2 月 22 日閲覧)
25) EMA, Givlaari SUMMARY OF THE RISK MANAGEMENT PLAN FOR GIVLAARI(2022 年 2 月 22 日閲覧)
26) EMA, Givlaari Assessment report(2022 年 2 月 22 日閲覧)
27) EMA, PRIME:Analysis of the first 5 years' experience (2022 年 3 月 7 日閲覧)
28) EMA, HCPWP/PCWP feedback from CHMP(2022 年 3 月 7 日閲覧)
29) EMA, Press release 31/01/2020 First treatment for acute hepatic porphyria(2022 年 3 月 7 日閲覧)
30) Orphanet, Acute hepatic porphyria https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12578&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=acute-hepatic-porphyria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Acute-hepatic-porphyria&title=Acute%20hepatic%20porphyria&search=Disease_Search_Simple (2022 年 3 月 7 日閲覧)
31) Penelope Stein et. al., Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications(2022 年 2 月 22 日閲覧)
32) EMA、Givlaari SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS(2022 年 2 月 22 日閲覧)
33) British Porphyria Association http://porphyria.org.uk/what-is-porphyria/(2022 年 2 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○	○	○	○	○	○	○	○	○										○					○		
2		○		○																						
3									○													○			○	
4										○																
5											○															

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
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																				○						

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-38 (R2 薬)第 486 号

指定番号	(R2 薬)第 486 号		
基本情報	日本	米国(未承認)	欧州(未承認)
a) モダリティ	タンパク質医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	イズカーゴ	IZCARGO	IZCARGO
d) 指定された適応症	ムコ多糖症II型	ムコ多糖症II型	ムコ多糖症II型
e) 製造販売承認	2021 年		
f) 製造販売承認された成分名	パビナフスプ アルファ(遺伝子組換え)		
g) 製造販売承認された適応症	ムコ多糖症II型(MPSII)		
h)承認条件	○医薬品リスク管理計画の策定及び適切な実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に製造販売後臨床試験又は使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。 ○本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績および解析結果を提出すること。 ○本剤の有効性及び安全性に関する追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 細胞基盤の調製及び管理:特性解析、純度試験 ・ 製造方法 ・ 外来性感染性物質の安全評価: 宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来原料等は使用していない。純度試験、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、電子顕微鏡観察、in vitro ウイルス試験、ウイルスクリアランス試験 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 特性 ・ 構造及び特性:解析試験(一次/高次構造解析、物理化学的性質、糖鎖構造、生物学的性質)、細胞内取込み活性、 ・ 目的物質関連物質/目的物質由来不純物 ・ 製造工程由来不純物 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(ペプチドマップ等)、糖鎖プロファイル、pH、純度試験(SE-HPLC、HCP)、エンドトキシン、シアル酸含量、M6P 含量、結合活性(ELISA)、酸素活性及び定量法(UV-Vis) ・ 原薬の安定性:長期保存試験(各製法 3 ロット、-80℃±10℃ 暗所、36 ヵ月)、苛酷試験(1 ロット、5±3℃暗所で 1 か月、25±2℃/60±5%RH 暗所で 1 ヶ月) ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 製剤の管理:含量、性状、確認試験(SE-HPLC 等)、浸透圧比、pH、純度試験(溶状、SE-HPLC)、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、結合活性(ELISA)、酸素活性及び定量法(UV-Vis) ・ 製剤の安定性:長期保存試験(旧製法:2 ロット、申請製法:1 ロット、5±3℃、36 ヵ月)、加速試験(旧製法:2 ロット、申請製法:1 ロット、25±2℃/60±5%RH、6 カ月)、苛酷試験(温度)(1 ロット、40±2℃、3 カ月)、苛酷試験(光)(1 ロット、25±2℃、総照度 120 万 lux/h 以上および総近紫外放射エネルギー200 W・h/m2 以上) ・ 溶解後の安定性(5±3℃暗所で 2 週間、25℃±2℃暗所で 7 日間) ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験		

		・ 効力を裏付ける試験 （TfR に対する結合親和性、M6P 受容体に対する結合親和性、正常人線維芽細胞における細胞内取込み、hTfR KI/Ids KO マウスにおける JR-141 の 12 週間反復静脈投与による GAG 現象効果・36 週間反復静脈内投与による薬物評価試験） ・ 福次的薬理試験 （Tf の TfR への結合に対する影響、抗体依存性細胞生涯（ADCC）活性及び保体依存性細胞障害（CDC）活性、ヒト FcRn 結合親和性） ・ 安全性薬理試験 （雌雄カニクイザルへの週 1 回 4 週間反復静脈内投与毒性試験） ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収 （カニクイザルおよび幼若カニクイザルにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定、カニクイザル 26 週間反復静脈内投与毒性試験における TK 測定）） ・ 分布 （hTfR KI/Ids KO マウスにおける体内分布、 hTfR KI/Ids KO マウス及びカニクイザルにおける脳組織移行性評価、カニクイザルにおける単会投与時の体内分布試験（中枢神経系、ARLG）、幼若カニクイザルにおける週 1 回 4 週間反時の体内分布（中枢神経系）、カニクイザルにおける週 1 回 26 週間反時の体内分布（中枢神経系）、カニクイザルにおける 125I-JR-141 と 125I-RP-2703 の体内分布比較検討（ARLG）、カニクイザルにおける胎盤通過性試験） ・ 代謝 （125I-JR-141 と 125I-RP-2703 の単回静内持続投与における代謝） ・ 排泄 （125I-JR-141 と 125I-RP-2703 の単回静内持続投与における排泄） ・ 毒性試験 ・ 反復投与毒性試験、局所刺激性試験（カニクイザル） 〇生物薬剤学試試験・臨床薬理試験 ・ 臨床薬理試験 ・ JR-141-101 （日本人、イデュルスルファーゼ治療歴がある MPSII患者） ・ JR-141-301 （日本人 MPSII型患者） ・（参考）BR21 （海外、MPSII型患者） 〇臨床的有効性・安全性 ・ 国内第I/II相試験 （JR-141-101：イデュルスルファーゼ治療歴がある MPSII患者を対象とした薬物動態、有効性、安全性の検討） ・ 国内第II/III相試験 （JR-141-301：MPSII型患者を対象とした有効性、安全性の検討） ・（参考）BR21 （MPSII型患者を対象とした薬物動態、有効性、安全性の検討）		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	先駆け審査指定制度	－	－
	k) 薬価	〇251030 10mg／バイアル （有効成分：パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）12.5 mg）	－	－
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	約 200 症例 発症頻度は、約 5 万人に 1 人	男性出生 10 万～15 万人に 1 人	166,000 人に 1 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	〇発症原因 ライソゾーム酵素である Iduronate-2-sulfatase の先天的欠損により発症。 〇発症時期 乳幼児期 〇予後 学童～思春期：知的発達は軽症型ではほぼ正常。ただし、QOL 低下により学業・就労が困難な場合もある。重症型では、思春期に呼吸障害、嚥下障害などが進行し、死亡する場合がある。 成人期：重症型の場合、脳障害の進行により死亡する例が多くみられる。軽症型では知能は保たれているが、弁膜症、気道狭窄、難聴、視力障害（網膜色素変性）、関節拘縮等が進行するため、QOL が低下する。夜間 BiPAP などの補助呼吸が必要になる場合もある。軽症型であっても、生命予後は症例によって大きく異なる。 軽症から重症まで、酵素補充療法等の進展によって QOL や生命予後が改善している。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	IDS 遺伝子		
	o) バイオマーカーの有無	無 （研究段階）		
	p) 診断法、予防法	〇診断	〇診断	〇診断

		・ ムコ多糖の過剰蓄積：尿中ムコ多糖の定量により判定 　・ 尿中ムコ多糖の分画から、病型を予測可能 　・ 確定診断は血液、培養皮膚線維芽細胞などから酵素活性の低下を確認 ・ 遺伝子診断は、確定診断に必須ではない 　・ 重症度の予後判定、家族内の保因者診断、発端者の兄弟姉妹の出生前診断に有用 ・ 画像検査：頭蓋骨肥厚、トルコ鞍拡大、腰椎卵円化、オール状肋骨、砲弾様指骨、大腿骨頭異形成など 　・ 頭部 MRI：脳室拡大、血管周囲腔の空泡状変化 ・ 尿中ウロン酸（GAG）：デルマタン硫酸（DS）とヘパラン硫酸（HS）が多量に排泄 ・ I2S 活性：白血球、培養線維芽細胞等において活性低下 ・ IDS 遺伝子：本疾患における遺伝子変異は様々	・ 臨床評価、特徴的な所見（例：顔貌、骨格奇形、肝脾腫）、尿分析を含む特殊検査から診断 ・ 体内の細胞におけるライソゾーム酵素の欠損の検出も実施 〇新生児スクリーニング ・ 推奨ユニバーサルスクリーニングパネルに含まれることが承認 　・ スクリーニングパネルに追加されるか否かは、各州が独自に決定 　・ 新生児スクリーニングで異常が見つかった場合、酵素分析により確定診断 〇出生前診断 ・ 羊水穿刺と絨毛膜絨毛サンプリングにより実施 ・ 以前に罹患した子どもをもったことのある家庭では、遺伝子検査も検討	・ 臨床症状から判断 ・ 尿中 DS/HS の濃度上昇、血清/白血球/線維芽細胞/乾燥血液スポット試料による酵素の欠損確認により確定 　・ 別のスルファターゼ酵素活性も評価する必要あり ・ 遺伝子検査では、エクソンまたは全遺伝子欠失、IDS とそのプロモーター領域の点変異、近傍の偽遺伝子 IDS2 との組換えなどを確認 ・ 鑑別が必要な疾患 　・ ムコ多糖症 1 型、6 型、7 型 　・ シアリドーシス 2 型 　・ ムコリピドーシス 2 型、3 型 　・ 多発性スルファターゼ欠損症　等 〇出生前診断 ・ 男性胎児に対してのみ実施 ・ IDS 活性測定、絨毛膜や羊水細胞の変異解析 〇遺伝カウンセリング ・ MPS2 は X 連鎖劣性遺伝であるため、保因者の可能性がある女性は遺伝子検査を受ける
	q) 従来の治療法	〇治療法 ・ 酵素補充療法 ・ 造血細胞移植 〇承認薬 ・ エラプレース（一般名：イデュルスルファーゼ）	〇承認薬 ・ エラプレース（一般名：イデュルスルファーゼ）	〇治療法 ・ 酵素補充療法 〇承認薬 ・ エラプレース（一般名：イデュルスルファーゼ）
	r) 診療ガイドライン等	〇ムコ多糖症(MPS)II型診療ガイドライン 2019 （2019 年、厚生労働省研究班および日本先天代謝異常学会）	〇Hunter Syndrome/MPS II – FDA-Requested Listening Session （2020 年、FDA） 〇A Guide to Understanding MPS II（2020 年、National MPS Society）	〇Orphan designation for the treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome) （2019 年、EMA） 〇Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease （2011 年、 Orphanet Journal of Rare Diseases、James E Wraith ら）
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	静脈内投与することで抹消組織と共に中枢神経系に移行することも可能とした製剤であり、hIDS に結合したヒト化抗 hTfR 抗体が血液-脳関門を構成する脳毛細血管内皮細胞の管腔側の細胞膜に存在する TfR に結合す津ことで TfR と共トランスサイトーシスにより、脳毛細血管内皮細胞を通過し、さらに基底膜を通過して脳実質側の神経細胞に運搬されると考えられている。		
		1 回体重 1kg あたり 2.0mg を週 1 回、点滴静注		
	t) 患者/家族/支援団体	日本ムコ多糖症患者家族の会	National MPS Society	MPS Society
	u) レジストリ整備状況	ー	Lysosomal Disease Network Longitudinal Study of the Mucopolysaccharidoses	National registry of patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS2) – BG
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	ムコ多糖症II型の全身症状のみならず中枢神経症状にも有効な治療法が強く望まれている現状を踏まえ、患者負担が少なく既存酵素製剤と同一の投与方法である静脈内投与により脳内へ薬物を送達させる技術を確立し、本疾患に対する治療薬の開発に着手した。 日本にて第I/II相試験（JR-141-101）を実施している際に、ブラジルの現地医師から強い要望を受け、ブラジルにおいても開発を進めることとなり、JR-141-BR21 を実施した。ブラジルでも優先審査の指定を受けた（2018 年 1 月 19 日）。		
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	〇第I/II相試験 ・ JR-141-101 　・ 有害事象が発生した参加者数（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、抗体、輸液関連反応） 〇第II/III相試験 ・ JR-141-301 　・ 脳脊髄液中のヘパラン硫酸濃度のベースラインからの変化		
	x) 自然歴の使用有無	無		
	y) 審査報告書記載の治験	〇第I/II相試験 ・ JR-141-101 　・ 第 1 期：国内、単群、用量漸増、n=2（イデュルスルファーゼ治療歴がある MPSII患者） 　・ 第 2 期：国内、非対照、n=12（MPSII患者） 〇第II/III相試験 ・ JR-141-301 　・ 国内、単群、n=28（MPSII患者） 〇（参考）海外第II相試験 ・ JR-141-BR21 　・ 海外（ブラジル）、非対照、n=18（MPSII		

		患者)		
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知，薬食審査発第 0426001 号, 2005/04 発出，生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について，別添「ICH Q5E: 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価 」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知，医薬審第 873 号, 2000/07 発出，「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について，別添「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知，医薬審第 329 号, 2000/02 発出，「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について，別添「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知，医薬審第6号, 1998/01 発出，生物薬品(バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品)の安定性試験について，別紙「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品)の安定性試験 新医薬品たる原薬及び製品に関する安定性試験の ICH3極調和ガイドライン付属書」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知，医薬審第3号, 1998/01 発出，組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について，別紙「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」	○FDA, 2020/08 発出, Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE ○FDA, 2014/08 発出, Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products	○EMA, 2017/06 発出, Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins ○EMA, 2017/06 発出, Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins ○EMA, 2014/06 発出, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues ○EMA, 2012/06 発出, Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues ○EMA, 2001/02 発出, Use of tumorigenic cells of human origin for the production of biological and biotechnological medicinal products ○EMA, 1995/07 発出, Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、イズカーゴ審査報告書(2022 年 1 月 24 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 1 月 24 日閲覧)
3) PMDA、ギブラーリ申請資料概要 (2022 年 1 月 24 日閲覧)
4) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 1 月 24 日閲覧)
5) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 1 月 24 日閲覧)
6) 小児慢性特定疾病情報センター、ムコ多糖症Ⅱ型 https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_076/(2022 年 1 月 24 日閲覧)
7) 国立成育医療研究センター、酵素製剤の脳室内投与によるムコ多糖症 II 型の中枢神経症状に対する 新規治療法の開発が医師主導治験として開始(2016/10/7) https://www.ncchd.go.jp/press/2016/enzyme-replacement-therapy.html(2022 年 1 月 24 日閲覧)
8) PMDA、エラプレース審査報告書(2022 年 1 月 24 日閲覧)
9) 日本先天代謝異常学会、ムコ多糖症(MPS)Ⅱ型診療ガイドライン 2019(2022 年 1 月 24 日閲覧)
10) 日本ムコ多糖症患者家族の会 https://www.mps-japan.org/(2022 年 1 月 24 日閲覧)
11) ClinicalTrials.gov、NCT03128593 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03128593(2022 年 1 月 24 日閲覧)
12) ClinicalTrials.gov、NCT03568175 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568175(2022 年 1 月 24 日閲覧)

米国

13) NORD、Mucopolysaccharidoses https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/(2022 年 3 月 7 日閲覧)
14) FDA, Hunter Syndrome/MPS II – FDA-Requested Listening Session(2022 年 3 月 7 日閲覧)
15) National MPS Society, A Guide to Understanding MPS II https://mpssociety.org/cms/wp-content/uploads/2017/04/booklet_MPS_II_v6.pdf (2022 年 3 月 7 日閲覧)
16) National MPS Society HP https://mpssociety.org/(2022 年 3 月 7 日閲覧)
17) RARE DISEASES CLINICAL RESEARCH NETWORK、Lysosomal Disease Network https://www.rarediseasesnetwork.org/ldn(2022 年 3 月 7 日閲覧)

欧州

18) Orphanet、Mucopolysaccharidosis type 2 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=580(2022 年 3 月 7 日閲覧)
19) EMA、ElapraseEPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elaprase(2022 年 3 月 7 日閲覧)
20) EMA, Orphan designation for the treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2512 (2022 年 3 月 7 日閲覧)
21) Maurizio Scarpa et. al., Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease(2022 年 3 月 7 日閲覧)
22) MPS Society https://www.mpssociety.org.uk/(2022 年 3 月 7 日閲覧)
23) Orphanet、National registry of patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS2) - BG https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_RegistriesMaterials.php?lng=EN&data_id=93089&RegistryMaterialName=National-registry-of-patients-with-mucopolysaccharidosis-type-II--MPS2----BG&title=National-registry-of-patients-with-mucopolysaccharidosis-type-II--MPS2----BG&search=ResearchTrials_RegistriesMaterials_Simple(2022 年 3 月 7 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○		○	○	○	○	○	○						○					○					○		
2		○	○	○	○	○	○																			
3		○	○	○					○													○			○	
4										○																
5											○															
6												○	○	○		○	○									
7															○											
8																	○									
9																		○								
10																				○						
11																							○		○	
12																							○		○	
13												○				○	○									
14																		○								
15																		○								
16																					○					
17																						○				
18												○				○	○									
19																	○									
20																		○								
21																		○								
22																					○					
23																						○				

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-39 (R2 薬)第 456 号

指定番号	(R2 薬)第 456 号		
基本情報	日本	米国	欧州(未承認)
a) モダリティ	抗体医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	ユプリズナ	UPLIZNA	Uplizna
d) 指定された適応症	視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)の再発予防及び身体的障害の進行抑制	視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)	視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)
e) 製造販売承認	2021 年	2020 年	
f) 製造販売承認された成分名	イネリビズマブ(遺伝子組換え)	Inebilizumab-cdon	
g) 製造販売承認された適応症	視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防	成人の視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)	
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、イ定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○妊娠中に Uplizna に曝露された女性の妊娠合併症および出産結果に関する情報を最低 10 年間収集・分析する世界規模の単群妊娠安全性試験 ○Uplizna 投与中に血清免疫グロブリン G および M 値をモニタリングし、慢性投与中の血清免疫グロブリン値の下限を設定する安全性試験	
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 細胞基材の調製及び管理:特性解析、純度試験 ・ 製造方法 ・ 外来背感染性物質の安全性評価:純度試験、透過型電子顕微鏡観察、in vitro 外来性ウイルス試験、マイコプラズマ否定試験、バイオバーデン、ウイルスクリアランス試験 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 特性 ・ 構造及び特性:解析試験(一次構造/高次構造、物理化学的性質、糖鎖構造、生物化学的性質) ・ 目的物質関連物質/目的物質由来不純物: ・ 製造工程由来不純物 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(ペプチドマップ)、pH、浸透圧、電荷プロファイル(cIEF)、糖鎖プロファイル、純度試験(CE-SDS(還元及び非還元)、SEC 等)、エンドトキシン、バイオバーデン、生物活性(ADCC 活性)定量法(紫外可視吸光度測定法) 等 ・ 原薬の安定性:長期保存試験(3 ロット、2~8℃、36 ヵ月)、短期間安定性(3 ロット、約 5℃、12 ヵ月)、加速試験(3 ロット 25℃/60%RH、6 ヵ月)、苛酷試験(3 ロット、40℃/75%RH、3 ヵ月)、白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ(120 万 lx・hr) ・ 製剤 ・ 製造方法 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 製剤の管理:含量、性状、確認試験、pH、浸透圧、電化プロファイル(cIEF)、純度試験(CE-SDS(還元及び非還元)、SEC)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生活活性(ADCC 活性)、定量法(紫外可視吸光度測定法) ・ 製剤の安定性:長期保存試験(プロセス 3:3 ロット、5±3℃、24 カ月、3 ロット、5±3℃、48 カ月)、加速試験(プロセス 3:3 ロット、25±2℃/60±5%RH、6 カ月)、苛酷試験(プロセス 3:3 ロット、40℃±2℃/75±5%RH、3 カ月)、光安定性(プロセス 3:総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外線放射エネルギー 200W・h/m^2 以上) ・ QbD:CQA の特定、工程の特性解析、管理方法の策定、 ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験 ・ in vitro 試験 (CD19, FcyR に対する結合親和性、ADCC 活性及び CDC 活性、B 細胞減少作用、形質細胞減少作用) ・ in vivo 試験 (B 細胞減少作用及び血清中 Ig 濃度	○品質(試験方法について記載なし) ・ 原薬 ・ 基本情報 ・ 製造 ・ 外来性感染性因子の安全性評価 ・ 特性 ・ 原薬管理 ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性 ・ 製品 ・ 製品の概要と組成 ・ 製品の開発 ・ 製造 ・ 賦形剤の管理 ・ 製品の管理 ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性 ・ 2 つの保存条件 ・ 加速試験 ・ ストレス試験 ○非臨床 ・ 非臨床薬理試験 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ in vitro 組織交差反応性試験 ・ 薬物動態試験 ・ 一般毒性試験 ・ 生殖発生毒性試験 ○臨床的有効性 ・ 国際共同第II/III相試験 (CD-IA-MEDI-551-1155: NMO/NMOSD の成人患者を対象にした有効性、安全性) ○臨床的安全性 ・ 海外共同治験第I相試験 (CD-IA-MEDI-551-1102:再発型 MS の成人被験者における安全性、忍容性) ・ 海外共同第I相試験 (MI-CP200:中等度の皮膚肥厚を有する強皮症の成人被験者を対象にした安全性、忍容性) ・ 国際共同第II/III相試験 (CD-IA-MEDI-551-1155 OLE: CD-IA-MEDI-551-1155 試験の非盲検期間を完了した 7 名の視神経脊髄炎関連疾患患者を対象とした Inebilizumab の延長試験)	

		低下作用、Sle1-huCD19Tg マウスを用いた検討、EAE モデルを用いた検討） ・ 安全性薬理試験 　・ huCD19Tg マウスを用いた 1, 3 及び 6 ヵ月反復投与毒性試験 ・ 非臨床薬物動態試験 　・ 吸収 　（反復投与試験（トキシコキネティクス） 　・ 分布 　（胎盤通過性） 　・ 排泄 　（乳汁移行） ・ 毒性試験 　・ 単回投与毒性試験 　（huCD19Tg マウス） 　・ 反復投与毒性試験 　（huCD19Tg マウス） 　・ 生殖発生毒性試験 　（huCD19Tg マウスを用いた受胎脳および肺・胎児発生に関する試験、出征前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験） 　・ 局所刺激性試験 　（huCD19Tg マウスを用いた 1, 3 及び 6 ヵ月反復静脈内投与毒性試験） 　・ 交差反応性試験 　（ヒト、ラット及び huCD19Tg マウスの組織を用いた交差反応性試験） 　・ 精巣毒性試験 　（Fisher-344 ラットを用いた精巣毒性試験） ○生物薬剤学試験・臨床薬理試験 ・ 臨床薬理試験 　・ 単回静脈内投与に関する検討（MEDI-551MI-CP200：外国人全身性強皮症患者） 　・ 反復静脈内投与及び単回皮下投与に関する検討（CD-IA-MEDI-551-1102：外国人再発型多発性硬化症患者） 　・ NMOSD 患者における検討（CD-IA-MEDI-551-1155：日本人及び外国人成人 NMOSD 患者） ○臨床的有効性・安全性 ・ 海外第I相試験（MEDI-551MI-CP200：外国人全身性強皮症患者を対象とした安全性、薬物動態の検討） ・ 海外第I相試験（CD-IA-MEDI-551-1102：外国人再発型多発性硬化症患者を対象とした安全性、薬物動態の検討） ・ 国際共同第II/III相試験（CD-IA-MEDI-551-1155：日本人及び外国人の NMO 及び NMOSD 成人患者に対する有効性、安全性、薬物動態の検討）		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	Breakthrough Therapy	
	k) 薬価	○3495304　10mL／バイアル （有効成分　イネビリズマブ（遺伝子組換え）100mg）	○AWP Pkg：157200.00 ○AWP Unit：5240.00000 Strength：10 mg/1 ml、Pkg Size：10 ml 3s	
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	NMOSD：約 6,500 人	NMOSD：100,000 人に 1-10 人	NMOSD：100,000 人に約 1-2 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 多発性硬化症（MS）の原因は明らかではない。NMSOD は、抗 AQP4 抗体の関与が明らかになりつつある。 ○発症時期 MS の平均発病年齢は 30 歳前後。 NMSOD は MS よりも発病年齢が高い。高齢でも発病することがある。 ○予後 NMSOD では、より重度の視神経、脊髄障害を起こすことが多い。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	無		
	o) バイオマーカーの有無	抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体		
	p) 診断法、予防法	○診断基準 ・ NMOSD の診断基準：Wingerchuk ら（2006 年）の基準 　・ 視神経炎/急性脊髄炎 　・ 以下のうち 2 つ以上に該当 　　・ 3 椎体以上に及ぶ連続的な脊髄 MRI 病変 　　・ MS による脳 MRI の基準を満たさない 　　・ 抗 AQP4 抗体陽性 　・ 抗 AQP4 抗体陽性症例には、視神経炎もしくは脊髄炎の一方のみを有する場合や、種々の症候あるいは無症候性脳病変を有する場合もあり ○診断 ・ 抗 AQP4 抗体陽性、急性炎症性中枢性病変あり、鑑別すべき疾患が除外される場	○診断 ・ NMOSD の診断以下に基づく 　・ 病歴 　・ 臨床評価 　・ 特徴的な身体所見の特定 　・ 専門的検査 　　・ 血液検査：AQP4-IgG は、NMOSD に対して高い特異度と中程度の感度を有する初期症状時点で陽性となるため、NMOSD が疑われた時点で検査することが有効 　　・ 脳脊髄液検査 　　・ 脊髄穿刺 　　・ MRI/CT/CAT スキャン等の X 線検査 ・ 近年同定された抗 MOG 抗体は、抗 AQP4 抗体陰性の患者の約半数に見られる	○診断 ・ 主に臨床評価から判断 ・ 脊髄炎の急性発作中に 3 つ以上の椎骨セグメントに生じる長い脊髄 MRI 病変が MS との区別に有効 ・ 抗 AQP4 抗体陽性：臨床診断が容易でない状況でも診断が可能 ・ 抗 MOG 抗体は信頼性が高いが、抗体が低力価で検出された場合血清学的特異性が低いため、診断に臨床、放射線、血清の結果を組み合わせ

		合、NMOSD ・ NMOSD ではオリゴクローナル IgG バンドはしばしば陰性 ・ NMOSD の再発定義：MS に準拠	・ NMOSD の一形態に特異的で ・ 典型的な MS ではほとんど陰性だが、再発性視神経炎や急性散在性脳脊髄炎の一部で陽性 ・ NMOSD の診断には、MS との鑑別が重要	
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の場合、血液浄化療法 ○承認薬 ・ ソリリス（一般名：エクリズマブ）	○承認薬（NMOSD） ・ ソリリス（一般名：エクリズマブ）	○治療法 ・ 急性発作に対して高用量静脈内コルチコステロイドで治療し、効果がなかった場合には血漿交換 ○承認薬 ・ ソリリス（一般名：エクリズマブ）
	r) 診療ガイドライン等	○多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 （2017、日本神経学会）	○International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders（2016 年、American Academy of Neurology）	○EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica （2010 年、European Journal of Neurology、Johann Sellner ら） ○Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) （2013 年、Journal of Neurology）
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	B 細胞特異鉄騎表面抗原である CD19 に結合することによって CD19 陽性 B 細胞を減少させ、抗 AQP4 抗体等の自己抗体の産生を低下させることで NMOSD に対する治療効果を示すと考えられる。		
		通常、成人には、イネビリズマブ（遺伝子組み換え）として、1 回 300mg を初回、2 週間後に点滴静注し、その後、初回投与から 6 ヵ月後に、以降 6 ヵ月に 1 回の間隔で点滴静注する。		
	t) 患者/家族/支援団体	MS キャビン	Guthy-Jackson Charitable Foundation	Neuromyelitis optica study group (NEMOS)
	u) レジストリ整備状況	－	COREVITAS , SPHERES: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) Registry	Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013 A nationwide population-based study
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	全身性強皮症患者を対象とした第I相試験（MI－CP200）、再発型 MS 被験者を対象とした第I相試験（1102）及び NMSOD 被験者を対象とした第II/III相試験を実施した。 第II/III相試験（1155）では、無作為化比較期間を完了した被験者に非盲検期間に移行する選択肢を与えた。1155 は NMOSD 患者を対象としたイネビリズマブの有効性に関する初めてかつ唯一の試験である。本試験の非盲検期間は最後の被験者が登録されてから最長 3 年間は継続することを治験実施計画書で規定しており、現在継続中である。	日本に追加する情報なし。	
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I相試験 ・ MEDI-551MI-CP200 ・ 主に治療上問題となる AE および SAE の要約による MEDI-551 の安全性および忍容性の評価 ・ CD-IA-MEDI-551-1102 ・ 治療上緊急の有害事象（TEAE）を示した参加者数 ・ 治療上緊急の重篤な有害事象（TESAE）を示した参加者数 ・ TEAE として報告された臨床検査値異常を示した参加者数 ・ TEAE として報告されたバイタルサイン異常を有する参加者数 ○第II/III相試験 ・ CD-IA-MEDI-551-1155 ・ ランダム化比較期間中の委員会による NMOSD 発作判定までの時間	○海外共同第I相試験 ・ MI-CP200 ・ 同左 ・ CD-MEDI-551-1102 ・ 同左 ○国際共同第II/III相試験 ・ CD-IA-MEDI-551-1155 ・ 同左	
	x) 自然歴の使用有無	無	無	
	y) 審査報告書記載の治験	○第I相試験 ・ MEDI-551MI-CP200 ・ 海外、RCT、プラセボ対象、二重盲検、用量漸増、n=28（外国人全身性強皮症患者） ・ CD-IA-MEDI-551-1102 ・ 海外（複数国）、RCT、プラセボ対照、盲検、用量漸増、n=28（外国人再発型多発性硬化症） ○第II/III相試験 ・ CD-IA-MEDI-551-1155 ・ 国際（日本、豪州、ブルガリア、カナダ、コロンビア、チェコ共和国、エストニア、ドイツ、香港、ハンガリー、イスラエル、大韓民国、メキシコ、モルドバ共和国、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、ロシア連邦、セルビア、南アフリカ共和国、台湾、タイ、トルコ、米国）、RCT、プラセボ対照、二重盲検、n=230（うち、アジア人（人種が Asian である被験者）45 名、日本人（日本の医療機関で組入れられた被験者）8 名、日本人 NMO 及び NMOSD 成人患者）	○海外共同第I相試験 ・ MI-CP200 ・ 同左 ・ CD-MEDI-551-1102 ・ 同左 ○国際共同第II/III相試験 ・ CD-IA-MEDI-551-1155 ・ 同左	
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 薬食審査発 1214 第 1 号, 2012/12 発出, 「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」について，別添「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」 ○厚生労働省医薬食品局審査管理課，事務連絡, 2012/12 発出,「抗体医薬品の品質評	○米国薬局方, 2016, <129> ANALYTICAL PROCEDURES FOR RECOMBINANT THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES ○FDA, 1997/02 発出, Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use	○EMA, 2016/08 発出, Development, production, characterisation and specifications for monoclonal antibodies and related products ○EMA, 2012/06 発出, Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues ○EMA, 2012/06 発出, Guideline on

		価のためのガイダンス」に関する質疑応答集(Q&A)について，別添「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」に関する質疑応答集(Q&A)」		immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use 〇EMA, 2006/08 発出, Validation of immunoassay for the detection of antibody to human immunodeficiency virus in plasma pools

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、ユプリズナ審査報告書(2022 年 1 月 25 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 1 月 25 日閲覧)
3) PMDA、ユプリズナ申請資料概要(2022 年 1 月 25 日閲覧)
4) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 1 月 25 日閲覧)
5) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 1 月 25 日閲覧)
6) 難病情報センター、多発性硬化症／視神経脊髄炎(指定難病 13) https://www.nanbyou.or.jp/entry/3806(2022 年 1 月 25 日閲覧)
7) PMDA、ソリリス審査報告書(2022 年 1 月 25 日閲覧)
8) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo onm 2017.html(2022 年 1 月 25 日閲覧)
9) MS キャビン https://www.mscabin.org/association(2022 年 1 月 25 日閲覧)
10) ClinicalTrials.gov、NCT00946699 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00946699(2022 年 1 月 25 日閲覧)
11) ClinicalTrials.gov、NCT01585766 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585766(2022 年 1 月 25 日閲覧)
12) ClinicalTrials.gov、NCT02200770 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200770(2022 年 1 月 25 日閲覧)

米国

13) FDA, UPLIZNA Approval Letter(2022 年 1 月 31 日閲覧)
14) FDA, UPLIZNA Product Quality Review(s) (2022 年 1 月 31 日閲覧)
15) FDA, UPLIZNA CLINICAL REVIEW(2022 年 1 月 31 日閲覧)
16) FDA, UPLIZNA NON-CLINICAL REVIEW(2022 年 1 月 31 日閲覧)
17) FDA, CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals(2022 年 3 月 7 日閲覧)
18) FDA, New Drug Therapy Approvals 2020 https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2020(2022 年 3 月 7 日閲覧)
19) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 15 日閲覧)
20) NORD, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder https://rarediseases.org/rare-diseases/neuromyelitis-optica/(2022 年 1 月 31 日閲覧)
21) FDA, UPLIZNA SUMMARY REVIEW(2022 年 1 月 31 日閲覧)
22) Dean M Wingerchuk et. al., International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders(2022 年 1 月 31 日閲覧)
23) FDA, UPLIZNA Printed Labeling(2022 年 1 月 31 日閲覧)
24) Guthy-Jackson Charitable Foundation https://guthyjacksonfoundation.org/(2022 年 1 月 31 日閲覧)
25) COREVITAS, SPHERES: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) Registry https://www.corevitas.com/registry/nmosd(2022 年 1 月 31 日閲覧)

欧州

26) EMA、Uplizna: summaries opinion https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/uplizna (2022 年 1 月 31 日閲覧)
27) EMA、News(2021/4/23) New treatment for rare autoimmune disease of nerve cells https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-rare-autoimmune-disease-nerve-cells (2022 年 1 月 31 日閲覧)
28) Orphanet、Neuromyelitis optica spectrum disorder https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=71211 (2022 年 1 月 31 日閲覧)
29) J Sellner et. Al., EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica(2022 年 1 月 31 日閲覧)
30) Corinna Trebst et. al., Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) (2022 年 1 月 31 日閲覧)
31) Neuromyelitis optica study group (NEMOS) https://nemos-net.de/english-summary.html (2022 年 1 月 31 日閲覧)
32) Dagur Ingi Jonsson et al., Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013 A nationwide population-based study (2022 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	s	t	u	v	w	x	y	z
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	s	t	u	v	w	x	y	z
13		○	○	○	○	○	○	○																		
14									○																	
15									○																	
16									○																	
17										○																
18										○																
19											○															
20												○				○										
21																	○									
22																		○								
23																			○							
24																				○						
25																					○					
26		○	○	○																						
27												○														
28																○	○									
29																		○								
30																		○								
31																				○						
32																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-40 (30 薬)第 425 号

指定番号	(30 薬)第 425 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	オラデオ	ORLADEYO	Orladeyo
d) 指定された適応症	遺伝性血管性浮腫の発作抑制	成人及び 12 歳以上の遺伝性血管性浮腫	遺伝性血管性浮腫の発作予防
e) 製造販売承認	2021 年	2020 年	2021 年
f) 一般名	ベロトラルスタット塩酸塩	Berotralstat	Berotralstat
g) 製造販売承認された適応症	遺伝性血管性浮腫(HAE)の発作抑制	12 歳以上の成人及び小児患者における遺伝性血管性浮腫の発作予防	遺伝性血管性浮腫の発作予防
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○12 歳以上のI型及びII型 HAE 患者を対象に実施中の臨床試験(BCX7353-302)の Part2 および 3 の最終臨床試験報告書(CSR)を提出し、LFT 上昇などの臨床検査値、HAE 発作データ、有害事象発生、入院、死亡などの長期有効性および安全性の評価を実施	無
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(IR)、純度試験[類縁物質(HPLC)等]、残留溶媒(GC)、水分、強熱残分、塩化物、定量法(HPLC) ・ 原薬の安定性:長期保存試験(実生産 3 ロット、25℃/60%RH、24 ヵ月)、加速試験(実生産 3 ロット、40℃/75%RH、6 ヵ月)、苛酷試験(熱)(80℃、6 週間)、苛酷試験(湿度)(>90%RH、3 週間)、光安定性試験(総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m2 以上) ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理:含量、性状(外観)、確認試験(HPLC、紫外吸収スペクトル)、純度試験(類縁物質(HPLC)]、水分、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))、溶出性(HPLC)、微生物限度試験及び定量法(HPLC) ・ 製剤の安定性:長期保存試験(3 ロット、25℃/60%RH、24 ヵ月)、加速試験(3 ロット、40℃/75%RH、6 ヵ月)、苛酷試験(湿度)(40℃/75%RH、14 日間)、光安定性試験(総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m2 以上、7 日) ・ 試験方法:液体クロマトグラフィー ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験 ・ 効力を裏付ける試験 (ヒト pKal に対する阻害作用、pKal 依存性ブラジキニン産生に対する阻害作用、健康被験者及び HAE 患者の pKal 活性に対する阻害作用) ・ 副次的薬理試験 (凝固系に対する作用) ・ 安全性薬理試験 ・ 中枢神経系に対する影響 ・ 呼吸系に対する影響 ・ 心血管系に対する影響:in vitro 試験(心筋イオンチャネルに対する影響、ウサギ摘出心筋プルキンエ線維における活動電位に対する影響、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞における電気生理学的変化に対する影響、各種受容体に対する作用)、in vivo 試験(サルへの単回投与) ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収 (単回投与試験、反復投与試験) ・ 分布 (組織内分布、血漿タンパク結合、血球移行性、胎盤通過性 ・ 代謝 ・ (in vitro 試験(ラット又はヒト肝細胞およびヒト幹細胞への添加)、in vivo 試	○品質(一部詳細な記載なし) ・ 原薬 ・ 製剤 ・ 規格:記載、同一性(HPLC、UV)、定量法、分解生成物、含量均一性試験、溶出、微生物限度試験 ・ 安定性 ・ 150mg:長期保存条件(容器栓システムで包装、実生産ロット 3 つ、18 カ月/9 カ月)、加速条件(6 カ月) ・ 110mg:長期保存条件(18 カ月/12 カ月)、加速条件(6 カ月) ○非臨床薬理試験/毒性 ・ 薬理 ・ 効力を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全薬理 ・ 吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態 ・ 毒性 ・ 一般毒性 ・ 遺伝毒性 ・ 細菌細胞を用いた in vitro 逆変異測定法(エイムズ法) ・ 哺乳類細胞を用いた in vitro アッセイ ・ げっ歯類における in vivo 試験(小核試験) ・ その他毒性試験 ・ 発がん性 ・ 生殖、発達毒性 ・ 受胎と初期胚発生 ・ 胎児発生 ・ 生前、生後の発達 ・ その他毒性 ○臨床薬理試験 ・ 第I相試験 (BCX7353-101、102、103、104、105、106、107、108、112、113、115) ・ 第II相試験 (BCX7353-203、204) ・ 第III相試験 (BCX7353-303) ○臨床的有効性・安全性 ・ BCX7353-302 ・ BCX7353-204	○品質 ・ 原薬 ・ 基本情報 ・ 製造、特性、プロセス管理 ・ 規格:記述(内部)、確認試験(IR、RPHPLC)、定量法、不純物(RP-HPLC)、キラル不純物(アイソクラティック RP-HPLC)、塩素含有(電位差滴定)、水分量(KF - Ph. Eur.)、残留溶媒(GC)、強熱残分(Ph. Eur.)、演歌アルキル(GC)、微生物品質(Ph. Eur.) ・ 安定性:長期保存条件(製造スケールの安定性バッチ 3 つ、製品の容器栓システム使用、25℃/60%RH、24 カ月)、加速条件(製造スケールの安定性バッチ 3 つ、製品の容器栓システム使用、40℃/75%RH、6 カ月) ・ 製剤 ・ 製品概要と開発 ・ 製造、プロセス管理 ・ 特性 ・ 安定性:長期保存条件(実生産バッチ 3 つ、25℃/60%RH、最大 24 カ月)、加速条件(実生産バッチ 3 つ、40℃/75%RH、6 カ月) ・ 試験項目:記述、定量法、分解物、キラル不純物、溶出、水分量、微生物性状 ・ 外来性感染性因子 ○非臨床試験 ・ 薬理 ・ 効力を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全性薬理試験 ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 代謝 ・ 排出 ・ 薬物動態学的薬物相互作用 ・ 毒性 ・ 単回投与 ・ 反復投与 (マウス、ラット、サル) ・ 毒物動態 ・ 遺伝毒性 ・ 生殖、発生毒性 ・ 光毒性 ○生態毒性/環境リスク評価 ・ 薬物動態 ・ バイオ分析法 ・ 吸収 (BCX7353-101、103、113) ・ 分布 ・ 排出 (BCX7353-104) ・ 対象集団における薬物動態 (BCX7353-203、BCX7353-302) ・ 特殊な集団 ・ 腎機能障害 (BCX7353-107) ・ 肝機能障害

		験(マウス、ラット又はサルへの反復経口投与) ・ 排泄 (尿糞中排泄及び胆汁排泄、乳汁中排泄) ・ 薬物動態学的相互作用 (酵素阻害及び酵素誘導作用、薬物トランスポーターの基質性、薬物トランスポーターの阻害作用) ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験(ラット、サル) ・ 反復投与毒性試験(ラット) ・ 遺伝毒性試験:in vitro 試験(細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験)、in vivo 試験(ラットを用いた骨髄小核試験) ・ がん原性試験:Tg rasH2 マウスがん原性試験、ラットがん原性試験 ・ 生殖発生毒性試験:雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、経口経路におけるラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 ・ その他の試験:光毒性試験、不純物の毒性評価 ・ 生物薬剤学試験 ・ 相対的バイオアベイラビリティ試験(外国人健康成人、RCT) ○生物薬剤学試験・臨床薬理試験 ・ 健康被験者における検討:第I相試験(BCX7353-101:日本人、外国人、単回/反復)、外国人マスバランス試験(BCX7353-104) ・ HAE 患者における検討:第II相試験(BCX7353-203) ・ 内因性要因の検討:肝機能障害被験者を対象とした試験(BCX7353-108:外国人)、腎機能障害被験者を対象とした試験(BCX7353-107:外国人)、Thorough QT/QTc 試験(BCX7353-106:外国人健康成人、プラセボ対照)、薬物動態学的相互作用の検討(BCX7353-102、105、112、115) ○臨床的有効性・安全性試験 ・ 海外第II相試験(BCX7353-203(APeX-1):I型/II型 HAE 患者)を対象とした有効性、安全性、薬物動態の検討) ・ 海外第II相試験(BCX7353-204(APeX-S)):I型/II型 HAE 患者を対象とした安全性、有効性の検討) ・ 国内第III相試験(BCX7353-301(APeX-J):I型/II型 HAE 患者を対象とした有効性、安全性の検討) ・ 海外第III相試験(BCX7353-302(APeX-2):I型/II型 HAE 患者を対象とした有効性、安全性試験)		(BCX7353-108) ・ 相互作用 ・ in vitro ・ in vivo (BCX7353-102) ・ 薬理 ・ 作用機序 ・ 一次薬理 ・ BCX7353-203 ・ BCX7353-302 ・ BCX7353-301 ・ 二次薬理 ・ BCX7353-106 ・ 薬力学的相互作用 ○臨床的有効性・安全性 ・ BCX7353-301 ・ BCX7353-302 ・ BCX7353-203 ・ BCX7353-204
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	先駆け審査指定制度	Fast Track	無
	k) 薬価	○74228.20 150mg/カプセル (有効成分:ベロトラルスタット塩酸塩172.5mg(ベロトラルスタットとして 150mg))	○AWP Pkg:46112.69 ○AWP Unit:1646.88179 Strength:150 mg、Pkg Size:28s ea	
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	2500 人	6 千人から 1 万人	10 万人に 1 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 多くは、接触活性経路の調節因子である補体 C1 エステラーゼ阻害因子(C1-INH)の SERPING-1 遺伝子の突然変異により、ブラジキニンの調節に障害が生じる。C1-INH 不足によって、血漿中のカリクレインによる高分子キニノーゲンの開裂が異常高進し、ブラジキニンが放出、結果として血管性浮腫が起こる。 ○発症時期 － ○予後 血管性浮腫発作はストレス等の刺激によって誘発される場合もあり、見治療の場合通常数時間かけて進行し、3-5 日間で徐々に沈静化する。口腔咽頭及び口頭腫脹により生命が脅かされる可能性もある。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	SERPING-1 遺伝子		
	o) バイオマーカーの有無	－		
	p) 診断法、予防法	○診断 ・ 以下のいずれかの場合 HAE 疑い ・ 血管浮腫のくり返し ・ 腹痛の繰り返し ・ 咽頭浮腫の既往歴 ・ 血管性浮腫の家族歴 ・ 血液検査により C1 インヒビター(C1-INH)活性、C4 測定	○診断 ・ 診断には、以下の 3 つの血液検査を実施 ・ C1-インヒビター定量(抗原性) ・ C1-インヒビター機能 ・ C4	○診断 ・ HAEI型とII型の診断は、以下に基づく ・ C4 濃度 ・ C1-INH の定量的・機能的分析 ・ HAE3 型の診断は、C4 と C1-INH 濃度が正常という臨床像基づく ・ F12 遺伝子の突然変異を有するのは総患者の 15% ・ 鑑別すべき疾患 ・ 後天性血管性浮腫

				・ 腸閉塞症候群 ・ 一般に蕁麻疹を伴うヒスタミン誘発性血管性浮腫(アレルギー性または非アレルギー性由来) ○スクリーニング ・ 無症状を含め、家族のスクリーニング検査が推奨
	q) 従来の治療法	○承認薬 ・ HAE の発作予防(抑制)薬として日本で承認されている医薬品は無し ・ HAE の急性治療として承認された医薬品は、ベリナートIV、フィラジル SC ・ いずれも非経口投与	○承認薬 ・ 発作予防薬 ・ C1-esterase 阻害剤(Cinryze) ・ C1-esterase 阻害剤(Haegarda) ・ Lanadelumab(Takhzyro) ・ 治療薬 ・ Icatibant(Firazyr) ・ Ecallantide(Kalbitor) ・ C1-esterase(Ruconest)	○承認薬(一部の加盟国) ・ 治療薬 ・ Icatibant (ブラジキニン受容体拮抗薬) ・ C1-INH 濃縮製剤 ・ 予防薬 ・ トラネキサム酸 ・ ダナゾール
	r) 診療ガイドライン等	遺伝性血管性浮腫(HAE)のガイドライン 改訂 2014 年版 (2014 年、一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会)	US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema (2020 年、United States Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board)	遺伝性血管性浮腫に対する WAO・EAACI 国際ガイドライン (2018 年、The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update)
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	HAE 患者では、pKal の不活性化等の機能を有する C1-INH の量的又は機能的な欠損により、pKal が関与するキニン−カリクレイン経路が亢進しており、この経路において、pKal は高分子キニノーゲンを切断することによりブラジキニンを遊離させ、遊離したブラジキニンが血管拡張、血管透過性亢進及び平滑筋収縮等を引き起こし、血管性浮腫等の HAE の発作時の臨床症状を惹起する。 本薬は pKal 阻害することで、血管性浮腫の急性発作を抑制する。		
		通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして 150 mg(1 カプセル)を 1 日 1 回経口投与。		
	t) 患者/家族/支援団体	NPO 法人 HAEJ	US Hereditary angioedema association	HAE UK
	u) レジストリ整備状況	RUDY ジャパン	US Hereditary angioedema association	The European Register of Hereditary Angioedema
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	臨床開発プログラムには、日本人での検討を含む健康被験者を対象とした First in Human 試験、健康被験者、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした包括的な臨床薬理試験、HAE 患者において発作抑制を目的とした 1 日 1 回投与及び急性治療を目的とした単回投与の試験が含まれた。急性治療の開発プログラムは継続中である(申請時点)。	日本に追記する試験なし。	日本に追記する試験なし。
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	○第I相試験 ・ BCX7353-101 ・ 有害事象 ・ 臨床検査分析 ・ バイタルサイン ・ 心電図 ・ 身体検査所見 ・ BCX7353-102 ・ プローブ基質の Cmax 、Tmax 、AUClas、AUCinf、t1/2 ・ ミダゾラム静注用 Cl ・ BCX7353-103 ・ 試験薬(カプセル入りブレンド)と基準製剤(カプセル入り原薬)の Cmax,、AUClast、AUCinf の幾何学的最小二乗平均比 ・ 試験製剤(摂取カプセルに配合)と基準製剤(空腹時カプセルに配合)の Cmax,、AUClast、AUCinf の幾何学的最小二乗平均比 ・ BCX7353-105 ・ プローブ基質の Cmax、UClast、AUCinf ○第II相試験 ・ BCX7353-202 ・ Visual Analog Scale(VAS)総合スコアが改善または安定した被験者の割合 ・ 24 時間まで標準治療の急性発作治療薬(SOC-Rx)で治療された発作の割合 ・ BCX7353-203 ・ 確認された HAE 発作の数 ・ 投与期間中、HAE 発作を起こさなかった被験者の割合 ・ BCX7353-204 ・ 経口 BCX7353 カプセルの長期安全性 ○第III相試験 ・ BCX7353-301 ・ 24 週間の治療期間全体(1 日目～168 日目)における、投与中に専門家が確認した HAE 発作の発生率 ・ BCX7353-302 ・ 24 週間の治療期間全体(1 日目～168 日目)における、治験責任医師が確認した投与中の HAE 発作の発生率	○第I相試験 ・ BCX7353-101、102、103、105 ・ 同左 ○第II相試験 ・ BCX7353-204 ・ 同左 ○第III相試験 ・ BCX7353-302 ・ 同左	○第I相試験 ・ BCX7353-101、102、103、105 ・ 同左 ○第II相試験 ・ BCX7353-203、204 ・ 同左 ○第III相試験 ・ BCX7353-301、302 ・ 同左
	x) 自然歴の使用有無	無	無	無
	y) 審査報告書記載の治験	○第I相試験 ・ BCX7353-101 ・ 海外(英国)、RCT、プラセボ対照、n=122(欧米人/日本人の健康成人) ・ BCX7353-102 ・ 海外(英国)、n=20(健康成人) ・ BCX7353-103	○第I相試験 ・ BCX7353-101、102、103、105、104、106、107、108、112、115 ・ 同左 ○第II相試験 ・ BCX7353-203、204 ・ 同左	○第I相試験 ・ BCX7353-101、102、103、105 ・ 同左 ○第II相試験 ・ BCX7353-203、204 ・ 同左 ○第III相試験

		・ 海外(英国)、RCT、n=24(健康成人) ・ BCX7353-104 ・ 海外、n=7(健康成人) ・ BCX7353-105 ・ 海外(米国)、RCT、n=54(健康成人) ・ BCX7353-106 ・ 海外、n=40(健康成人) ・ BCX7353-107 ・ 海外、n=14(重度腎機能障害/正常な機能を有する成人) ・ BCX7353-108 ・ 海外、n=24(肝機能障害/正常な肝機能を有する成人) ・ BCX7353-112 ・ 海外(米国)、n=52(健康成人) ・ BCX7353-115 ・ 海外(米国)、n=21(健康成人) ○第II相試験 ・ BCX7353-202 ・ 海外(英国、オーストリア、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、マケドニア、ポーランド、ルーマニア、スイス)、RCT、プラセボ対照、n=58(HAE 患者) ・ BCX7353-203 ・ 海外(ドイツ、イタリア、英国、ハンガリー、フランス、オーストラリア、マケドニアデンマーク、スイス、スペイン、オーストリア)、RCT、プラセボ対照、n=75(HAE 患者) ・ BCX7353-204 ・ 海外(オーストラリア、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、イスラエル、イタリア、マケドニア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、セルビア、スロバキア、南アフリカ、韓国、スペイン、スイス、英国、米国)、長期安定性試験、n=227(HAE 患者) ○第III相試験 ・ BCX7353-301 ・ 国内、RCT、プラセボ対照、n =19(HAE 患者) ・ BCX7353-302 ・ 海外(英国、米国、オーストリア、カナダ、チェニジア、フランス、ドイツ、ハンガリー、マケドニア、ルーマニア、スペイン)、RCT、プラセボ対照、n =121(HAE 患者)	○第III相試験 ・ BCX7353-302 ・ 同左	・ BCX7353-301、302 ・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライン	－	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	－

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、オラデオ 審査報告書(2022 年 1 月 27 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 1 月 27 日閲覧)
3) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 1 月 27 日閲覧)
4) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 1 月 27 日閲覧)
5) PMDA、オラデオ 申請資料概要(2022 年 1 月 27 日閲覧)
6) CREATE 特定非営利活動法人 血管性浮腫情報センター http://create2011.jp/index.html(2022 年 1 月 27 日閲覧)
7) 一般社団法人遺伝性血管性浮腫(HAE)のガイドライン 改訂 2014 年版 https://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html(2022 年 1 月 27 日閲覧)
8) NPO 法人 HAEJ https://haej.org/(2022 年 1 月 27 日閲覧)
9) RUDY ジャパン https://rudy.hosp.med.osaka-u.ac.jp/(2022 年 1 月 27 日閲覧)
10) 難病プラットフォーム、希少難治性皮膚疾患に関する調査研究 https://www.raddarj.org/registry/%E7%A8%80%E5%B0%91%E9%9B%A3%E6%B2%BB%E6%80%A7%E7%9A%AE%E8%86%9A%E7%96%BE%E6%82%A3%E3%81%AB%E9%96%A2%E3%81%99%E3%82%8B%E8%AA%BF%E6%9F%BB%E7%A0%94%E7%A9%B6/(2022 年 1 月 27 日閲覧)
11) ClinicalTrials.gov、NCT02448264 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448264(2022 年 1 月 27 日閲覧)
12) ClinicalTrials.gov、NCT02819102 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819102(2022 年 1 月 27 日閲覧)
13) ClinicalTrials.gov、NCT03202784 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03202784(2022 年 1 月 27 日閲覧)
14) ClinicalTrials.gov、NCT03136237 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03136237(2022 年 1 月 27 日閲覧)
15) ClinicalTrials.gov、NCT03240133 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03240133(2022 年 1 月 27 日閲覧)
16) ClinicalTrials.gov、NCT02870972 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02870972(2022 年 1 月 27 日閲覧)
17) ClinicalTrials.gov、NCT03472040 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03472040(2022 年 1 月 27 日閲覧)
18) ClinicalTrials.gov、NCT03873116 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873116(2022 年 1 月 27 日閲覧)
19) ClinicalTrials.gov、NCT03485911 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485911(2022 年 1 月 27 日閲覧)

米国

20) FDA, New Drug Therapy Approvals 2020 https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/new-drug-therapy-approvals-2020(2022 年 3 月 8 日閲覧)
21) FDA, ORLADEYO LABELING(2022 年 3 月 8 日閲覧)
22) FDA, ORLADEYO APPROVAL LETTER(2022 年 3 月 8 日閲覧)
23) FDA, ORLADEYO PRODUCT QUALITY REVIEW(S)(2022 年 3 月 8 日閲覧)
24) FDA, ORLADEYO MULTI-DISCIPLINE REVIEW(2022 年 3 月 8 日閲覧)
25) FDA, CY 2020 Fast Track Calendar Year Approvals(2022 年 3 月 8 日閲覧)
26) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 16 日閲覧)

27) US Hereditary Angioedema Association (HAEA), ABOUT HAE Diagnosis https://www.haea.org/index.php/pages/p/diagnosis（2022 年 3 月 8 日閲覧）
28) NIH GARD, Hereditary angioedema https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5979/hereditary-angioedema(2022 年 3 月 8 日閲覧)
29) Paula J. Busse, et. al., US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema(2022 年 3 月 8 日閲覧)

欧州

30) EMA, Orladeyo EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orladeyo(2022 年 2 月 24 日閲覧)
31) EMA, Orladeyo Assessment report(2022 年 2 月 24 日閲覧)
32) Orphanet, Hereditary angioedema https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12136&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hereditary-angioedema-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hereditary-angioedema&title=Hereditary%20angioedema&search=Disease_Search_Simple（2022 年 2 月 25 日閲覧）
33) PMDA、オラデオ 申請資料概要(2022 年 2 月 24 日閲覧)
34) Marcus Maurer et. al., The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update(2022 年 2 月 24 日閲覧)
35) HAE UK https://www.haeuk.org/(2022 年 2 月 24 日閲覧)
36) L.C. Zingale et. al., The European Register of Hereditary Angioedema: Experience and Preliminary Results(2022 年 2 月 24 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	s	t	u	v	w	x	y	z
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																	○									

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
29																		○								
30		○	○	○	○	○	○	○											○							
31									○																	
32										○						○	○									
33																	○									
34																		○								
35																				○						
36																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-41 (R2 薬)第 462 号

指定番号	(R2 薬)第 462 号		
基本情報	日本	米国(未承認)	欧州(未承認)
a) モダリティ	タンパク質医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有		
c) 指定された医薬品名	ヒュンタラーゼ		
d) 指定された適応症	ムコ多糖症 II 型		
e) 製造販売承認	2021 年		
f) 一般名	イデュルスルファーゼベータ(遺伝子組換え)		
g) 製造販売承認された適応症	ムコ多糖症 II 型		
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集すること。 ○本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び使用成績調査について、定期的に試験成績及び解析結果を提出すること。 ○本剤の有効性及び安全性に関す追加的に実施された評価に基づき、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 細胞基材の調製及び管理:特性解析、純度試験 ・ 製造方法 ・ 外来性感染性物質の安全性評価:無菌試験、マイコプラズマ否定試験、in vitro ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、ウシ/ブタサーコウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察、微生物限度、マイコプラズマ否定試験、in vitro 外来性ウイルス試験、ウイルスクリアランス試験 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 特性 ・ 構造及び特性:特性解析(一次/高次構造、物理的化学的性質、糖鎖構造、生物学的性質) ・ 目的物質関連物質/目的物質由来不純 ・ 製造工程由来不純物 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(ペプチドマップ、SDS-PAGE、ウェスタンブロット)、等電点電気泳動、M6P 含量、オリゴ糖分析、pH、純度試験(SE-HPLC、HCP、宿主細胞由来 DNA)、ポリソルベート 20 含量、力価(酵素活性)及び定量法(紫外可視吸光度測定法) ・ 原薬の安全性:長期保存試験(3 ロット、5±3℃、9 ヶ月)、加速試験(3 ロット、25±2℃/60±5%RH)、苛酷試験(1 ロット、40±2℃/75±5%RH)、光安定性試験(1 ロット、総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m2 以上) ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 造工程の開発の経緯 ・ 製剤の管理:含量、性状、確認試験(ペプチドマップ、SDS-PAGE、ウェスタンブロット)、浸透圧、pH、純度試験(SE-HPLC)、ポリソルベート 20 含量、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価(酵素活性)、定量法(紫外可視吸光度測定法) ・ 製剤の安定性:長期保存試験(3 ロット、5±3℃、18 ヶ月)、加速試験(3 ロット、25±2℃/60±5%RH)、苛酷試験(1 ロット、40±2℃/75±5%RH)、光安定性試験(1 ロット、総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エネルギー200 W・h/m2 以上)、 ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験 ・ 効力を裏付ける試験		

		in vivo 試験 （単回・反復投与試験（IKO マウス）） ・ 安全性薬理試験 （反復投与毒性試験（サル）） ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収（単回・反復投（サル）） ・ 分布（単回脳室内投与（サル） ・ 毒性試験 ・ 単回・反復投与毒性試験（サル） ・ 生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生試験（ラット）） ・ その他の毒性試験 ・ 高張アルブミン溶液の単回投与試験（サル） 〇生物薬剤学試験 〇臨床薬理試験 ・ 国内第I/II相試験（BHP001：1 歳 6 か月以上 1 歳未満の日本人重症型 MPSII患者）※医師主導治験 〇臨床的有効性・安全性試験 ・ 国内第I/II相試験（BHP001：1 歳 6 か月以上 1 歳未満の日本人、重症型 MPSII患者を対象とした薬物動態、有効性、安全性の検討）※医師主導治験		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無		
	k) 薬価	〇1981462.00 1mL／バイアル （イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子組換え）15 mg）		
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	約 200 症例 発症頻度は、約 5 万人に 1 人	男性出生 10 万～15 万人に 1 人	166,000 人に 1 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	〇発症原因 ライソゾーム酵素である Iduronate-2-sulfatase の先天的欠損により発症。 〇発症時期 乳幼児期 〇予後 学童～思春期：知的発達は軽症型ではほぼ正常。ただし、QOL 低下により学業・就労が困難な場合もある。重症型では、思春期に呼吸障害、嚥下障害などが進行し、死亡する場合がある。 成人期：重症型の場合、脳障害の進行により死亡する例が多くみられる。軽症型では知能は保たれているが、弁膜症、気道狭窄、難聴、視力障害（網膜色素変性）、関節拘縮等が進行するため、QOL が低下する。夜間 BiPAP などの補助呼吸が必要になる場合もある。軽症型であっても、生命予後は症例によって大きく異なる。 軽症から重症まで、酵素補充療法等の進展によって QOL や生命予後が改善している。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	IDS 遺伝子		
	o) バイオマーカーの有無	無 （研究段階）		
	p) 診断法、予防法	〇診断 ・ ムコ多糖の過剰蓄積：尿中ムコ多糖の定量により判定 ・ 尿中ムコ多糖の分画から、病型を予測可能 ・ 確定診断は血液、培養皮膚線維芽細胞などから酵素活性の低下を確認 ・ 遺伝子診断は、確定診断に必須ではない ・ 重症度の予後判定、家族内の保因者診断、発端者の兄弟姉妹の出生前診断に有用 ・ 画像検査：頭蓋骨肥厚、トルコ鞍拡大、腰椎卵円化、オール状肋骨、砲弾様指骨、大腿骨頭異形成など ・ 頭部 MRI：脳室拡大、血管周囲腔の空泡状変化 ・ 尿中ウロン酸（GAG）：デルマタン硫酸（DS）とヘパラン硫酸（HS）が多量に排泄 ・ I2S 活性：白血球、培養線維芽細胞等において活性低下 ・ IDS 遺伝子：本疾患における遺伝子変異は様々	〇診断 ・ 臨床評価、特徴的な所見（例：顔貌、骨格奇形、肝脾腫）、尿分析を含む特殊検査から診断 ・ 体内の細胞におけるライソゾーム酵素の欠損の検出も実施 〇新生児スクリーニング ・ 推奨ユニバーサルスクリーニングパネルに含まれることが承認 ・ スクリーニングパネルに追加されるか否かは、各州が独自に決定 ・ 新生児スクリーニングで異常が見つかった場合、酵素分析により確定診断 〇出生前診断 ・ 羊水穿刺と絨毛膜絨毛サンプリングにより実施 ・ 以前に罹患した子どもをもったことのある家庭では、遺伝子検査も検討	〇診断 ・ 臨床症状から判断 ・ 尿中 DS/HS の濃度上昇、血清/白血球/線維芽細胞/乾燥血液スポット試料による酵素の欠損確認により確定 ・ 別のスルファターゼ酵素活性も評価する必要あり ・ 遺伝子検査では、エクソンまたは全遺伝子欠失、IDS とそのプロモーター領域の点変異、近傍の偽遺伝子 IDS2 との組換えなどを確認 ・ 鑑別が必要な疾患 ・ ムコ多糖症 1 型、6 型、7 型 ・ シアリドーシス 2 型 ・ ムコリピドーシス 2 型、3 型 ・ 多発性スルファターゼ欠損症 等 〇出生前診断 ・ 男性胎児に対してのみ実施 ・ IDS 活性測定、絨毛膜や羊水細胞の変異解析 〇遺伝カウンセリング ・ MPS2 は X 連鎖劣性遺伝であるため、保因者の可能性がある女性は遺伝子検査を受ける
	q) 従来の治療法	〇治療法 ・ 酵素補充療法 ・ 造血細胞移植 〇承認薬 ・ エラプレース（一般名：イデュルスルファーゼ）	〇承認薬 ・ エラプレース（一般名：イデュルスルファーゼ）	〇治療法 ・ 酵素補充療法 〇承認薬 ・ エラプレース（一般名：イデュルスルファーゼ）
	r) 診療ガイドライン等	〇ムコ多糖症(MPS)II型診療ガイドライン 2019 （2019 年、厚生労働省研究班および日本先天代謝異常学会）	〇Hunter Syndrome/MPS II – FDA-Requested Listening Session （2020 年、FDA） 〇A Guide to Understanding MPS II（2020 年、National MPS Society）	〇Orphan designation for the treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome) （2019 年、EMA） 〇Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease （2011 年、 Orphanet Journal of Rare Diseases、James E Wraith ら）
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	M6P 受容体を介して細胞内に取り込まれた後にリソソームに移行することで、リソソーム内における IDS 活性を示す。これにより IDS 欠損により蓄積した脳内の GAG 濃度を減少させる。		
		通常、イデュルスルファーゼ ベータ（遺伝子		

		組換え)として、1 回 30 mg を 4 週間に 1 回の間隔で脳室内投与。		
	t) 患者/家族/支援団体	日本ムコ多糖症患者家族の会	National MPS Society	MPS society
	u) レジストリ整備状況	ー	Lysosomal Disease Network Longitudinal Study of the Mucopolysaccharidoses	National registry of patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS2) – BG
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	非臨床試験成績を背景に、CSF 中 HS 濃度を主要評価項目とする医師主導治験 BHP001 試験が 2016 年 6 月より開始された。当該試験は、2020 年時点で継続中である。 最近では、新生児スクリーニングにより症状が現れる前に MPSII と確定診断されるケースがある。BHP001 試験では、通常確定診断がなされるのは 1 歳 6 ヵ月以降であることから、試験対象集団の年齢を 1 歳 6 ヵ月以上 15 歳未満と設定したが、神経症状の改善にはより早くから投与を開始することが重要であることから、6 ヵ月以上 15 歳未満を対象とした CKK001 試験を 2019 年 12 月より開始した。		
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	○第I/II相試験 ・ BHP001 ・ 脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度(投与開始後 52 週) ・ CKK001※詳細情報なし		
	x) 自然歴の使用有無	無		
	y) 審査報告書記載の治験	○第I/II相試験 ・ BHP001※医師主導治験 ・ 国内、非対照、n=6(1 歳 6 か月以上 1 歳未満の MPSII患者) ・ CKK001※企業治験 ・ 詳細情報なし(6 カ月以上 15 歳未満の MPSII患者)		
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 薬食審査発第 0426001 号, 2005/04 発出, 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について, 別添「ICH Q5E: 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価 」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第 873 号, 2000/07 発出,「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について, 別添「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第 329 号, 2000/02 発出,「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について, 別添「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第6号, 1998/01 発出, 生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について, 別紙「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験 新医薬品たる原薬及び製品に関する安定性試験の ICH3極調和ガイドライン付属書」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第3号, 1998/01 発出, 組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について, 別紙「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」	○FDA, 2020/08 発出, Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE ○FDA, 2014/08 発出, Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products	○EMA, 2017/06 発出, Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins ○EMA, 2017/06 発出, Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins ○EMA, 2014/06 発出, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues ○EMA, 2012/06 発出, Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues ○EMA, 2001/02 発出, Use of tumorigenic cells of human origin for the production of biological and biotechnological medicinal products ○EMA, 1995/07 発出, Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、ヒュンタラーゼ審査報告書(2022 年 1 月 28 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 1 月 28 日閲覧)
3) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 1 月 28 日閲覧)
4) 薬価サーチ 2021【薬価検索&添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 1 月 28 日閲覧)
5) 小児慢性特定疾病情報センター、ムコ多糖症Ⅱ型 https://www.shouman.jp/disease/details/08_06_076/(2022 年 1 月 28 日閲覧)
6) 国立成育医療研究センター、酵素製剤の脳室内投与によるムコ多糖症 II 型の中枢神経症状に対する 新規治療法の開発が医師主導治験として開始(2016/10/7) https://www.ncchd.go.jp/press/2016/enzyme-replacement-therapy.html(2022 年 1 月 28 日閲覧)
7) PMDA、エラプレース審査報告書(2022 年 1 月 28 日閲覧)
8) ムコ多糖症(MPS)II 型診療ガイドライン 2017 http://jsimd.net/pdf/guideline/AMCL/201805_MPS_Guideline_draft.pdf(2022 年 1 月 24 日閲覧)
9) 日本ムコ多糖症患者家族の会 https://www.mps-japan.org/(2022 年 1 月 28 日閲覧)

10）PMDA、ヒュンタラーゼ申請資料概要（2022 年 1 月 28 日閲覧）
11） 臨床試験登録システム、JMA-IIA00350 https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/App/JMACTRE02_04/JMACTRE02_04.aspx?kbn=3&seqno=7697（2022 年 1 月 28 日閲覧）

米国

12）NORD、Mucopolysaccharidoses https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/（2022 年 3 月 25 日閲覧）
13）FDA, Hunter Syndrome/MPS II – FDA-Requested Listening Session（2022 年 3 月 25 日閲覧）
14）National MPS Society　A Guide to Understanding MPS II https://mpssociety.org/cms/wp-content/uploads/2017/04/booklet_MPS_II_v6.pdf（2022 年 3 月 25 日閲覧）
15）National MPS Society https://mpssociety.org/（2022 年 3 月 25 日閲覧）
16）RARE DISEASE CLINICAL RESEARCH NETWORK Lysosomal Disease Network https://www.rarediseasesnetwork.org/ldn（2022 年 3 月 25 日閲覧）

欧州

17）Orphanet、Mucopolysaccharidosis type 2 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=580（2022 年 3 月 25 日閲覧）
18）EMA、Elaprase EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elaprase（2022 年 3 月 25 日閲覧）
19）EMA, Orphan designation for the treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2512（2022 年 3 月 25 日閲覧）
20）Maurizio Scarpa et. al., Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease （2022 年 3 月 25 日閲覧）
21）MPS society https://www.mpssociety.org.uk/（2022 年 3 月 25 日閲覧）
22）Orphanet、National registry of patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS2) - BG https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_RegistriesMaterials.php?lng=EN&data_id=93089&RegistryMaterialName=National-registry-of-patients-with-mucopolysaccharidosis-type-II--MPS2----BG&title=National-registry-of-patients-with-mucopolysaccharidosis-type-II--MPS2----BG&search=ResearchTrials_RegistriesMaterials_Simple（2022 年 3 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○					○		○	○					○					○					○		
2		○	○	○	○		○																			
3										○																
4											○															
5												○	○	○		○	○									
6															○											
7																	○									
8																		○								
9																				○						
10																						○	○		○	
11																							○		○	
12												○				○	○									
13																		○								
14																		○								
15																				○						
16																					○					
17												○				○	○									
18																	○									
19																		○								
20																		○								
21																				○						
22																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-42 (R2 薬)第 454 号

指定番号	(R2 薬)第 454 号		
基本情報	日本	米国(未承認)	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有		無
c) 指定された医薬品名	ブコラム		－
d) 指定された適応症	てんかん重積状態		－
e) 製造販売承認	2020 年		2011 年
f) 一般名	ミダゾラム		Midazolam
g) 製造販売承認された適応症	てんかん重積状態		乳幼児、幼児、小児、および青年(3 カ月から 18 歳未満)における遷延性急性けいれん発作 患者がてんかんと診断済みである場合のみ保護者が使用できる。 生後 3－6 カ月の乳児の治療は、モニタリングが可能で、組成装置が利用できる医療機関で実施すべき。
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		無
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬:原薬等登録原簿(MF)に登録された原薬を用いており、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一 ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製造の管理 ・ 含量、性状、確認試験(赤外吸収スペクトル、HPLC)、pH、純度試験、(類縁物質(HPLC))、製剤均一性(質量偏差試験)、微生物限度試験、定量法(HPLC) ・ 製剤の安定性 ・ 光安定性試験 ・ 長期保存試験(3 ロット、25℃、60%RH、24 カ月) ・ 加速試験(3 ロット、40℃、75%RH、6 カ月) ○非臨床試験 ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収(単回投与試験(ウサギ) ・ 毒性試験 ・ 単回/反復投与毒性試験(幼若ラット) ○生物薬剤学試験 ・ バイオアベイラビリティ ・ Br J Clin Pharmacol 2008;66:529-38(外国人、重度の熱帯熱マラリアによるけいれん発作を有する 7 カ月～5 歳の小児患者) ・ Br J Clin Pharmacol1998;46:203-6(外国人健康成人) ・ 臨床薬理試験 ・ 国内第III相試験(SHP615-301:3 か月～18 歳のけいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者) ・ (参考)海外第II相試験(MID001:待機的手術を受ける生後 3 か月以上 18 歳未満の小児) ・ PPK 解析 ○臨床的有効性・安全性試験 ・ 国内第III相試験①(SHP615-301:3 か月～18 歳のけいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした有効性、安全性、薬物動態の検討) ・ 国内第III相試験②(SHP615-302:SHP615-301 試験を完了した、生後 6 か月超 18 歳未満のけいれん性てんかん重積状態を有する日本人小児患者を対象とした有効性、安全性の検討) ・ (参考)海外第II相試験(MID001:待機的手術を受ける生後 3 か月以上 18 歳未満の小児を対象とした薬物動態、安全性の検討)		○品質 ・ 原薬:原薬の構造情報は Ph.Eur.の適合証明書(R0-CEP 2006-025-Rev 00)で提供されている ・ 製造:適合証明書でカバー ・ 規格:ミダゾラムの Ph.Eur. monograph に沿っている。以下の試験が含まれる。 ・ 性状(目視)、外観(Ph.Eur.2.2/2.2)、溶解性、確認試験(融点、IR、TLC、呈色反応、塩素反応、Ph.Eur.)、強熱残分試験法(Ph.Eur.2.4.14)、乾燥減量(Ph.Eur.2.3.32)、定量法(HPLC Ph.Eur.)、関連物質(TLC Ph.Eur. 2.2.27 and HPLC Ph.Eur.2.2.29)、残留溶媒(内部 GC)、微生物汚染(内部手法) ・ 安定性:適合証明書の対象であり、承認されたパッケージで保管された場合 5 年間の再審査期間が適応 ・ 製剤 ・ 医薬品開発 ・ 外来性感染性因子:本剤/賦形剤の製造においてヒトまたは動物由来の賦形剤は使用していない ・ 製造 ・ 規格:性状(目視)、pH(Ph.Eur.)、確認試験(IR Ph.Eur.、HPLC 内部)、投与単位の均一性(質量偏差試験、Ph.Eur.2.9.40)、ミダゾラム含有量(HPLC 内部)、関連物質(HPLC British Ph.)、微生物汚染(Ph.Eur. 5.1.4) ・ 安定性:安定性試験(製品包装された原液の製造バッチ 12 バッチ、長期:25℃/60%RH で 12 ヶ月、中間:30℃/65%RH で 12 カ月、加速:40℃/75%RH で 6 カ月) ・ 試験項目:外観、pH、定量法、関連物質、投与単位の均一性、微生物学的品質 ○非臨床 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全性薬理試験 ・ 薬力学的薬物間相互作用 ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 代謝 ・ 排泄 ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験 ・ 反復投与毒性試験 ・ 遺伝毒性試験 ・ がん原性試験 ・ 生殖発生毒性試験 ・ 毒性動態試験 ・ 局所刺激性 ・ その他の毒性試験 ・ 環境毒性/環境リスク評価 ○臨床 ・ 薬物動態 以下の試験より吸収、分布、排出、代謝・排泄、用量比例性と時間依存性、特定の

				集団に対する影響(腎機能障害、肝機能障害、性別、人種、年齢と体重)を分析 ・ 定期的な待機手術を受ける小児患者を対象とした PK 試験 (MID001) ・ 小児におけるミダゾラムの前身曝露と薬物動態のインシリコ試験 (Simcyp Report 2009) ・ 健康成人における試験 (Scott RC et al, 1998) ・ 小児患者(急性てんかん発作とマラリア)を対象とした Hypnovel (midazolam)の試験 (Muchohi SN et al 2008) ・ Hypnovel(midazolam)を用いた健康成人に対する試験 (Schwagmeier R et al, 1998) ・ 薬力学 ・ 成人に対する試験 (Scott RC et al., 1998) ・ 臨床的有効性 論文に掲載された試験のみで構成 ・ 比較対照試験 5 件(vs ジアゼパム静注用 1 件(Talukdar et al. 2008, インド)、vs ジアゼパム直腸用 4 件(Mpimbaza et al. 2008,ウガンダ、McIntyre et al. 2005,英国、Scott et al.1999, 英国、Baysun et al. 2005, トルコ))と、非対照試験 4 件(Hypnovel (midazolam))midazolam を非経口/経鼻投与された対照群における試験、成人を対象とした頬側投与に関する試験 ・ 臨床的安全性 midazolam に関する臨床的安全性プロファイルは、承認済みの用途から十分に確立されている。 ・ 公開されているバッカル midazolam で治療された急性てんかん発作を起こした小児を対象とする試験の安全性データと、他の投与経路により midazolam を投与した試験からの補足データ ・ 小児を対象とした BUCCOLAM の薬物動態試験(MID001)による安全性データ ・ 薬物動態/薬力学で使用した、公開されている成人を対象としたバッカル midazolam を用いた試験の安全性データ ・ 欧州、米国では Hypnovel、Versed として承認された適応症で成人及び小児の全身/経口投与による臨床経験がある
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無		無
	k) 薬価	○2.5mg ：1125.80 0.5mL／シリンジ (有効成分:ミダゾラム 2.5mg) ○5mg ：1977.80 1.0mL／シリンジ (有効成分:ミダゾラム 5mg) ○7.5mg ：2750.00 1.5mL／シリンジ (有効成分:ミダゾラム 7.5mg) ○10mg ：3474.60 2.0mL／シリンジ (有効成分:ミダゾラム 10mg)		(英国) ○oromucosal solution pre-filled oral syringes sugar free(量:4): ・ 10mg/2ml ：9,150 ・ 2.5mg/0.5ml:8,200 ・ 5mg/1ml ：8,550 ・ 7.5mg/1.5ml:8,900 ○solution for injection ampoules(量:10) ・ 10mg/2ml ：570 ・ 10mg/5m ：726 ・ 2mg/2ml ：600 ・ 50mg/10ml:2,925 ・ 5mg/5ml ：1,359
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	小児てんかん重積患者は平均 4.9 人／年	成人 300 万人、小児 47 万人が活動性てんかんを罹患	少なくとも 600 万人がてんかんを罹患
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 【けいれん性てんかん重積状態】 小児では、熱性けいれん、脳炎、脳症、髄膜炎など、急性の原因が多くみられ、成人では、脳血管障害、脳腫瘍、脳炎、髄膜炎、頭部外傷など原因になり得る。 てんかんの既往のある場合、薬の飲み忘れ、睡眠不足、過労、月経、感染症などが誘因となる。 【非けいれん性てんかん重積状態】 新生児期、乳児期では、大田原症候群、点頭てんかん、Dravet 症候群などが原因となる。小児期以降ではさまざまなてんかん症候群や脳症を原因とする場合や、抗てんかん薬を突然中断した場合にも生じる。 脳炎、脳卒中や頭部外傷など、原因は多岐にわたる。 ○発症時期 乳児、幼児、小児及び青年(3 ヵ月齢以上 18 歳未満) ○予後 予後は一般的によくない。背景にある疾患が脳卒中や中枢神経感染症など重篤な場合は特に深刻である。 脳機能障害や精神機能障害が残ることもある。予後不良の原因が、てんかん重積状態にあるのか、背景の疾患にあるのかは明らかでないこ		

		ともある。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	DEPDC5 遺伝子、 NPRL2 遺伝子、 NPRL3 遺伝子など		
	o) バイオマーカーの有無	無 （研究段階）		
	p) 診断法、予防法	○診断 ・ けいれん発作が 5 分以上続けばてんかん重積状態と判断し、治療開始 ・ てんかん重積状態の分類 ・ 症候：明らかな運動症候を呈する型/運動症候を伴わない型 ・ 原因：既知（症候性）/未知（潜因性） ・ 脳波相関 ・ 年齢：新生児期（0-30 日齢）、幼児期（1 か月-2 歳）、小児期（2 歳超-12 歳）、青年期/成人期（12 歳超-59 歳）、高齢期（60 歳以上）	○診断 ・ 以下のいずれかの場合を重積状態とする ・ 意識レベルが戻らないまま 5 分以上の発作が続く ・ 5 分以内に 1 回以上の発作を有する ・ 診断には以下を確認 ・ 健康歴 ・ 服薬歴 ・ アルコールや娯楽用薬物の使用 ・ 脳波 ・ CT スキャン ・ MRI	－
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ けいれん発作の持続時間に応じて治療 ・ 早期てんかん重積状態（けいれん発作が 5 分以持続）：小児に対して、ジアゼパム静注、ロラゼパム静注、ミダゾラム静注が使用可能 ・ 確定したてんかん重積状態（上記発作でけいれん発作が頓挫せず 30 分以上持続）：小児に対して、ホスフェニトイン静注、フェノバルビタール静注が使用可能 ・ 難治てんかん重積状態（上記治療でけいれん発作が頓挫せず 60-120 分以上持続）：小児に対して、ミダゾラム、チオペンタール、チアミラールが使用可能 ・ 超難治てんかん重積状態（けいれん発作が全身麻酔でも抑制されず、24 時間以上持続）：治療法なし	○治療法 ・ 抗けいれん薬 ・ ジアゼパム ・ ロラゼパム ・ フェニトイン ・ ホスフェニトイン ・ フェノバルビタール ・ バルプロ酸	○治療法 ・ 初期状態 ・ 気道確保 ・ 酸素管理 ・ 心肺機能評価 ・ 静脈アクセス確保 ・ 第 2 段階 ・ 定期監視 ・ 緊急 AED 治療 ・ 緊急検査 ・ 重度の場合：アシドーシス治療 ・ 第 3 ステージ ・ 病因確定 ・ 麻酔科医と集中治療室へのアラート ・ 内科的合併症の特定、治療 ・ 加圧療法 ・ 第 4 ステージ ・ 集中治療室 ・ 脳波モニタリング ・ 長期的な AED 療法
	r) 診療ガイドライン等	てんかん診療ガイドライン 2018 （2018 年、監修 日本神経学会（協力学会：日本てんかん学会, 日本脳神経外科学会, 日本小児神経学会, 日本神経治療学会））	Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society （2016 年、Guideline Committee of the American Epilepsy Society）	Epilepsies: diagnosis and management （2021 年、英国、NICE）
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	脳内震災細胞のシナプス後膜状の γ-アミノ酪酸（GABA）$_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、GABA$_A$ 受容体と GABA の親和性を増加させ、GABA の抑制性神経伝達物質としての作用を更新すると考えられている。		
		通常、修正在胎 52 週（在胎週数+出生後週数）以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10mg を頬粘膜投与する。		子どもの口の横に投与する。年齢に応じて、2.5mg から 10mg の範囲が推奨投与量である。 歯茎と法の間にゆっくりと注入する。必要であれば、口の両側に分けて投与する。単回投与し、10 分以内に発作が止まらない場合にはすぐに医師の助けを求める必要がある。 子どもがすでにてんかんと診断されている場合にのみ使用する。 3 カ月から 6 カ月未満の乳児の場合、呼吸阻害のリスクが高まるため、医療機関で蘇生と監視の設備が整っている場合にのみ使用する。
	t) 患者/家族/支援団体	日本てんかん協会	Epilepsy Foundation	Epilepsy Alliance Europe (EAE)
	u) レジストリ整備状況	－	North American AED Pregnancy Registry	German epilepsy registry
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	国内における小児のてんかん重積状態の治療においては、医療機関において緊急の場合や静脈ルートの確保が困難な状況での迅速な投与を可能とし、医療機関外においても保護者等による投与が可能な治療製剤として、口腔粘膜投与用のミダゾラム製剤に対する要望が高まった。 2015 年に、医療機関内及び医療機関外の両方での日本人てんかん重積患者を治療するための本剤の早期承認を求める要望者が日本小児神経学会から厚生労働省の第三回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で提出された。 その後、第 26 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2016 年）での検討を経て、厚生労働省から「てんかん重積状態」を効能・効果とする本剤の開発が要請された。 医療上の必要性が高く国内における医療機関内及び医療機関外の両方で小児てんかん重積患者を治療するための新たな選択肢となることを踏まえ、本剤の開発に着手し、第 3 相試験（SHP615-301 試験及び SHP615-302）を実施した。		臨床的安全性は MID001 以外、臨床的有効性はすべて論文化された試験の情報を参照している。
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第III相試験 ・ SHP615-301 ・ 奏功率を示した参加者の割合 ・ SHP615-302		○第II相試験 ・ MID001 ・ 同左

		・ 有効性：治療効果があった参加者数 ・ 安全性：呼吸抑制を認めた参加者数 ○（参考）第II相試験 ・ MID001 ・ ミダゾラムおよび 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ ・ 安全性に関するパラメータ ・ 有害事象モニタリング ・ 呼吸抑制 ・ 局所的な忍容性。		
	x) 自然歴の使用有無	無		無
	y) 審査報告書記載の治験	○第III相試験 ・ SHP615-301 ・ 国内、非対照、n=25（3 か月～18 歳のけいれん性てんかん重積状態を有する小児患者） ・ SHP615-302 ・ 国内、非対照、n=2（SHP615-301 試験を完了した、生後 6 か月超 18 歳未満のけいれん性てんかん重積状態を有する小児患者） ○（参考）第II相試験 ・ MID001 ・ 海外（ドイツ）、オープン、n=53（通常の待機的手術を受ける 3 ヵ月齢以上 18 歳未満の小児患者）		○第II相試験 ・ MID001 ・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライン	―	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	―

注）米国では Midazolam の承認はされているが、Buccolam としては承認されていない。
出所）以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、ブコラム審査報告書（（2022 年 1 月 31 日閲覧）
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表（令和 3 年 10 月 1 日現在）（2022 年 1 月 31 日閲覧）
3) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧（令和 3 年 12 月 24 日現在）（2022 年 1 月 31 日閲覧）
4) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/（2022 年 1 月 31 日閲覧）
5) 中川喜雄、林雅晴、山本仁、本邦におけるてんかん重積状態の現状-WEB 調査結果から- https://www.nobelpharma.co.jp/_cms/wp-content/uploads/2020/04/201005_tenkan.pdf（2022 年 1 月 31 日閲覧）
6) 難病情報センター、片側痙攣・片麻痺・てんかん症候群（指定難病 149）https://www.nanbyou.or.jp/entry/4408（2022 年 1 月 31 日閲覧）
7) PMDA、ブコラム申請資料概要（（2022 年 1 月 31 日閲覧）
8) 日本薬理学会、石田沙恵子 DEPDC5, 様々なてんかん発症を解き明かす新たな鍵 日薬理誌 152, 281~285（2018）（2022 年 1 月 31 日閲覧）
9) J-GLOBAL、てんかんのバイオマーカーとしてのマイクロ RNA の挑戦（（2022 年 1 月 31 日閲覧）
10) neurodiem、てんかんにおける炎症性および神経栄養性の血漿バイオマーカー https://www.neurodiem.jp/news/inflammatory-and-neurotrophic-plasma-biomarkers-in-epilepsy-43W4fb8lxpVy7JpNJp008B（（2022 年 1 月 31 日閲覧）
11) 一般社団法人 日本神経学会 てんかん診療ガイドライン 2018 https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html（2022 年 1 月 31 日閲覧）
12) 公益社団法人 日本てんかん協会 https://www.jea-net.jp/jea（2022 年 1 月 31 日閲覧）
13) ClinicalTrials.gov、NCT03336545 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336545（2022 年 1 月 31 日閲覧）
14) ClinicalTrials.gov、NCT03336450 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336450（2022 年 1 月 31 日閲覧）
15) Clinical Trials Register、2009-012808-11 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012808-11/DE（2022 年 1 月 31 日閲覧）

米国

16) FDA, FDA-Approved Drugs（「Midazolam」で検索）（2022 年 3 月 14 日閲覧）
17) CDC、Epilepsy Data and Statistics https://www.cdc.gov/epilepsy/data/index.html（2022 年 3 月 14 日閲覧）
18) Johns Hopkins Medicine Status Epilepticus https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/status-epilepticus（2022 年 3 月 14 日閲覧）
19) Tracy Glauser et al., Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society（2022 年 3 月 14 日閲覧）
20) Epilepsy Foundation https://www.epilepsy.com/?msclkid=5bd0c48dba3711ec8b8d0fd8bbeafc83（2022 年 3 月 14 日閲覧）
21) Epilepsy Foundation、North American AED Pregnancy Registry https://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/seizure-and-epilepsy-medicines/seizure-medications-and-pregnancy/north-american-aed-pregnancy-registry?msclkid=7b1179d2ba3711ecbdf7ac7ecaa5e8e0（2022 年 3 月 14 日閲覧）

欧州

22) EMA, Buccolam EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/buccolam（2022 年 3 月 14 日閲覧）
23) EMA, Buccolam assessment-report（2022 年 3 月 14 日閲覧）
24) NHS Electronic Drug Tariff https://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00815333-DD/DD00814767/Part%20VIIIA%20products%20M（2022 年 3 月 7 日閲覧）
25) Fostering Epilepsy Care in Europe https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/euro_report.pdf
26) NICE Guidancw, Epilepsies: diagnosis and management https://www.nice.org.uk/Guidance/CG137
27) Epilepsy Alliance Europe https://www.epilepsyallianceeurope.org/
28) Orphanet, Rare Disease Registries in Europe https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○					○		○	○										○					○		
2		○	○	○	○		○																			

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
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																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-43 (30 薬)第 423 号

指定番号	(30 薬)第 423 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	無	無
c) 指定された医薬品名	メーゼント	－	－
d) 指定された適応症	二次性進行型多発性硬化症(SPMS)の再発予防及び身体的障害の進行抑制	－	－
e) 製造販売承認	2020 年	2019 年	2020
f) 一般名	シポニモドフマル酸	Siponimod fumaric acid	Siponimod fumaric acid
g) 製造販売承認された適応症	二次性進行型多発性硬化症(SPMS)の再発予防及び身体的障害の進行抑制	脱髄症状、再発緩解型、二次進行性を含む成人の再発型多発性硬化症(MS)	二次性進行性多発性硬化症(SPMS)の成人患者
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○再発型多発性硬化症患者を対象とした前向きコホート試験による、重篤な肺毒性のリスクの可能性評価 ○妊娠中に本剤に曝露した多発性硬化症助成と、暴露されていない 2 群対象集団を比較する前向きコホート分析。出生後の乳児の転帰を少なくとも生後一年まで評価 ○上記以外の研究デザインで、妊娠中に本剤に曝露された女性における主要な先天性奇形、自然流産、死産、及び在胎不当過小児を、曝露されていない対照群と比較	無
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理：含量、正常、確認試験(IR、粉末 X 線回折)、純度試験、類縁物質(HPLC)、残留溶媒(GC)、水分、強熱残分、微生物限度、定量法(HPLC) 等 ・ 原薬の安定性：長期保存試験(パイロット/3 ロット、30℃、75%RH、18 ヶ月)、加速試験(パイロット/3 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月)、苛酷試験(50℃/< 30% RH、50℃/75% RH、60℃/< 30% RH 、60℃/75% RH 、1 か月)、光安定性試験(120 万 lux・h、≥ 200 W・h/m2、240 万 lux・h、≥ 400 W・h/m) ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理：含量、性状、確認試験(紫外可視吸光度測定法、HPLC)、純度試験(類縁物質(HPLC))、水分、製剤均一性(含量均一性(HPLC))、溶、定量法(HPLC) ・ 製剤の安定性；長期保存試験(5℃、24 ヵ月)、加速試験(25℃、60%RH、24 ヵ月)、光安定性試験(120 万 lux・h、≥ 200 W・h/m2) ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験 ・ in vitro 試験(S1P 受容体に対する本薬及び主要代謝物のアゴニスト活性、S1P 受容体の内在化誘導作用) ・ in vivo 試験(血中リンパ球数減少作用、EAE モデルの神経症状及び神経病変に対する影響) ・ 副次的薬理試験(混合リンパ球反応試験及び骨髄細胞増殖抑制試験、各種受容体、イオンチャネル及び酵素に対する親和性、一次及び二次免疫応答への影響、血管内皮及び上皮バリア機能への影響) ・ 安全性薬理試験(中枢神経系(Wistar ラット))(心血管系(HEK293 細胞、ウサギ摘出心臓、モルモット心房筋細胞、ヒト心房筋細胞、Wister ラット、麻酔モルモット、モルモット、NZW ウサギ、カニクイザル))(呼吸系(Wister 系ラット、Brown Norway 系ラット)) ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収(単回投与(マウス、ラット、サル)、反復投与(マウス、ラット、サル、ウサギ)) ・ 分布(組織内分布、タンパク結合及び血球中への移行、胎盤通過性、 ・ 代謝(in vitro 代謝、in vivo 代謝) ・ 排泄(尿中及び糞中排泄、乳汁排泄) ・ 毒性試験 ・ 単回及び反復投与毒性試験(マウス、	○品質(試験方法について記載なし) ・ 原薬 ・ 安定性：長期条件、加速条件 ・ 製剤 ・ 安定性：長期条件、加速条件(結論として、長期安定性試験の結果から、HDPE ボトル包装では 2-8℃で保存した場合保存可能期間は 18 カ月。調剤後 20-25℃で最大 1 か月保存可能) ○非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全性薬理 ・ 薬物動態/吸収、分布、代謝、排泄/毒物動態 ・ PK/吸収、分布、代謝、排泄 ・ 一般毒性 ・ 反復投与 ・ 遺伝毒性 ・ 細菌細胞における in vitro 逆変異試験(AMES 試験) ・ 哺乳類細胞における in vitro アッセイ ・ げっ歯類における in vivo のクラストジェニックアッセイ(Micronucleus アッセイ) ・ 発がん性 ・ 生殖・発生毒性 ・ 妊孕能と初期胚発生 ・ 胎芽形成 ・ 生前、生後発育 ・ 特殊毒性試験 ・ ローカルトレランス ・ 不純物 ・ 免疫毒性 ・ メカニカルスタディ ・ その他 ○臨床試験 ・ 健康成人(A2101：安全性、忍容性、PK、PD、A2102：安全性、忍容性、PK、PD、A2105：安全性、忍容性、PK、PD、A2107：陰性変時作用、A2110：再投与による陰性変事作用への影響、A2119：忍容性、PK、PD) ・ CYP2C9*1*1 遺伝子型を有する健康成人(A2104、A2111：生物学的同等性、食事影響、A2125；PK に対する CYP2C9/3A4 の影響、A2108： 薬物相互作用、A2121：薬物相互作用(女性)、A2126；経口/iv による絶対的 BA、安全性、忍容性、PD) ・ CYP2C9*1*2 と*1*3 遺伝子型を有する健康成人(A2124：薬物相互作用) ・ CYP2C9*3*3 遺伝子型を除く健康成人(A2130：免疫応答、A2116：薬物相互作用、A2118：QT/QTc 間隔に対する影響) ・ CYP2C9 *1*1 遺伝子型を有する肝機能正常/機能障害成人(A2122：肝機能の影響) ・ CYP2C9 *1*1 遺伝子型を有する腎機能正常/機能障害成人(A2129：腎機能の影響) ・ ・日本人健康成人男性(A1101：同左) ・ CYP2C9*1*1 と CYP2C9*1*2 もしくは	○品質 ・ 原薬 ・ 基本情報 ・ 製造、特性、プロセス管理 ・ 規格：外観(目視)、粒子径(レーザー回析法)、溶液の透明度と色、確認試験(IR、XRPD)、類縁物質(HPLC、IC)、残留溶媒(GC)、特定不純物(XRF、ボーラログラフィー)、水分(KF)、重金属(ICP-MS)、強熱残分 (Ph. Eur.)、定量法(HPLC)、フマル酸定量法(滴定)、微生物(Ph. Eur.) ・ 安定性：長期条件(25℃/60% RH、24 カ月)、中間条件(30℃/75% RH、24 カ月)、加速条件(40℃/75% RH、6 カ月)、実生産 3 バッチ(中間条件で最大 9 カ月/加速条件で最大 6 カ月) ・ 試験項目：外観、粒子径、溶液の透明度と色、確認試験、関連物質、水分、定量法、等 ・ 製剤 ・ 概要と医薬品開発 ・ 製造、プロセス管理 ・ 規格：外観、平均質量、確認試験(HPLC、UV)、乾燥減量(ハロゲン乾燥)、溶解(HPLC)、投与単位の均一性(Ph.Eur.)、分解生成物(HPLC)、定量法(HPLC)、生菌数(Ph. Eur.) ・ 安定性：最長 6 カ月(-20℃または 40℃/75% RH)、最長 24 カ月(5℃、25℃/60% RH、30℃/65% RH、30℃/75% RH) ・ 試験項目：外観、溶出、定量法、分解生成物、乾燥減量、生菌数 ・ 外来性感染性因子：乳糖 ○非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全薬理学プログラム ・ 薬力学的薬物相互作用 ・ 薬物動態 ・ PK 薬物間相互作用 ・ 毒性 ・ 単回投与毒性 ・ 反復投与毒性 ・ 遺伝毒性 ・ 発がん性 ・ 作用機序 ・ 生殖及び発生毒性 ・ ローカルトレランス ・ その他毒性 ・ 免疫毒性 ・ 依存性 ・ 代謝 ・ 不純物含有 ・ 光毒性 ・ 生態毒性／環境リスク評価 ○臨床試験 ・ 臨床薬理試験(A2101、A2102、A2105、A2104、A2111、A2119、A2125、A2108、

		ラット、サル） ・ 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる骨髄小核試験） ・ がん原性試験（マウス及びラットを用いた経口投与による長期がん原性試験） ・ 生殖発生毒性試験（ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験） ・ 局所刺激性試験（ウサギ） ・ その他の試験 ・ 免疫毒性試験（ラット） ・ 毒性発現機序に関する試験（マウス、ラット及びヒト血管内皮細胞を用いた in vitro 毒性発現機序検討試験、並びにマウス及びラットを用いた毒性発現機序検討試験） ・ 光毒性試験（3T3 線維芽細胞） ・ 皮膚感作性試験（マウスを用いた局所リンパ節試験） ・ 依存性試験（ラットを用いた身体依存性試験、薬物弁別試験、自己投与試験） ・ 不純物の安全評価（ラット 4 週間反復経口毒性試験及び小核試験） 〇臨床 ・ 生物薬剤学試験 ・ 絶対的 BA 試験（A2126：外国人健康成人、単回、経口/持続静脈内投与）（参考） ・ 生物学的同等性（A2111：外国人健康成人）（参考） ・ 食事の影響に関する試験（A2111：外国人健康成人） ・ 臨床薬理試験 ・ ヒト生体試料を用いた試験 ・ 健康成人における検討（A1101：日本人（n=32）、A2101：外国人（n=80））（参考） ・ 内因性要因の検討：肝機能の影響（A2122：外国人肝機能正常者/肝機能障害者）、腎機能の影響（A2129：外国人腎機能正常者/高度腎機能障害者）、CYP2C9遺伝子型の影響（A2128：外国人健康成人） ・ 薬物相互作用試験 ・ 薬力学試験：QT/QTc 間隔に対する影響（A2118：外国人健康成人） ・ 休薬後の投与再開時における陰性変時作用の検討（A2110：外国人健康成人） ・ 陰性変時作用に対する漸増投与の影響（A2107：外国人健康成人） ・ PPK 解析：健康被験者に対する第I相試（A2101、A2105、A2107、A1101）、再発緩解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とした第II相試験（A2201）による血中未変化体濃度データ ・ 臨床的有効性・安全性 ・ 国内第I相試験（A1101：日本人健康成人男性を対象とした安全性、薬物動態検討） ・ 海外第II相試験（A2201、A2201E1：外国人 RRMS 患者を対象とした安全性、有効性検討） ・ 国際共同第III相試験（A2304：SPMS 患者を対象とした安全性、有効性検討）	*1*3 遺伝子型を有する健康成人（A2128：代謝の影響） ・ 第III相試験（A2304：SPMS 患者を対象とした安全性、有効性検討） ・ 第II相試験（A2201、 A2201E1：RRMS 患者を対象とした安全性、有効性検討）	A2124、A2121、A2126、A2122、A2129.A1101、A2128：同左） ・ 薬物動態試験（A2107、A2110、A2130、A2116、A2118：同左） ・ 臨床的有効性・安全性 ・ 第II相試験：A2201、A2201E1（同左） ・ 第III相試験：A2304：同左
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	無	無
	k) 薬価	〇0.25mg：1083.50 0.25mg／錠 （有効成分：シポニモドフマル酸 0.278mg（シポニモドとして 0.25mg）） 〇2mg：8668.00 2mg／錠 （有効成分：シポニモドフマル酸 2.224mg（シポニモドとして 2mg））	〇0.25mg ・ AWP Pkg：592.25 ・ AWP Unit：84.60714 Strength：0.25 mg、Pkg Size：7s ea 〇2mg ・ AWP Pkg：10152.76 ・ AWP Unit：338.42533 Strength：2mg、Pkg Size：30s ea	
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	MS 患者：約 17,600 人	MS 患者：30 万－50 万人	MS 患者：120 万人以上
	m) 発症原因、発症時期、予後	〇発症原因 MS は、髄鞘やオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答に起因すると言われているが、原因は特定されていない。 MS は、急性増悪（再発）と寛解を繰り返す再発寛解型（RRMS）へと進行した後、二次性進行型（SPMS）へと進む。 〇発症時期		

		MS の発症時期年齢は 30 歳前後 ○予後 不可逆的な身体的障害が徐々生じる。適切な時期の治療がなければ、徐々に歩行障害が進行、歩行補助具が必要となり、車椅子生活となる場合もある。 SPMS への移行により、認知機能障害（情報処理速度低下）が顕著になる。その他、延髄機能障害、視力障害、上肢の機能障害等により、家族のサポートが必要となる。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	MS は遺伝性疾患ではないが、HLA 遺伝子が罹患しやすさに重要と考えられている。		
	o) バイオマーカーの有無	画像、体液（血液，髄液）、遺伝子、神経生理学的検査		
	p) 診断法、予防法	○二次性進行型 MS の診断 ・ 移行時点を画像や病理学的に判断する明確な基準なし ・ SPMS は後方視的に診断 ・ PRMS から SPMS への移行を明確に判断する基準なし ・ EDSS スコアが 3.0 以下で既に SPMS に移行し始めているとの報告あり	○二次性進行型 MS の診断 ・ 臨床判断であり、決定的な検査なし	○二次性進行型 MS の診断 ・ RRMS から SPMS への移行を示す明確な基準なし
	q) 従来の治療法	○治療薬 ・ 現時点で SPMS 患者に対する有効性が示された治療薬なし ・ 海外で使用可能なミトキサントロンは、MS 治療薬としては未承認 ・ IFN β-1b は MS 治療薬として承認されていが、「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」では SPMS 患者に対する治療薬として非推奨	○承認薬 ・ 再発型 MS の治療薬として十数種類の薬剤が承認 ・ ただし、進行抑制に関する有効性について試験間で矛盾があるため、疑問視する声あり	○承認薬 ・ MS の治療には複数の DMT（疾患修飾療法）が利用可能 ・ 多くが、RRMS または再発型 MS（RMS：再発を伴う RRMS 及び SPMS）に対して承認あり
	r) 診療ガイドライン等	○多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017（2017 年、日本神経学会）	○Practice Guideline Update Summary: Vaccine-preventable Infections and Immunization in Multiple Sclerosis （2019 年、 American Academy of Neurology） ○Practice Guideline Recommendations Summary: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis （2018 年、Updated 2021 年、 American Academy of Neurology）	○Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis （2015 年、EMA） ○ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis （Draft 2012 年、施行 2018 年、X. Montalban ら、European Journal of Neurology） ○Multiple sclerosis in adults: management （Published 2014 年、Last updated 2019 年、NICE）
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	S1P1 受容体アゴニスト作用によりリンパ球上の S1P1 受容体が内在化されることで、機能的にアンタゴニストとして作用し、自己反応性リンパ球のリンパ節からの移出及び中枢神経系への浸潤を抑制し、炎症性脱髄病変の形成及び進行を抑制する。 また、S1P5 受容体を介して直接的に中枢神経系における神経保護作用を示すと考えられ、SPMS に認められる中枢神経系内での神経変性に対しても進行を抑制する。		
		通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25 mg から開始し、2 日目に 0.25 mg、3 日目に 0.5 mg、4 日目に 0.75 mg、5 日目に 1.25 mg、6 日目に 2 mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2 mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。	1 日目と 2 日目に 0.25mg を 1 日 1 回投与し、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg と漸増し、6 日目から 2mg の維持用量を投与する。	
	t) 患者/家族/支援団体	○全国多発性硬化症友の会（全国） ○MS/NMO の交流会（静岡県） ・ ほっと MS（奈良県） ・ 患者の集い（和歌山県） ・ 徳島多発性硬化症友の会（徳島県） ・ MS つくしんぼ（大分県） ・ MS 友の会（沖縄県）	○Consortium of Multiple Sclerosis Centers ○Multiple Sclerosis Association of America	○The European Multiple Sclerosis Platform (EMSP)
	u) レジストリ整備状況	多発性硬化症/視神経脊髄炎患者レジストリ	The North American Registry for Care and Research in Multiple Sclerosis	EDMUS: European Database for Multiple Sclerosis and other related diseases
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	本剤の SPMS に対する開発は、患者が多い欧米を中心に進められた。国内外で健康被害及び特別な患者集団を対象として、20 試験の臨床薬理試験を計画・実施した。 臨床試験は 2006 年より開始された。第II相試験では第I相試験結果を踏まえて設定した漸増投与法の検討及び維持期の要領設定を行い、さらに RRMS 患者に対する有効性、安全性及び忍容性を評価した。第II相試験（A2201、A2201E1）の結果より、RRMS 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、当時は RRMS 患者を対象とした第III相試験を計画していた。また、日本国内でも第I相試験結果より明らかな人種差は認められなかったことから、第三相試験へ参加が可能と考えた。 しかし、近年の RRMS での治療充足性や SPMS での医療ニーズ、並びに薬理学的特徴から SPMS に対する効果も期待できると考え、RRMS から SPMS 患者にターゲットを変更し、開発戦略を見直した。2012 年 12 月から欧米を中心に SPMS 患者を対象とした第III相国際共同試験（A2304）を開始した。 国内でも SPMS 治療薬に対し高い医療ニーズがあること、日本単独では臨床試験実施が困難であることを考慮し、日本人患者の A2304 試験への組み入れを計画し、機構が受け入れ可能との見解を示した。	日本に追加する情報なし。	日本に追加する情報なし。
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I相試験 ・ A2101	○第I相試験 ・ A2101	○第I相試験 ・ 同左

		・ 薬物動態、薬力学 ・ A2105 ・ 薬物動態、薬力学 ・ A2107 ・ シボニモドの負の変時作用に及ぼす影響、房室ブロック及び洞停止（RR>2秒）の頻度 ・ A1101 ・ 薬物動態、薬力学 ○第II相試験 ・ A2201 ・ CUAL（Combined Unique Active MRI Lesion）数に基づく BAF312 の用量反応性 ・ A2201E1 ・ BAF312A の長期安全性と忍容性を評価するための延長試験における有害事象の総数。 ・ 本試験の滴定期間中（ウォッシュアウトなし）に心伝導異常を認めた参加者数 試験の滴定期間中に心伝導-IVCD 異常が認められた参加者数（ウォッシュアウトを含む） ・ Extension Study 全体で血圧の変化を認めた参加者数 ・ いずれかの投与群で 5%以上の興味あるウイルス感染を起こした参加者数 ・ 皮膚学的変化-基底細胞癌を有する参加者数 ○第III相試験 ・ A2304 ・ Expanded Disability Status Scale（EDSS）により測定される 3 ヵ月間の Confirmed Disibility Progression（CDP）イベントを有する参加者の割合	・ 同左 ・ A2102 ・ 薬物動態 ・ A2105 ・ 同左 ・ A2107 ・ 同左 ・ A2110 ・ 負の変時作用に対する休薬期間による投与再開の影響 ・ A2104 ・ マスバランス ・ A2111 ・ 生物学的同等性 ・ A2119 ・ 臨床試験製剤（即放錠）と徐放錠の相対的バイオアベイラビリティ ・ A2125 ・ リファンピシンとの薬物相互作用 ・ A2108 ・ フルコナゾールとの薬物相互作用 ・ A2124 ・ イトラコナゾールとの薬物相互作用 ・ A2130 ・ 免疫応答の調節作用に対する影響 ・ A2121 ・ 経口避妊薬との薬物相互作用 ・ A2116 ・ プロプラノロールとの薬物相互作用／ ・ A2126 ・ 絶対バイオアベイラビリティ ・ A2118 ・ QT 評価 ・ A2122 ・ 肝機能障害者での薬物動態 ・ A2129 ・ 腎機能障害者での薬物動態 ・ A1101 ・ 同左 ・ A2128 ・ CYP2C9 の遺伝子多型を保有する健康被験者での薬物動態 ○第II相試験 ・ A2201 ・ 同左 ・ A2201E1 ・ 同左 ○第III相試験 ・ A2304 ・ 同左	○第II相試験 ・ A2201 ・ 同左 ・ A2201E1 ・ 同左 ○第III相試験 ・ A2304 ・ 同左
	x) 自然歴の使用有無	無	無	無
	y) 審査報告書記載の治験	○第I相試験 ・ A2126 ・ 海外、n=33（CYP2C9*1*1 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2111 ・ 海外、RCT、n=62（CYP2C9*1*1 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2101 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=98（健康成人） ・ A1101 ・ 国内、RCT、プラセボ対照、n=40（日本人健康成人） ・ A2122 ・ 海外、n=40（CYP2C9*1*1 遺伝子型を有する肝機能障害のある成人） ・ A2129 ・ 海外、n=16（腎機能障害のある成人） ・ A2118 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=304（CYP2C9*3*3 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2110 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=138（健康成人） ・ A2107 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=56（健康成人） ・ A2102 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=60（健康成人） ・ A2105 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=50（健康成人） ・ A2104 ・ 海外、単群、n=4（CYP2C9*1*1 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2119 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=60（健康成人） ・ A2125 ・ 海外、n=16（CYP2C9*1*1 遺伝子型を	○第I相試験 ・ A2101 ・ 同左 ・ A2102 ・ 同左 ・ A2105 ・ 同左 ・ A2107 ・ 同左 ・ A2110 ・ 同左 ・ A2104 ・ 同左 ・ A2111 ・ 同左 ・ A2119 ・ 同左 ・ A2125 ・ 同左 ・ A2108 ・ 同左 ・ A2124 ・ 同左 ・ A2130 ・ 同左 ・ A2121 ・ 同左 ・ A2116 ・ 同左 ・ A2126 ・ 同左 ・ A2118 ・ 同左 ・ A2122 ・ 同左 ・ A2129 ・ 同左 ・ A1101 ・ 同左 ・ A2128 ・ 同左 ○第II相試験 ・ A2201	○第I相試験 ・ A2101 ・ 同左 ・ A2102 ・ 同左 ・ A2105 ・ 同左 ・ A2104 ・ 同左 ・ A2111 ・ 同左 ・ A2119 ・ 同左 ・ A2125 ・ 同左 ・ A2108 ・ 同左 ・ A2124 ・ 同左 ・ A2121 ・ 同左 ・ A2126 ・ 同左 ・ A2122 ・ 同左 ・ A2129 ・ 同左 ・ A1101 ・ 同左 ・ A2128 ・ 同左 ・ A2107 ・ 同左 ・ A2110 ・ 同左 ・ A2130 ・ 同左 ・ A2116 ・ 同左 ・ A2118 ・ 同左 ○第II相試験 ・ A2201 試験

		有する健康成人） ・ A2108 ・ 海外、n=14（CYP2C9*1*1 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2124 ・ 海外、n=30（CYP2C9*1*2 と*1*3 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2130 ・ 海外、n=136（CYP2C9*3*3 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2121 ・ 海外、n=24（CYP2C9*1*1 遺伝子型を有する健康女性） ・ A2116 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=76（CYP2C9*3*3 遺伝子型を有する健康成人） ・ A2128 ・ 海外、n=24（CYP2C9*1*1 と CYP2C9*1*2 もしくは*1*3 遺伝子型を有する健康成人） 〇第II相試験 ・ A2201 ・ 海外（カナダ、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ノルウェー、ポーランド、ロシア、スペイン、スイス、トルコ、米国）、RCT、プラセボ対照、n=263（RRMS 患者） ・ A2201E1（A2201 の継続試験） ・ 海外（カナダ、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ノルウェー、ポーランド、ロシア、スペイン、スイス、トルコ、米国）、n=128（RRMS 患者） ・ 用量盲検期（2 年）：RCT、用量盲検、実薬対照 ・ 非盲検期（3 年超）：非盲検、非対照 〇第III相試験 ・ A2304 ・ 国際（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、中国、チェコ、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、英国、米国）、n=1327（うち日本人 16 名、SPMS 患者） ・ 二重盲検期：RCT，プラセボ対照、最初の被験者が無作為化されてから約 3 年間 ・ 継続投与期：二重盲検期と併せて最長 10 年間	・ 同左 ・ A2201E1 ・ 同左 〇第III相試験 ・ A2304 ・ 同左	・ 同左 ・ A2201E1 試験 ・ 同左 〇第III相試験 ・ A2304 試験 ・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライン	－	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	－

出所）以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、メーゼント審査報告書 2022 年 2 月 1 日閲覧）
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表（2022 年 2 月 1 日閲覧）
3) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧（令和 3 年 12 月 24 日現在）（2022 年 2 月 1 日閲覧）
4) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】 https://yakka-search.com/（2022 年 2 月 1 日閲覧）
5) 難病情報センター、多発性硬化症／視神経脊髄炎（指定難病 13）https://www.nanbyou.or.jp/entry/3806（2022 年 2 月 1 日閲覧）
6) PMDA、メーゼント申請資料概要（2022 年 2 月 1 日閲覧）
7) AMED、二次進行型多発性硬化症の診療に有用な免疫学的バイオマーカーを確立―エオメス陽性ヘルパーT 細胞の研究に基づく成果― https://www.amed.go.jp/news/release_20210309-02.html（2022 年 2 月 1 日閲覧）
8) 特集 多発性硬化症診療最前線 MS バイオマーカーとしての血液・髄液検査 https://med.m-review.co.jp/article_detail?article_id=J0001_3603_0019-0022（2022 年 2 月 8 日閲覧）
9) 日本神経学会、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html（2022 年 2 月 1 日閲覧）
10) MS キャビン、患者会 https://www.mscabin.org/association（2022 年 2 月 1 日閲覧）
11) CIN、レジストリ検索システム、多発性硬化症/視神経脊髄炎患者レジストリ https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G002-2.php （2022 年 2 月 1 日閲覧）
12) ClinicalTrials.gov、NCT00879658 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00879658（2022 年 2 月 1 日閲覧）
13) ClinicalTrials.gov、NCT01185821 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01185821（2022 年 2 月 1 日閲覧）
14) ClinicalTrials.gov、NCT01665144 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01665144（2022 年 2 月 1 日閲覧）

米国

15) FDA、MAYZENT LABELING（2022 年 3 月 4 日閲覧）
16) FDA、MAYZENT NON-CLINICAL REVIEW（2022 年 3 月 4 日閲覧）
17) FDA、MAYZENT CHEMISTRY REVIEW（2022 年 3 月 4 日閲覧）
18) FDA、MAYZENT SUMMARY REVIEW（2022 年 3 月 4 日閲覧）
19) FDA、MAYZENT CLINICAL REVIEW（2022 年 3 月 4 日閲覧）
20) IBM Watson Health, RED BOOK online（2022 年 3 月 22 日閲覧）
21) NORD, Multiple Sclerosis https://rarediseases.org/rare-diseases/multiple-sclerosis/（2022 年 3 月 19 日閲覧）

22）Mauricio F Farez et. al., Practice Guideline Update Summary: Vaccine-preventable Infections and Immunization in Multiple Sclerosis : Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology
23）Alexander Rae-Grant　et. al., Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology
24）FDA、MAYZENT CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S)（2022 年 3 月 4 日閲覧）
25）CMSC, CMSC Annual Meeting 2022 https://www.showsbee.com/fairs/51104-CMSC-Annual-Meeting-2022.html(2022 年 3 月 19 日閲覧)
26）Multiple Sclerosis Association of America(MSAA)https://mymsaa.org/(2022 年 3 月 19 日閲覧)
27）The North American Registry for Care and Research in Multiple Sclerosis(NARCRMS)https://www.narcrms.org/overview/(2022 年 3 月 19 日閲覧)

欧州

28）EMA, Mayzent EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent(2022 年 2 月 16 日閲覧)
29）EMA, Mayzent Assessment-report(2022 年 2 月 16 日閲覧)
30）EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM(EMSP)https://emsp.org/(2022 年 2 月 17 日閲覧)
31）Alexey Boyko et. al., Approaches and challenges in the diagnosis and management of secondary progressive multiple sclerosis: A Central Eastern European perspective from healthcare professionals(2022 年 2 月 17 日閲覧)
32）National Multiple Sclerosis Society, Diagnosing SPMS https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS/Diagnosing-Secondary-Progressive-MS（2022 年 2 月 17 日閲覧）
33）National Multiple Sclerosis Society, DISEASE-MODIFYING THERAPIES FOR MS https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-The-MS-Disease-Modifying-Medications.pdf（2022 年 2 月 17 日閲覧）
34）EMA、Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis.en-0.pdf?msclkid=a6b7e791ba3a11ec93b0b0e186d6a097（2022 年 3 月 19 日閲覧）
35）Xavier Montalban et. al., ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis（2022 年 3 月 19 日閲覧）
36）NICE、Multiple sclerosis in adults: management（2022 年 3 月 19 日閲覧）
37）EDMUS http://www.edmus.org/index.html(2022 年 3 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	s	t	u	v	w	x	y	z
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	s	t	u	v	w	x	y	z
24																			○							
25																				○						
26																				○						
27																					○					
28		○	○		○	○	○	○											○							
29									○							○							○		○	
30												○								○						
31																○										
32																○										
33																	○									
34																		○								
35																		○								
36																		○								
37																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-44 (30 薬)第 420 号

指定番号		(30 薬)第 420 号		
基本情報		日本	米国	欧州
	a) モダリティ	タンパク質医薬品		
	b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
	c) 指定された医薬品名	ブリニューラ	BRINEURA	Brineura
	d) 指定された適応症	セロイドリポフスチン症 2 型(CLN2)	後期小児神経性セロイドリポフスチン症 2 型(CLN2)の症状を有する 3 歳以上の小児患者	神経性セロイドリポフスチン症 2 型(CLN2)疾患
	e) 製造販売承認	2019 年	2017 年	2017 年
	f) 一般名	セルリポナーゼアルファ(遺伝子組換え)	cerliponase alfa	cerliponase alfa
	g) 製造販売承認された適応症	セロイドリポフスチン症 2 型(CLN2)	後期小児神経性セロイドリポフスチン症 2 型(CLN2)	神経性セロイドリポフスチン症 2 型(CLN2)疾患
	h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本例の適正使用に必要な措置を講じること。	○長期安全性を評価するための承認後の観察研究を実施し、最低 10 年間追跡した患者における重篤な過敏反応、重篤な心血管有害事象及び重篤な合併症の発現を評価する。 ○患者の血清及び脳脊髄液から検出される、ブリニューラに対する抗薬物抗体の中和能を評価可能な感度を持つ細胞取込みアッセイの開発と検証。 ○リソソーム環境を模した条件下において、患者の血清及び脳脊髄液中サンプル中に検出される高薬物抗体の酵素活性中和能を測定するアッセイの開発と検証。 ・ ブリニューラの投与と抗薬物抗体中和状態の関係を評価するためオン免疫原性試験の実施。	○追加モニタリング対象
15	i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 細胞基材の製剤及び管理 ・ 製造方法 ・ 外来性感染性物質の安全性評価:宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原料等はない。純度試験、バイオバーデン、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、in vitro ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察、ウイルスクリアランス試験 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 特性 ・ 構造及び特性:特性解析(物理的化学的性質、糖鎖構造、生物学的性質) ・ 目的物質関連物質/目的物質由来不純物 ・ 製造工程由来不純物 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(ペプチドマップ)、浸透圧、pH、糖鎖構造解析、純度試験(RPC、SEC、キャピラリー等電点電気泳動、SDS-PAGE(非還元及び還元)、HCP)、エンドトキシン、微生物限度、シアル酸含量、細胞内取込み、定量法(タンパク質含量(紫外可視吸光度測定法)、活性法(合成基質分解法)) ・ 原薬の安定性:長期保存試験(製法 E:7 ロット、-60℃以下、36 ヵ月、申請製法:5 ロット、-60℃以下)、苛酷試験(申請製法 5 ロット、5±3℃) ・ 製剤 ・ 製剤及びフラッシュ溶液、処方並びに製剤設計 ・ 製剤及びフラッシュ溶液の製造方法 ・ 製剤及びフラッシュ溶液の製造工程の開発の経緯 ・ 製剤及びフラッシュ溶液の管理:含量、性状、確認試験(比活性)、浸透圧、pH、糖鎖構造解析、純度試験(RPC、SEC、SDS-PAGE(非還元及び還元))、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法(タンパク質含量(紫外可視吸光度測定法)、比活性(合成基質分解法)) ・ 製剤及びフラッシュ溶液の安定性 ・ 長期保存試験:製剤(旧製法:3 ロット、-20±5℃、24 ヵ月、申請製法:6 ロット、-20±5℃)、フラッシュ溶液(旧製法:5 ロット、-20±5℃、申請製法:4 ロット、-20±5℃) ・ 加速試験:製剤(旧製法:3 ロット、	○品質 ・ 原薬 ・ 基本情報 ・ 構造 ・ 一般特性 ・ 製造 ・ 製造プロセスとプロセス管理の概要 ・ 原料の管理 ・ 重要な工程と中間体の管理 ・ プロセスバリデーション ・ 製造プロセス開発 ・ 特性 ・ 構造とその他特性の解明 ・ 不純物 ・ 原薬の管理 ・ 規格とその正当性 ・ バッチ分析 ・ 分析手法とそのバリデーション ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性 ・ 製剤 ・ 製剤の概要 ・ 医薬品開発 ・ 製剤の成分 ・ 製造プロセス開発 ・ 容器栓システム ・ 適合性 ・ 製造 ・ バッチ式 ・ 製造プロセスとプロセス管理の概要 ・ 重要な工程と中間体の管理 ・ プロセスバリデーションと評価 ・ 賦形剤の管理 ・ 規格 ・ 分析方法とそのバリデーション ・ 規格の正当性 ・ 生物由来添加物 ・ 新規添加物 ・ 製剤の管理 ・ 規格とその正当性 ・ 分析手法とそのバリデーション ・ バッチ分析 ・ 不純物の特性 ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性:P2408-130011(臨床生産バッチ、長期条件:-20±5℃、加速条件:5±3℃、6 カ月)、P2408-130025(臨床生産バッチ、-40±10℃、加速条件 5±3℃、6 カ月)、P2410-140088(商用生産バッチ、長期条件-40±10℃、-	○品質 ・ 原薬 ・ 製造、特性、プロセス管理 ・ 製造プロセス及びプロセス管理の説明 ・ 原料の管理 ・ 重要な工程と中間体の管理 ・ プロセスバリデーション ・ 特性 ・ 規格:確認試験、力価、含有量、純度、不純物、微生物学的安全性 ・ 分析方法:外観(Ph. Eur.)、pH(Ph. Eur.)、浸透率(Ph. Eur.) ・ バッチ分析 ・ 標準物質 ・ 安定性:長期保存条件、加速条件(試験方法の詳細なし) ・ 製剤 ・ 製品と医薬品開発の概要 ・ 製造、プロセス管理 ・ 規格:確認試験、品質、力価、強度、純度、安全性、組成 ・ 分析方法 ・ バッチ分析 ・ 標準物質 ・ 安定性:加速条件(5±3℃)、12 時間の物理科学的安定性、製剤原体の微生物チャレンジ試験(試験方法の詳細なし) ・ フラッシュ溶液 ・ 安定性:安定性試験(20±5℃)、25±2℃/60±5%RH における保存データと合わせると累積保存期間は 24 カ月 ・ 外来性感染性因子:最終製品に動物由来成分は含まれていない。 ○非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全性薬理プログラム ・ 薬力学的薬物相互作用 ・ 薬物動態 ・ 毒性 ・ 単回投与毒性 ・ 反復投与毒性 ○臨床薬理試験 ・ 第I/II相試験(190-201、190-202) ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 排出 ・ 用量比例と時間依存性 ・ 可変性

		5±3℃、申請製法：6 ロット、 5±3℃）、フラッシュ溶液（旧製法：5 ロット、5±3℃） ・ QbD 〇非臨床試験 ・ 効力を裏付ける試験 ・ in vitro 試験（TPP1 活性を謙遜した GM9404A 線維芽細胞） ・ in vivo 試験（TPP1 欠損マウス、TPP1 欠損イヌ（2.5 及び 4 カ月齢）） ・ 安全性薬理試験 ・ 反復投与毒性試験（中枢神経系（イヌ）、心血管系（イヌ、サル）、呼吸系（イヌ、サル）） ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収（単回投与（サル）、反復投与（野生型又は TPP1 欠損の雌雄イヌ）） ・ 分布（雌雄サル） ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験（サル） ・ 反復投与毒性試験（イヌ） ・ 局所刺激性試験：単独の試験は実施していないが、サルを用いた単回脳室内投与毒性試験において投与部位の病理組織的検査を実施し、その結果から局所刺激性がないことを判断。 〇臨床薬理試験 ・ 日本人を含む CLN2 患者を対象とした海外臨床試験（190-201：日本人及び外国人の遅発性乳児型 CLN2 患者） ・ CLN 患者を対象とした海外臨床試験（190-203：外国人 CLN2 患者） 〇臨床的有効性・安全性 ・ 日本人及び外国人 CLN2 患者を対象とした海外臨床試験（190-201：日本人及び外国人の遅発性乳児型 CLN2 患者を対象とした薬物動態、有効性、安全性の検討） ・ 日本人を含む CLN2 患者を対象とした継続投与試験（190-202：日本人を含む 190-201 試験を完了した CLN2 患者を対象とした継続投与による有効性、安全性の検討） ・ CLN2 患者を対象とした海外臨床試験（190-203：外国人 CLN2 患者を対象とした有効性、安全性の検討） ・ （参考）CLN 患者の自然経過観察研究を用いた評価（190-901：ドイツおよび米国の CLN2 患者の自然経過）	20±5℃、18 カ月）、P2410-150021/P2410-150039（実生産プロセス適合バッチ長期条件：-20±5℃、12 カ月、加速条件：5±3℃、6 カ月）、P2410-150076（実生産プロセス適合バッチ長期条件：、-20±5℃、6 カ月、加速条件：5±3℃）、P2410-160026（実生産プロセス適合バッチ長期条件：-20±5℃、加速条件：5±3℃） ・ フラッシュ溶液 ・ 安定性：P2409-130010（非臨床、25±2℃/60±5%RH）、P2409-130024（臨床バッチ、25±2℃/60±5%RH）、P11818-150037/P11818-150054/P11818-160024[2]（プロセス適合バッチ、-20±5℃、5±3℃）P11818-160025[2]（25±2℃で 1 年、その後-20±5℃で 2 年） 〇非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全性薬理 ・ 薬物動態/ADME/トキシコキネティクス ・ PK/ADME ・ 毒物動態 ・ 単回投与 ・ 反復投与 〇臨床薬理試験 ・ 第I/II相試験（190-201、190-202） ・ ヒストリカルコントロールデータ ・ 薬理、臨床薬物動態、免疫原性 ・ 作用機序 ・ PK ・ 分布 ・ 代謝 ・ 免疫原性 ・ 投与量と治療の個別化 〇臨床的有効性・安全性 ・ 第I/II相試験（190-201、190-202（190-201 試験参加者の継続投与試験））	・ 免疫原性 ・ 薬力学 ・ 作用機序 ・ 薬効を裏付ける試験 〇臨床的有効性・安全性 ・ 第I/II相試験（190-201、190-202（190-201 試験参加者の継続投与試験）） ・ 比較対照群：非介入の自然歴試験 ・ 上記 2 試験で登録された被験者の兄弟姉妹を対象とした 190－203 試験は申請時点で非常に限定的な登録しかないため有効性評価に含めない
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	Breakthrough Therapy	Accelerated assessment、 Exceptional circumstances
	k) 薬価	〇1327645.00 5mL／バイアル （有効成分：セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）150mg）	〇AWP Pkg Price：34887.60 〇AWP Unit Price：34887.60 Strength：150 mg/5 ml、Pkg Size：不明	

疾病特性	日本	米国	欧州
l) 患者数	3 人（本剤申請時点）	10 万人あたり約 0.5 人	北欧では人口 100 万人あたり 0.6～0.7 人
m) 発症原因、発症時期、予後	〇発症原因 CLN2 遺伝子に起因するセロイドリポフスチン症（NCL または CLN）。CLN 遺伝子変異により、TPP1 が欠損する。TPP1 欠損により、中枢神経系の細胞内で、TPP1 にライソゾーム内で代謝されるはずであった老廃物が蓄積することで神経変性症状を生じる。 〇発症時期 通常 2~4 歳で症状を発症 〇予後 けいれん発作から始まり、運動失調、ミオクローヌス、発語障害、認知障害、発達退行が引き起こされる。さらに、視力と運動能力の低下をきたし、6 歳ごろまでに失明、車いす生活となる。疾患後期には植物状態となり、通常 10-16 歳で死亡。		
n) 原因遺伝子の同定の有無	TPP1 遺伝子		
o) バイオマーカーの有無	無 （開発段階）		
p) 診断法、予防法	〇診断 ・ NCL 疑い：神経症状や退行、視力障害などから NCL が疑われ他の病気が見いだせない場合 ・ 確定診断：酵素診断もしくは遺伝子診断 ・ リンパ球、培養線維芽細胞などの検体により PPT-1、TPP-1、Cathepsin D の活性低下を確認、もしくは、一連の責任遺伝子の変異同定	〇診断法 ・ 血液サンプルに対する酵素(TPP1)および遺伝子(CLN2)検査を実施する。場合によって皮膚生検が必要となる。	〇診断法 ・ TPP1 酵素活性の欠損（白血球、線維芽細胞、乾燥血液スポット）と TPP1/CLN2 遺伝子の両アレルにおける病因変異を同定する。これらの解析が十分に行えない場合は、白血球または線維芽細胞における TPP1 酵素活性の欠損、またはトランスにおける 2 つの病原性バリアントの検出のいずれかが、CLN2 疾患の診断になる。
q) 従来の治療法	〇治療法 ・ 対症療法、緩和療法（抗てんかん薬、酵素補充療法等）のみ	〇治療法 ・ 薬理学的な治療法はなく、対症療法のみ	〇治療法 ・ 根治的な治療法はなく、抗てんかん薬や理学療法や言語療法、ミオクローヌス、痙性、ジストニア、疼痛などの症状緩和を目的とした各種薬物療法
r) 診療ガイドライン等	〇診断の手引き 101 神経背ロイドリポフ	〇Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations	

		スチン症(小児慢性特定疾病情報センター、2014 年、日本先天代謝異常学会)	for early detection and laboratory diagnosis (2016 年、Molecular Genetics and Metabolism、Volume 119、Nicole Miller ら) ○Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients (2021 年、 Orphanet J Rare Dis.、Sara E. Mole ら)	
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	本剤は遺伝子組み換え hPPT1 酵素前駆体であり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体(CI-M6PR)を介してリソソーム内に取り込まれた後、生体内のプロテアーゼにより活性化され、リソソーム内のポリペプチドの蓄積の増加が抑制される。 また、投与経路は中枢神経系に直接かつ広範に酵素を分布させるため、脳室内投与が選択された。 (出所(1))		
		通常、セルリポナーゼ アルファ(遺伝子組換え)として、300mg を 2 週間に 1 回、脳室内投与する。		
	t) 患者/家族/支援団体	−	○Batten Disease Support and Research Association	○NCL - Gruppe Deutschland e. V.(ドイツ) ○Batten Disease Family Association(英国)
	u) レジストリ整備状況	−	−	DEM-CHILD
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	本剤の臨床開発(第 1/2 相)は、2013 年 9 月にドイツ、イタリア、および英国で開始した(190-201 試験)。190-201 試験は他施設国際共同試験として実施した第 1/2 相非盲検用量漸増試験であり、遅発性乳児型 CLN2 患者を対象に本剤の安全性、忍容性、PK、及び有効性を評価した。 また、CLN2 患者における本剤の長期有効性及び安全性を検討するため、190-201 試験の継続投与試験として当該試験を完了した被験者を対象に 190-202 試験を 2015 年 2 月に開始した(申請時点で継続中)。 さらに、190-201 試験に登録された患者の兄弟姉妹(1 歳以上)を対象に本剤治療の安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設国際共同試験の第II相非盲検試験(190-203 試験)を 2016 年 1 月に開始した(申請時点で継続中)。 日本における臨床開発は、当時は CLN2 患者数が 1 例しか確認できず、日本人を対象とした臨床開発は実施不可能と判断した断念した。当該日本人患者はドイツに一時的に移住し、ハンブルグの実施医療機関で 190-201 試験及び 190-202 試験に参加した。	日本に追加する情報なし	日本に追加する情報なし
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	○第I/II相試験 ・ 190-201 試験 ・ 300 mg 投与期間中の運動-言語(ML)スケールスコア ・ 190-202 試験(190-201 試験の継続投与試験) ・ 有害事象の解析により評価した長期安全性 ・ 運動と言語の変化 ○第II相試験 ・ 190-203 試験 ・ Primary Outcome Measure の情報	○第I/II相試験 ・ 190-201 試験 ・ 同左 ・ 190-202 試験 ・ 同左 ○自然経過観察試験 ・ 190-901 試験 ・ 同左	○第I/II相試験 ・ 190-201 試験 ・ 同左 ・ 190-202 試験 ・ 同左 ○自然経過観察試験 ・ 190-901 試験 ・ 同左
	x) 自然歴の使用有無	有	有	有
	y) 審査報告書記載の治験	○第I/II相試験 ・ 190-201 ・ 海外(米、英、ドイツ、イタリア)、非対照、n=24(遅発性乳児型 CLN2 患者) ・ 190-202(190-201 試験の継続投与試験) ・ 海外(米、英、ドイツ、イタリア)、非対照、n=23(190-201 試験を完了した被験者) ○第II相試験 ・ 190-203 ・ 海外(米、ドイツ)、非対照、n=14(1 歳以上で 190-201 試験に登録された兄弟姉妹が 1 名以上いる患者⇒計画書改訂:生後から 18 歳未満) (参考) ○自然経過観察試験 ・ 190-901 ・ 海外(米、ドイツ)、n=29(CLN2 患者)(Hamburg の CLN2 臨床評価尺度(ドイツ)及び Weill Cornell Medical College(WCMC)の CLN2 臨床評価尺度(米国)を用いた評価観察) ・ DEM-CHILD ・ 海外(ドイツ、イタリア)、n=49(うち 26 例は 190−901 と同じ患者、190-201 に組み入れられた患者を除外、CLN2 患者)	○第I/II相試験 ・ 190-201 ・ 同左 ・ 190-202 ・ 同左 ○自然経過観察試験 ・ 190-901 ・ 同左	○第I/II相試験 ・ 190-201 ・ 同左 ・ 190-202 ・ 同左 ○自然経過観察試験 ・ 190-901 ・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 薬食審査発第 0426001 号, 2005/04 発出, 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について, 別添「ICH Q5E: 生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価 」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知,	○FDA, 2020/08 発出, Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE ○FDA, 2014/08 発出, Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products	○EMA, 2017/06 発出, Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins ○EMA, 2017/06 発出, Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins ○EMA, 2014/06 発出, Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues ○EMA, 2012/06 発出, Guideline on similar

		医薬審第 873 号, 2000/07 発出,「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について，別添「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)製造用細胞基材の由来、調製及び特性解析」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第 329 号, 2000/02 発出,「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について，別添「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第6号, 1998/01 発出，生物薬品(バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品)の安定性試験について，別紙「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品)の安定性試験 新医薬品たる原薬及び製品に関する安定性試験の ICH3極調和ガイドライン付属書」 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第3号, 1998/01 発出，組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について，別紙「組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析」		biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues ○EMA, 2001/02 発出, Use of tumorigenic cells of human origin for the production of biological and biotechnological medicinal products ○EMA, 1995/07 発出, Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、ブリニューラ審査報告書(2022 年 2 月 2 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
3) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
4) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 2 月 2 日閲覧)
5) Yuanbin Ru et. al., Neurofilament light is a treatment-responsive biomarker in CLN2 disease(2022 年 2 月 2 日閲覧)
6) 小児慢性特定疾病情報センター、神経セロイドリポフスチン症 診断の手引き https://www.shouman.jp/disease/instructions/08 06 101/(2022 年 2 月 2 日閲覧)
7) PMDA、ブリニューラ申請資料概要(2022 年 2 月 2 日閲覧)
8) ClinicalTrials.gov、NCT01907087 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907087(2022 年 2 月 2 日閲覧)
9) ClinicalTrials.gov、NCT02485899 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02485899(2022 年 2 月 2 日閲覧)
10) ClinicalTrials.gov、NCT02678689 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02678689(2022 年 2 月 2 日閲覧)

米国

11) FDA, Brineura Summary Review(2022 年 3 月 9 日閲覧)
12) FDA, Brineura Labeling(2022 年 3 月 9 日閲覧)
13) FDA, Brineura Approval Letter(2022 年 3 月 9 日閲覧)
14) FDA, Brineura Chemistry Review(2022 年 3 月 9 日閲覧)
15) FDA, Brineura Pharmacology Review(2022 年 3 月 9 日閲覧)
16) FDA, Brineura Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(2022 年 3 月 9 日閲覧)
17) FDA, CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals Data as of December 31, 2021(2022 年 3 月 9 日閲覧)
18) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 23 日閲覧)
19) Batten Disease Support and Research Assoiation, https://www.bdsra.org/(2022 年 3 月 20 日閲覧)
20) Michael Fietz et. al., Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis(2022 年 3 月 20 日閲覧)
21) Sara E Mole et.al., Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients(2022 年 3 月 20 日閲覧)

欧州

22) EMA, Brineura EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brineura(2022 年 2 月 17 日閲覧)
23) EMA, Brineura Assessment-report(2022 年 2 月 18 日閲覧)
24) NCL-Gruppe Deutschland https://www.ncl-deutschland.de/(2022 年 3 月 9 日閲覧)
25) BDFA http://www.bdfa-uk.org.uk/(2022 年 3 月 9 日閲覧)
26) European Commision CORDIS EU Research Results A Treatment-Oriented Research Project of NCL Disorders as a Major Cause of Dementia in Childhood https://cordis.europa.eu/project/id/281234(2022 年 3 月 20 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○		○	○	○	○	○	○	○			○	○	○					○						○	
2		○	○	○	○		○																			
3										○																
4											○															
5															○											

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
6																○	○	○								
7												○	○				○					○	○	○	○	
8																							○		○	
9																							○		○	
10																							○			
11		○	○		○	○	○		○								○						○	○		
12				○															○							
13								○																		
14									○																	
15									○																	
16									○			○													○	
17										○																
18											○															
19																○				○						
20																		○								
21																		○								
22		○	○	○	○	○	○	○		○									○							
23									○			○					○						○	○	○	
24																○				○						
25																				○						
26																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-45 (27 薬)第 360 号

指定番号	(27 薬)第 360 号		
基本情報	日本	米国	欧州(未承認)
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	無	
c) 指定された医薬品名	デムサー	-	
d) 指定された適応症	褐色細胞腫におけるカテコールアミン分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善	-	
e) 製造販売承認	2019 年	1979 年	
f) 製造販売承認された成分名	メチロシン	metyrosine	
g) 製造販売承認された適応症	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善	褐色細胞腫患者における(1)外科手術前の処置, (2)外科手術が禁忌の場合の患者管理, 及び(3)悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療	
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○ － ※Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs の公開資料から把握できず。	
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(UV-VIS、IR)、旋光度、純度試験(類縁物質(TLC、HPLC)等)、乾燥減量、強熱残分、定量法(滴定) ・ 原薬の安定性:長期保存試験(実生産 3 ロット、25°C、60%RH、36 ヵ月、実生産 1 ロット、25°C、60%RH、12 ヵ月)、加速試験(実生産 3 ロット、40°C、75%RH、6 ヵ月)、苛酷試験(光)(1 ロット、総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m2 以上) ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理:含量、性状(外観)、確認試験(HPLC/UV-VIS)、水分、製剤均一性(質量偏差試験)、微生物限度、溶出性(UV)、定量法(HPLC) ・ 製剤の安定性:長期保存試験(実生産 3 ロット、25°C、60%RH、60 ヵ月、実生産 1 ロット、25°C、60%RH、36 ヵ月)、加速試験(実生産 3 ロット、40°C、75%RH、6 ヵ月、実生産 1 ロット、40°C、75%RH、6 ヵ月)、苛酷試験(光)(1 ロット、総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W・h/m2 以上) ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験 ・ in vitro 試験(効力を裏付ける試験)(チロシン水酸化酵素阻害作用) ・ in vivo 試験(効力を裏付ける試験)(ラット、サルにおける組織中カテコールアミン減少作用、サルにおける尿中カテコールアミン代謝物減少作用、ラットにおけるチラミン又はノルアドレナリン誘発血圧上昇に対する作用、イヌにおけるフェネチルアミン又はノルアドレナリン誘発血圧上昇、心収縮力増加又は心拍数増加に対する作用、) ・ 副次的薬理試験(各種酵素に対する作用) ・ 安全性薬理試験(中枢神経系(マウス、イヌ、アカゲザル、ベニガオザル、ネコ、ラット、リスザル)、心血管系(イヌ)、消化器系(マウス、ラット、イヌ)、腎機能(ラット)) ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収(単回投与(ラット)) ・ 分布(組織分布(マウス))	※承認申請データパッケージに関する資料が Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs にて公開されていない。	

		・ 排泄(尿中排泄(イヌ)) ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験(ラット) ・ 反復投与毒性試験(ラット、イヌ) ・ 遺伝毒性試験 (in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、in vivo 試験としてラット骨髄細胞を用いた小核試験) ・ 局所刺激性試験 ・ その他の試験 ・ 反復投与毒性試験で認められた尿路結石の発現機序に関する試験(イヌ) ○生物薬剤学試験及び臨床薬理試験 ・ 生物薬剤学試験 ・ 外国人健康成人を対象とした食事の影響(試験名非公開) ・ ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 ・ 健康成人における検討:日本人健康成人を対象とした単回投与試験(ONO-5371-01)、外国人健康成人を対象とした単回/反復投与試験(試験名非公開) ・ 内因性要因の検討:腎機能障害者を対象とした試験(ONO-5371-01:日本人腎機能正常者/軽度/中等度腎機能障害患者) ・ 患者における検討:日本人褐色細胞腫患者を対象とした反復投与試験(ONO-5371-02) ○臨床的有効性・安全性 ・ 国内第I相試験(ONO-5371-01:健康成人及び腎機能障害患者を対象とした PK、安全性の検討) ・ 海外第I相試験(試験名非公開:健康成人を対象とした PK、安全性の検討) ・ 国内第I/II相試験(ONO-5371-02:カテコールアミン分泌過剰に伴う症状を有する褐色細胞腫患者を対象とした有効性、安全性の検討)		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	Priority Review	―
	k) 薬価	○5961.90　250mg／カプセル (有効成分:メチロシン 250mg)	○AWP Pkg Price :50573.14 ○AWP Unit Price :505.73140 Strength:250 mg、Pkg Size:100s ea	
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	推計 2920 名 このうち良性例は 2600 名(89.0%), 悪性例は 320 名(11.0%)	100 万人あたり約 8 人	発生率:10 万人あたり約 0.57 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 主に、副腎の髄質から発生するが、まれに副腎の外(頸部・胸部・膀胱付近などの傍神経節)に発生することもある。原因の約 30～40%が遺伝性(家族性腫瘍)と報告されている。SDHB・SDHD・VHL・RET・NF1 遺伝子等、10 種類以上の、褐色細胞腫と関係した遺伝子の変化が明らかになっている。 ○発症時期 推定発症平均年齢:40-45 歳 ただし、幅広い層に分布 ○予後 褐色細胞腫ではカテコラミンが過剰に分泌され、高血圧や頭痛、動悸、発汗、不安感、便秘、腸閉そく(麻痺性イレウス)など多様な症状をきたす。糖尿病、脂質異常症の併発もある。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	SDHB・SDHD・VHL・RET・NF1 遺伝子　等		
	o) バイオマーカーの有無	―		
	p) 診断法、予防法	○褐色細胞腫 ・ 副腎腫瘍の精査として、尿、血液からカテコラミン及びその代謝物を測定 ・ 腫瘍の位置、広がりの評価 ・ CT スキャン ・ MRI ・ 123I-MIBG シンチグラフィー ・ FDG-PET-CT ・ オクトレオチドシンチグラフィー　等	○診断法 ・ 診断は家族歴、臨床評価、特徴的な所見の特定(発作性発作、通常の治療に反応しない高血圧など)に基づく ・ 血液、尿検査により、カテコールアミンまたはその代謝物の濃度上昇によって確定診断 ・ 褐色細胞腫の具体的な位置と大きさを決定するため画像診断を実施 ・ CT スキャン ・ MRI(褐色細胞腫/パラガングリオーマが疑われる妊婦に選択) ・ 転移性疾患が疑われる場合、分子イメージング剤として Lobenguane I 123 注射剤およびガリウム 68 ドタテートを利用	○診断法 ・ 診断は、血漿中の遊離メタネフリンまたは 24 時間尿中分画メタネフリン測定に基づく ・ 腫瘍の位置を特定するため、画像および核医学画像による放射線学的評価が必要 ・ 生検は、急性カテコールアミン誘発性高血圧クリーゼおよび血腫のリスクが高いため、実施すべきではない ・ 早期発症、多発性、副腎外の褐色細胞腫、両側性褐色細胞腫または転移は、遺伝性を示唆 ・ 発作的な症状を呈する患者において鑑別すべき疾患 ・ パニック障害 ・ ほてり ・ カルチノイド症候群　等 ○遺伝子検査 ・ 6 歳以上のリスクのある子供には遺伝子検査もあり得る
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 第一選択は手術による腫瘍切除 ・ 手術が困難、転移、術後再発時には抗がん剤治療(CVD 療法)	○治療法 ・ 主に手術 ・ その他、放射線治療、化学療法等	○治療法 ・ 主に手術 ・ その他、放射線治療、化学療法等
	r) 診療ガイドライン等	○褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018(2018、(監修)日本内分泌学	○Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice	○European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up

		会、(編集)日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会)	Guideline（2014 年、Endocrine Society Clinical Guidelines Subcommittee (CGS)） 〇The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma（2021 年、North American Neuroendocrine Tumor Society）	of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma（2016 年、European Society of Endocrinology） 〇Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas（2021 年、Clinical and Translational Oncology 誌） 〇EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma（2012 年、European Association of Nuclear Medicine）
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	カテコールアミン生合成経路の律速段階であるチロシンから DOPA への変換を触媒するチロシン水酸化酵素を阻害することにより、カテコールアミンの生合成を抑制する。		
		通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500 mg から経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250 mg 又は 500 mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。 ただし、1 日最高用量は 4,000 mg、1 回最高用量は 1,000 mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500 mg は 1 日 2 回、1 日 750 mg は 1 日 3 回、1 日 1,000 mg 以上は 1 日 4 回に分割する。		
	t) 患者/家族/支援団体	〇褐色細胞腫を考える会	〇Pheo Para Alliance 〇Neuroendocrine Tumor Research Foundation	〇Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders(英国)
	u) レジストリ整備状況	〇副腎レジストリ 〇褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究 (PHEO-J)	〇European-American-Asian-Bilateral-Pheochromocytoma-Registry	
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	メチロシンは、「褐色細胞腫患者における(1)外科手術前の処置、(2)外科手術が禁忌の場合の患者管理、及び(3)悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療」を適応として 1979 年に米国で承認された。米国における承認時の申請資料として、臨床研究報告が提出されている。現在、メチロシン(DEMSER®)は米国のみで販売されており、米国を含む諸外国において、褐色細胞腫患者の治療を適応とする承認取得を目的として企業主導で実施した臨床試験はない。その他、DEMSER の米国における市販後の安全性情報が報告されている。 国内では厚生労働省が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発企業を募集し、開発に着手した。 日本人褐色細胞腫患者でのメチロシンの使用経験に関する網羅的な文献検索を実施した結果、同基準を満たす若しくはメチロシンの薬物動態を確認した臨床試験の論文又はガイドライン解説以外の総説など(メタ・アナリシスの結果を示した総説、後ろ向き研究の報告など)はなかったが、複数の症例報告論文及び学会抄録から、日本人褐色細胞腫患者に対するメチロシンの有効性、安全性及び投与量・投与期間について情報が得られた。 文献報告の情報に加え、米国での臨床試験情報を精査し、PMDA 相談を行った結果、薬物動態相互作用試験及び遺伝毒性試験を追加する必要があるとの見解が示され、臨床試験データパッケージについては、日本人健康成人及び腎機能障害被験者の薬物動態データを取得し、国内外の薬物動態の類似性を確認した後に、日本人褐色細胞腫患者を対象とした第I相／第II相試験を実施する必要があるとの見解が示された。	※承認申請データパッケージに関する資料が Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs にて公開されていない。	
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	〇第I相試験 ・ ONO-5371-01 ※主要評価項目と副次的な評価項目を区別できず。 ・ 血漿中濃度 ・ 尿中濃度 ・ 薬物動態パラメータ:Cmax、Tmax、AUClast、AUCinf、T1/2、CL/F、fe、CLr ・ 安全性の評価項目:随伴症状(自覚症状、診察)、理学的検査(血圧・脈拍数(臥位)、呼吸数、体温、体重)、心電図検査(12 誘導心電図、モニター心電図)、一般臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、内分泌検査) ・ ●●-MET-102 ・ 主要評価項目不明 〇第I/II相試験 ・ ONO-5371-02 ・ 最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画(メタネフリン又はノルメタネフ	※承認申請データパッケージに関する資料が Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs にて公開されていない。	

		リンのうち，主要評価にて採用された項目)がベースラインから 50%以上減少した被験者割合 （参考資料） 〇第II相試験 ・ 09-MET-101 ・ 口蓋心臓顔面症候群患者の精神障害治療における Metyrosine(Demser)の安全性を評価すること		
	x) 自然歴の使用有無	無	※承認申請データパッケージに関する資料が Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs にて公開されていない。	
	y) 審査報告書記載の治験	〇第I相試験 ・ ONO-5371-01 ・ 国内、非対照、n=36(成人健康男性 n=18、腎機能障害男性及び腎機能正常男性 n=18) ・ ●●-MET-102 ・ 海外(実施国不明)、RCT、プラセボ対照、n=40(健康成人男女) 〇第I／II相試験 ・ ONO-5371-02 ・ 国内、非対照、継続投与、n=16(褐色細胞腫のカテコールアミノ過剰に伴う症状を有する患者) 〇第II相試験 ・ (参考)09-MET-101 ・ 海外(米)、RCT、プラセボ対照、n=2(口蓋心臓顔面症候群患者)	※承認申請データパッケージに関する資料が Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs にて公開されていない。	
	z) 製品評価に係るガイドライン	－	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	－

注)日本パートの臨床試験名にある●●は、審査報告書上で非公開となっている。
出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、デムサー審査報告書(2022 年 2 月 2 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
3) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
4) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 2 月 2 日閲覧)
5) PMDA、デムサー申請資料概要(2022 年 2 月 2 日閲覧)
6) 国立がん研究センター 希少がんセンター、褐色細胞腫 https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/about/ksaibou/index.html(2022 年 2 月 2 日閲覧)
7) 診断と治療社、褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001079/4/Pheochromocytoma_paraganglioma.pdf(2022 年 2 月 2 日閲覧)
8) 褐色細胞腫を考える会 http://www.pheopara.com/(2022 年 2 月 2 日閲覧)
9) 難病プラットフォーム、難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出 https://www.raddarj.org/registry/%e9%9b%a3%e6%b2%bb%e6%80%a7%e5%89%af%e8%85%8e%e7%96%be%e6%82%a3%e3%81%ae%e8%a8%ba%e7%99%82%e3%81%ab%e7%9b%b4%e7%b5%90%e3%81%99%e3%82%8b%e3%82%a8%e3%83%93%e3%83%87%e3%83%b3%e3%82%b9%e5%89%b5%e5%87%ba/(2022 年 2 月 2 日閲覧)
10) 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究(PHEO-J) http://www.adrenal.jp/project/case2/pheo-j(2022 年 2 月 2 日閲覧)
11) Japic CTI、JapicCTI-152999 https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-152999(2022 年 2 月 2 日閲覧)
12) ClinicalTrials.gov、NCT01127503 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01127503(2022 年 2 月 2 日閲覧)

米国

13) FDA, DEMSER(2022 年 3 月 14 日閲覧)
14) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 22 日閲覧)
15) CCR, Rare-endocrine-tumor Pheochromocytoma https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-endocrine-tumor/pheochromocytoma(2022 年 3 月 14 日閲覧)
16) NORD、Pheochromocytoma/Paraganglioma https://rarediseases.org/rare-diseases/pheochromocytoma/ (2022 年 3 月 30 日閲覧)
17) Jacques W M Lenders et. Al., Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline(2022 年 3 月 14 日閲覧)
18) Lauren Fishbein et al., The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma(2022 年 3 月 14 日閲覧)
19) Pheo Para Alliance https://pheopara.org/ (2022 年 3 月 30 日閲覧)
20) Neuroendocrine Tumor Research Foundation https://netrf.org/(2022 年 3 月 30 日閲覧)
21) Hartmut P. H. Neumann et.al. ,Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy(2022 年 3 月 30 日閲覧)

欧州

22) Orphanet、Pheochromocytoma-paraganglioma https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=28814&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Pheochromocytoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Pheochromocytoma-paraganglioma&title=Pheochromocytoma-paraganglioma&search=Disease_Search_Simple(2022 年 3 月 30 日閲覧)
23) Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders(AMEND) https://www.amend.org.uk/(2022 年 3 月 30 日閲覧)
24) P F Plouin et. al., European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma(2022 年 3 月 14 日閲覧)
25) R Garcia-Carbonero et. al., Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas(2022 年 3 月 14 日閲覧)
26) David Taïeb et al., EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma(2022 年 3 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	s	t	u	v	w	x	y
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																○									

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-46 (24 薬)第 262 号

指定番号	(24 薬)第 262 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	シグニフォー	SIGNIFOR	Signifor
d) 指定された適応症	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)	クッシング病	クッシング病の成人患者
e) 製造販売承認	2018 年	2012 年	2012 年
f) 製造販売承認された成分名	パシレオチドパモ酸塩	Pasireotide	Pasireotide
g) 製造販売承認された適応症	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)	下垂体手術が選択肢とならない、あるいは治癒しなかったクッシング病成人患者	クッシング病の成人患者
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○シグニフォーを投与されたクッシング病患者を対象とした長期前向き観察コホート研究で、高血糖、肝臓関連の有害事象、QT 延長に関連する可能性のある事象、死亡(死亡原因を含む)、非定型感染症、副腎不全などの重症例、シグニフォー使用に関する既知および潜在的な重大リスクを評価 ○シグニフォーを投与されたクッシング病患者において、承認日から 5 年間、重篤な(死亡、入院、生命を脅かす、または障害をもたらす)高血糖、急性肝障害、副腎機能不全の自発報告を評価・分析 ○シグニフォーを投与されたクッシング病患者におけるシグニフォー誘発性高血糖の管理について検討した多施設共同無作為化臨床試験	無
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質※ ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理:含量、性状、確認試験(RI)、旋光度、構成アミノ酸(高速液体クロマトグラフィー(HPLC))、純度試験(溶状、重金属、類縁物質(HPLC)、残留溶媒(ガスクロマトグラフィー)等)、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度、粒子径、定量法(HPLC) ・ 原薬の安定性:長期保存試験(実生産 3 ロット、-20℃、60 ヵ月)、加速試験(実生産 3 ロット、5℃、6 ヵ月、実生産 3 ロット、25℃、60%RH、6 ヵ月)、光安定性試験 ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理:含量、性状、確認試験(薄層クロマトグラフィー)、pH、純度試験(類縁物質(HPLC))、水分、エンドトキシン、無菌、分子量(HPLC)、放出性(HPLC)、粒子径、定量法(HPLC) ・ 製剤の安定性:長期保存試験(バイアル製剤:パイロット 3 ロット、5℃、36 ヵ月、専用分散液:実生産 3 ロット、5℃、36 ヵ月)、加速試験(バイアル製剤:パイロット 3 ロット、25℃、60%RH、6 ヵ月、専用分散液:実生産:3 ロット、25℃、60%RH、6 ヵ月))、光安定性試験 ○非臨床試験※ ・ 非臨床薬理試験 ・ 効力を裏付ける試験、in vitro 試験(sstr サブタイプに対する結合親和性、環状アデノシン一リン酸(cAMP)産生阻害作用、GH 分泌抑制作用) ・ 効力を裏付ける試験、in vivo 試験(各種ペプチドホルモンの分泌抑制作用、持続投与による血漿中 GH 濃度及び成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)刺激性 GH 分泌に対する作用等、本剤投与時の血漿中 IGF-I 及びグルコース濃度に対する作用等) ・ 副次的薬理試験 (ACTH 分泌及びコルチコステロン分泌抑制作用、血漿中グルコース濃度に対する作用等) ・ 安全性薬理試験 (受容体結合試験、心血管系に対する影	○品質 ・ 詳細情報は公開されていない ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的 (オフターゲット) 薬理 ・ 薬物動態/ADME/毒物動態 ・ PK/ADME ・ 一般毒性試験 ・ 単回投与試験 ・ 反復投与試験 ・ 遺伝毒性試験 ・ 細菌細胞を用いた in vitro 逆変異アッセイ ・ ・哺乳類細胞を用いた in vitro アッセイ ・ げっ歯類における in vivo の核生成性試験(小核試験) ・ がん原性試験 ・ 生殖発生毒性試験 ・ 受胎能と初期胚発生・胎児の発育 ・ 特殊毒性試験 ○臨床薬理試験 ・ 健康成人 ・ B2101:安全性、忍容性、PK、PD ・ B2102:安全性、忍容性、PK、PD ・ B2106:安全性、忍容性、PK ・ B2107:安全性、忍容性 ・ B2108:安全性、忍容性、PK ・ B2112:ADME、PK、安全性 ・ B2113.:QT/QTc、PK、PD ・ B2124:血糖代謝、安全性 PK ・ B2125:QT/QTc、安全性、PK ・ B2216:血糖、PD、安全性 ・ C2101:安全性、忍容性、PK ・ 肝機能障害 ・ B2114:肝機能障害、PK、安全性 ・ クッシング病患者 ・ B2208:有効性、安全性、PK、PD ・ B2208E1:有効性、安全性、PK、PD ・ B2305:有効性、安全性、PK、PD ○臨床的有効性 ・ 第II相試験(B2208:クッシング病患者を対象とした安全性、有効性の検討、B2208E1:B2208 の長期安全性、有効性、および PK 検討のエクステンション試験) ・ 第III相試験(B2305:クッシング病患者を対象とした有効性、安全性、QoL、PK、PK/PD の検討)	○品質 ・ 原薬 ・ すでに承認されている「シグニフォー」と同じ原薬であるため新たな情報はない。 ・ 製剤 ・ 製品と医薬品開発の概要 ・ 製造、プロセス管理 ・ 規格:バイアル、内容物及び再調整された懸濁液の外観(目視)、確認試験(TLC、HPLC)、pH(Ph.Eur.)、粒度分布(レーザー回析)、ポリマーの分子量(GPC)、懸濁性(目視)、薬物のバースト放出(HPLC)、容器の密閉性(染色浸透試験)、水分(KF)、分解生成物(HPLC)、薬物放出(HPLC)、微生物限度(Ph.Eur.)、送達量の均一性(HPLC)、投与単位の均一性(HPLC)、エンドトキシン(Ph.Eur.)、無菌性(Ph.Eur.)、定量法(HPLC) ・ 安定性:長期条件(商用スケール 3 バッチ、5℃/RH、60 カ月)、加速条件(25℃60%RH、6 カ月) ・ 試験項目:定量法、分解生成物、外観、調整液の外観、調整液の pH、粒度分布、ポリマーの分子量、懸濁性、薬剤バースト、薬剤放出、水分、微生物試験 ・ 外来性感染性因子:ヒト及び動物由来賦形剤は使用していない ○非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 (in vitro, in vivo) ・ 副次的薬理試験 ・ 安全薬理学プログラム ・薬力学的薬物相互作用 ・ 薬物動態 ・ 毒性 ・ 単回投与 ・ 反復投与 ・ pasireotide 皮下投与後の毒性ターゲット ・ 注射部位 ・ パシレオチドの薬理作用と関連した神経内分泌系への影響について ・ 他の投与経路で示された副作用 ・ 遺伝毒性 ・ 発がん性 ・ 生殖毒性 ・ 毒物動態データ ・ ローカル・トレランス

		響(in vitro 試験(hERG チャネル電流に対する影響、ウサギプルキンエ線維を用いた活動電位パラメータに対する影響、hERG チャネル膜輸送に対する影響、ナトリウムチャネル(Nav1.5)、カルシウムチャネル(Cav1.2)、遅延整流カリウムチャネル(KCNQ1/minK)に対する影響、他のイオンチャネルに対する影響)、in vivo 試験(無麻酔サルにおける心血管系への影響、呼吸器系に対する影響、中枢神経系に対する影響、胆嚢重量に対する影響))) ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収(ラット、サル) ・ 分布(ラット、ウサギ、イヌ) ・ 代謝(ラット肝ミクロソーム、サル肝ミクロソーム又はラット肝細胞、ラット、サル) ・ 排泄(ラット) ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験(マウス、ラット、サル) ・ 反復投与毒性試験(ラット、サル) ・ 遺伝毒性試験(細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、ラットを用いる皮下投与骨髄小核試験) ・ がん原性試験(CB6F1/Tg.rasH2 マウス 26 週間皮下投与がん原性試験、ラット 104 週間日か投与がん原生試験、) ・ 生殖発生毒性試験(ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試) ・ 局所刺激性試験(ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ラット筋肉内投与局所刺激性試験) ・ その他の毒性試験 ・ 免疫毒性試験(ラット) ・ 不純物に関する試験 ・ 光安全性評価 〇生物薬剤学試験・臨床薬理試験 ・ 生物薬剤学試験 ・ 外国人健康成人対象の単回投与試験(C2101)※ ・ (参考)相対バイオアベイラビリティ(B2116:中国人健康被験者、C2112:台湾人健康被験者)※ ・ (参考)生物学的同等性試験(C2111) ・ 臨床薬理試験※ ・ ヒト生体試料を用いた試験 ・ 健康成人における検討:日本人健康成人男性対象の単回投与試験(G1101)、マスバランス試験(B2112:外国人成人男性) ・ 患者における検討:国内臨床試験(C1202)、海外臨床薬理試験とその継続試験(C2110、C2110E1) ・ 内因性要因の検討 ・ 肝機能障害者における薬物動態試験(B2114:外国人成人男女、肝機能正常者/軽度/中等度/重度患者) ・ 腎機能障害者における薬物動態試験(B2126:外国人成人男女、腎機能正常、軽度/中等度/重度) ・ 薬物相互作用の検討 ・ ベラパミルとの薬物相互作用試験(B2127) ・ 薬力学試験 ・ Thorough QT/QTc 試験(B2113)※ ・ (参考)血糖降下薬併用時の血糖地に対する影響試験(B2124)※ ・ (参考)インスリン分泌及び糖代謝に対する影響試験(B2216)※ ・ 国際共同第III相試験(G2304:日本人及び外国人クッシング病患者) ・ (参考)海外臨床試験(B2208、B2208E1、B2305) 〇臨床的有効性・安全性 ・ 国際共同第III相試験(G2304:日本及び外国人クッシング病患者を対象とした有効性、安全性の検討)		・ その他の毒性試験 ・ 生態毒性/環境リスク評価 〇臨床薬理試験 ・ 健康成人 ・ B2101:安全性、忍容性、PK、PD ・ B2102:安全性、忍容性、PK、PD ・ 2106:安全性、忍容性、PK ・ B2107:安全性、忍容性 ・ B2108:安全性、忍容性、PK ・ C2101:安全性、忍容性、PK ・ B2112:ADME、PK、安全性 ・ B2113.:QT/QTc、PK、PD ・ B2114:肝機能障害、PK、安全性 ・ B2216:血糖、PD、安全性 ・ クッシング病患者 ・ B2208:有効性、安全性、PK、PD ・ B2208E1:有効性、安全性、PK、PD ・ B2305:有効性、安全性、PK、PD ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 排出 ・ 用量比例と時間依存性 ・ 用量比例と時間依存性 (小児、肝機能障害、高齢者、性別、人種、体重) ・ 薬物動態学的相互作用試験 ・ ヒト生体材料を用いた薬物動態 ・ 薬理 ・ 作用機序 ・ 一次・二次薬理学 〇臨床的有効性 ・ 第II相試験(B2208:クッシング病患者を対象とした安全性、有効性の検討、B2208E1:B2208 の長期安全性、有効性、および PK 検討のエクステンション試験) ・ 第III相試験(B2305:クッシング病患者を対象とした有効性、安全性、QoL、PK、PK/PD の検討)
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	無	無
	k) 薬価	〇10mg:111623.00 17.138mg/バイアル(パシレオチド含量 12.5mg) 〇20mg:196787.00 32.904mg/バイアル(パシレオチド含量 24mg)	〇AWP Pkg Price:18459.56 〇AWP Unit Price:307.65933 (ユニット構成不明)	

		○30mg：284833.00　49.356mg／バイアル （パシレオチド含量 36mg） ○40mg：351593.00　65.808mg／バイアル （パシレオチド含量 48mg） ○60mg：475635.00　98.712mg／バイアル （パシレオチド含量 72mg）		
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	約 450 人	発生率は年間 100 万人あたり約 13 人	－
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 良性下垂体腺腫からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の過剰分泌によって副腎が刺激され、その結果、コルチゾールが過剰分泌されることにより、慢性的に高コルチゾール血症を呈する疾患。 ○発症時期 － ○予後 特異的な臨床症候として、満月様顔貌、中心性肥満、水牛様脂肪沈着等の体形変化、皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条、皮膚のひ薄化及び皮下溢血、近位筋萎縮による筋力低下、小児における肥満を伴った成長遅延等が認められ、非特異的な臨床症候として、高血圧、月経異常、ざ瘡、多毛、浮腫、耐糖能異常、骨粗鬆症、色素沈着、精神異常等が認められる。 さらに、長期にわたるコルチゾール分泌過剰は、これらの合併症の悪化のみならず、免疫機能低下による重篤な感染症や高血圧又は脂質異常症等による血管障害により、死に至る危険性もある。クッシング病患者の死亡率は、その年齢及び性別に応じた一般人口に比べて、0.98～9.3 倍とされる。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	まれに遺伝性異常に起因する例あり （PIT1（TSH、GH、PRL 複合欠損）、PROP1（TSH、GH、PRL、LH、FSH 複合欠損）、TPIT（ATCH）、GH、SHOX、GRHR（GH）などが知られる）		
	o) バイオマーカーの有無	不明		
	p) 診断法、予防法	○診断 ・ 主症候：以下特異的、非特異的から各 1 つ以上該当 　・ 特異的症候 　　・ 満月様顔貌 　　・ 中心性肥満/水牛様脂肪沈着 　　・ 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条 　　・ 皮膚のひ薄化/皮下溢血 　　・ 近位筋萎縮による筋力低下 　　・ 肥満を伴った小児の発育遅延 　・ 非特異的症候 　　・ 高血圧 　　・ 月経異常 　　・ 座瘡（にきび） 　　・ 多毛 　　・ 浮腫 　　・ 耐糖能異常 　　・ 骨粗鬆症 　　・ 色素沈着 　　・ 精神異常 ・ 検査所見 　・ 血中 ACTH とコルゾールが高値～正常（必須） 　・ 尿中遊離コルチゾールが高値～正常 ・ スクリーニング検査：検査所見をどちらも満たした場合に実施（ACTH の自立性分泌を確認） 　・ 一晩少量デキサメサゾン抑制試験（必須） 　・ 血中コルチゾール日内変動 　・ DDAVP 試験 　・ 複数日において深夜唾液中コルチゾール値が施設平均値の 1.5 倍以上 ・ 確定診断検査：スクリーニング検査の必須項目とその他のいずれかを満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群を考え、異所性 ACTH 症候群と鑑別 　・ CRH 試験 　・ 一晩大量デキサメタゾン抑制試験 　・ 画像検査：MRI 検査 　・ 選択的静脈洞血サンプリング（海綿静脈洞または下錐体静脈洞）：本検査において血中 ACTH 値の中枢・末梢比が 2 以上（CRH 刺激後は 3 以上）の場合クッシング病、2 未満（CRH 刺激後は 3 未満）の場合異所性 ACTH 産生腫瘍の可能性あり ○診断基準 ・ Definite：主症候、検査所見、スクリーニング検査、確定診断検査をすべて満たす ・ Probable：主症候、検査所見、スクリーニング検査、確定診断検査の上から 3 つを満たす ・ Possible：主症候、検査所見、スクリーニング検査を満たす	○診断 ・ 外因性グルココルチコイドの使用（経口、外用、注射、吸入）、その他の症状や徴候、身体検査、一連の臨床検査を評価に基づいて実施 ・ 臨床検査 　・ コルチゾールの 24 時間尿検査 　・ 血液及び唾液中のコルチゾール濃度の測定 　・ 低用量デキサメタゾン抑制試験（LDDST）　等 ・ デキサメタゾン-コルチコトロピン放出ホルモン（CRH）検査 　・ クッシング症候群とその他のコルチゾール過剰の原因を区別する際に有益 　・ この検査によるコルチゾール値の上昇は、一般にクッシング症候群を示唆 ・ クッシング症候群と診断された場合、過剰なコルチゾール産生の原因を特定 　・ 血中（血漿）ACTH レベルを測定 　　・ 血中 ACTH 値が低い/非検出で、血中（血清）コルチゾール値が上昇している場合、原因は原発性コルチゾール産生副腎腺腫またはがんである可能性あり 　　・ ACTH 産生腫瘍の場合、測定可能または高い ACTH 値を有し、腫瘍は下垂体（クッシング病）または他の場所（異所性 ACTH 症候群）に存在 　・ 放射線画像は、これらの腫瘍の同定に有用 　・ 下垂体洞サンプリング（IPSS）は、クッシング症候群の下垂体病因の確認に有効 　　・ 下垂体を排出する静脈から血液中の ACTH のレベルを測定 　　・ 異所性 ACTH 分泌が示された場合、腫瘍特定のため他の画像検査を実施 　　・ 胸部および腹部の CT スキャンおよび MRI 検査、オクトレオスキャンや PET 検査などの核医学検査が含まれうる	○診断に用いられる検査 ・ スクリーニング検査 　・ 24 時間尿検査 　・ デキサメタゾン検査 　・ 低用量デキサメタゾン検査 　・ デキサメタゾン-コルチコトロピン放出ホルモン（CRH）検査 　・ コルチゾール測定 ・ 原因特定のための検査 　・ ACTH 測定 　・ 高用量デキサメタゾン試験 　・ CRH テスト 　・ 下垂体洞サンプリング（IPSS） ・ その他 　・ 頭部、胸部、腹部の CT スキャン 　・ 頭部、胸部、腹部の MRI 画像検査
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 下垂体腫瘍の切除が第一選択肢 　・ 手術適応とならない患者、手術を実施でも寛解しない患者や再発する場合、放射線療法、薬物療法、又は両側副腎摘出 ○承認薬 ・ 副腎皮質ステロイド合成阻害剤 3 剤（ミトタン、トリロスタン、メチラポン）	○治療法 ・ 下垂体腫瘍は、手術で外科的に除去可能 　・ 手術不適応の場合や、手術がうまくいかない場合、放射線治療 ○承認薬 ・ ケトコナゾール ・ ミトタンなどのコルチゾール阻害剤	○治療法 ・ 第一選択治療は下垂体腺腫の切除 　・ 手術の失敗率は低くない ・ 下垂体手術で治癒しない場合には、下垂体への放射線照射又は両側副腎摘出が選択肢となる。 ○承認薬 ・ ケトコナゾール 　・ ただし、副作用のリスクがある用量増

		・ いずれの薬剤も下垂体腺腫に対し腫瘍縮小効果はなし		量を継続する必要あり
	r) 診療ガイドライン等	○間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）（2019 年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班、一般社団法人 日本内分泌学会） ○クッシング症候群診療マニュアル 改訂第 2 版（2015 年、「診断と治療社」より出版）	○The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline（2008 年、Endocrine Society） ○Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline（2015 年、The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism（Volume 100, Issue 8）※欧州も参画）	○EU / 3/09/671：Orphan designation for the treatment of Cushing's disease（2009 年、EMA） ○Clinical Commissioning Policy: Pasireotide diaspartate: an injectable medical therapy for the treatment of Cushings' Disease（2016 年、NHS England（Specialised Services Clinical Reference Group for Specialised Endocrinology））
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	クッシング病に対し、ソマトスタチン受容体（sstr）を介して下垂体腺腫からの ACTH 分泌を抑制し、二次的に副腎からのコルチゾール分泌抑制効果を示す。		
		通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。	0.3 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.9 mg/mL を 1 回分	初回投与量は、パシレオチドとして 1 回 0.6mg を 1 日 2 回皮下注射する。尿中遊離コルチゾール（UFC）値の有意な低下が認められた患者には、有益性が得られる限りシグニフォーの投与を継続する。0.6mg の用量で患者の忍容性が十分である限り、治療に対する反応に基づいて 0.9mg への増量を検討することができる。2 ヵ月投与しても効果が認められない患者には、シグニフォーの投与中止を検討すること。
	t) 患者/家族/支援団体	○下垂体患者の会	○Cushing's Support and Research Foundation	○Association Surrénales（フランス） ○Pituitary Foundation（英国）
	u) レジストリ整備状況	難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究（ACPA-J）	－	European Register on Cushing's syndrome (ERCUSYN)
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	パシレオチドは米国では 2009 年 7 月、欧州では 2009 年 10 月にクッシング病に対する希少疾病用医薬品指定を受け、2012 年にクッシング病に対する承認を取得した。パシレオチド SC は 1 日 2 回連日皮下投与する必要があり、患者の利便性が悪く、治療アドヒアランス不良の原因となり得る。そのため連日投与の必要がなく、外来治療に適した剤形であるパシレオチド LA の開発を開始し、クッシング病患者に対する国際共同III相試験（G2304 試験）を開始した。 国内では、患者の利便性、治療アドヒアランスを考慮し、パシレオチド LA の開発のみ実施する計画とした。まず、2010 年 1 月からパシレオチド LA の日本人健康被験者に対する第I相試験（G1101 試験）を実施し、安全性プロファイル、用量比例性、および PK に日本人と外国人で違いはないことを確認した。 また、クッシング病の診断等の医療実態は日本とお欧米で大きな違いはないことから、パシレオチド LA のクッシング病患者に対する国際共同第III相試験（G2304 試験）への参加を決定し、2011 年 12 月に被験者の組み入れを開始した。	日本に追加する情報なし。	日本に追加する情報なし。
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I相試験 ・ C2101※ 　・ 安全性, 忍容性、PK ・（参考）B2116※ 　・ PK, 安全性及び忍容性を評価して欧米人の成績と比較 ・（参考）C2111※ 　・ 生物学的同等性の評価 ・（参考）C2112※ 　・ PK, 安全性及び忍容性を評価し欧米人の成績と比較 ・ G1101※ 　・ 安全性, 忍容性、PK ・ B2112※ 　・ 代謝プロファイル及びマスバランスの検討 ・ C1202※ 　・ 12 ヵ月間投与した際の有効性, 安全性, PK 及び PK/PD ・ C2110※ 　・ PK, 安全性及び忍容性 ・ C2110E1※ 　・（C2110 継続投与試験）PK, 安全性及び忍容性 ・ B2113※ 　・ QTcF 間隔への影響の検討 ・ B2124※ 　・ 肝機能パラメータ（対数化した ALT, AST, 総ビリルビン, GGT, ALP 及びアルブミン）が SOM の定常状態トラフ濃度に及ぼす影響の検討 ・ B2125※ 　・ QTcI 間隔への影響 ・ B2114※ 　・ PK 、安全性 ・ B2126※ 　・ PK 、安全性	○第I相試験 ・ B2101 　・ 安全性, 忍容性、PK、PD ・ B2102 　・ 安全性, 忍容性、PK、PD ・ B2106 　・ 安全性, 忍容性、PK ・ B2107 　・ 安全性, 忍容性 　・ 糖代謝との関連検討 ・ B2108 　・ 安全性, 忍容性、PK ・ B2112 　・ 同左 ・ B2113 　・ 同左 ・ B2124 　・ 同左 ・ B2125 　・ 同左 ・ B2216 　・ 同左 ・ C2101 　・ 同左 ・ B2114 　・ 同左 ○第II相試験 ・ B2208 　・ 同左 ・ B2208E1 　・ 同左 ○第III相試験 ・ B2305 　・ 同左	○第I相試験 ・ B2101 　・ 同左 ・ B2102 　・ 同左 ・ B2106 　・ 同左 ・ B2107 　・ 同左 ・ B2108 　・ 同左 ・ B2112 　・ 同左 ・ B2113 　・ 同左 ・ B2124 　・ 同左 ・ B2125 　・ 同左 ・ B2216 　・ 同左 ・ C2101 　・ 同左 ・ B2114 　・ 同左 ○第II相試験 ・ B2208 　・ 同左 ・ B2208E1 　・ 同左 ○第III相試験 ・ G2304 　・ 同左 ・ B2305 　・ 同左

		・ B2127※ 　・ 併用投与時の PK に及ぼすベラパミルの影響の検討 ○第III相試験 ・ G2304 　・ 用量漸増にかかわらず、7 ヶ月目に mUFC≦1.0×ULN を達成した参加者の割合 ○(参考)第II相試験 ・ B2208 　・ 投与 15 日後の尿中遊離コルチゾール量 ・ B2208E1 　・ 平均尿中遊離コルチゾール(UFC)が正常範囲内にある反応者の割合 　・ 平均尿中遊離コルチゾール(UFC)のベースラインからの変化 ○(参考)第III相試験 ・ B2305 　・ 無作為化投与群別 mUFC(尿中遊離コルチゾール)反応者数		
	x) 自然歴の使用有無	無	無	無
	y) 審査報告書記載の治験	○第I相試験 ・ C2101※ 　・ 海外、RCT、非盲検、n=78(健康成人男性) ・ (参考)C2111※ 　・ 海外、RCT、非盲検、n=114(健康成人) ・ G1101※ 　・ 国内、非盲検、n=32(日本人健康成人) ・ (参考)B2116※ 　・ 海外、非盲検、RCT、n=45(中国人健康成人) ・ (参考)C2112※ 　・ 海外、非盲検、RCT、n=45(台湾人健康成人) ・ (参考)B2112※ 　・ 海外、非盲検、非対照 n=4(健康成人男性) ・ C1202※ 　・ 国内、非盲検、RCT、n=33(日本人先端巨大患者及び下垂体巨人症患者) ・ B2114※ 　・ 海外、非盲検、n=34(肝機能正常者/肝機能障害者) ・ B2126※ 　・ 海外、非盲検、n=50(腎機能正常/腎機能障害者) ・ B2125※ 　・ 海外、二重盲検、RCT、プラセボ及び実薬対照、n=112(健康成人) ・ ・B2127※ 　・ 海外、非盲検、n=42(健康成人) ・ (参考)B2124※ 　・ 海外、RCT、非盲検 n=90(健康成人男性) ・ (参考)B2216※ 　・ 海外、RCT、二重盲検、n=45(健康成人男性) ・ C2110※、C2110E1※ 　・ 海外、非盲検、RCT、n=(先端巨大症患者及び神経内分泌腫瘍患者) ○第III相試験 ・ G2304 　・ 国際(日、米、欧、等 21 ヵ国)、RCT、n=150(うち日本人 11 名、mUFC が ULN の 1.5 倍以上 5 倍以下の、持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術が不適応な新規クッシング病患者) ○(参考)第II相試験 ・ B2208 　・ 海外(米)、非盲検、n=39(UFC が ULN の 2 倍以上の、持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは新規クッシング病患者) ・ B2208E1 　・ 海外(米、フランス、ドイツ、イタリア、英)非盲検、n=19(B2208 試験を完了し, 臨床的ベネフィットが認められた被験者) ○(参考)第III相試験 ・ B2305 　・ 海外(米、欧、等 18 ヵ国)、RCT、二重盲検、n=162(mUFC が ULN の 1.5 倍以上の、持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術が不適応な新規クッシング病患者)	○第I相試験 ・ B2101 　・ 海外、n=72(健康成人) ・ B2102 　・ 海外、n=33(健康成人) ・ B2106 　・ 海外、n=17(健康成人) ・ B2107 　・ 海外、n=66(健康成人) ・ B2108 　・ 海外、n=44(健康成人) ・ B2112 　・ 同左 ・ B2113 　・ 同左 ・ B2124 　・ 同左 ・ B2125 　・ 同左 ・ B2216 　・ 同左 ・ C2101 　・ 同左 ・ B2114 　・ 同左 ○第II相試験 ・ B2208 　・ 同左 ・ B2208E1 　・ 同左 ・ B2305 　・ 同左	○第I相試験 ・ B2101 　・ 同左 ・ B2102 　・ 同左 ・ B2106 　・ 同左 ・ B2107 　・ 同左 ・ B2108 　・ 同左 ・ B2112 　・ 同左 ・ B2113 　・ 同左 ・ B2124 　・ 同左 ・ B2125 　・ 同左 ・ B2216 　・ 同左 ・ C2101 　・ 同左 ・ B2114 　・ 同左 ○第II相試験 ・ B2208 　・ 同左 ・ B2208E1 　・ 同左 ○第III相試験 ・ G2304 　・ 同左 ・ B2305 　・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライ	－	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for	－

	ン		Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	

※2016 年の先端巨大症・下垂体性巨人症における承認申請時の提出資料の記載事項。欧州ではクッシング病が先に承認されたため、評価内容をそろえるために、日本では先に承認された先端巨大症・下垂体性巨人症の申請資料を参照した。
出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、シグニフォー審査報告書(2018 年 3 月 23 日)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
3) PMDA、シグニフォー審査報告書(2016 年 9 月 28 日)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
4) PMDA、シグニフォー申請資料概要(2018 年分)(2022 年 2 月 3 日閲覧)
5) PMDA、シグニフォー申請資料概要(2016 年分)(2022 年 2 月 3 日閲覧)
6) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 2 月 2 日閲覧)
7) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 2 月 2 日閲覧)
8) 難病情報センター、クッシング病(指定難病 75)https://www.nanbyou.or.jp/entry/78(2022 年 2 月 22 日閲覧)
9) 一般社団法人 日本内分泌学会、間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き(平成 30 年度改訂)(2019 年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班)https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/95/S.May/95_1/_pdf/-char/ja(2022 年 2 月 22 日閲覧)
10) 下垂体患者の会 https://kasuitaikanja-no-kai.com/about/(2022 年 2 月 2 日閲覧)
11) 難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究(ACPA-J) http://www.adrenal.jp/project/case2/acpa-j(2022 年 2 月 2 日閲覧)
12) ClinicalTrials.gov、NCT01374906 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374906(2022 年 2 月 3 日閲覧)
13) ClinicalTrials.gov、NCT00088608 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088608(2022 年 2 月 3 日閲覧)
14) ClinicalTrials.gov、NCT00171951 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00171951(2022 年 2 月 3 日閲覧)
15) ClinicalTrials.gov、NCT00434148 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00434148(2022 年 2 月 3 日閲覧)

米国

16) FDA、Search Orphan Drug Designations and Approvals(「Signifor」で検索)
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=288709(2022 年 3 月 4 日閲覧)
17) FDA, Signifor CHEMISTRY REVIEW(2022 年 3 月 4 日閲覧)
18) FDA, Signifor PHARMACOLOGY REVIEW(2022 年 3 月 4 日閲覧)
19) FDA, Signifor LABELING(2022 年 3 月 4 日閲覧)
20) FDA, Signifor Summary Review(2022 年 3 月 4 日閲覧)
21) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 24 日閲覧)
22) NORD, Cushing Syndrome https://rarediseases.org/rare-diseases/cushing-syndrome/(2022 年 3 月 4 日閲覧)
23) Lynnette K. Nieman et. al., The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline
24) Lynnette K Nieman et. al., Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline
25) CSRF https://csrf.net/(2022 年 3 月 4 日閲覧)

欧州

26) EMA, Signifor EPAR(2022 年 2 月 18 日閲覧)
27) EMA, Signifor Assessment report(2022 年 2 月 18 日閲覧)
28) LAB TEST ONLINE UK, Cushing's syndrome https://labtestsonline.org.uk/conditions/cushings-syndrome (2022 年 2 月 18 日閲覧)
29) EMA, Signifor, CHMP assessment report on extension(s) of marketing authorisation and an extension of indication variation(2022 年 2 月 18 日閲覧)
30) EMA, Orphan designation for the treatment of Cushing's syndrome https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu312965
31) NHS, Clinical Commissioning Policy: Pasireotide diaspartate: an injectable medical therapy for the treatment of Cushings' Disease
32) EMA, Signifor, Summary of opinion(2022 年 2 月 18 日閲覧)
33) ASSOCIATION SURRENALES https://www.surrenales.com/(2022 年 2 月 18 日閲覧)
34) Pituitary FOUNDATION www.pituitary.org.uk(2022 年 2 月 18 日閲覧)
35) The European Registry on Cushing's Syndrome(ERCUSYN)https://www.ercusyn.eu/(2022 年 2 月 18 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	s	t	u	v	w	x	y	z
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	s	t	u	v	w	x	y	z
13																							○		○	
14																							○		○	
15																							○		○	
16		○	○	○	○	○	○	○																		
17																										
18									○																	
19									○										○					○		
20									○														○		○	
21											○															
22												○				○	○									
23																		○								
24																		○								
25																				○						
26		○	○	○	○	○	○	○																		
27									○														○	○	○	
28																○										
29																	○									
30																		○								
31																		○								
32																			○							
33																				○						
34																				○						
35																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-47 (19 薬)第 196 号

指定番号	(19 薬)第 196 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	無	有
c) 指定された医薬品名	レバチオ	REVATIO	Revatio
d) 指定された適応症	肺動脈性肺高血圧症(PAH)	－	肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症
e) 製造販売承認	○2008 年 ○2017 年(小児に係る用法・用量の追加)	○2005 年	○2005 年
f) 製造販売承認された成分名	シルデナフィルクエン酸塩	Sildenafil	Sildenafil
g) 製造販売承認された適応症	(当初) ○肺動脈性肺高血圧症 (現在) ○成人及び小児の肺動脈性肺高血圧症	○肺動脈性肺高血圧症(WHO GroupI)患者の運動機能改善(FDA は小児への使用を推奨していない)	(当初) ○WHO FC IIIに分類される肺動脈性肺高血圧症 (現在) ○WHO FC II および III に分類される肺動脈性高血圧症の成人患者 ○1 歳～17 歳の小児肺動脈性肺高血圧症の治療。
h) 承認条件	○国内において、本剤 1 回 20 mg、1 日 3 回経口投与により有効性及び安全性を確認した治験症例がないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積される間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○レバチオの推奨用量(20mg/日)以下での治療効果を検討すること。 ○レバチオとボセンタンとの併用時の安全性と有効性を検討すること。	無
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 性状、確認試験(IR)、純度試験(重金属、類縁物質)、水分、強熱残分、定量法 ・ 標準物質 ・ 規格・試験方法:純度規格(物質収支)、性状、確認試験(IR、H-NMR)、純度試験(類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分 ・ 製剤 ・ 製造方法 ・ 規格・試験方法:性状(肉眼観察)、確認試験(IR)、分解生成物(液体クロマトグラフィー)、製剤均一性(含量均一性試験)、溶出性(回転バスケット法)、含量(液体クロマトグラフィー) ・ 安定性:長期保存試験(25℃、60%RH、36 ヵ月)、加速試験(40%、75%RH、6 ヵ月)、光安定性試験(白色蛍光灯:総照度 120 万 lx・h、近紫外蛍光ランプ:総近紫外放射エネルギー200W・h/m2) ・ 試験項目:性状(外観)、分解生成物、水分、溶出性、含量、硬度 ○非臨床試験 ・ 効力を裏付ける試験、in vitro 試験(PDE アイソザイム(PDE1~11)に対する作用) ・ 効力を裏付ける試験、in vivo 試験(麻酔イヌ低酸素性肺高血圧症モデルに対する作用) ・ その他の試験は、1998 年承認時(適応症:男性勃起不全(MED))に提出された試験内容を元としており、新たな試験内容は提出されなかった。 ○臨床薬物動態及び臨床薬理 ・ 生物学的同等性 ・ 薬物動態 ・ 健康成人における検討:単回投与(日本人健康成人男性※、148-207:外国人健康成人)、反復投与(日本人健康成人※、148-207:外国人健康成人、148-211:外国人健康成人) ・ 患者における検討(A1481252:日本人 PAH 患者、A1481140:外国人 PAH 患者) ・ 薬物相互作用試験(148-239:サキナビル(外国人健康成人)、148-240:リトナビル(外国人健康成人)、A1481149:ボセンタン(外国人健康成人)、148-238:マジスロマイシン(外国人健康成人)、258-002:ア	○品質(試験方法等について詳細な記載なし) ・ 原薬 ・ 1998 年の男性型勃起不全症の治療薬としての申請時に承認済み ・ 製剤 ・ 商用包装にて 15-30℃において 5 年 ○非臨床試験 ・ 非臨床薬理試験 ・ 薬効を裏付ける試験(麻酔下のイヌにおける低酸素性肺血管収縮効果、ヒト PDE 阻害) ・ 副次的薬理(ヒト心筋における cGMP 加水分解イソザイム活性測定) ・ 安全性薬理(HEK 細胞におけるヒト A2a 受容体に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性、in vitro におけるウサギ単離乳頭筋のイソプレナリン誘発収縮力に対する効果) ・ 薬物動態(分布) ○臨床試験 ・ 第I相試験:A148-236(健康な 18-45 歳の女性を対象とした PK、安全性、忍容性の検討) ・ 薬物相互作用(健康成人男性を対象、258-002:アトルバスタチン、 A1481053:フェンプロクモン、 A1481054:アセノクマロール、A148-1149 ボセンタン) ・ 第IIa 試験:A148024(肺高血圧患者を対象とした有効性及び忍容性の検討) ・ 第III相試験(A148 1140:PAH 患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ○臨床薬理 ・ 吸収・分布 ・ 代謝 ・ 排泄 ・ 薬物間相互作用 ・ 反応関係 ○臨床的有効性・安全性 ※排泄、特定の患者群における薬物動態については MED 治療薬としての承認時に提出されたため、新たな試験は提出されていない。	○品質 ・ 原薬 ・ 製造 ・ 規格:外観、粒子径、確認試験(IR、HPLC)、定量法(HPLC、98~102%)、純度、残留溶媒、水分、強熱残分、重金属 ・ 安定性:長期条件(4 バッチ、25℃/60%RH/30℃/60%RH、5 年)、加速条件(40℃/75%RH、6 カ月)、光安定性試験 ・ 試験項目:定量法、不純物、外観、水分 ・ 製剤 ・ 医薬品開発 ・ 製造 ・ 規格:記述、シルデナフィルの確認試験(IR)、クエン酸の確認試験(HPLC)、定量法(ラベル表示の 95-105 %、HPLC)、質量均一性、水分、溶出、全分解生成物(HPLC)、チタンの確認試験、微生物の純度 ・ 安定性:CHMP/ICH 安定性ガイドラインに基づき、標準的な方法で実施(中間、加速条件にて 6 カ月) ・ 試験項目:外観、定量法、分解生成物、水分、硬度、溶出、微生物学的品質、全分解生成物 ○非臨床試験 ・ 薬物動態 ・ 吸収:ヒトにおける毒性試験と血漿濃度の比較 ・ 代謝 ・ 排出 ・ 毒性 ・ 反復投与毒性 (ラット、犬) ・ 毒物動態 ・ 局所耐性:ウサギの動脈内投与試験 ・抗原性 ・不純物の検討 ・ 生態毒性／環境リスク評価 ※過去の MED 治療薬としての承認で試験結果が提出されているため、薬理試験、分布、毒性、は実施していない。 ○臨床試験 ・ 健常人を対象とした試験:A148-203(健康成人を対象とした安全性、忍容性、薬物動態の検討)、A148-208(健康成人を対象とした、PK 及びバイオアベイラビリティの検討) 、A148-215(健康成人を対

		ルトバスタチン(外国人健康成人)、経口避妊薬:148-236(外国人健康成人女性)、148-242/A1481068/A1481163:ドキサゾシン(良性前立腺肥大治療を受けている患者)、148-222:アスピリン(外国人健康成人)、A1481053:Phenprocoumon(外国人健康成人)、A1481054:Acenocoumarol) ○臨床的有効性・安全性 ・ 海外第I相試験(148-207:健康成人男性を対象とした薬物動態、血小板凝集に対する影響、安全性及び忍容性の検討) ・ 海外臨床薬理試験(薬物間相互作用)(148-239:サキナビル(外国人健康成人)、148-240:リトナビル(外国人健康成人)、A1481149:ボセンタン(外国人健康成人)、148-238:マジスロマイシン(外国人健康成人)、258-002:アルトバスタチン(外国人健康成人)、経口避妊薬:148-236(外国人健康成人女性)、148-242/A1481068/A1481163:ドキサゾシン(良性前立腺肥大治療を受けている患者)、148-222:アスピリン(外国人健康成人)、A1481053:Phenprocoumon(外国人健康成人)、A1481054:Acenocoumarol) ・ 海外第II相試験 ・ 前期第II相試験((A1481024:肺高血圧症患者に対する有効性、安全性及び忍容性の検討) ・ 海外第III相試験 ・ プラセボ対照試験 (A1481140:18 歳以上の外国人 PAH 患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ エポプロステノールとの併用投与試験(A1481141:18 歳以上(米国では 16 歳以上)の外国人 PAH 患者を対象とした安全性及び有効性の検討) ・ 長期継続試験(A14811142:A1481140 を完了した PAH 患者を対象とする長期経口投与時の安全性及び忍容性の検討) ※申請時には国内臨床試験成績は提出されておらず海外で実施された第I相試験 2 試験、臨床薬理試験 12 試験、第II相試験 1 試験、第III相試験 3 試験のみ。申請後以下の日本人 PAH 患者 6 例の暫定的な成績を提出。 ・ (申請後)日本人 PAH 患者における代謝物の薬物動態(A1481252:日本人 PAH 患者を対象とした代謝物の薬物動態の検討) ・ (参考)国内自主臨床研究データのメタ・アナリシス(肺高血圧症に対して本薬の投与経験がある患者を対象とした投与実態の把握及び有効性、安全性に関する解析)		象とした排泄の検討)、 ・ 患者を対象とした検討(肺高血圧症患者を対象とした有効性及び忍容性の検討)、A148-301(虚血性心疾患患者を対象とした安全性、忍容性及び血行動態の検討)、A1481134(0－17 歳の先天性心疾患に対する心臓手術を受けた後の肺高血圧症を対象とした試験)、A1481157(新生児遷延性肺高血圧症を対象とした試験) ○臨床的有効性・安全性 ・ 第IIa 相試験:A1481024(肺高血圧症患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ 第III相試験:A1481141(PAH 患者を対象とした有効性及び安全性の検討)
	j) 先駆け定等優先審査の有無	無	Priority Review	無
	k) 薬価	○レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg:683.70 900mg/瓶 (有効成分:シルデナフィルクエン酸塩1264mg(シルデナフィルとして 900mg) ○レバチオ錠 20mg:1257.10 20mg/錠 (有効成分:シルデナフィルクエン酸塩28.09mg(シルデナフィルとして 20mg)) ○レバチオ OD フィルム 20mg:1257.10 20mg/フィルム (有効成分:シルデナフィルクエン酸塩28.09mg(シルデナフィルとして 20mg))	○10 mg/12.5 ml AWP Pkg Price:290.020 AWP Unit Price:23.2016 Strength:10 mg/12.5 ml、Pkg Size:12.5 ml ○20 mg AWP Pkg Price:5946.00 AWP Unit Price:66.0667 Strength:20 mg、Pkg Size:90s ea ○10 mg/1 ml AWP Pkg Price:11409.0 AWP Unit Price:101.866 Strength:10 mg/1 ml、Pkg Size:112 ml	○英国 ・ Sildenafil 10mg/ml oral suspension sugar free (112ml):18,675 ・ Sildenafil 20mg tablets (90): 44,633
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	2,299 名 (平成 24 年度医療受給者証保持者数)	15-50 人/百万人	肺動脈性肺高血圧症および慢性血栓塞栓性肺高血圧は 10,000 人に 1 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 PAH の分類・発症原因は以下の通り。 (1) 特発性 PAH:原因不明 (2) 遺伝性 PAH:BMPR2、ALK1、Endoglin、SMAD9、CAV1、KCNK3 遺伝子の関与までは示されているが、機序は不明 (3) 薬物誘発性 PAH:食欲抑制薬等、特殊な薬物の服用が関与 (4) 膠原病に伴う PAH (5) HIV 感染症に伴う PAH (6) 肝臓に関する門脈圧上昇に伴う PAH (7) 先天性心疾患に伴う PAH (8) 住血吸虫症に伴う PAH 様々な疾患が PAH の発症に関与している場合がある。(1)は、原因とみられる疾患がない場合に該当する。(4)～(8)のように、複数の疾患が混在することもあるが、発症原因は不明である。 ○発症時期 女性:加齢に従って発症が増加、70 歳代がピーク 男性:20 歳代で多く、40 歳代までは減じ、70 歳代まで多くなる(二層性) ○予後 進行が早い場合もゆるやかな場合もあり、どのような経過となるか予測できない。 病態は成人と小児で類似しているが、小児は成人より進行が速く予後不良となる。		
	n) 原因遺伝子の同定	遺伝性 PAH では、BMPR2 遺伝子、ALK1 遺伝子、Endoglin 遺伝子、SMAD9 遺伝子、CAV1 遺伝子、 KCNK3 遺伝子が発症に関与		

	の有無			
	o) バイオマーカーの有無	各種自己抗体及び C 反応性蛋白等の炎症マーカー、D ダイマーなどの凝固系マーカー		
	p) 診断法、予防法	○診断基準 ・ PAH の診断には、肺動脈性の肺高血圧の診断（右心カテーテル検査）、鑑別診断、及び他の肺高血圧を来す疾患の除外が必要 ・ 検査所見 　・ 右心カテーテル検査 　　・ 肺動脈圧の上昇 　　・ 肺動脈楔入圧（左心房圧）正常 　・ 肺血流シンチグラム：区域性血流欠損なし ・ 主要症状及び臨床所見 　・ 労作時の息切れ 　・ 易疲労感 　・ 失神 　・ 肺高血圧症の存在を示唆する聴診所見 ・ PAH の臨床分類：以下のいずれかについて鑑別 　・ 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症 　・ 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 　・ 先天性シャント性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症 　・ 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 　・ HIV 感染に伴う肺動脈性肺高血圧症 　・ 薬剤誘発性の肺動脈性肺高血圧症 　・ 呼吸器疾患に合併した肺動脈性肺高血圧症 ・ 鑑別すべき疾患 　・ 左心系疾患による肺高血圧症 　・ 呼吸器疾患及び／又は低酸素血症による肺高血圧症 　・ 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 　・ 肺静脈閉塞症／肺毛細血管症 　・ その他の肺高血圧症 ・ 認定基準：以下を全て満たす 　・ 検査所見の右心カテーテル検査所見及び肺血流シンチグラム所見を満たす 　・ 鑑別すべき疾患の全てを除外 　・ PAH の臨床分類のいずれかに該当	○診断 ・ PHA は以下の場合に診断 　・ 肺高血圧症の他の原因を除外できる 　　・ 他の疾患を除外するための検査：心エコー検査、血液検査、肺機能検査、胸部 X 線、肺血流スキャン、心電図（ECG）、6 分間歩行テスト 　・ 高血圧症の既知の原因がない	○診断 ・ 診断は以下を含む包括評価に基づく 　・ 6 分間歩行距離（6MWD） 　・ 心肺運動負荷試験（CPET） 　・ バイオマーカー（脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）と proBNP の N 末断片） 　・ 心エコー 　・ 右心カテーテル検査
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 手術療法 ・ 肺移植 ○治療薬（対症療法） ・ プロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体 ・ エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬（ERA） ・ 一酸化窒素（NO）経路に属するホスホジエステラーゼ 5 阻害薬（PDE5-I）	○治療法 ・ 対処療法 ・ 重篤な場合は肺移植 ○承認薬（分類） ・ プロスタグランジン ・ エンドセリン受容体アンタゴニスト ・ ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤	○治療薬（WHO FC II-III の患者） ・ ボセンタン ・ アンブリセンタン ・ シルデナフィル ・ 吸入イロプロスト ・ エポプロステノール静注（I-A 推奨） ・ タダラフィル ・ トレプロスチニル（I-B 推奨）
	診療ガイドライン等	特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症（IPAH/HPAH）診療ガイドライン（2019 年、日本肺高血圧・肺循環学会、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班）	ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension （2009 年、Circulation、April 28, 2009. Vol 119, Issue 16）	2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension（2015 年、European Respiratory Journal、2015; 46: 903–975）
	r) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	肺血管内のサイクリックグアノシン一リン酸（cGMP）を分解する PDE5 を阻害することにより，cGMP を上昇させ，細胞内カルシウム濃度が低下することで平滑筋細胞が弛緩し，結果として肺動脈圧および肺血管抵抗を低下させる。（出所(4)）		
		○（成人） ・ シルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する ○（1 歳以上の小児） ・ 体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。 ・ 体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。	○20mg を 1 日 3 回、4-6 時間間隔で服用	○成人患者 ・ 1 回 20mg、1 日 3 回 ○1 歳以上 17 歳未満の小児 ・ 体重 20kg 以下の患者には 10mg を 1 日 3 回、20kg を超える患者には 20mg を 1 日 3 回
	s) 患者/家族/支援団体	○PAH の会 肺高血圧症患者と家族の会 ○肺高血圧症研究会 ○おおさか PH の会 ○肺高血圧症患者会 よつ葉の会	○Pulmonary Hypertension Association	○PHA Europe
	t) レジストリ整備状況	JAPHR (Japan PH Registry) Platform	PAH Biobank	REHAP: Spanish Registry of Pulmonary Arterial Hypertension（スペイン）
臨床開発		日本	米国	欧州
	u) 臨床研究、治験の経緯	外国において、肺高血圧症患者を対象として、前期第 2 相試験が（A1481024 試験）がプラセボを対照としたシルデナフィル静脈内投与により探索的に実施された。結果として、シルデナフィルによる治療が PAH に対して有効であることが示唆された。 この結果を踏まえ、PAH 患者（原発性肺高血圧症、結合組織疾患に伴う PAH、および先天性新病変に外科的修復術後の PAH）を対象とした、シルデナフィル 12 週間経口投与における有効性および安全性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験（A1481140 試験）を主要な	シルデナフィルクエン酸塩は、1998 年にバイアグラとして男性型勃起不全症の治療薬として承認されている。	米国に追記する情報なし

		試験として実施することとした。 これらの結果をもって米国および欧州においては、承認申請が行われ承認された。 国内においては、専門領域が多岐にわたる医療関係者から本疾患に対するシルデナフィルの医療上の必要性が認められている。このような状況を踏まえ、外国のコントロールされた試験において示された本剤の PAH に対する有用性を示すデータを日本に外挿し、本邦においてシルデナフィルを PAH 治療薬として承認申請することを検討した。その結果、海外臨床試験結果を日本人に外挿することは可能と考え、海外臨床試験を基本とした臨床データパッケージで 2007 年 2 月に承認申請を行った。 一方で本剤の日本人に対する有効性、安全性および薬物動態を臨床試験において確認し、PAH 治療薬としての特徴を明確にするために、臨床試験（A1481252 試験）が計画された。 本申請の後、本薬の小児の用法・用量追加のため、追加申請が行われた。		
	v) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I相試験 ・ 148-207 ・ 安全性、忍容性、薬物動態 ・ 148-211 ・ 安全性、忍容性、薬物動態 ・ 148-240 ・ 薬物相互間作用 ・ A1481149 ・ 薬物相互間作用 ・ 148-238 ・ 薬物相互間作用 ・ 258-002 ・ 薬物相互間作用 ・ 148-236 ・ 薬物相互間作用 ・ 148-242 ・ 血行動態 ・ 148-222 ・ 薬物相互間作用 ・ A1481053 ・ 薬物相互間作用 ・ A1481054 ・ 薬物相互間作用 ○第II相試験 ・ A1481024 ・ シルデナフィル静脈内投与の肺血管抵抗に対する効果 ・ A1481068 ・ 薬物相互間作用 ・ A1481163 ・ 薬物相互間作用 ○第III相試験 ・ A1481140 ・ 6 分間歩行距離で測定した運動能力のベースラインからの変化（6 分間歩行試験） ・ A1481142（A1481140 の長期継続試験） ・ 安全性 ・ 標準的な安全性データ ・ 有効性 ・ 6 分間歩行テスト ・ BORG 呼吸困難スコア ・ WHO 機能分類 ・ QOL（生活の質） SF-36、EQ-5D ・ A1481141 ・ 6 分間歩行距離のベースラインからの変化 ・ A1481252 ・ 薬物動態 ・ 148-239 ・ 薬物相互間作用 （参考資料） ○第II相試験 ・ A1481165 ・ 有効性 ・ A1481157 ・ 薬物動態、安全性、忍容性 ○第II/III相試験 ・ A1481134 ・ 有効性、安全性、忍容性、用量探索、PK、母集団 PK、医療資源の利活用の検討 ・ A1481249 ・ 安全性、有効性	○第I相試験 ・ 148-236 ・ 同左 ・ 258-002 ・ 同左 ・ A1481053 ・ 同左 ・ A1481054 ・ 同左 ・ A1481149 ・ 同左 ○第IIa 試験 ・ A1481024 ・ 同左 ○第III相試験 ・ A1481140 ・ 同左	○第I相試験 ・A148-203 ・ 安全性、忍容性、薬物動態および CGMP に対する薬力学的効果 ・A148-215 ・ 薬物関連および放射性物質の累積量 ・A148-301 ・ 安全性、忍容性、血行動態 ・A1481134 ・ 同左 ・A1481157 ・ 同左 ○第IIa 相試験 ・A1481024 ・ 同左 ○第III相試験 ・A1481141 ・ 同左
	w) 自然歴の使用有無	無	無	無
	x) 審査報告書記載の治験	○第II相試験 ・ A1481024 ・ 海外（実施国不明）、パイロット試験、n=85（18 歳以上の肺高血圧症患者） ○第III相試験 ・ A1481140 ・ 海外（米、欧、等 23 ヵ国）、RCT、プラセボ対照、n=277（PAH 患者（原発性肺高血圧症、結合組織疾患に伴う PAH、および先	○第I相試験 ・ A148-236 ・ プラセボ対照、（健康な 18-45 歳の女性） ・ 258-002：薬物間相互作用 ・ RCT、（健康成人男性） ・ A1481053：薬物間相互作用 ・（健康成人男性） ・ A1481054：薬物間相互作用 ・（健康成人男性）	○第I相試験 ・ A148-203 ・ RCT、プラセボ対照、n=8（健康成人男性） ・ A148-208 ・ RCT、n=12（健康成人男性） ・ A148-215 ・ RCT、n=6（健康成人男性） ・ A148-301 ・ RCT、n=8（虚血性心疾患患者）

		天性新病変に外科的修復術後の PAH)) ・ A1481142(A1481140 の長期継続試験) ・ 海外(米、欧、等 23 ヵ国)、n=259 (A1481140 試験を完了した患者) ・ A1481141 ・ 海外(米、欧、等 11 ヵ国)、RCT、プラセボ対照、n=230(PAH 患者) ○(参考資料) ・ A1481165 ・ 海外、n=199、その他不明 ・ A1481134 ・ 海外、n=18、その他不明 ・ A1481157 ・ 海外、n=36、その他不明 ・ 自主研究データのメタ・アナリシス ・ 海外、n=112、その他不明	・ A148-1149:薬物間相互作用 ・ RCT、プラセボ対照 ○第IIa 試験 ・ A148024 ・ 同左 ○第III相試験 ・ A1481140 ・ 同左	・ A1481134 ・ RCT、プラセボ対照、n=31(0－17 歳の先天性心疾患に対する心臓手術を受けた後の肺高血圧症患者) ・ A1481157 ・ RCT、プラセボ対照、n=36(新生児遷延性肺高血圧症を対象とした試験) ○第IIa 相試験 ・ A1481024 ・ RCT、プラセボ対照、n=85(肺高血圧症患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ○第III相試験 ・ A1481141 ・ RCT、プラセボ対照、n=240(PAH 患者を対象とした有効性及び安全性の検討)
	y) 製品評価に係るガイドライン	－	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	－

注)各国初回の承認時の申請内容について記載している。
出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、レバチオ審査報告書(2008 年 1 月 25 日)(2022 年 2 月 4 日閲覧)
2) PMDA、レバチオ審査報告書(2017 年 9 月 27 日)(2022 年 2 月 4 日閲覧)
3) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 2 月 4 日閲覧)
4) PMDA、レバチオ申請資料概要(2008 年分)(2022 年 2 月 4 日閲覧)
5) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 2 月 4 日閲覧)
6) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 2 月 4 日閲覧)
7) 難病情報センター、肺動脈性肺高血圧症(指定難病 86)https://www.nanbyou.or.jp/entry/171(2022 年 2 月 4 日閲覧)
8) 肺高血圧症治療ガイドライン(2017 年改訂版)https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf(2022 年 2 月 4 日閲覧)
9) KAKEN、肺高血圧症に対する新規バイオマーカーの確立 (KAKENHI-PROJECT-15K09127) https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-15K09127/(2022 年 2 月 4 日閲覧)
10) 日本肺高血圧・肺循環学会、特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(IPAH/HPAH)診療ガイドライン(2019 年、日本肺高血圧・肺循環学会、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業、「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班) http://jpcphs.org/pdf/guideline/tokuhatu_guideline.pdf
11) PAH(肺動脈性肺高血圧症)患者さんのための情報サイト、患者の会 https://www.produceahope.jp/meet/patient.html(2022 年 2 月 4 日閲覧)
12) JAPHR http://www.japanph.com/japhr/about.php(2022 年 2 月 7 日閲覧)
13) ClinicalTrials.gov、NCT00644605 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00644605(2022 年 2 月 7 日閲覧)
14) ClinicalTrials.gov、NCT00159887 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159887(2022 年 2 月 7 日閲覧)
15) ClinicalTrials.gov、NCT00159861 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159861(2022 年 2 月 7 日閲覧)

米国

16) FDA、Revatio Approval Pacage for(2022 年 3 月 14 日閲覧)
17) FDA、FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-use-revatio-sildenafil-children-pulmonary#:~:text=%5B8-30-2012%5D%20The%20U.S.%20Food%20and%20Drug%20Administration%20%28FDA%29,in%20the%20blood%20vessels%20leading%20to%20the%20lungs%29.
18) FDA、Revatio CHEMISTRY REVIEW(2022 年 3 月 14 日閲覧)
19) FDA、Revatio PHARMACOLOGY REVIEW(2022 年 3 月 14 日閲覧)
20) FDA、Revatio CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S)(2022 年 3 月 15 日閲覧)
21) FDA、Revatio OTHER REVIEW(S)
22) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 15 日閲覧)
23) Deborah Jo Levine, Pulmonary Arterial Hypertension: Updates in Epidemiology and Evaluation of Patients(2022 年 3 月 14 日閲覧)
24) NORD、Pulmonary Arterial Hypertension https://rarediseases.org/rare-diseases/pulmonary-arterial-hypertension/(2022 年 3 月 14 日閲覧)
25) Vallerie V McLaughlin et. al., ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association
26) FDA、Revatio Label(2022 年 3 月 14 日閲覧)
27) Pulmonary Hypertension Association https://www.phassociation.org/(2022 年 3 月 14 日閲覧)
28) PAH Biobank https://www.pahbiobank.org/(2022 年 3 月 15 日閲覧)
29) FDA、Revatio MEDICAL REVIEW

欧州

30) EMA, Revatio BACKGROUND INFORMATION ON THE PROCEDURE
31) EMA, Revatio EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revatio
32) EMA, Revatio ASSESSMENT REPORT FOR REVATIO Procedure No. EMEA/H/C/638/II/0021
33) EMA, Revatio Summary of risk management plan for Revatio
34) NHS Electronic Drug Tariff (nhsbsa.nhs.uk)、Revatio https://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00815333-DD/DD00815222/Part%20VIIIA%20products%20S
35) EMA, Revatio ASSESSMENT REPORT FOR REVATIO Procedure No. EMEA/H/C/638/X/0019(2022 年 2 月 25 日閲覧)
36) Nazzareno Galiè et. al., 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)
37) Marius M. Hoeper et al., Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model(2022 年 2 月 25 日閲覧)
38) PHA Europe https://www.phaeurope.org/
39) Registro Espanol de Hipertension Arterial Pulmonar (REHAP) https://www.rehap.org/

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y
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																○									

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y
37																	○								
38																			○						
39																				○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-48 (26 薬)第 345 号

指定番号	(26 薬)第 345 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	無	無
c) 指定された医薬品名	テクフィデラ	－	－
d) 指定された適応症	多発性硬化症(MS)の再発予防及び身体的障害の進行抑制	－	－
e) 製造販売承認	2016 年	2013 年	2014 年
f) 製造販売承認された成分名	フマル酸ジメチル	dimethyl fumarate	dimethyl fumarate
g) 製造販売承認された適応症	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	再発型多発性硬化症	成人の再発寛解型多発性硬化症
h) 承認条件	○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	○PREA に基づき延期された小児臨床試験として、10 歳から 17 歳の小児患者を対象に、再発型多発性硬化症の治療におけるフマル酸ジメチルの薬物動態、および適切な対照薬と比較した安全性と有効性を評価する無作為並行群間比較優越性試験を実施する。 ○フマル酸ジメチルおよびその代謝物であるフマル酸モノメチルを用いた包括的な in vitro 受容体結合試験を実施すること。 ○既知の乱用薬物と生理食塩水を識別できるように訓練した動物を用いた、フマル酸ジメチルの乱用可能性を評価する非臨床自己投与試験を実施すること。 ○幼若ラットの毒性試験。投与期間を小児集団の治療と同じにすること。通常の毒性学的パラメーターに加えて、成長、生殖発生、神経学的および神経行動学的の発達への影響を評価すること。 ○本薬の市販化に伴い発生した日和見感染を含む重篤な感染症、平滑筋腫、腎細胞がんを含む悪性腫瘍、重篤な腎・肝事象およびその他の重篤な事象と性質と発生率を明らかにすることを目的として、再発性多発性硬化症の成人患者を対象とした大規模な長期前向き観察研究を行うこと。本薬の治療を受けた患者最低 5000 人を登録し、最低 5 年間追跡調査すること。	無
i) 承毒物動態データ認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理:含量、性状(外観)、確認試験(IR、HPLC)、純度試験(硫酸塩、重金属、類縁物質(HPLC)、残留溶媒(GC))、強熱残分、粒度分布、定量法(HPLC) ・ 原薬の安定性:長期保存試験((製造所 A)実生産 4 ロット、25℃、60%RH、60 ヵ月、(製造所 B)実生産 3 ロット、25℃、60%RH、36 ヵ月)、加速試験((製造所 A)実生産 4 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月、(製造所 B)実生産 3 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月)、光安定性試験 ・ 製剤 ・ 製剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理:含量、性状(外観)、確認試験(HPLC、紫外吸収スペクトル)、純度試験(類縁物質(HPLC)、残留溶媒(GC))、水分、製剤均一性、溶出性、定量法(HPLC)) ・ 製造の安定性 ・ 長期保存試験:120 mg カプセル((製造所 C)実生産 3 ロット、30℃、65%RH、48 ヵ月)、(製造所 D)実生産 3 ロット、30℃、75%RH、12 ヵ月)、240 mg カプセル((製造所 C)実生産 3 ロット、30℃、65%RH、48 ヵ月、(製造所 D)実生産 3 ロット、30℃、75%RH、36 ヵ月) ・ 加速試験:120 mg カプセル((製造所 C)実生産 3 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月、(製造所 D)実生産 3 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月)、240 mg カプセル((製造所 C)実生産 3 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月、(製造所 D)実生産 3 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月) ・ 光安定性試験 ○非臨床薬理試験	○品質 ・ 原薬 ・ 規格:外観、確認試験(HPLC、IR)、定量法(HPLC 等)、等 ・ 安定性:長期条件(25℃/60%RH、60 カ月)、中間条件(30℃/65%RH、60 カ月)、加速条件(40℃/75%RH、6 カ月) ・ 製剤 ・ 規格:外観、等 ・ 安定性 ・ 120mg:長期条件(25℃/60%RH、最長 48 カ月)、中間条件(30℃/65%RH、48 カ月/18 カ月)、加速条件(40℃/75%RH、6 カ月) ・ 240mg:中間条件(30℃/65%RH、3 カ月)、加速条件(40℃/75%RH、3 カ月) ○非臨床試験 ・ 薬理試験 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 副次的薬理試験 ・ 安全性薬理試験 ・ 薬物動態/ADME/毒物動態試験 ・ 単回毒性試験 ・ 反復毒性試験 ・ 遺伝毒性試験 ・ バクテリアを用いた in vitro 復帰突然変異試験(AMES 試験) ・ 哺乳動物類細胞を用いた in vitro 試験 ・ げっ歯類を用いた in vitro 染色体異常誘発能試験(小核アッセイ) ・ その他遺伝毒性試験 ・ がん原性試験 ・ 生殖発生毒性試験 ・ 妊孕性及び初期胚発生 ・ 胎児発生 ・ 生前・生後発達 ・ 特殊毒性試験 ○臨床薬理試験 ・ 単回投与 PK 試験(IKP/ID33:健康成人、109HV101:健康成人) ・ 複数回投与 PK 試験(FG-PK-03/04:健康成人、109HV106:健康成人、109MS101:MS 患者)	○品質 ・ 原薬 ・ 製造 ・ 規格:外観、確認試験(FT-IR、HPLC)、定量法(HPLC)、硫酸塩(Ph.Eur.)、残留溶媒(GC)、重金属(Ph.Eur.)、強熱残分 ・ 安定性:長期条件(25℃/60%RH、60 カ月)、中間条件(30℃/65%RH、60 カ月)、加速条件(40℃/75%RH、6 カ月) ・ 試験項目:記述、定量法、不純物 ・ 製剤 ・ 医薬品開発 ・ 外来性感染性因子:牛骨から得られたゼラチンを使用 ・ 製造 ・ 規格:カプセルの説明、内容物の説明、確認試験(HPLC、UV)、定量法と不純物(HPLC)、残留溶媒イソプロピルアルコール(GC)、投与単位の均一性(Ph.Eur.)、溶解(Ph.Eur.– acid and buffer stage)、水分(KF)、微生物の純度(初期 10 バッチの結果によっては省略可能) ・ 安定性: ・ 120mg:長期条件(25℃/60%RH、最長 60 カ月)、中間条件(30℃/65%RH、60 カ月)、加速条件(40℃/75%RH、6 カ月) ・ 240mg:中間条件(30℃/65%RH、12 カ月)、加速条件(40℃/75%RH、6 カ月) ○非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験 ・ 安全性薬理試験 ・ 循環器 ・ 呼吸器 ・ 中枢神経 ・ 薬物動態 ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験 ・ 反復投与毒性試験(経口投与毒性試験、検査所見、腎臓/胃/肝機能/精巣の所見) ・ 遺伝毒性

		・ 効力を裏付ける試験 ・ Nrf2 及び Keap1 に対する作用(本薬による Nrf2 活性化、本薬及び MMF の LPS 刺激に対する抗炎症作用、酸化ストレスに対する中枢神経系細胞保護作用、本薬による遺伝子発現の活性化) ・ 神経保護作用(興奮毒性神経変性モデルラットに対して、マロン酸を線条体片側に投与) ・ EAE モデルにおける作用(EAE モデルラットへの反復経口投与) ・ ラットコラーゲン誘導性関節炎における作用(急性炎症関節炎モデルラットへの反復経口投与) ・ 副次的薬理試験 ・ 本薬及び MMF の受容体選択性安全性薬理試験(NMRI マウス、 hERG 安定導入 HEK293 細胞、摘出イヌプルキン工線維、イヌ) ・ 非臨床薬物動態試験 ・ 吸収(単回投与試験(雌雄ラット、雌雄イヌ)、反復投与試験(雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄イヌ、雌雄イヌ)) ・ 分布(組織内分布(雌雄有色ラット)、血漿タンパク結合(ラット、イヌ及びサル血漿)、胎盤通過性(ラット)、) ・ 代謝(in vitro 試験(マウス、ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソーム)、in vivo 試験(雌雄ラット)) ・ 排泄(尿中及び糞中排泄(雌雄ラット)、乳汁排泄) ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験(マウス/ラットによる経口、腹腔内、非げっ歯類による急性毒性評価) ・ 反復投与毒性試験(ラット、イヌ、サル) ・ 遺伝毒性試験(in vitro 試験(細菌を用いた復帰突然変異試験、V79 細胞を用いた変異原性試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験)、in vivo 試験(ラット骨髄細胞を用いた小核試験)、MMF を用いた in vitro 試験(細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験)) ・ がん原性試験(マウス、ラット) ・ 生殖発生毒性試験(受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)、胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験) ・ 新生児を用いた試験(幼若ラット) ・ 局所刺激性試験 (反復投与毒性試験において評価) ・ その他の毒性試験(ラットを用いた腎毒性バイオマーカー探索試験、依存性試験(ラット)、光安全性) ○生物薬剤学試験 ・ バイオアベイラビリティ(109HV105:外国人健康成人) ・ 生物学的同等性(109HV107:外国人健康成人) ・ 食事の影響(C-1903、FAG-201-FG-PK-02/02) ○臨床薬理学 ・ 薬理試験 ・ ヒト生体試料を用いた試験 ・ 健康成人における検討(109HV108:日本人/中国人/白人) ・ マスバランス試験(109HV102) ・ (参考)薬物間相互作用(109HV103:IFNβ-1a、109HV104:GA、109HV106:アセチルサリチル酸、109HV113:経口避妊薬) ・ 薬力学試験(109HV101:QT/QTc 間隔に対する影響、(参考)潮紅に関する検討:FAG-201-BG-PK-01/02(外国人健康成人)、109MS301:Nrf2 経路の活性化に関する検討(外国人 MS 患者)) ・ 患者における検討(109MS101:外国人 MS 患者) ○臨床的有効性・安全性 ・ 第I相試験 (109HV108:海外在住日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とした安全性及び薬物動態の検討) ・ 探索的試験 ・ 国際共同第III相試験(109MS305:(Part1)RRMS 患者を対象とした患者、(Part2)パート 1 の来院を完了した被験者を対象とした有効性及び安全性の検	・ マスバランス試験(109HV102) ・ ヒト生体試料を用いた試験 ・ 食事の影響(FG-PK-02/02) ・ アルコールの影響(109MS101:MS 患者) ・ 薬物間相互作用(109HV103:IFN β-1a、109HV104:GA、109HV106:アセチルサリチル酸) ・ バイオアベイラビリティ・生物学的同等性試験(109HV105、109HV107) ○臨床的有効性・安全性 ・ 第II相試験(C-1900:RRMS 患者を対象として有効性及び安全性の検討) ・ 第III相試験(109MS301/109MS302:RRMS 患者を対象とした有効性及び安全性の検討)	・ 発がん性 ・ 生殖毒性 ・ 毒物動態データ ・ その他の毒性試験 ・ 生態毒性/環境リスク評価 ○臨床試験 ・ 薬物動態 ・ 吸収 ・ 分布 ・ 排出 ・ 投与量比例と時間依存性 ・ 薬物動態相互作用試験 ・ ヒト生体材料を用いた薬物動態 ・ 薬理 ・ 作用機序 ・ 薬効を裏付ける試験及び副次的薬理学 ○臨床的有効性・安全性 ・ 第II相試験(C-1900:再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ 第III相試験(109MS301:再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした有効性及び安全性の検討、109MS302:再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした有効性及び安全性の検討、109MS303:再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした長期有効性及び安全性の検討)

		討） ・（参考）海外第II相試験（C-1900：RRMS患者を対象とした有効性及び安全性の検討） ・ 検証的試験 ・ 海外第III相試験①（109MS301：RRMS患者を対象とした有効性及び安全性の検討） ・ 海外第III相試験②（109MS302：RRMS患者を対象とした有効性及び安全性の検討） ・（参考）長期投与試験（109MS303）		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	無	無
	k) 薬価	○120mg ： 2066.20 120mg／カプセル （有効成分：フマル酸ジメチル 120.0mg） ○240mg ： 4137.10 240mg／カプセル （有効成分：フマル酸ジメチル 240.0mg）	○120 mg ・ AWP Pkg Price：2317.32 ・ AWP Unit Price：165.523 Strength：120 mg、Pkg Size：14s ea ○240mg ・ AWP Pkg Price：9931.07 ・ AWP Unit Price：165.517 Strength：240 mg、Pkg Size：60s ea	
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	MS 患者：約 17,600 人	MS 患者：30 万－50 万人	MS 患者：120 万人以上
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 MS の原因は未解明である。MS は多面的な要因により発症し、複数経路によって進行する。自己免疫を介した炎症により脱髄が生じるとされている。 ○発症時期 平均発症年齢：30 歳前後（15 歳以上の小児に発症することもあるが、5 歳以前は稀） 男女比：およそ 1：2-3 ○予後 免疫調節薬を使用しない場合、初回診断から 15 年以内に自立歩行できなくなる患者が約半数となる。 再発寛解を繰り返す。 十分な医療により、平均余命が短くなることは少ないが、視神経や脊髄、小脳に強い障害が残り、ADL が著しく低下する場合もある。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	MS は遺伝性疾患ではないが、HLA 遺伝子が罹患しやすさに重要と考えられている。		
	o) バイオマーカーの有無	画像、体液（血液，髄液）、遺伝子、神経生理学的検査		
	p) 診断法、予防法	○再発寛解型 MS の診断基準 ・ 下記の①または②を満たす ①中枢神経内の炎症性脱髄に起因する臨床的発作が 2 回以上、かつ客観的臨床的証拠がある 2 個以上の病変あり ・ 客観的臨床的証拠：医師による確認、過去に視力障害のあった患者における視覚誘発電位（VEP）による確認、過去に神経症状を訴えた患者における MRI による脱髄所見の確認 ②中枢神経内の炎症性脱髄に起因し、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が 1 回以上、中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候/MRI 所見により確認 ・ MRI による空間的多発の確認：4 つの MS に典型的な中枢神経領域のうち少なくとも 2 つに T2 病変が 1 つ以上ある ・ MRI による時間的多発の確認：無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する、あるいは基準となる時点の MRI に比してその後に出現した症候性/無症候性 T2 病変及び/あるいはガドリニウム造影病変あり ・ 発作（再発、増悪）：24 時間以上持続、発熱や感染症がない時期にもみられる ・ 突発性症候：24 時間以上にわたって繰り返す ・ 独立した再発としての認定：1 か月以上の間隔がある必要あり ・ 診断には他の疾患の除外が重要 ・ 特に、小児の急性散在性脳脊髄炎疑いの場合、②は不適用	○再発・寛解型 MS の診断基準 ・ 中枢神経系に少なくとも 2 つの別々の時期に発生した空間的・時間的播種あり ・ 脊髄液中のオリゴクローナルバンドを「時間的播種」の代用とすることで、診断を迅速化 ・ MRI 画像診断、病歴、神経学的検査所見の組み合わせ	○診断 ・ McDonald criteria #1-4 (as defined by Polman, 2005)より診断 ・ 下記を満たす ・ 再発寛解型（RR）MS ・ 明確に定義された疾患再発（臨床発作）あり ・ 回復後の後遺症や残存欠損を伴い、再発と再発の間は疾患の進行がない ・ 二次進行性（SP）MS ・ 再発を伴う/伴わない継続的な神経学的低下あり ・ 初発進行性（PP）MS ・ 発症からゆっくりと悪化 ・ 再発を伴わない ・ 再発型 MS（RMS）は RRMS 型または SPMS 型で再発を繰り返す場合をいう
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 急性期：ステロイド大量点滴静注療法（パルス療法） ・ 急性期：血液浄化療法 ・ 再発防止及び進行防止の治療	○承認薬（臨床分離症候群、RRMS、活動性二次進行性疾患を含む再発型 MS） ・ 12 以上の薬剤が承認	○承認薬 ・ MS の疾患修飾療法の多くは皮下、筋肉内、静脈内に投与 ・ 安全性の観点から、近年承認された製品の多くはセカンドライン
	r) 診療ガイドライン等	○多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017（2017 年、日本神経学会）	○Practice Guideline Update Summary: Vaccine-preventable Infections and Immunization in Multiple Sclerosis （2019 年、 American Academy of Neurology） ○Practice Guideline Recommendations Summary: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis （2018 年、Updated2021 年、American Academy of Neurology）	○ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis （2018 年、European Journal of Neurology、X. Montalban ら） ○Multiple sclerosis in adults: management （Published 2014 年 Last updated 2019 年、NICE） ○Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis （2012 年、International Pediatric

				Multiple Sclerosis Study Group)
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	Nrf2 抗酸化防御機構が少なくとも部分的に活性化することで酸化的損傷を介する疾患進行を抑制する。 通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 1 回 120 mg 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 240 mg 1 日 2 回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。	開始用量:1 回 120mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 7 日後の維持量:1 回 240mg、1 日 2 回経口投与。	最初の 7 日間は 1 回 120mg、1 日 2 回から開始し、その後 1 日 2 回 240mg まで増量する。
	t) 患者/家族/支援団体	○全国多発性硬化症友の会 ○MS/NMO の交流会 ○ほっと MS ○患者の集い ○徳島多発性硬化症友の会 ○MS つくしんぼ ○MS 友の会	○National Multiple Sclerosis Society	○European Multiple Sclerosis Platform (EMSP)
	u) レジストリ整備状況	多発性硬化症/視神経脊髄炎患者レジストリ	Multiple Sclerosis Registry	EDMUS: European Database for Multiple Sclerosis and other related diseases
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	フマル酸及びフマル酸誘導体は、30 年以上にわたり外用薬あるいは、経口薬として乾癬の長期治療に用いられてきた。初期のフマル酸誘導体経口薬は未承認の製剤によるものであり、その用量や処方は薬局によって異なるものであった。 本薬は Tecfidera として再発性多発性硬化症(RMS)治療の適応で 2013 年に初めて米国で承認されて以降、欧州連合(EU)(2014 年)を含め 54 ヵ国(2016 年 8 月 10 日時点)で承認されている。 アジア地域(本邦を含む)及び他の国々の被験者を対象とした二重盲検プラセボ対照投与期の 109MS305 試験(109MS305 試験[パート 1])及び長期安全性非盲検投与期の 109MS305 試験(109MS305 試験[パート 2])の有効性及び安全性の結果から、本邦における多発性硬化症(MS)患者の再発予防及び身体的障害の進行抑制のため、BG00012 を使用することが裏付けられた		日本に追記する事項なし
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	○第I相試験 ・ 109HV102 ・ 14C 標識 DMF のマスバランス及び排泄、安全性 ・ 109HV105 ・ PK、安全性、忍容性 ・ 109HV107 ・ 240 mg カプセル剤(被験製剤)および 120 mg カプセル剤(対照製剤)それぞれの 生物学的同等性 ・ C-1903 ・ 吸収に対する食事の影響、Cmax、安全性、忍容性 ・ FAG-201-FG-PK-02/02 ・ 主要代謝物の PK、安全性、忍容性 ・(参考)109HV103 ・ 240 mg TID 経口投与と IFNβ-1a 30 μg IM 注射を併用したときの相互作用の有無 ・(参考)109HV104 ・ 240 mg TID 経口投与と GA 20 mg SC 注射 を併用したときの相互作用の有無 ・(参考)109HV106 ・ 安全性、忍容性、及び PK ・(参考)109HV113 ・ 240 mg BID 及び OC QD を併用経口投与したときの相互作用の有無 ・ 109HV101 ・ QTc 間隔延長作用の有無、安全性、忍容性、単回投与時の PK パラメーター ・(参考)FAG-201- BG-PK-01/02 ・ 潮紅発現の原因となるメディエーターの存在確認 ・ 109MS301 ・ 有効性及び安全性を評 ・ 109MS101 ・ MMF の PK プロファイル ・ 109HV108 ・ 2 用量の BG00012 を投与したときの 24 時間における PK プロファイル ○第III相試験 ・ 109MS301 ・ 再発した被験者の割合 ・ 109MS302 ・ 年率換算再発率 ・ 109MS305 ・ Part1:12、16、20、24 週目の 4 回のスキャンにおける新しいガドリニウム増強病変の総数 ・ Part2:治療上問題となる有害事象及び	○第I相試験 ・ IKP/ID33 ・ PK 特性(特に用量比例性) ・ 109HV101 ・ 同左 ・ FAG-201-FG-PK-03/04 ・ PK 特性 ・ 109HV106 ・ 同左 ・ 109MS101 ・ 同左 ・ 109HV102 ・ 同左 ・ FAG-201-FG-PK-02/02 ・ 同左 ・ 109MS101 ・ 同左 ・ 109HV103 ・ 同左 ・ 109HV104 ・ 同左 ・ 109HV106 ・ 同左 ・ 109HV105 ・ 同左 ・ 109HV107 ・ 同左 ○第II相試験 ・ C-1900 ・ 同左 ○第III相試験 ・ 109MS301 ・ 同左 ・ 109MS302 ・ 同左	○第II相試験 ・ C-1900: ・ 同左 ○第III相試験 ・ 109MS301 ・ 同左 ・ 109MS302 ・ 同左 ・ 109MS303 ・ 同左

		重篤な有害事象の発生率 （参考情報） 〇第II相試験 ・ C-1900 ・ 12、16、20、24 週目の MRI 病変の総数 〇第III相試験 ・ 109MS303 ・ 治療上の有害事象を発現した参加者数		
	x) 自然歴の使用有無	無	無	無
	y) 審査報告書記載の治験	〇第I相試験 ・ 109HV102（マスバランス試験） ・ 海外、n=8（健康成人） ・109HV105（バイオアベイラビリティ） ・海外、非盲検、n=14（健康成人男性） ・109HV107（生物学的同等性） ・海外、RCT、n=77（健康成人） ・C-1903（食事の影響） ・海外 RCT、n=33（健康成人） ・FAG-201-FG-PK-02/02（食事の影響） ・海外、RCT、n=12（健康成人） ・（参考）109HV103（薬物間相互作用） ・RCT、n=24（健康成人） ・（参考）109HV104（薬物間相互作用） ・RCT、n=25（健康成人） ・（参考）109HV106（薬物間相互作用） ・RCT、プラセボ対照、n=56（健康成人） ・（参考）109HV113（薬物間相互作用） ・RCT、Norelgestromin：n=32、エチニルエストラジオール：n=32（健康成人） ・109HV101（QT/QTc） ・RCT、n=54（健康成人） ・（参考）FAG-201- BG-PK-01/02（潮紅） ・海外、RCT、プラセボ対照、n=56（健康成人） ・ 109MS101 ・海外、RCT、n=48（MS 患者） ・109HV108 ・海外、n=72（日本人（24 例）/中国人（23 例）/白人（24 例）の健康成人） 〇第III相試験 ・ 109MS301 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=826（再発・寛解型 MS 患者） ・ 109MS302 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=703（MS 患者） ・ 109MS305 ・ 国際 ・ Part1：RCT、プラセボ対照、n=111（うち日本人 56 名、MS 患者） ・ Part2：（Part1 の継続試験）、n=108（うち日本人 53 名、MS 患者）。 （参考情報） 第II相試験 ・ C-1900 ・ 海外、RCT、プラセボ対照、n=（MS 患者）。 第III相試験 ・ 109MS303（301 と 302 の延長試験） ・ 海外、RCT、n=734（MS 患者）	〇第I相試験 ・ IKP/ID33 ・ n=12（健康成人男性） ・ 109HV101 ・ RCT、プラセボ/実薬対照、n=54（健康成人） ・ FG-PK-03/04 ・ n=18（健康成人） ・ 109HV106 ・ 同左 ・ 109MS101 ・ 同左 ・ 109HV102（マスバランス試験） ・ 同左 ・ FG-PK-02/02（食事の影響） ・ 同左 ・ 109MS101 ・ n=48（MS 患者） ・ 109HV103（薬物間相互作用） ・ 同左 ・ 109HV104（薬物間相互作用） ・ 同左 ・ 109HV106（薬物間相互作用） ・ 同左 ・ 109HV105（バイオアベイラビリティ） ・ 同左 ・ 109HV107（生物学的同等性） ・ 同左 〇第II相試験 ・ C-1900 ・ 同左 〇第III相試験 ・ 109MS301 ・ 同左 ・ 109MS302 ・ 同左	〇第II相試験 ・ C-1900： ・ 同左 〇第III相試験 ・ 109MS301 ・ 同左 ・ 109MS302 ・ 同左 ・ 109MS303 ・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライン	－	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	－

注）各国初回承認時の申請資料を対象としている。
出所）以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1） PMDA、テクフィデラ審査報告書（2022 年 2 月 8 日閲覧）
2） NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表（令和 3 年 10 月 1 日現在）（2022 年 2 月 8 日閲覧）
3） PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧（令和 3 年 12 月 24 日現在）（https://www.pmda.go.jp/files/000235895.pdf）（2022 年 2 月 8 日閲覧）
4） 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/（2022 年 2 月 8 日閲覧）
5） 難病情報センター、多発性硬化症／視神経脊髄炎（指定難病 13） https://www.nanbyou.or.jp/entry/3806（2022 年 2 月 8 日閲覧）
6） 特集 多発性硬化症診療最前線 MS バイオマーカーとしての血液・髄液検査 https://med.m-review.co.jp/article_detail?article_id=J0001_3603_0019-0022（2022 年 2 月 8 日閲覧）
7） 日本神経学会、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html
8） MS キャビン、患者会 https://www.mscabin.org/association（2022 年 2 月 8 日閲覧）
9） CIN、レジストリ検索システム、多発性硬化症/視神経脊髄炎患者レジストリ（確認日：2022/2/8）https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G002-2.php（2022 年 2 月 8 日閲覧）
10） PMDA、テクフィデラ申請資料概要（2022 年 2 月 8 日閲覧）
11） ClinicalTrials.gov、NCT00420212 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420212（2022 年 2 月 8 日閲覧）
12） ClinicalTrials.gov、NCT00451451 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451451（2022 年 2 月 8 日閲覧）
13） ClinicalTrials.gov、NCT01838668 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01838668（2022 年 2 月 8 日閲覧）
14） ClinicalTrials.gov、NCT00168701 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168701（2022 年 2 月 8 日閲覧）
15） ClinicalTrials.gov、NCT00835770 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00835770（2022 年 2 月 8 日閲覧）

米国

16) FDA、Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs TECFIDERA
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204063
17) FDA、TECFIDERA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
18) FDA、TECFIDERA APPROVAL LETTER
19) FDA、TECFIDERA PHARMACOLOGY REVIEW(S) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204063Orig1s000PharmR.pdf
20) FDA、TECFIDERA CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S)
21) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 28 日閲覧)
22) NORD, Multiple Sclerosis https://rarediseases.org/rare-diseases/multiple-sclerosis/(2022 年 3 月 19 日閲覧)
23) National Multiple Sclerosis Society https://www.nationalmssociety.org/
24) Mauricio F Farez et. al., Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology
25) Alexander Rae-Grant et. al., Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology
26) CorEvitas、Multiple Sclerosis Registry https://www.corevitas.com/registry/multiple-sclerosis

欧州

27) EMA、Tecfidera EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera
28) EMA、Tecfidera Summary of Risk Management Plan for Tecfidera (dimethyl fumarate)
29) EMA、Tecfidera Tecfidera Assessment report
30) European multiple sclerosis platform(EMSP) https://emsp.org/
31) Xavier Montalban et. al., ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis
32) NICE、Multiple sclerosis in adults: management https://www.nice.org.uk/guidance/CG186
33) T Chitnis et. al., Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis
34) EDMUS https://www.edmus.org/

出所対応表

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

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y
25																		○							
26																				○					
27		○	○		○	○	○									○		○							
28								○																	
29									○								○					○		○	
30												○							○						
31																		○							
32																		○							
33																		○							
34																				○					

注）表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-49 (30 再)第 6 号

指定番号	(30 再)第 6 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	遺伝子治療用医薬品(遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス)		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	ゾルゲンスマ	ZOLGENSMA	Zolgensma
d) 指定された適応症	○乳児型脊髄性筋萎縮症	○生存運動ニューロン 1(SMN1)遺伝子に 2 つの変異を有する 2 歳未満の脊髄性筋萎縮症(SMA)の小児患者	○SMN1 遺伝子にバイアレジリック突然変異を有する 5q 脊髄性筋萎縮症(SMA)および SMA タイプ 1 の臨床診断を有する患者 ○SMN1 遺伝子にバイアレジリック突然変異を有する 5q SMA および SMN2 遺伝子の最大 3 コピーの患者
e) 製造販売承認	2020 年	2019 年	2020 年
f) 製造販売承認された成分名	オナセムノゲン アベパルボベク	onasemnogene abeparvovec	onasemnogene abeparvovec
g) 製造販売承認された適応症	○脊髄性筋萎縮症(SMA)(臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む) ただし、抗 AAV9 抗体が陰性の患者に限る。	○生存運動ニューロン 1(SMN1)遺伝子に 2 つの変異を有する 2 歳未満の脊髄性筋萎縮症(SMA)の小児患者	○SMN1 遺伝子のバイアレリック変異を有する 5q 脊髄性筋萎縮症(SMA)患者 ○SMA1 型と臨床診断された患者又は SMN1 遺伝子に 2 つの変異があり、3 つまでのコピーを持つ 5q SMA の患者
h) 承認条件	○条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定する。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。また、製造販売後調査等における対象患者の長期成績について、解析結果を厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構宛てに報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。 ○脊髄性筋萎縮症に関する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の臨床試験成績及び有害事象等の知識を十分に習得した上で、脊髄性筋萎縮症の治療に係る体制が整った医療機関において、「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知等、必要な措置を講ずること。 ○「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成 15 年法律第 97 号)」に基づき承認された第一種使用規程を遵守して本品を用いるよう、その使用規程の周知等、必要な措置を講ずること。	○第Ⅰ相、第Ⅲ相試験参加者に対する、安全性・有効性情報収集のための長期追跡調査 ※以下、申請者からの市販後対策としての提案 ・ 重要な特定のリスク及び潜在的リスクに対するフォローアップ調査を含む、日常的なファーマコビジランス活動 ・ 急性重度肝障害のリスクに関する BoxwdWornig 情報を含む適切な医薬品の処方情報 ・ SMA(全タイプ)と診断された患者の前向き、多施設、多国籍、観察的猟奇レジストリ。当該自主登録研究において、SMA の治療効果、ZLGENSMA 治療を受けた患者の長期安全性、及び SMA 患者の全生存期間を評価する。少なくとも 500 名を登録し、追跡期間は 15 年または死亡のいずれか早い方とする	○AVXS-101-CL-303:SMN2 遺伝子のコピー数が 1 または 2 のⅠ型 SMA 患者を対象とした静脈内投与による有効性、安全性評価 ○AVXS -101-CL-304:SMN2 遺伝子のコピー数が複数ある臨床所見が発現していないⅠ、Ⅱ、Ⅲ型 SMA 患者を対象とした静脈内投与による有効性、安全性評価 ○AVXS -101-CL-302:Ⅰ型 SMA 患者を対象とした有効性、安全性評価 ○VXS-101-RG-001:SMA と診断された患者の前向き長期レジストリ ※以下、その他に計画されている開発プラン ・ AVXS-101-LT-001:AVXS-101-CL-101 参加者の長期フォローアップ ・ AVXS-101-LT-002:有効性/安全性試験で投与を受けた被験者に対する長期フォローアップ
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 原薬 ・ プラスミドベクター ・ プラスミドベクター産生用の細胞基材の調製及び管理:特性解析及び管理試験(宿主細胞確認、宿主遺伝子型確認、生菌数、プラスミド遺伝的安定性、コロニー形態、グラム染色、純度試験、制限酵素マッピング、無菌に係る試験、プラスミドに係る試験等) ・ プラスミドベクターの管理:エンドトキシン、バイオバーデン 等 ・ 原薬製造用の細胞基材の調製及び管理:in vivo ウイルス試験、in vitro ウイルス/ウシウイルス/ブタウイルス試験、電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験、アデノウイルス試験、AAV(1~13 型)試験、ヒトウイルス試験、無菌試験、マイコプラズマ試験 ・ 製造方法 ・ 外来性感染性物質の安全性評価 ・ 生物由来原料等:HEK293 細胞、牛血清、トランスフェリン、トリプシン、FBS、カザミノ酸 ・ 管理項目:血液学的検査、核酸増幅検査、ブタ由来ウイルス否定試験、ブタサーコウイルス否定試験、in vitro ウイルス試験、無菌試験マイコプラズマ試験、in vitro ウイルス試験、バイオバーデン ・ ウイルスクリアランス試験 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 特性	○品質(原薬について試験方法等の詳細な記載なし) ・ 原薬 ・ 一般特性 ・ 製造 ・ 原料管理 ・ 重要工程及び中間体の管理 ・ プロセスのバリデーションと評価 ・ 製造プロセス開発 ・ 特性 ・ 構造やその他特性の解明 ・ 不純物 ・ 原薬の管理 ・ 規格とその正当性 ・ 分析手順 ・ バッチ分析 ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性 ・ 製品 ・ 医薬品の概要と組成 ・ 医薬品開発 ・ 容器栓 ・ 安定性:≦-60℃、2-8℃、室温、使用条件(投与シリンジ、室温、8 時間)<-60℃、最長 1 年 ・ BLA 申請時には、長期凍結保存である-60℃以下で保存した場合の安定性を裏付ける十分な機関の追跡調査が行われていない ○非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける試験(SMNΔ7 マウスを用いた in vivo 有効性試験)	○品質 ・ 原薬 ・ 基本情報 ・ 製造、特性、プロセス管理 ・ 製造設備 ・ 製造プロセスとその管理の概要 ・ 上流製造プロセス ・ 下流製造プロセス ・ 生物由来原料及び出発物質の管理 ・ 重要工程及び中間体管理 ・ バリデーション ・ 開発 ・ 特性 ・ 規格:pH、外観、浸透圧、力価、確認試験、不純物、微生物特性 ・ 分析手順:原理の要約、SOP、バリデーションレポートを提供 ・ 標準物質 ・ バッチ分析 ・ 容器栓 ・ 安定性: ・ 長期条件:一時安定性試験実施中 ・ 試験項目:外観、pH、浸透圧、Genomic Titre、純度、総不純物 ・ 製品 ・ 製品概要、医薬品開発 ・ 医薬品開発 ・ 物理化学的・生物学的特性 ・ 製造プロセス開発 ・ 容器栓 ・ 製品製造、プロセス管理 ・ 製造 ・ 製造プロセスとその管理 ・ プロセスのバリデーションと評価

		・ 構造及び特性：特性解析 ・ 目的物質関連物質/目的物質由来不純物 ・ 製造工程由来不純物 ・ 原薬の管理：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験（プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来 DNA、HCP 等）、微生物限度、rcAAV、含量 ・ 安定性：長期保存試験（≤ -60℃、6 ヵ月） ・ 製品 ・ 製品並びに処方並びに製品設計 ・ 製造方法 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 製品の管理：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性粒子、無菌、in vivo 生物活性（SMNΔ7 マウスの生存期間延長）、in vitro 生物活性（SMN タンパク質発現量）、感染力価 ・ 安定性：長期保存試験（≤ -60℃、12 ヵ月）、光安定性試験（5℃、120 万 lux・h 及び 200W・h/w2） ・ QbD 〇非臨床試験 ・ 効力を裏付ける試験 ・ in vivo 試験（P1 新生仔マウスを用いた AAV9 の導入効率試験、SMNΔ7 マウスを用いた in vivo 有効性試験、新生仔及び幼弱サルを用いた導入効率試験、幼若ブタ疾患誘発モデルにおける髄腔内投与における有効性試験） ・ 非臨床体内動態 ・ 生体内分布 （単回投与生体内分布試験（雌雄新生仔マウス）） ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験 （雌雄新生仔マウス、カニクイザル） ・ 腫瘍形成及びがん化の可能性 ・ 製造工程由来不純物の安全性評価 ・ 副成分の安全性評価 〇臨床薬理試験 ・ 静脈内投与後の血中濃度：C-101 ・ 排出：C-101 ・ 本品の投与に伴う抗体産生：C-101 〇臨床的有効性・安全性 ・ 海外第I相試験（CL-101：SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 2 で、生後 6 か月までに臨床所見が発言し、投与日に 6 カ月齢以下であり、抗 AAV9 抗体を有しないI型 SMA 患者を対象とした安全性、有効性の検討） ・（参考）海外長期観察試験（LT-001：CL-101 に組み込まれた患者のうち、本品の投与後 2 年以上経過した患者を対象とした、長期（投与後 15 年まで）安全性及び有効性の検討） ・ 海外第I相試験（CL-102：SMN1 遺伝子の両アレルを欠損し、SMN2 遺伝子のコピー数が 3 で、生後 12 か月までに臨床所見が発現し、投与日に 6 カ月齢以上 60 カ月齢未満で、抗 AAV9 抗体を有しないII型またはIII型 SMA 患者を対象とした、髄腔内投与時の安全性及び有効性の検討） ・ 海外第III相試験（CL-303：SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 または 2 で、投与日に 6 カ月未満であり、抗 AAV9 抗体を有しない、I型または遺伝子検査によりI型と考えられる SMA 患者を対象とした、有効性及び安全性の検討） ・ 国際共同第III相試験（CL-304：SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 2、3 又は 4 で、臨床所見が発現していない、投与時に 6 週齢以下で遺伝子検査によりI、II、又はIII型と考えられる SMA 患者を対象とした、有効性及び安全性の検討） 〇申請書にて記載されている申請時点で計画されている臨床試験 ・ 第III相試験（CL-306：SMN2 遺伝子のコピー数が 1 または 2 のI型 SMA 患者を対象とした有効性及び安全性の検討） ・ 長期試験（LT-002：先行する有効性/安全性試験で投与を受けた被験者に対する 15 年間の長期観察研究）	・ 薬物動態 ・ 毒性 ・ 単回投与毒性試験（マウス） ・ 単回投与後の 12 週間観察（新生マウス） ・ 追加薬理試験 ・ 健常動物試験（マウスへの GFP 単回静脈内投与、サルへの GFP 単回静脈内投与、新生児期サルへの GFP 単回静脈内投与） ・ SMA マウスモデル試験（SMNΔ7 マウスへの AVXS101 単回静脈内投与、SMNΔ7 マウスにおける AVXS101 単回静脈内投与後の心機能評価） ・ 髄腔内薬理試験（幼若ブタへの GFP 髄腔内投与/髄膜腔内投与、1 歳サルへの GFP 髄膜内投与、SMNΔ7 マウスへの AVXS-101 単回髄腔内投与、幼若ブタ SMN KO モデルにおける AVXS-101 単回髄腔内投与） ・ 追加毒性試験 ・ 単回静脈内投与毒性試験 （scAAV9.CBA.SMN ベクターの新生児マウスにおける 24 週間の毒性および生体内分布、野生型マウス/サルへの scAAV9.CBA.SMN 単回全身投与におけるベクター安全性解析） ・ 単回髄腔内投与毒性試験（新生児マウスによる 3,6,12 週の安全性試験、新生児マウスによる 24 週間安全性試験、サルによる安全性試験） 〇臨床試験 ・ 第I相試験（CL-101：SMN1 変異（欠失または点変異）および SMN2 変異の 2 コピーという遺伝子変異解析に基づく SMA と診断された生後 6 ヶ月以下の患者を対象とした、有効性、安全性の検討） ・ 長期観察試験（LT-001 試験：CL-101 試験を終了した患者を対象とした安全性の検討） ・ 第III相試験（CL-303：SMN2 遺伝子が 1 または 2 コピー存在する 1 型 SMA 患者を対象とした有効性・安全性の検討、CL-302：SMN2 のコピー数が 1 または 2 の投与時点で 6 カ月齢未満のI型 SMA 患者を対象とした安全性の検討、拡大アクセスプログラム：FDA が臨床試験への参加基準を満たさない患者を対象とした治験薬アクセスプログラムを拡大）	・ 製品規格：pH、外観、浸透圧、タイター、不純物、力価、微粒子、微生物特性 ・ 分析手順：原理の要約、SOP、バリデーションレポートを提供 ・ バッチ分析 ・ 規格の正当性 ・ 標準物質 ・ 容器栓 ・ 安定性：長期条件（<-60℃、12 カ月）、光安定性試験 ・ 試験項目：外観、pH、浸透圧、効力関連試験、純度、容器栓の完全性等 ・ 凝集体データ及び追加の安定性データが利用可能になった時点で保存可能期間を再評価する必要がある。 〇非臨床試験 ・ 薬理 ・ 薬効を裏付ける動物実験（ノックアウトマウスモデル（SMNΔ7 マウス）による静脈内/髄腔内投与、幼若ブタ SMA 誘発モデルによる髄腔内投与膀胱内投与、サルによる静脈内/髄腔内投与） ・ 副次的薬理試験 ・ 薬物動態 ・ 生体内分布 ・ 毒性 ・ マウスへの静脈内投与 ・ ヒト以外の霊長類への静脈内投与 ・ マウスとヒト以外の霊長類への髄腔内/髄膜内投与 ・ 変異原性およびがん原性リスク ・ 子孫へのベクター移行リスク ・ 遺伝毒性試験 ・ 生体毒性/環境リスク評価 ・ ハザードの特定 ・ 潜在的影響の評価 ・ 可能性の評価 ・ ウイルス粒子の脱落による影響 ・ 相補性、組換え、rcAAV 形成により発生する影響 ・ ウイルスベクター中の CMV および SV40 の配列が他のウイルス配列と組み合わされる可能性 ・ 挿入型変異原性により発生する影響 ・ 垂直感染の可能性 ・ 動物の健康への影響 ・ リスクの推定 ・ リスクマネジメント 〇臨床試験 ・ 第I相試験（CL-101：SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し SMN2 遺伝子のコピー数が2で、生後 6 か月までに臨床所見が発現した投与日に 6 か月以下の I型 SMA 患者を対象とした安全性・有効性の検討、CL-102：SMN1 の両アレル欠損があり SMN2 遺伝子コピー数が 3、座位は可能だが歩行困難な生後 12 カ月未満の SMA と症状が一致する者を対象とした髄腔内投与の安全性、有効性検討） ・ 長期観察試験（LT-001：CL-101 において治療されたI型 SMA 患者に対する長期安全性評価） ・ 第III相試験（CL-303：生後 6 ヶ月未満の脊髄性筋萎縮症患者を対象とした、有効性及び安全性の検討、CL-304 ：SMN2 遺伝子コピーが 2 または 3 の生後 6 週齢以下の患者を対象にした安全性及び有効性の検討、CL-302：SMN2 コピーが 1 つまたは 2 つある生後 6 ヶ月未満の脊髄性筋萎縮症 1 型 MAH の患者を対象とした有効性、安全性の検討、CL-306：SMN1 遺伝子に 2 つの変異があり、SMN2 のコピーが 1 つまたは 2 つある SMA1 型患者を対象とした有効性及び安全性の検討）
	j) 先駆け認定等優先審査	〇先駆け認定	〇Fast track	〇PRIME

	の有無		○Breakthrough Therapy ○Priority Review	○Conditional approval ○Accelerated assessment （Accelerated assessment については、当初対象となったが、後に審査対象から除外）
	k) 薬価	○99999999.99 ・ 5.5mL／バイアル（アデノ随伴ウイルス 9 型のカプシドを有するヒト SMN タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 1.1×10 の 14 乗 vg（vg：ベクターゲノム）） ・ 8.3mL／バイアル（アデノ随伴ウイルス 9 型のカプシドを有するヒト SMN タンパク質を発現する非増殖性遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス 1.7×10 の 14 乗 vg（vg：ベクターゲノム））	○AWP Pkg Price：2550000.00 ○AWP Unit Price：2550000.00000 （ユニット構成不明）	
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	乳児期～小児期に発症する SMA は 10 万人あたり 1～2 人 推定患者数は約 1,000 人前後	推定発症率は 10,000 人に 1 人 有病率は 10 万人に 1～2 人	10,000 人に約 0.4 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 原因遺伝子として SMN1 遺伝子が同定されている。 I、II 型の SMA の場合、SMN1 遺伝子欠失が 9 割超。SMN1 遺伝子の近傍にある遺伝子（NAIP 遺伝子、SERF1 遺伝子等）が、SMA の臨床症状に影響するといわれている。 早期に重症な呼吸障害が生じる I 型の一部は、IGHMBP2 の遺伝子変異を有する場合がある。 III、IV 型では、SMN1 遺伝子変異が確認されない症例も多い。 ○発症時期 I 型：出生直後から生後 6 か月まで II 型：1 歳 6 か月まで III 型：1 歳 6 か月以降 IV 型：成人期以降 ○予後 I 型：1 歳までに呼吸筋力の低下により呼吸不全。人工呼吸器の管理なしえでは、ほとんどの場合 2 歳までに死亡。 II 型：呼吸器感染、無気肺を繰り返した場合の呼吸不全が予後に影響をきたす。 III 型、IV 型：生命予後は良好。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	SMN1 遺伝子		
	o) バイオマーカーの有無	無		
	p) 診断法、予防法	○診断 ・ 臨床所見 　・ 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候 　・ 上位運動ニューロン症候 　・ 進行性 ・ 臨床検査所見 　・ 血清 creatine kinase 値 　・ 筋電図における神経原性所見 　・ 運動神経伝導速度 ・ 鑑別すべき疾患 　・ 筋萎縮性側索硬化症 　・ 球脊髄性筋萎縮症 　・ 脳腫瘍・脊髄疾患 　・ 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など 　・ 末梢神経疾患 　・ 多発性神経炎、多巣性運動ニューロパチーなど 　・ 筋疾患　　等 ・ 遺伝学的検査 以下の遺伝子変異 　・ SMN1 遺伝子欠失 　・ SMN1 遺伝子の点変異または微小変異 　・ IGHMBP2 の変異 　・ その他の遺伝子変異 ○診断のカテゴリー 　・ 下位運動ニューロン症候あり、上位運動ニューロン症候なし、進行性、臨床検査所見の 3 項目を満たす、鑑別すべき疾患がすべて除外される ・ 下位運動ニューロン症候あり、上位運動ニューロン症候なし、進行性、遺伝子変異あり、鑑別すべき疾患が全て除外される	○臨床評価 ・ 下位運動ニューロン疾患の症候から、SMA が示唆された場合、遺伝子検査（SMN1）にて診断を確定。 　・ SMN1 のコピーなし：SMN2 のコピー数の検査 　・ 症候あり、SMN1 のコピーを 1 つ確認：SMN1 の点突然変異を遺伝子解析 ・ 類似した疾患を除外するため、遺伝子検査、代謝検査、生化学検査、神経から筋肉への伝達評価等を実施 　・ 上記検査で診断できない場合：筋生検を検討 ○スクリーニング ・ 新生児スクリーニングは全米で実施 　・ 特定された乳児は、確認検査、治療法検討、治療に進む ○キャリア検査 ・ 遺伝学的検査（SMN1 のコピー数）によりキャリア検査が可能 　・ 米国産科婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG）は、妊娠を検討/妊娠している女性に SMA のキャリア検査を推奨	○診断 ・ 診断は、臨床的経緯と臨床検査に基づく。 　・ 遺伝子検査で確定可能 　・ 筋電図や筋生検を行う場合もあり ・ 鑑別診断が必要な疾患 　・ 筋萎縮性側索硬化症 　・ 先天性筋ジストロフィー 　・ 先天性ミオパチー 　・ 原発性側索硬化症 　・ 重症筋無力症 　・ 糖質代謝異常症 ・ 羊膜細胞や絨毛検体の解析により、出生前診断が可能 ○遺伝カウンセリング ・ SMN1 及び NAIP 欠失の伝達は常染色体劣性遺伝 ・ 2%程度が新規の突然変異による ・ 患者と家族には遺伝カウンセリングを提供すべき
	q) 従来の治療法	○承認薬 ・ スピランザ（一般名：ヌシネルセンナトリウム、アンチセンスオリゴヌクレオチド）	○承認薬 ・ スピランザ（一般名：ヌシネルセンナトリウム、アンチセンスオリゴヌクレオチド）	○承認薬 ・ スピランザ（一般名：ヌシネルセンナトリウム、アンチセンスオリゴヌクレオチド）
	r) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	静脈内に投与された本品が患者の運動ニューロン又は筋細胞に感染することにより、本品に搭載された遺伝子発現構成体が細胞の核内にエピソームとして留まり、ヒト SMN 遺伝子は長期間安定して発現する。SMA の原因である SMN1 遺伝子の機能欠損を補い、発現した SMN タンパク質により、筋細胞の死滅を防ぎ、神経及び筋肉の機能を高めることで、SMA 患者の生命予後を改善することが期待される。		
		通常、体重 2.6 kg 以上の患者（2 歳未満）には、1.1×10^{14} ベクターゲノム（vg）/kg を 60 分かけて静脈内に単回投与する。 本品の再投与はしないこと。	推奨用量は、体重 1kg あたり 1.1×1014 ベクターゲノムであり、60 分以上かけて点滴静注する。 ZOLGENSMA 投与前日から、経口プレドニゾロンと同等の全身性コルチコステロイドを 1 日 1mg/kg（体重）、計 30 日間投与し、投与終了後、臨床検査および臨床検査により肝機能を確認する。	単回の点滴静脈投与として使用する・1.1×10^{14}vg/kg を投与する。総容量は患者の体重によって決める。
	s) 患者/家族/支援団体	○SMA（脊髄性筋萎縮症）家族の会	○SMA foundation	○SMA Europe

			○Cure SMA	
	t) レジストリ整備状況	○Japan REgistry for Adult subjeCTs of SMA（jREACT-SMA） ※成人 SMA 患者を対象	○Pediatric Neuromuscular Clinical Research（PNCR） ○International SMA Consortium Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (iSMAC SMA Registry)（米国、英国、イタリア）	○UK SMA Patient Registry ○International SMA Consortium Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (iSMAC SMA Registry)（米国、英国、イタリア）
臨床開発		日本	米国	欧州
	u) 臨床研究、治験の経緯	海外においては、AveXis 社により、2014 年 5 月からI型 SMA 患者を対象とした第I相試験（CL-101 試験）が実施された。その後、CL-101 試験に組み入れられた患者を対象に長期フォローアップ試験（LT-101 試験）が実施されている。 また、AveXis 社により、II又はIII型 SMA 患者を対象とした海外第I相試験（CL-102 試験）、I型又は遺伝子検査によりI型と館得られる SMA 患者を対象とした海外第III相試験（CL-303 試験）、遺伝子検索によりI、II又はIII型と考えられる SMA 患者を対象とした国際共同第III相試験（CL-304 試験）が、それぞれ 2017 年 12 月,2017 年 10 月及び 2018 年 4 月から実施された。 国内では、CL-101 試験を主要な試験成績として、本品の承認申請が行われた。	日本に追記する事項なし	日本に追記する事項なし
	v) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I相試験 ・ CL-101 ・ 臨床症状を呈し医学的治療を必要とするグレード III 以上の予期せぬ治療関連毒性を 1 回経験した参加者の数 ・ CL-102 ・ 有害事象の発生率及び最適用量の決定 ・ スタンディングマイルストーン（6 ヶ月以上、24 ヶ月未満の患者）及び HFMSE（Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded）スコア（患者数 24 ヶ月以上 60 ヶ月未満の患者）のベースラインからの変化 ○第III相試験 ・ CL-303 ・ 30 秒以上の自立座位の達成 ・ 無イベント生存期間 ・ CL-304 ・ コホート 1：30 秒以上ひとりで座ることを達成した参加者数 ・ コホート 2：少なくとも 3 秒間、一人で立つことができた参加者の数 ○長期試験 ・ LT-001（CL-101 試験を完了した被験者の観察的、長期安全性フォローアップ試験） ・ 長期安全性 ※以下、申請書にて記載されている申請時点で計画されている臨床試験 ○第III相試験 ・ CL-306 ・ 10 秒以上一人で座ることができた参加者の数 ○長期試験 ・ LT-002（先行する有効性／安全性試験で投与を受けた被験者に対する長期観察研究） ・ 病歴と記録のレビュー ・ 身長、体重、バイタルサインを含む身体検査、呼吸補助、栄養補助、運動マイルストーンの評価 ・ 臨床検査値の評価	○第I相試験 ・ CL-101 ・ 同左 ○第III相試験 ・ CL-303 ・ 同左 ・ CL-302 ・ 10 秒以上の自立座位を達成した参加者の数 ○長期試験 ・ LT-001 ・ 同左	○第I相試験 ・ CL-101 ・ 同左 ・ CL-102 ・ 同左 ○第III相試験 ・ CL-303 ・ 同左 ・ CL-304 ・ 同左 ○長期試験 ・ LT-001 ・ 同左 ・ CL-302 ・ 同左 ・ LT-002 ・ 同左 ・ CL-306 ・ 同左
	w) 自然歴の使用有無	有	有	有
	x) 審査報告書記載の治験	※CL-101 試験以外は申請時点で継続中 ○第I相試験 ・ CL-101 ・ 海外（米国）、n=15（SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 2 で、生後 6 か月までに臨床所見が発言し、投与日に 6 カ月齢以下であり、抗 AAV9 抗体を有しないI型 SMA 患者、静脈内投与） ・ CL-102 ・ 海外（米国）、n=30（SMN1 遺伝子の両アレルを欠損し、SMN2 遺伝子のコピー数が 3 で、生後 12 か月までに臨床所見が発現し、投与日に 6 カ月齢以上 60 カ月齢未満で、抗 AAV9 抗体を有しないII型またはIII型 SMA 患者、髄腔内投与） ○第III相試験 ・ CL-303 ・ 海外（米国）、n=22（SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 1 または 2 で、投与日に 6 カ月未満であり、抗 AAV9 抗体を有しない、I型または遺伝子検査によりI型と考	○第I相試験 ・ CL-101 ・ 同左 ○第III相試験 ・ CL-303 ・ 同左 ・ CL-302 ・ 海外（ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、英国、スウェーデン）、非盲検、単群、n=33（SMN2 のコピー数が 1 または 2 の投与時点で 6 カ月齢未満のI型 SMA 患者、静脈内投与） ○長期試験 ・ LT-001 ・ 同左 ○自然歴 ・ 同左	○第I相試験 ・ CL-101 ・ 同左 ・ CL-102 ・ 同左 ○第III相試験 ・ CL-303 ・ 同左 ・ CL-304 ・ 同左 ○長期試験 ・ LT-001 ・ 同左 ・ CL-302 ・ 同左 ・ CL-306 ・ 同左 ※以下、申請書にて記載されている申請時点で計画されている AVXS-101 の臨床試験 ○長期試験 ・ LT-002 ・ 同左

		えられる SMA 患者、静脈内投与） ・ CL-304 ・ 国際（オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、スペイン、韓国、台湾、英国、米国）、単群、n=30（SMN1 遺伝子の両アレル変異を有し、SMN2 遺伝子のコピー数が 2、3 又は 4 で、臨床所見が発現していない、投与時に 6 週齢以下で遺伝子検査によりI、II、又はIII型と考えられる SMA 患者、静脈内投与） ・ 2019 年 11 月 7 日時点で日本人投与経験は 3 名 ○長期試験 ・ LT-001（観察的長期安全性フォローアップ試験） ・ 海外（米国）、n=13（CL-101 試験を完了した被験者） ※以下、申請書にて記載されている申請時点で計画されている AVXS-101 の臨床試験 ○第III相試験 ・ CL-306 ・ 国際（日本、韓国、台湾）、計画 n=6（SMN2 遺伝子のコピー数が 1 または 2 のI型 SMA 患者） ○長期試験 ・ LT-002（先行する有効性／安全性試験で投与を受けた被験者に対する長期観察研究） ・ 国際（米国、アジア）、計画被験者数不明 ○自然歴 ・ 海外（米国）、小児神経筋臨床研究（Pediatric Neuromuscular Clinical Research（PNCR））から抽出されたI型 SMA 患者の自然経過データ（Neurology 2014; 83: 810-7）、CL101 試験において主要な有効性評価項目をデータセットと比較		
	y) 製品評価に係るガイドライン	○科学委員会, 2020/02 発出, ゲノム編集技術を用いた遺伝子治療用製品等の品質・安全性等の考慮事項に関する報告書 ○厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知, 薬生機審発 0709 第 2 号, 2019/07 発出, 遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について, 別添「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生労働省, 2019/02 発出, 2022/03 改正, 遺伝子治療等臨床研究に関する指針 ○厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第 873 号, 2000/07 発出,「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について, 別添「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」 ○厚生労働省医薬食品局審査管理課, 医療機器・再生医療等製品担当参事官室, 事務連絡, 2015/6 発出, ICH 見解「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」について, 別添「ICH 見解「ウイルスとベクターの排出に関する基本的な考え方」」 ○厚生労働省医薬食品局審査管理課, 医療機器・再生医療等製品担当参事官室, 事務連絡, 2015/6 発出, ICH 見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」について, 別添「ICH 見解：生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的な考え方」 ○厚生労働省医薬食品局審査管理課長,大臣官房参事官, 薬食審査発 0623 第 1 号, 薬食機参発 0623 第 1 号, 2015/06 発出, 遺伝子治療用製品等及び遺伝子組換え生物等に関する報告について	○FDA, 2022/03 発出, Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing Draft Guidance for Industry ○FDA, 2020/01 発出, Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) ○FDA, 2020/01 発出, Human Gene Therapy for Rare Diseases: Guidance for Industry ○FDA, 2020/01 発出, Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products Guidance for Industry ○FDA, 2016/09 発出, Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy: Guidance for Industry ○FDA, 2015/06 発出, Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products: Guidance for Industry	○EMA, 2021/06 発出, ICH guideline S12 on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products ○EMA, 2019/12 発出, Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP) ○EMA, 2018/07 発出, Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products ○EMA, 2013/08 発出, Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis ○EMA, 2012/02 発出, Design modifications of gene therapy medicinal products during development ○EMA, 2010/01 発出, Questions and answers on gene therapy ○EMA, 2010/07 発出, Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinat adeno-associated viral vectors ○EMA, 2009/11 発出, Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products ○EMA, 2008/11 発出, Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products ○EMA, 2008/05 発出, Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products ○EMA, 2006/11 発出, Non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors

出所）以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1） PMDA、ゾルゲンスマ審査報告書（2022 年 2 月 9 日閲覧）
2） 希少疾病用再生医療等製品指定品目一覧表（令和 4 年 1 月 25 日現在）（2022 年 2 月 9 日閲覧）
3） 再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和 3 年 6 月 11 日現在）（2022 年 2 月 9 日閲覧）
4） 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】 https://yakka-search.com/（2022 年 2 月 9 日閲覧）
5） 小児慢性特定疾病情報センター、脊髄性筋萎縮症 https://www.shouman.jp/disease/details/11_18_042/（2022 年 2 月 9 日閲覧）
6） 難病情報センター、脊髄性筋萎縮症（指定難病 3） https://www.nanbyou.or.jp/entry/285（2022 年 1 月 20 日閲覧）
7） PMDA、ゾルゲンスマ申請資料概要（2022 年 2 月 9 日閲覧）

8） 大阪難病研究財団、血清クレアチニンは脊髄性筋萎縮症における進行性脱神経のバイオマーカーである(2020/4/13)https://nanbyo.or.jp/updates/202004ha/(2022 年 2 月 9 日閲覧)
9） SMA(脊髄性筋萎縮症)家族の会 https://www.sma-kazoku.net/(2022 年 2 月 9 日閲覧)
10）UMIN-CTR, UMIN000042015(2022 年 2 月 9 日閲覧)
11）ClinicalTrials.gov、NCT02122952 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122952(2022 年 2 月 9 日閲覧)
12）ClinicalTrials.gov、NCT03381729 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729(2022 年 2 月 9 日閲覧)
13）ClinicalTrials.gov、NCT03306277 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277(2022 年 2 月 9 日閲覧)
14）ClinicalTrials.gov、NCT03505099 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099(2022 年 2 月 9 日閲覧)
15）ClinicalTrials.gov、NCT03421977 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977(2022 年 2 月 9 日閲覧)
16）ClinicalTrials.gov、NCT03461289 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289(2022 年 2 月 9 日閲覧)
17）ClinicalTrials.gov、NCT03837184 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03837184(2022 年 2 月 9 日閲覧)
18）厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、薬生機審発 0709 第 2 号 2019 年 7 月 9 日「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」

米国

19）FDA, FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality(2022 年 3 月 9 日閲覧)
20）FDA, ZOLGENSMA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION(2022 年 3 月 9 日閲覧)
21）FDA, ZOLGENSMA Summary Basis for Regulatory Action(2022 年 3 月 11 日閲覧)
22）FDA, ZOLGENSMA Center for Biologics Evaluation and Research Office of Tissues and Advanced Therapies Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology Pharmacology/Toxicology Branch(2022 年 3 月 11 日閲覧)
23）FDA, ZOLGENSMA BLA Clinical Review Memorandum(2022 年 3 月 11 日閲覧)
24）HCP SMA News Today, Zolgensma https://hcp.smanewstoday.com/zolgensma-avxs-101/(2022 年 3 月 8 日閲覧)
25）Novartis, Novartis announces FDA filing acceptance and Priority Review of AVXS-101, a one-time treatment designed to address the genetic root cause of SMA Type 1 https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-fda-filing-acceptance-and-priority-review-avxs-101-one-time-treatment-designed-address-genetic-root-cause-sma-type-1(2022 年 3 月 8 日閲覧)
26）IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 25 日閲覧)
27）SMA FOUNDATION https://smafoundation.org/(2022 年 3 月 11 日閲覧)
28）Cure SMA, Clinical Guidelines https://www.curesma.org/clinical-guidelines/(2020 年、Cure SMA)
29）Cure SMA https://www.curesma.org/(2022 年 3 月 11 日閲覧)
30）NORD, Spinal Muscular Atrophy https://rarediseases.org/rare-diseases/spinal-muscular-atrophy/(2022 年 3 月 11 日閲覧)
31）FDA, Evrysdi Summary Review(2022 年 3 月 11 日閲覧)
32）Nemours Foundation, International SMA Consortium Spinal Muscular Atrophy Patient Registry (iSMAC SMA Registry) https://www.nemours.org/pediatric-research/clinicaltrials/neurology-1238325.html(2022 年 3 月 1 日閲覧)
33）University of Rochester Medical Center Rochester, Neurogy Clinical Study of Spinal Musclar Atrophy(SMA) PNCR Measures https://www.urmc.rochester.edu/neurology/sma/pncr.aspx(2022 年 3 月 11 日閲覧)
34）ClinicalTrials.gov、NCT03461289 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461289 (2022 年 3 月 11 日閲覧)
35）FDA, Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products(2022 年 3 月 11 日閲覧)
36）FDA, Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2022 年 3 月 11 日閲覧)

欧州

37）EMA, Zolgensma EPAR https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma(2022 年 2 月 18 日閲覧)
38）EMA, Zolgensma Product Information(2022 年 2 月 9 日閲覧)
39）EMA, Zolgensma Summary of risk management plan for ZOLGENSMA (Onasemnogene abeparvovec)(2022 年 2 月 9 日閲覧)
40）EMA, Zolgensma Assessment report(2022 年 2 月 9 日閲覧)
41）Novartis's Zolgensma Loses EU Accelerated Assessment : Scrip (informa.com) https://scrip.pharmaintelligence.informa.com/SC125609/Novartiss-Zolgensma-Loses-EU-Accelerated-Assessment
42）EMA, Zolgensma Orphan Maintenance Assessment Report(2022 年 2 月 9 日閲覧)
43）Orpha.net, Proximal spinal muscular atrophy https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=70(2022 年 2 月 9 日閲覧)
44）A Guide to the 2017 International Standards of Care for SMA(2017 年、TREAT-NMD)https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2019/06/uncategorized-A-Guide-to-the-2017-International-Standards-of-Care-for-SMA_UKEnglish_Digital-v2L.pdf(2022 年 2 月 9 日閲覧)
45）EMA, Evrysdi Orphan Maintenance Assessment report(2022 年 2 月 9 日閲覧)
46）SMS Europe https://www.sma-europe.eu/(2022 年 2 月 9 日閲覧)
47）UK SMA Patient Registry https://www.sma-registry.org.uk/(2022 年 2 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	s	t	u	v	w	x	y
1	○	○	○	○		○	○	○	○	○								○			○		○	○	
2		○			○																				
3										○															
4											○														
5												○													
6													○	○	○	○	○					○	○	○	
7															○										
8																									
9																			○						
10																				○					

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y
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		○	○	○	○	○				○															
38							○											○							
39								○																	
40									○													○	○	○	
41										○															
42												○					○								
43																○									
44																○									
45																	○								
46																			○						

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y
47																				○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-50 (27 再)第 2 号

指定番号	(27 再)第 2 号		
基本情報	日本	米国(未承認)	欧州(未承認)
a) モダリティ	ヒト細胞加工製品		
b) オーファンドラッグ指定	有		
c) 指定された医薬品名	ネピック		
d) 指定された適応症	重症の角膜上皮幹細胞疲弊症(LSCD)を適応対象とする。角膜上皮幹細胞を含む角膜上皮細胞を供給することにより、当該患者における角膜上皮を再建することを目的とする。		
e) 製造販売承認	2020 年		
f) 製造販売承認された成分名	ヒト(自己)角膜輪部由来角膜上皮細胞シート		
g) 製造販売承認された適応症	○角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。 ・ スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者 ・ 眼類天疱瘡の患者 ・ 移植片対宿主病の患者 ・ 無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者 ・ 再発翼状片の患者 ・ 特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者		
h) 承認条件	○条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定。 ○角膜上皮幹細胞疲弊症に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に係る体制が整った医療機関において「効能、効果又は性能」並びに「用法及び用量又は使用方法」を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。 ○治験症例が極めて限られていることから、原則として再審査期間が終了するまでの間、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講ずること。 ○本品の製造過程にフィーダー細胞として用いられているマウス胎児由来 3T3-J2 細胞にかかる異種移植に伴うリスクを踏まえ、最終製品のサンプル及び使用に関する記録を 30 年間保存するなど適切な取扱いが行われるよう必要な措置を講ずること。		
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 製造方法 ・ 製造工程 ・ 主構成体の製造方法 ・ 3T3～J2 細胞の調製及び管理:特性解析、純度試験、外来性感染性物質に関する試験(無菌試験、マイコプラズマ試験、延長 S+L-アッセイ、延長 XC プラークアッセイ、電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験、in vitro 試験、in vivo 試験、マウス抗体産生試験、ウシ由来迷入ウイルス試験) ・ フィーダー細胞の製造工程 ・ 角膜上皮細胞シートの製造工程 ・ 副構成体の製造方法 ・ 工程内管理試験 ・ 外来性感染性物質の安全性評価 ・ 角膜輪部組織 ・ 角膜輪部組織以外の生物由来原料等 ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 特性解析(細胞腫、免疫組織学的解析、サイトカイン分泌能、コロニー形成能) ・ 製造工程の評価 ・ 製造工程由来不純物の除去について ・ ベフィリケーションの実施について ・ 本品の管理:生細胞密度、生細胞率、フィーダー細胞残存率、ウシ血清アルブミン残存量、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、物性試験等 ・ 安定性試験:培養角膜上皮パッケージ(3 ロット、20~28℃、60 時間)、組織運搬用		

		チューブ(2~20℃、168 時間) ○効能、効果又は性能 ・ LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験における性能評価 (角膜透明化率、中間透光体及び眼底観察、病理組織学的検査) ・ LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験における体内動態評価 ○非臨床安全性 ・ LSCD モデルを用いたウサギ自家角膜上皮細胞シート移植試験 ・ その他の安全性 ・ 造腫瘍性試験(核型分析試験、軟寒天コロニー形成試験、ヌードマウスにおける造腫瘍性試験) ・ 不純物の安全性評価 ○臨床試験 ・ 国内第III相試験(EYE-01M:StageIIB またはIIIと判定された LSCD 患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ 国内第III相試験(EYE-01M-FU:EYE--01 を完了した患者を対象とした長期の有効性及び安全性の検討)		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無		
	k) 薬価	9750000.00 (ユニット構成不明)		
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	−	−	1 万人に約 2 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 LSCD は、熱傷・化学傷によって広く角膜上皮が失われた際の治癒に異常が生じ、血管侵入と慢性炎症を伴う瘢痕状態となり、角膜上皮が混濁し、視力低下を生じた病態の総称である。 ○発症時期 − ○予後 視力障害、失明に至る。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	−		
	o) バイオマーカーの有無	−		
	p) 診断法、予防法	−	−	−
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 自家又は同種の健常眼からの角膜輪部移植 ・ ただし、侵襲性が高く、長期的な免疫抑制を要し、ドナーも不足	−	○治療法 ・ 死亡したドナーからの角膜移植等
	r) 診療ガイドライン等	−	○Diagnosis and Management of Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD)(2014 年、American Academy of Ophthalmology)	○EU/3/13/1168: Orphan designation for the treatment of limbal stem cell deficiency (2013 年、EMA)
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	患者自身より採取した角膜輪部組織から分離した角膜上皮細胞をシート状に培養して製したヒト体性幹細胞加工製品であり、重症の LSCD 患者の眼表面に移植することにより、角膜上皮細胞が生着・上皮化し、角膜上皮を再建する。		
		○角膜上皮細胞シート製造時に行う事項 1. 患者の採取眼(本品を移植予定の眼の対側眼)から、炎症、感染等がないことが確認でき、結膜化がないことが確認できる部位の角膜輪部組織を 2×3 mm 程度採取する。採取した角膜輪部組織は組織運搬用チューブに入れて、製造業者に輸送する。 2. 通常の手技に従って、血液を採取する。採取した血液は、血液保管用チューブに入れて製造業者に輸送する。この血液は、保管サンプルとして用いる。 ○角膜上皮細胞シート移植時に行う事項 ・ 前処理液を用いて角膜上皮細胞シートを洗浄及び浸漬した後、角膜上皮細胞シートを培養角膜上皮用培養皿からリング状培養ディスクごと剥離する。眼表面に存在する結膜瘢痕組織を可能な限り除去した後、角膜輪部領域を含む患者の眼表面に角膜上皮細胞シートを移植する。必要に応じて角膜上皮細胞シートの周縁部を縫合する。移植後に治療用コンタクトレンズを装着し、必要に応じて瞼板縫合術等を実施する。		
	t) 患者/家族/支援団体	−	Cornea Research Foundation of America	−
	u) レジストリ整備状況	−	−	−
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	以下の 2 試験を実施した。 まず、「角間上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養角膜上皮 EYE-01M の多施設共同試		

		験」(EYE-01M)を有効性と安全性を確認するために行った。 次に、EYE-01M に登録され、本品が移植されたた患者における長期的な有効性及び安全性の確認を目的に、「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養角膜上皮 EYE-01M の多施設共同試験から長期への移行臨床試験」(EYE-01M-FU)を行った。		
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	○第III相試験 ・ EYE-01M ・ 有効性:EYE-01M 移植 52 週目の角膜上皮再建成功率 ・ EYE-01M-FU (EYE-01M を完了した患者の観察試験) ・ 有効性:EYE-01M 移植 104 週目の角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度		
	x) 自然歴の使用有無	無		
	y) 審査報告書記載の治験	○第III相試験 ・ EYE-01M ・ 国内、非対照、n=12(重症度分類により StageIIB またはIIIと診断された角膜上皮幹細胞疲弊症患者) ・ EYE-01M-FU(EYE-01M 試験を完了した患者の観察試験) ・ 国内、非対照、n=10(EYE-01M に登録され、本品が移植されたた患者)		
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬食品局長通知, 薬食発 0907 第 2 号, 2012/09 発出, ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について, 別添「ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生労働省医薬食品局長通知, 薬食発第 0208003 号, 2008/02 発出, ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について, 別添「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生省医薬安全局長, 医薬発第 1314 号, 2000/12 発出, ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について, 別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」, 別添 2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」	○FDA, 2017/11 発出, 2020/7 更新, Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use ○FDA, 2008/04 発出, Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs): Guidance for FDA Reviewers and Sponsors	○EMA, 2019/12 発出, Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products ○EMA, 2010/06 発出, 2011/01 更新, Reflection paper on stem cell-based medicinal products ○EMA, 2009/12 発出, Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products ○EMA, 2008/11 発出, Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products ○EMA, 2008/04 発出, 2008/09 更新, Guideline on human cell-based medical products

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、ネピック審査報告書(2022 年 2 月 9 日閲覧)
2) 希少疾病用再生医療等製品指定品目一覧表(令和 4 年 1 月 25 日現在)(2022 年 2 月 9 日閲覧)
3) 再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表(令和 3 年 6 月 11 日現在)(2022 年 2 月 9 日閲覧)
4) 日刊工業新聞、再生医療製品「ネピック」、薬価 975 万円 厚労省 https://www.nikkan.co.jp/articles/view/00557737(2022 年 2 月 9 日閲覧)
5) PMDA、ネピック申請資料概要(2022 年 2 月 9 日閲覧)
6) 聖マリアンナ医科大学、各班紹介 角膜再生班 https://www.marianna-u.ac.jp/opht/office/labo/index.html
7) UMIN-CTR、UMIN000018969 https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000021950(2022 年 2 月 10 日閲覧)
8) UMIN-CTR、UMIN000039994 https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000045599(2022 年 2 月 10 日閲覧)

米国

9) Ophthalmic Pearls CORNEA, Gargi Khare Vora ら, 2014/02, Diagnosis and Management of Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD)
10) Cornea Research Foundation of America http://www.cornea.org/ (2022 年 2 月 10 日閲覧)

欧州

11) EMA、EU/3/13/1168: Orphan designation for the treatment of limbal stem cell deficiency https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131168 (2022 年 2 月 10 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○			○		○	○	○	○								○		○				○	○	○	
2		○	○	○	○		○																			
3										○																
4											○															

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
5													○				○					○	○		○	
6													○													
7																							○		○	
8																							○		○	
9																		○								
10																				○						
11												○					○	○								

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-51 (25 薬)第 326 号

指定番号	(25 薬)第 326 号		
基本情報	日本	米国(未承認)	欧州(未承認)
a) モダリティ	ヒト細胞加工製品		
b) オーファンドラッグ指定	有		
c) 指定された医薬品名	テムセル		
d) 指定された適応症	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病		
e) 製造販売承認	2015 年		
f) 製造販売承認された成分名	ヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞		
g) 製造販売承認された適応症	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病(GVHD)		
h) 承認条件	○条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査指定の対象とする。 ○緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、臨床検査による管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 ○再審査期間中は、本品を使用する症例全般を対象として使用成績調査を実施し、必要に応じて適切な措置を講ずること。		
i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ 製品の構成要素となる細胞 ・ 製造方法 ・ 製造工程 ・ 工程内管理試験:DCB 工程(細胞分離、DCB ハーベスト、DCB 凍結保存処方調製・封入 等)、PD 工程(DCB 解凍、PD ハーベスト 等) ・ 外来性感染性物質の安定性評価 ・ ヒト骨髄液:適格性確認(ドナーセレクション、ドナープレススクリーニング(既往歴、感染症歴、渡航歴などに係る問診)、ドナースクリーニング(血液検査、血液学的検査及び核酸増幅検査、健康診断) ・ ヒト骨髄液以外の生物由来原料等:FBS(外来性ウシウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験)、トリプシン(ブタパルボウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験) ・ 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性) ・ 特性解析 ・ DCB の特性解析:アイソザイム分析、フローサイトメトリー、染色体検査、軟寒天コロニー形成試験、エンドトキシン試験(比色法)、無菌試験(直接法)、マイコプラズマ否定試験、(培養法、DNA 染色法)、ウイルス否定試験(電子顕微鏡観察、in vitro 試験、in vivo 試験、PCR 法(HIV1, 2、HHV6, 8、HBV、HCV、B19、CMV、EBV、HPV)) ・ 構成細胞の特性解析:細胞粒径測定、形態観察、T 細胞増殖抑制試験、免疫応答、抗炎症因子に関連する分子群の発現応答、遊走能に関連する分子群の発現と遊走性、サイトカインアレイ ・ 製造工程の評価 ・ 細胞遺伝学的安全性:染色体検査(G バンド分染法、マルチカラーFISH 法)、血液がん関連染色体検査、軟寒天コロニー形成試験 ・ 細胞洗浄工程の洗浄能:ELISA ・ 構成細胞の管理 ・ 規格:確認試験(細胞腫、細胞表面抗原、細胞分化能、染色体検査、何観点コロニー形成試験、エンドトキシン、無菌、マイコプラズマ、ウイルス試験、細胞濃度 等) ・ DCB の安定性:製法 A(液体窒素(気相中)、1,592 日)、製法 B(液体窒素(気相中)、1,413 日) ・ 製品 ・ 製品及び処方並びに製品設計 ・ 製造方法 ・ 製造工程 ・ 工程内管理試験(細胞懸濁液調製、充填・旋栓) ・ 製品の製造工程の開発の経緯(同等性/同質性) ・ 特性解析		

		・ 製品の管理 　・ 規格：性状、確認試験（細胞表面抗原）、純度試験（細胞生存率、培地由来成分）、重点用量、不溶性異物、エンドトキシン、無菌、マイコプラズマ、定量法　等 ○安定性 ・ 製品の安定性：長期保存試験（液体窒素（気相中）、60 ヵ月） ・ 投与液の安定性（22.4～26.7℃、1,000~1,100 lx、調整後 3, 6, 24, 30 時間） ○効能、効果又は性能 ・ 効能、効果又は性能を裏付ける試験 ・ in vitro 試験（免疫調節作用（ヒト T 細胞増殖抑制作用及びこの作用に対する PGE_2 剛性阻害剤および IDO 阻害剤の影響、制御性 T 細胞誘導能、TLR ファミリーの発現）、細胞遊走能（細胞遊走関連遺伝子の発現、細胞遊走能）、免疫原性に関わる因子（MHC 及び共刺激分子）） ○体内動態 ・ 単回投与体内分布試験（雌雄 SCID マウス） ○非臨床安全性試験 ・ 反復投与毒性試験（雌雄 SCID マウス） ・ （参考）ラットによる単回/反復投与毒性試験、 ・ （参考）ラットを用いた中枢神経系、呼吸系に及ぼす影響 ○臨床試験 　・ 国内第I/II相試験（JR-031-201：同種造血幹細胞移植後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードII-IVの急性 GVHD 患者を対象とした安全性及び有効性の検討） 　・ 国内第I/II相試験の継続試験（JR-031-202：JR-031-201 に参加した症例を対象とした初回投与から 24 カ月までの安全性及び有効性の検討） 　・ 国内第II/III相試験（JR-031-301：同種造血幹細胞移植後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードIII－IVの急性 GVHD 患者を対象とした、有効性及び安全性の検討） 　・ （参考）Prochymal（導入元企業開発品）を用いた海外試験 　・ 急性 GVHD 患者を対象とした海外第III相試験（280：同種造血幹細胞移植又はドナーリンパ球輸注後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗を示す IBMTR 分類グレード B－D の急性 GVHD 患者を対象とした Prochymal の有効性及び安全性の検討） 　・ 小児急性 GVHD 患者を対象とした治験用試薬利用範囲拡大制度による特例使用試験（275：同種造血幹細胞移植又はドナーリンパ球輸注後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗を示す IBMTR 分類グレード B－D の小児急性 GVHD 患者を対象とした Prochymal の有効性及び安全性の検討）		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無		
	k) 薬価	884767.00　10.8mL／バッグ		
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	造血幹細胞移植は 2012 年に 5,371 名（自家移植を除くと約 3600 件） 急性 GVHD の発症は 12,719 名（55.6%）（1990~2007 年）であることから、申請者は GVHD の年間発症を約 2,000 名と推測	造血細胞移植は年間 2 万件以上（2019 年は 23,073 件）	GVHD 患者：10 万人あたり 1～9 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 造血幹細胞浮遊液中のドナー由来リンパ球は、同種造血幹細胞移植において患者に投与されると、移植を受けた患者の正常細胞を異物として認識し免疫反応を生じる。この、造血幹細胞浮遊液中のドナー由来 T 細胞の活性化による、炎症性サイトカイン放出によって GVHD を発症する。 ○発症時期 急性 GVHD：移植後 6-30 日 慢性 GVHD：移植後 3 カ月以降 ○予後 皮膚病変：重症化すると全身がやけどのようになり、水膨れを生じて皮膚がはがれる。 消化器病変：病原菌に対する抵抗力や、薬剤の治療効果が低下、感染症の重症化につながる。 肝病変：肝機能低下が重症化すると、意識障害を来す場合もある。		
	n) 原因遺伝子の同定の有	－		

	無			
	o) バイオマーカーの有無	IL-69、TNFα 等		
	p) 診断法、予防法	○診断基準 ・ 皮膚・肝・消化管の少なくとも一臓器障害あり、かつ、GVHD 類似の他の疾患を否定 ・ 臓器障害：Stage1以上の障害が移植後 100 日以内に商事、48 時間以上持続 ・ 可能な限り病変部異の病理学的診断を実施	○診断 ・ 臨床所見や部位の生検、検査値から評価 ・ 慢性 GVHD は症状が曖昧であり、他の原因を除外することで診断可能 ○予防法 ・ 骨髄移植の前に、主にシクロスポリンと移植片の T 細胞枯渇を利用した予防的治療 ・ 細胞投与前に血液を放射線処理	○診断 ・ 臨床的に急性 GVHD 疑いのある場合、組織学的検査を実施 ・ 皮膚発疹：生検 ・ 下痢：軟性 S 字結腸鏡検査又は直腸生検、微生物検査 ・ 胆汁うっ滞性黄疸：皮膚や腸の生検 ・ その他：肝臓ドップラー超音波検査（肝静脈閉そく性疾患を除外）、CMV PCR、血清検査（A 型肝炎）、PCR（B/C/E 型肝炎）
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 急性 GVHD の場合初期治療は副腎皮質ステロイド剤 ・ 急性 GVHD の二次治療 ・ 抗胸腺細胞グロブリン ・ ミコフェノール酸モフェチル ・ ステロイドパルス療法 ・ 二次治療で用いられる医薬品は抗胸腺細胞グロブリン以外急性 GVHD の適応なし ・ ステロイド抵抗性急性 GVHD の治療法はない	○治療法 ・ 免疫抑制剤の使用 ・ グルココルチコイド（ステロイド） ・ サンディミュン（一般名：シクロスポリン） ・ メトトレキサート　　等 ・ 上記の治療に抵抗性の場合 ・ 抗胸腺細胞グロブリン ○承認薬 ・ 慢性 GVHD 治療薬：Imbruvica（一般名：イブルチニブ） ・ 急性 GVHD 治療薬：オレンシア（一般名：アバタセプト）	○治療法 ・ 免疫抑制を最適化し、メチルプレドニゾロンを治療レジメンに追加 ・ 効果がない場合、標準治療ではない第二選択免疫抑制療法を実施
	r) 診療ガイダンス等	○造血幹細胞移植ガイドライン GVHD 第 4 版（2018 年、日本造血細胞移植学会（JSHCT））	○First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation （2012 年、Transplantation and Cellular Therapy VOLUME 18, ISSUE 8, P1150-1163） ○First NCCN guideline on hematopoietic cell transplantation focuses on GVHD （2019 年、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)）	○Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice（2013 年、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)、European LeukemiaNet (ELN)）
	s) 本剤による治療法（作用機序、用法・用量）	本品は健康成人骨髄液から分離した有核細胞を各培養して得られるヒト間葉系幹細胞（hMSC）を構成細胞とし、医薬品と同様に薬理的作用による治療効果が期待される。 hMSC については、T 細胞活性化レベルを低下させて、免疫反応を抑制することが示唆されており、本品も同様の薬理的作用により、急性 GVHD への治療効果を発揮すると考えられる。		
		通常、体重 1kg あたりヒト間葉系幹細胞として 1 回 2×10^6 個を、1 バッグあたり生理食塩液 18mL で希釈して、4mL／分を目安に緩徐に点滴静注する。1 週間に 2 回、投与間隔は 3 日以上とし、4 週間投与する。 なお、症状の程度に応じて、さらに 1 週間に 1 回、4 週間投与することができる。		
	t) 患者/家族/支援団体	特定非営利活動法人　血液情報広場つばさ ※血液疾患全体を対象	Be The Match ※骨髄移植の支援団体	COST Action Integrated European Network on Chronic Graft Versus Host Disease (cGvHD) (EUROGRAFT) CA17138 ※慢性 GVHD を対象
	u) レジストリ整備状況	日本造血細胞移植データセンター　移植登録一元管理プログラム（TRUMP）	Center for International Blood and Marrow Transplant Research（CIBMTR）	The EBMT Patient Registry ※造血幹細胞移植を受けた患者と CAR-T 療法を受けた患者のレジストリ
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	申請者は、2003 年 8 月に米国企業とライセンス契約を締結し、社内に製造施設を新設して hMSC 製剤の製造・開発を進めている。 導入元企業の非臨床試験、臨床試験を基に、日本における承認申請に向けて非臨床試験実施した。それらの結果を踏まえ、2006 年 8 月に「細胞・組織を利用した治験薬の品質及び安全性の確保について」に基づく申請を行い、2007 年 6 月に指針適合の確認を受けた。 機構との第I相試験開始前相談の結果、導入元企業の 280 試験を主たる評価資料とし、国内臨床試験について 280 試験の成績くぉ日本人患者における有効性及び安全性の説明に利用できることを示す資料とする開発計画に変更した。また、長期的な有効性及び安全性に関する情報収集を行う臨床試験を立案し、同種造血幹細胞移植後に副腎皮質ステロイド剤による表準的な初期治療に抵抗性を示す急性 GVHD 患者を対象とした第I/II相試験（JR-031-201）、及び JR-031-201 試験にて投与を受けた被験者に対する長期安全性を検討することを目的とした継続調査（JR-031-202）を実施した。		
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第I/II相試験 ・ JR-031-201 試験 ・ 初回投与時から 4 週後までの CR（Complete response）又は PR（Partial response） ・ 28 日間以上継続する CR、初回投与時から 12 週後までの CR 又は PR ・ 初回投与時から 24 週後までの生存 ・ 総ステロイド投与量 ・ CR までの期間 ・ 各臓器における CR（臓器障害の消失）又		

		は PR(臓器のステージの改善)とそれらの持続性 ・ Performance Status ・ JR-031-202 試験(JR-031-201 の継続試験) ・ 回投与時から 24 ヵ月後までの生存 ・ 急性 GVHD の重症度 ○第II/III相試験 ・ JR-031-301 試験 ・ 28 日間以上継続する CR (参考)Prochymal を用いた海外臨床試験 ・ 280 試験 ・ ITT(Intent-To-Heart)集団における 28 以上継続する CR の達成割合 ・ 275 試験(治験薬特例使用制度による試験) ・ (主要評価項目不明)		
	x) 自然歴の使用有無	無		
	y) 審査報告書記載の治験	○第I/II相試験 ・ JR-031-201 試験 ・ 国内、非対照、n=14(同種造血幹細胞移植後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードII-IVの急性 GVHD 患者) ・ JR-031-202 試験(JR-031-201 の継続試験) ・ 国内、非盲検、非対照、n=9)(JR-031-201 試験で投与された被験者のうち、死亡例を除いた被験者) ○第II／III相試験 ・ JR-031-301 試験 ・ 国内、非対照、n=19(同種造血幹細胞移植後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗性を示すグレードIII－IVの急性 GVHD 患者) ※(参考)Prochymal を用いた海外臨床試験 ・ 280 試験 ・ 海外(米国ほか、6 ヵ国)、RCT、プラセボ対照、n=223)(同種造血幹細胞移植又はドナーリンパ球輸注後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗を示す IBMTR 分類グレード B－D の急性 GVHD 患者) ・ 275 試験(特例使用試験) ・ 海外(米ほか、6 ヵ国)、n=74)(同種造血幹細胞移植又はドナーリンパ球輸注後に急性 GVHD を発症し、副腎皮質ステロイド剤による治療に抵抗を示す IBMTR 分類グレード B－D の小児急性 GVHD 患者)		
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬食品局長通知, 薬食発 0907 第 3 号, 2012/09 発出, ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について, 別添「ヒト(同種)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生労働省医薬食品局長通知, 薬食発 0907 第 2 号, 2012/09 発出, ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について, 別添「ヒト(自己)体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生労働省医薬食品局長通知, 薬食発第 0912006 号, 2008/09 発出, ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について, 別添「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生労働省医薬食品局長通知, 薬食発第 0208003 号, 2008/02 発出, ヒト(自己)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について, 別添「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生省医薬安全局長, 医薬発第 1314 号, 2000/12 発出, ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について, 別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」, 別添 2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」	○FDA, 2017/11 発出, 2020/7 更新, Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use ○FDA, 2008/04 発出, Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs): Guidance for FDA Reviewers and Sponsors	○EMA, 2019/12 発出, Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products ○EMA, 2010/06 発出, 2011/01 更新, Reflection paper on stem cell-based medicinal products ○EMA, 2009/12 発出, Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products ○EMA, 2009/10 発出, 2010/01 更新, Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products ○EMA, 2008/11 発出, Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products ○EMA, 2008/04 発出, 2008/09 更新, Guideline on human cell-based medical products

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、テムセル審査報告書(2022 年 2 月 10 日閲覧)
2) NIBIOHN、希少疾病用再生医療等製品指定品目一覧表(令和 4 年 1 月 25 日現在)(2022 年 2 月 10 日閲覧)
3) PMDA、再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表(令和 3 年 6 月 11 日現在)(2022 年 2 月 10 日閲覧)

4） 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/（2022 年 2 月 10 日閲覧）
5） PMDA、テムセル申請資料概要（2022 年 2 月 10 日閲覧）
6） 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会、8-2. 急性移植片対宿主病 https://www.jstct.or.jp/modules/patient/index.php?content_id=21（2022 年 2 月 10 日閲覧）
7） 日本造血細胞移植学会雑誌 第 4 巻 第 3 号, 2015、造血幹細胞移植に関連した血管障害とバイオマーカー https://www.jstage.jst.go.jp/article/hct/4/3/4_57/_pdf/-char/ja（2022 年 2 月 10 日閲覧）
8） 福井大学医学部 急性 GVHD の定義 http://www.med.u-fukui.ac.jp/NAIKA1/ketuekimanu/094gvhd.htm（2022 年 2 月 10 日閲覧）
9） 日本造血細胞移植学会、造血管細胞移植ガイドライン GVHD（第 4 版）2018 年 4 月 https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_02_gvhd_ver04.pdf（2022 年 2 月 10 日閲覧）
10） 血液情報広場 つばさ http://tsubasa-npo.org/（2022 年 2 月 10 日閲覧）
11） 日本造血細胞移植データセンター、移植登録一元管理プログラム（TRUMP） http://www.jdchct.or.jp/trump/（2022 年 2 月 10 日閲覧）
12） 日本造血細胞移植データセンター、テムセル®HS 注を使用した患者に関する再生医療等製品患者登録システム（PMDA）の実施状況 http://www.jdchct.or.jp/data/report/2020/temcell-1_2_3.pdf（2022 年 2 月 10 日閲覧）
13） 厚生労働省医薬食品局長、薬食発第 0208003 号（2008 年、2 月 8 日）「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（2022 年 2 月 10 日閲覧）

米国

14） HRSA Blood Stem Cell、Transplant Activity Report https://bloodstemcell.hrsa.gov/data/donation-and-transplantation-statistics/transplant-activity-report#year（2022 年 3 月 25 日閲覧）
15） Cleveland Clinic Graft vs Host Disease: An Overview in Bone Marrow Transplant https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/10255-graft-vs-host-disease-an-overview-in-bone-marrow-transplant（2022 年 3 月 25 日閲覧）
16） NORD、Graft versus Host Disease https://rarediseases.org/rare-diseases/graft-versus-host-disease/（2022 年 3 月 25 日閲覧）
17） Paul J Martin et. al., First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation（2022 年 3 月 25 日閲覧）
18） Neil Osterweil, First NCCN guideline on hematopoietic cell transplantation focuses on GVHD（2022 年 3 月 25 日閲覧）
19） Be The Match https://bethematch.org/（2022 年 3 月 25 日閲覧）
20） CIBMTR https://www.cibmtr.org/About/WhatWeDo/Pages/index.aspx（2022 年 3 月 25 日閲覧）

欧州

21） Orphanet、Graft versus host disease https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=39812（2022 年 3 月 25 日閲覧）
22） EMA、EU/3/19/2205: Orphan designation for the treatment of graft-versus-host disease https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2205（2022 年 3 月 25 日閲覧）
23） NHS、Department of Clinical Haematology Oxford BMT Programme Diagnosis and Management of Acute Graft Versus Host Disease http://nssg.oxford-haematology.org.uk/bmt/gvhd/B-2-14-acute-gvhd.pdf（2022 年 3 月 25 日閲覧）
24） T Ruutu et. al., Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice（2022 年 3 月 25 日閲覧）
25） COST Action Integrated European Network on Chronic Graft Versus Host Disease (cGvHD) (EUROGRAFT) https://www.gvhd.eu/（2022 年 3 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○	○	○	○		○	○	○	○			○							○				○	○	○	
2		○	○		○		○																			
3										○																
4											○															
5												○										○				
6													○				○									
7															○											
8																○										
9																		○								
10																				○						
11																					○					
12																							○		○	
13																										○
14												○														
15																○										
16																○	○									
17																		○								

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
18																		○								
19																				○						
20																					○					
21												○					○									
22												○														
23																○										
24																		○								
25																				○						

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-52 (28 再)第 3 号

指定番号	(28 再)第 3 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	ヒト細胞加工製品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	キムリア	KYMRIAH	Kymriah
d) 指定された適応症	○CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 ○CD19 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ○CD19 陽性濾胞性リンパ腫	○難治性または 2 回目以降の再発の B 細胞前駆体型急性リンパ芽球性白血病(ALL)の小児および若年成人(3～25 歳)の患者 ○特定不能のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)、高悪性度 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫に由来する DLBCL など、2 種類以上の全身療法後に再発または難治性(r/r)の大細胞型 B 細胞リンパ腫を有する成人患者	○小児を含む 25 歳以下の再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病と、成人の再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
e) 製造販売承認	2019 年	2017 年	2018 年
f) 一般名	チサゲンレクルユーセル	Tisagenlecleucel	Tisagenlecleucel
g) 製造販売承認された適応症	○再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)。ただし、以下のいずれかの場合に限る。 ・ 初発の患者では標準的な化学療法を 2 回以上施行したが寛解が得られない場合 ・ 再発の患者では化学療法を 1 回以上施行したが寛解が得られない場合 ・ 同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合 ○再発又は難治性の CD19 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)。ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。 ・ 初発の患者では化学療法を 2 回以上、再発の患者では再発後に化学療法を 1 回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 ・ 濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算 2 回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を 1 回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合	○B 細胞前駆体型急性リンパ芽球性疾患患者(25 歳まで) ○特定不能のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)、高悪性度 B 細胞リンパ腫及び濾胞性 B 細胞リンパ腫を含む 2 種類以上の全身療法後の再発又は難治性(r/r)大細胞型 B 細胞リンパ腫の成人患者。	○難治性、移植後再発、2 回目以降の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病(ALL)である 25 歳までの小児および若年成人患者 ○2 種類以上の治療歴を有する再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)の成人患者
h) 承認条件	○条件及び期限付承認に該当せず、10 年間の再審査の対象として指定する。 ○緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。 ○国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。	○Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)の対象に指定	○追加モニタリングの対象 ○使用医療機関にいて適切な専門知識、設備、トレーニングがなされていることを確認する。 ○サイトカイン放出症候群の場合にトシリズマブが利用可能であること ○起こり得る副作用、特にサイトカイン放出症候群に関する教材を提供する。 ○以下の試験を実施すること。 ・ CCTL019B2401:European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)(欧州)および Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)(米国)の細胞療法に関する既存のレジストリを通じて前向きに収集した Tisagenlecleuce のデータを用いて、治療後 15 年までの患者に報告された特定の AE および転帰を評価、安全性に関する特性を解明する ・ Observational study in DLBCL:再発・難治性 DLBCL 患者における有効性のさらなる評価のための、C2201 試験に準じた有効性評価指標を用いた前向き観察研究 ・ CCTL019A2205B:レンチウイルスベクターを用いた CD19 CAR-T 療法を受けたすべての患者を最後の CD19 CAR-T 投与後 15 年間モニタリングし、CD19 CAR-T 療法との関連が疑われる遅延 AE のリスク評価、ベクターの持続性とレンチウイルスの複製能、初期腫瘍の状態(効果)を記録 ・ 3 歳未満の B-ALL 患者におけるキムリアのリアルワールドエビデンスの報告(CCTL019B2401 に基づく):B-ALL における有効性と安全性の評価 ・ CCTL019C2201:長期有効性、安全性の評価のため、主要コホートの患者の 24

				カ月追跡調査と C2201 試験の全輸注患者の 24 カ月追跡調査を提出 ・ CCTL019H2301：再発・難治 DLBCL におけるリスク/ベネフィットの評価のため、難治性高悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫の成人患者を対象としたキムリアと標準治療の非盲検第III相試験（CCTL019H2301）の結果を提出
	i) 承認申請データパッケージの構成	○品質 ・ ウイルスベクター ・ ウイルスベクターシステム ・ プラスミド ・ プラスミド産生用の細胞基材の調製及び管理 ・ プラスミドの管理：エンドトキシン、バイオバーデン 等 ・ ウイルスベクター産生用の細胞基材の調製及び管理：特性解析、純度試験、外来性感染性物質に対する試験（in vivo, vitro ウイルス試験、in vitro ウシウイルス試験、in vitro ブタウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察、逆転写酵素活性試験、ブタサーコウイルス（1 型、2 型）試験、ウシポリオーマウイルス試験、アデノ随伴ウイルス（1 型、2 型、3B 型、4 型、6 型）試験、ヒトウイルス試験、無菌試験、マイコプラズマ試験） ・ ウイルスベクターの製造方法 ・ ウイルスベクターの外来性感染性物質の安定性評価：FBS：外来性ウシウイルス否定試験、エンドトキシン試験、無菌試験、マイコプラズマ否定試験）、カゼイン（る過、高温加熱滅菌処理）、ウイルスベクターの未精製バルクハーベスト/EoPC（外来性ウイルス試験、ウシウイルス試験、マイコプラズマ、バイオバーデン、RCL 試験） ・ ウイルスベクターの製造工程の開発の経緯 ・ ウイルスベクターの特性 ・ 構造及び特性：ウイルスベクターに対する試験（ベクター濃度、ベクター粒子、粒子対感染性比、MOI、総残量 DNA、宿主細胞由来 DNA、プラスミド由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、残存 BSA、マイコプラズマ、in vitro ウイルス、ウシウイルス、RCI、バイオバーデン、エンドトキシン）、遺伝子改変した構成細胞に対する試験（αCD19CAR 発現 T 細胞の細胞障害活性、CTL019 導入 T 細胞の細胞障害活性、αCD19CAR 発現 T 細胞のサイトカイン産生、αCD19CAR 発現 T 細胞の増殖及び生存、αCD19CAR 発現 T 細胞の in vitro 増殖性試験、ウイルスベクターの遺伝子挿入解析） ・ 製造工程由来不純物 ・ ウイルスベクターの管理：性状、確認試験、純度試験（不純物、宿主細胞由来 DNA 及びプラスミド由来 DNA）、エンドトキシン、無菌試験、マイコプラズマ、ウイルス試験（未精製バルクハーベストに対する外来性ウイルス試験及びウシウイルス試験）、RCL（感染性試験）、ウイルス力価、粒子対感染活性比等 ・ 構成細胞及び製品 ・ 製法及び処方並びに製品設計 ・ 製造方法 ・ 外来性感染性物質の安定性評価 ・ 患者由来末梢血単核球：問診、血清学的検査（HBV、HCV、HIV） ・ 患者由来末梢血単核球以外の生物由来原料等：ヒト血清アルブミン①（問診、血清学的検査（HBV、HCV、HIV）、核酸増幅検査（HBV、HCV、HIV）、ヒト血清アルブミン②、カザミノ酸（高温加熱処理）、ヒトオフクロット血清（問診、血清学的検査（HBV、HCV、HIV、梅毒）、核酸増幅検査（HBV、HCV、HIV））、マウス由来抗体（外来性感染性物質の試験（in vitro ウイルス試験、in vivo ウイルス試験、マウス抗体産生試験、ウシウイルス試験、ウシポリオーマウイルス試験、ブタウイルス試験、電子顕微鏡観察、XC プラーク試験、S+L フォーカス試験、Mus Dunni 細胞活性試験	○品質（試験方法等に関する詳細なし） ・ 原薬：ウイルスベクター ・ 構造 ・ 基本情報 ・ 製造 ・ 原料管理 ・ 重要な工程と中間体の管理 ・ 特性 ・ 原薬管理 ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性 ・ 原薬：導入細胞（tisagenlecleucel） ・ 構造 ・ 基本情報 ・ 製造 ・ 原薬管理 ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性 ・ 製品 ・ 製品の概要と組成 ・ 製品開発 ・ 製造 ・ 賦形剤の管理 ・ 製剤の管理 ・ 標準物質 ・ 容器栓システム ・ 安定性（試験方法について記載なし、結果のみ） ・ 長期保存条件（気相液体窒素（VPLN2）、≤-120℃）で 9 カ月保存可能 ・ 室温における使用可能期間は 30 分 ・ ≤-120℃（VPLN2）での最終製品の安定性には変化がない ・ 製造販売後 ○非臨床試験 ・ ヒト細胞膜タンパク質アレイを用いた CD19 結合ドメインの特異性評価 ・ マウス異種移植腫瘍モデルにおける in vivo 抗腫瘍活性評価 ・ 担癌マウスにおける毒性パラメータ、細胞分布及び持続性の評価 ・ ヒトゲノムへのレンチウイルス組み込みの挿入部位解析 ○臨床薬理 ・ 作用機序 ・ 薬物動態学/細胞動態学 ・ 小児および若年成人 B-ALL（25 歳まで）における薬物動態 ・ 成人 R/R DLBC における薬物動態 ・ トシリズマブと副腎皮質ホルモンの使用 ○非臨床毒性 ・ 発がん性、変異原性、生殖能の障害 ○臨床試験 ・ 第II相試験（ELIANA (CCTL019B2205J)：小児および若年成人の再発又は難治性の B-ALL 及び B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者に対する有効性及び安全性の検討） ・ 第II相試験（JULIET (CCTL019C2201)：18 歳以上の再発・難治性 DLBCL で、リツキシマブとアントラサイクリンを含む 2 ライン以上の化学療法を受けた患者、または自家造血幹細胞移植（HSCT）後に再発した患者を対象とした有効性と安全性の検討） ・ 第II相試験（CCTL019B2202：再発・難治性の B-ALL 小児患者を対象とした有効性と安全性の検討 ・ CCTL019B2102J（安全性） ・ CCLT019B2101J（安全性及び有効性） ・ CCTL019A2201（用量最適化試験）	○品質（試験方法に関する詳細なし） ・ 原薬：ウイルスベクター ・ 基本情報 ・ 製造、プロセス管理 ・ 規格、分析手順、標準物質、バッチ分析、容器閉鎖 ・ 安定性 ・ ベクター物質の保存期間を-60℃～-90℃で 12 ヶ月とすることを支持する安定性データ ・ ベクター製品の保存期間を-60℃～-90℃で 36 ヶ月とすることを支持する安定性データ ・ 原薬：導入細胞 CTL019 ・ 基本情報 ・ 製造、プロセス管理 ・ 規格、分析方法、参照標準、バッチ分析、容器閉鎖（CTL019） ・ CTL019 の製造は連続プロセスであるため、関連するデータは製品にて記載 ・ 安定性 ・ CTL019 の製造は連続プロセスであるため、関連するデータは製品にて記載 ・ 製品 ・ 製品概要と医薬品開発 ・ 製造、工程管理 ・ 製品規格、分析手順、バッチ分析 ・ 安定性（試験方法について記載なし） ・ 輸液バッグに入った CTL019 を VPLN2 中で—120℃以下で保存した場合、9 カ月の保存期間を支持するデータ ・ 室温 20~25℃で回答した場合の 30 分間の使用可能期間を支持するデータ ・ 変更計画（PACMP） ○非臨床 ・ 薬理学 ・ 効果を裏付ける試験（in vitro、in vivo） ・ 薬物動態 ・ 毒性試験 ・ 遺伝毒性 ・ その他の毒性試験（不純物・添加物） ・ 生態毒性／環境リスク評価 ○臨床試験 ・ 第II相試験（B2202：一次治療抵抗性、化学療法抵抗性、同種造血幹細胞移植後に再発、または同種造血幹細胞移植に不適格であった 3～25 歳の小児および若年成人の B- ALL 患者を対象とした有効性及び安全性の検討 ・ 第II相試験（B2205J：小児および若年層における難治性の B-ALL 又は B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者を対象とした有効性及び安全性の検討） ・ 第I/IIa 相試験（B2101J：小児及び若年層の難治性 CD19 陽性 B 細胞悪性腫瘍患者を対象とした、有効性及び安全性の検討） ・ 第II相試験（C2201：再発又は難治性の DLBCL 成人患者を対象とした有効性及び安全性の検討） ○薬物動態（B2202, B2205J, B2101J、C2201） ○薬理（C2201、B2201、B2205J、B2101J） ○臨床的有効性・安全性（B2202、B2205J、B2101J、C2201）

		（直接法、拡張法）、293T 細胞感染性試験、MVM 試験、マイコプラズマ） ・ 製造工程の開発の経緯 ・ 特性 ・ 構造及び特性：構造及び物理化学的特性（導入遺伝子解析、ウイルスベクターの遺伝子挿入解析・挿入突然変異解析、免疫表現型（T 細胞、B 細胞、単球、NK 細胞）、T 細胞サブセット解析（CAR、CD4、CD8 等）、生存率、遺伝子導入数、CAR 発現割合等）、生物学的特性（CD19 抗原特異的刺激応答性 IFN-γ 分泌量、CD19 抗原特異的細胞障害活性、細胞増殖能）、純度（目的外細胞（B 細胞系列細胞、単球、顆粒球、NK 細胞、赤血球）、死細胞、RCL、残存ウイルスベクター、オクロット血清、ヒトトランスフェリン 等） ・ 製造工程の評価 ・ ベリフィケーション：重要な製造工程パラメータ及び工程内管理試験、構成細胞の規格及び試験方法、構成細胞に対する特性解析 ・ 製造工程由来不純物の除去について ・ 製品の管理：性状、確認試験（遺伝子導入された CAR 遺伝子）、純度試験（導入遺伝子コピー数、T 細胞率、残存 CD19 陽性 B 細胞率、細胞生存率、残存ビーズ数）、エンドトキシン、マイコプラズマ、無菌、RCL（VSV-G DNA）、CAR 発現 T 細胞率、IFN-γ 分泌能及び含量（CAR 発現生 T 細胞数及び総生細胞数） ○安定性 ・ ウイルスベクターの安定性：長期保存試験（8 ロット-90~-60℃）、加速試験（1 ロット、-20℃）、苛酷試験（2 ロット） ・ 製品の安定性 ・ 長期保存試験：製法 B（健康人由来）（4 ロット、液体窒素気相下/ -120℃）、製法 B（小児 ALL 患者由来）（3 ロット、液体窒素気相下/ ≤-120℃）、製法 C（DLBCL 患者由来）（3 ロット、液体窒素気相下（≤-120℃）、申請製法（小児 ALL 患者及び健康人由来）（6 ロット、液体窒素気相下（≤-120℃）、9 ヵ月）、申請製法（健康人由来）（3 ロット、液体窒素気相下（≤-120℃）、9 ヵ月） ・ 使用時安定性試験：製法 B（健康人）（3 ロット、5℃/20~25℃/37℃） ○非臨床試験 ・ 効能、効果を又は性能を裏付ける試験 ・ in vitro 試験 （K56-CD19 に対する本日の細胞障害活性、TCRζ ドメインが αCD19CAR 発現 T 細胞のヒト B-ALL 腫瘍細胞に対する細胞障害活性に与える影響評価、K562-CD19 共培養下における種々の αCD19CAR 発現 T 細胞のサイトカイン産生、CD1 抗原非存在かでの種々の αCD19CAR 発現 T 細胞の増殖および生存） ・ in vivo 試験 （NOD/SCID-β2mnull マウス、NOD/SCID-γc-/-マウス） ○体内動態に関する資料 ・ 非臨床体内動態 ・ 毒性試験 （担癌モデルマウスへの投与） ・ 非臨床薬理試験 （NOG マウス及びヒト B-ALL 細胞を移植した NOG マウス（担癌モデルマウス）への投与） ・ 臨床薬理試験 ・ B2202、B2205J から得られた体内動態に関する情報を併合 ○非臨床安全性に関する資料 ・ 免疫不全マウスを用いた毒性試験 ・ NOG マウス及び B-ALL 細胞を移植した NOG マウスへの投 ・ その他の安全性非臨床薬理試験 ・ αCD19CAR 発現 T 細胞の in vitro 増殖性試験 ・ 組織交差反応性試験 ・ レンチウイルスベクターの遺伝子挿入解析 ・ 不純物の安全性評価 ・ 副成分の安全性評価		

		○臨床的有効性・安全性 ・ 国際共同第II相試験(B2202:再発又は難治性の B-ALL 患者(3 歳(スクリーニング時)以上 21 歳以下(初回診断時)を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ 国際共同第II相試験(C2201:再発又は難治性の DLBCL 患者(18 歳以上)を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ 海外第II相試験(B2205J:再発又は難治性の B-ALL 及び B 細胞性リンパ芽球性リンパ腫患者 3 歳(スクリーニング時)以上 21 歳以下(初回診断時)を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ (参考)海外第I相試験(B2102J:再発または難治性の B 細胞性の白血病及び悪性リンパ腫の患者(18 歳以上)を対象とした、安全性の検討) ・ (参考)海外第I/IIa 試験(B2101J:再発又は難治性の B 細胞性の白血病及び悪性リンパ腫患者(1-24 歳)を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ (参考)海外第II相試験(A2201:再発又は難治性の CLL 患者(18 歳以上)を対象とした安全性の検討)		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	○priority review ○Breakthrough therapy	○PRIME ○Accelerated Assessment
	k) 薬価	○32647761.00 (ユニット構成不明)	○AWP Pkg Price:478932.00 ○AWP Unit Price:478932.00000 (ユニット構成不明)	
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	○ALL 患者:約 5,000 人(2014 年) ○悪性リンパ腫患者:約 6400 人(2014 年) ・ 約 33%が DLBCL であるため、DLBCL 患者は約 21,000 人と推計	○小児 ALL :100,000 人に 3.5 人 ○DLBCL:10,000 人に 1-5 人	○小児 ALL :100,000 人に 2.9 人 ○DLBCL:10,000 人に 3.44 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 ○ALL ・ 骨髄のリンパ系前駆細胞が腫瘍化して過剰に増殖して発症 ○B 細胞リンパ腫 ・ 白血球の中のリンパ球のうち、B リンパ球ががん化することで発症 ○発症時期 ○ALL ・ 年齢に寄らず発症 ・ 好発年齢は 2-5 歳(診断時年齢では、20 歳未満が全体の 60%) ○DLBCL ・ あらゆる年齢層で発症 ・ 発症率は年齢とともに増加、半数以上は 60 歳以上で診断 ○予後 ○ALL ・ 小児 ALL 患者の 80%以上が一時治療によって治癒 ・ 約 20%の小児 ALL 患者は再発し、再発した場合ほとんどが死亡 ・ 再発/難治性の小児 ALL 生存期間(中央値):3-6 カ月 ○DLBCL ・ DLBCL 患者の約 60%が一時治療により治癒 ・ 再発/難治性の DLBCL は自家幹細胞移植できなかった場合、自家幹細胞移植後 1 年以内に再発の場合予後不良 ・ 上記の場合の生存期間(中央値):4.4-6.3 カ月		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	−		
	o) バイオマーカーの有無	CD19 (B 細胞リンパ球のマーカー、CAR-T 細胞の標的)		
	p) 診断法、予防法	○ALL の診断に用いる検査 ・ 血液検査 ・ 骨髄検査 ・ 染色体検査 ・ 表面抗原マーカー検査 ・ 遺伝子検査 ○B 細胞リンパ腫の診断に用いる検査 ・ 骨髄検査(骨髄穿刺・骨髄生検)	○ALL の診断に用いる検査 ・ 血液検査 ・ 骨髄検査(骨髄穿刺、骨髄生検) ・ 染色体検査 ・ 表面抗原マーカー検査 ・ 腰椎穿刺 ・ リンパ節生検 ・ 画像検査 ○非ホジキンリンパ腫に用いる検査(DLBCL は一般的な非ホジキンリンパ腫) ・ リンパ節生検 ・ 骨髄検査(骨髄穿刺、骨髄生検) ・ 腰椎穿刺 ・ 染色体検査 ・ 画像検査 ・ 血液検査	○ALL の診断に用いる検査 ・ 血液検査 ・ 骨髄検査 ・ 腰椎穿刺 ・ 画像検査 ○DLBCL の診断に用いる検査 ・ リンパ節生検 ・ 血液検査
	q) 従来の治療法	○再発又は難治の小児 ALL の治療法 ・ 大量化学療法 ・ 同種幹細胞移植 ・ 救援化学療法 ・ 免疫療法 ・ 支持療法 ○DLBCL の治療法 ・ 化学療法の併用療法 ・ 再発した場合 ・ 救援化学療法 ・ 自家幹細胞移植併用大量化学療法	○小児 ALL の治療法 ・ 通常 ・ 誘導療法 ・ 髄腔内化学療法 ・ 放射線療法 ・ 強化化学療法 ・ 分子標的薬 ・ 再発 ・ 化学療法 ・ 幹細胞/骨髄移植 ・ 放射線治療 ・ 免疫療法 ○非ホジキンリンパ腫の治療	○小児 ALL の治療法 ・ 通常 ・ 誘導療法 ・ 化学療法 ・ 幹細胞移植 ・ 免疫療法 ・ 再発 ・ 化学療法 ・ 幹細胞/骨髄移植 ・ 免疫療法 ○DLBCL の治療法 ・ 化学療法 ・ 免疫療法

			・ 化学療法(R-CHOP:シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、リツキシマブ) ・ 放射線療法 ・ 幹細胞移植 ・ 免疫療法	・ 放射線療法 ・ 自家/同種幹細胞移植
	r) 診療ガイダンス等	最適使用推進ガイドライン(案) チサゲンレクルユーセル (販売名:キムリア点滴静注) ～B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫～(2019 年 2021 年改訂、厚生労働省)	Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(2021 年、JNCCN(Volume 19: Issue 9))	The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma(2019 年、EMA)
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	白血球アフェレーシスにより患者から採取した T 細胞は採取施設で凍結され、細胞処理施設に送られ、レンチウイルスベクターを用い遺伝子導入が行われる。次に CAR 発現 T 細胞を ex vivo で増殖培養させ、リンパ球除去科学療法を行った後、CTL019 を患者へ輸注する。湯注された CAR 発現生 T 細胞が B 細胞性腫瘍に対し抗腫瘍効果を発揮する。 ○医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送 ・ 白血球アフェレーシス 十分量の T リンパ球を含む非動員末梢血単核球を採取する。 ・ 白血球アフェレーシス産物の凍結保存 採取後速やかに白血球アフェレーシス産物を調製し、液体窒素気相下又は－120℃以下で凍結保存する。 ・ 白血球アフェレーシス産物の輸送 凍結保存した白血球アフェレーシス産物を、梱包して本品製造施設へ輸送する。 ○医療機関での受入れ～投与 ・ 本品の受領及び保存 凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下又は－120℃以下で凍結保存する。 ・ 投与前の前処置 本品の投与予定日前の 1 週間以内の末梢血白血球数が 1,000/μL を超える場合、本品投与の 2 日前までに以下のリンパ球除去化学療法を前処置として行う。前処置の化学療法の特性や患者の状態を考慮の上、前処置から本品投与までに必要な間隔を設定する。 (1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合のリンパ球除去化学療法 1) シクロホスファミド(無水物として)500 ㎎/m2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 30 ㎎/m2 を 1 日 1 回 4 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2) シクロホスファミドによる Grade 4 注)の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、シタラビン 500 ㎎/m2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注及びエトポシド 150 ㎎/m2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合のリンパ球除去化学療法 1) シクロホスファミド(無水物として)250 ㎎/m2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル 25 ㎎/m2 を 1 日 1 回 3 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2) シクロホスファミドによる Grade 4 注)の出血性膀胱炎の既往がある、又はシクロホスファミドに抵抗性を示した患者には、ベンダムスチン塩酸塩 90 ㎎/m2 を 1 日 1 回 2 日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 注)Grade は CTCAE v.4.03 に準じる。 ・ 本品の投与 投与直前に本品を解凍し、適応症に応じて下記のとおり単回静脈内投与する。なお、本品の再投与はしないこと。 (1) 再発又は難治性の CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病に用いる場合 通常、25 歳以下(投与時)の患者には、体重に応じて以下の投与量を単回静脈内投与する。 ・ 体重 50 ㎏以下の場合には、CAR 発現生 T 細胞として 0.2×106～5.0×106 個/㎏ ・ 体重 50 ㎏超の場合には、CAR 発現生 T 細胞として 0.1×108～2.5×108 個(体重問わず) (2) 再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に用いる場合通常、成人には、CAR 発現生 T 細胞として 0.6×108～6.0×108 個(体重問わず)を単回静脈内投与する。	○小児および若年成人の再発・難治性(r/r)B 細胞性急性リンパ芽球性白血病(ALL) ・ キメラ抗原受容体(CAR)陽性生存 T 細胞の懸濁液を含む点滴用単回投与として提供する。また、白血球除去時に報告された患者の体重を基準とする。 ・ 体重 50kg 以下の患者:体重 1kg あたり 0.2～5.0×106 個の CAR 陽性生 T 細胞を投与する。 ・ 50kg 以上の患者:0.1～2.5×10^8 個の CAR 陽性生 T 細胞を投与する。 ○成人の再発・難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL) ・ キメラ抗原受容体(CAR)陽性 T 細胞懸濁液を含む点滴用単回投与製剤として提供する。成人に対して、0.6～6.0×1e8 個の CAR 陽性生 T 細胞を投与する。	
	t) 患者/家族/支援団体	○NPO 血液患者コミュニティ「ももの木」 ○グループ「ネクサス」 ○特定非営利活動法人血液情報広場「つばさ」	○Leukemia & Lymphoma Society (LLS) ○Lymphoma Research foundation	○Leukaemia Care ○Lymphoma Coalition Europe
	u) レジストリ整備状況	○B-ALL ・ 細胞治療レジストリ ○DLBCL ・ －	○CIBMTR ※造血幹細胞移植のレジストリ	○EBMT Patient Registry ※造血幹細胞移植のレジストリ
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	本薬は、海外にて臨床試験が進む中、国内でも臨床試験が実施された。 日本人を含む臨床試験に関しては、PMDA との協議を踏まえ、既に 2015 年 4 月に実施されていた B2202 試験(国際共同第II相試験、対象疾患:再発又は難治性の小児 ALL)に日本からも参加することとなった。 また、C2201 試験(国際共同第II試験、対象疾患:再発又は難治性の成人の DLBCL)についても、DLBCL の治療方針の民族的要因に国内外差は認められないことを確認したうえで、対面助言は実施せずに日本からも参	日本に追加する情報なし	単群試験である C2201 試験における有効性の結果は、3 つのヒストリカルコントロール(SCHOLAR-1、CORAL extension studies、PIX301 trial)と比較した。

		加することとした。 製造販売承認申請における主な臨床データパッケージとして、上記の B2202、C2201 以外に海外で実施された B2205J、B2101J を用いた。		
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第II相試験 ・ B2202 ・ IRC 評価により全再発率（ORR）を決定した参加者の割合 ・ B2205J ・ 独立評価委員会（IRC）ごとの全再発率、（ORR）（全参加者対象）、及び現地治験責任医師評価による全再発率（ORR）（リンパ芽球性リンパ腫患者のみ） ・ C2201 ・ 全奏功率（ORR） ○（参考）第I相試験 ・ B2102J ・ 有害事象発生件数 ○（参考）第I/IIa 相試験 ・ B2101J ・ 評価項目不明 ○（参考）第II相試験 ・ A2201 ・ 全奏功率（ORR）	○第I相試験 ・ B2102J ・ 同左 ○第Ⅰ/Ⅱ相試験 ・ B2101J ・ 同左 ○第Ⅱ相試験 ・ B2202 ・ 同左 ・ A2201 ・ 同左 ・ B2205J ・ 同左 ・ C2201 ・ 同左	○第Ⅰ相試験 ・ B2102J ・ 同左 ○第Ⅰ/Ⅱ相試験 ・ B2101J ・ 同左 ○第Ⅱ相試験 ・ B2202 ・ 同左 ・ A2201 ・ 同左 ・ B2205J ・ 同左 ・ C2201 ・ 同左
	x) 自然歴の使用有無	有（参考的位置づけ）	－	○有
	y) 審査報告書記載の治験	○第II相試験 ・ B2202 ・ 国際（日本を含む 11 ヵ国）、単群、n=92（登録）、n=75（うち日本人 2 名、主解析以降に日本人 4 名を追加して解析、小児の再発又は難治性のB細胞性 ALL 又はリンパ腫患者[3 歳（スクリーニング時）～21 歳（初診時）]） ・ C2201 ・ 国際（日本を含む 10 ヵ国）、非対照、n=147（登録）、n=99（輸注、うち日本人 3 名、主解析以降に日本人 6 名を追加して解析、再発又は難治性で自家 HSCT に適応がないか、あるいは自家 HSCT に再発又は増悪した DLBCL 患者 ・ B2205J ・ 海外（米）、単群、n=29（小児の再発又は難治性のB細胞性 ALL 又はリンパ腫患者[3 歳（スクリーニング時）～21 歳（初診時）]） ○（参考）第I相試験 ・ B2102J ・ 海外単独、非対照、n=20 ○（参考）第I／IIa 相試験 ・ B2101J ・ 海外単独、非対照、n=56 ○（参考）第II相試験 ・ A2201 ・ 海外単独、非対照、n=28	○第I相試験 ・ B2102J ・ 同左 ○第Ⅰ/Ⅱ相試験 ・ B2101J ・ 同左 ○第Ⅱ相試験 ・ B2202 ・ 同左 ・ A2201 ・ 同左 ・ B2205J ・ 同左 ・ C2201 ・ 同左	○第Ⅰ相試験 ・ B2102J ・ 同左 ○第Ⅰ/Ⅱ相試験 ・ B2101J ・ 同左 ○第Ⅱ相試験 ・ B2202 ・ 同左 ・ A2201 ・ 同左 ・ B2205J ・ 同左 ・ C2201（有効性をヒストリカルコントロールと比較） ・ 同左 ○有効性比較に用いられたデータセット ・ PIX301： Pixuvri 開発時のピボタル試験 ・ SCHOLAR-1：再発または難治性の DLBCL 患者を対象とした 2 つの第III相試験と 2 つの観察研究から計 636 名のデータを併合したメタアナリシス ○日本の引用 ・ CORAL：再発又は難治性の DLBCL 患者を対象とした第 III 相臨床試験（Van den Neste et al. 2016）
	z) 製品評価に係るガイドライン	○厚生労働省医薬食品局長通知，薬食発第 0912006 号, 2008/09 発出，ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について，別添「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生労働省医薬食品局長通知，薬食発第 0208003 号, 2008/02 発出，ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について，別添「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」 ○厚生省医薬安全局長，医薬発第 1314 号, 2000/12 発出，ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について，別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」，別添 2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」	○FDA, 2022/03 発出, Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products ○FDA, 2017/11 発出, 2020/7 更新, Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use ○FDA, 2008/04 発出, Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs): Guidance for FDA Reviewers and Sponsors	○EMA, 2020/12 月発出, 2021/04 更新, Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells ○EMA, 2019/12 発出, Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products ○EMA, 2016/07 発出, 2016/09 更新, Guideline on potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer ○EMA, 2009/12 発出, Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products ○EMA, 2009/10 発出, 2010/01 更新, Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products ○EMA, 2008/11 発出, Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products ○EMA, 2008/04 発出, 2008/09 更新, Guideline on human cell-based medical products

出所）以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1） PMDA、キムリア審査報告書（2022 年 2 月 14 日閲覧）
2） NIBIOHN、希少疾病用再生医療等製品指定品目一覧表（令和 4 年 1 月 25 日現在）（2022 年 2 月 14 日閲覧）
3） PMDA、再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和 3 年 6 月 11 日現在）（2022 年 2 月 14 日閲覧）
4） 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】 https://yakka-search.com/（2022 年 2 月 14 日閲覧）
5） PMDA、キムリア申請資料概要（2022 年 2 月 14 日閲覧）
6） 国立がん研究センター がん情報サービス、B 細胞リンパ腫 https://ganjoho.jp/public/cancer/B_lymphoma/index.html（2022 年 2 月 14 日閲覧）

7） 免疫染色玉手箱 診断、造血器(骨髄)組織診断の免疫染色 https://www.nichirei.co.jp/bio/tamatebako/pdf/diag_21_dr_Kishimoto.pdf(2022 年 2 月 14 日閲覧)
8） NCBI、CD19 CD19 molecule [Homo sapiens (human)] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/930(2022 年 2 月 14 日閲覧)
9） 慶應義塾大学医学部 血液内科、診療案内 主な血液の病気の解説 急性リンパ性白血病 https://www.keio-hematology.jp/patient/explanation/all.html
10）厚生労働省、最適使用推進ガイドライン(案) チサゲンレクルユーセル（販売名:キムリア点滴静注）～B 細胞性急性リンパ芽球性白血病 及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫～(2019 年 2021 年改訂、厚生労働省)https://www.pmda.go.jp/files/000240434.pdf
11）一般社団法人 日本血液学会、患者会情報 http://www.jshem.or.jp/modules/patient/index.php?content_id=2(2022 年 2 月 14 日閲覧)
12）一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター、細胞治療レジストリ http://www.jdchct.or.jp/ctr/(2022 年 2 月 14 日閲覧)
13）ClinicalTrials.gov、NCT02435849 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849(2022 年 2 月 14 日閲覧)
14）ClinicalTrials.gov、NCT02228096 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228096(2022 年 2 月 14 日閲覧)
15）ClinicalTrials.gov、NCT02445248 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248(2022 年 2 月 14 日閲覧)
16）ClinicalTrials.gov、NCT01029366 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01029366(2022 年 3 月 25 日閲覧)
17）ClinicalTrials.gov、NCT01747486 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01747486(2022 年 3 月 25 日閲覧)
18）厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長、薬生機審発 0709 第 2 号 2019 年 7 月 9 日「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保について」「遺伝子治療用製品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(2022 年 3 月 25 日閲覧)

米国

19）NORD、NIH GARD Information: Acute lymphoblastic leukemia https://rarediseases.org/gard-rare-disease/acute-lymphoblastic-leukemia/(2022 年 3 月 2 日閲覧)
20）FDA、Cellular & Gene Therapy Products KYMRIAH (tisagenlecleucel)(2022 年 3 月 2 日閲覧)
21）Novartis、KYMRIAH Risk Evaluation and Mitigation Strategy(REMS): Cytokine release syndrome and neurological toxicities https://www.kymriah-rems.com/siteassets/kymriah-rems-live-training-program-slides_june-2021.pdf (2022 年 3 月 2 日閲覧)
22）FDA、Cellular & Gene Therapy Products KYMRIAH (tisagenlecleucel) - Product Information Package Insert-KYMRIAH (2022 年 3 月 2 日閲覧)
23）FDA、KYMRIAH Summary Basis for Regulatory Action (2022 年 3 月 2 日閲覧)
24）FDA、KYMRIAH BLA Clinical Review Memorandum (2022 年 3 月 2 日閲覧)
25）Novartis、Press Release 2021/10/27 Novartis receives priority review by US FDA and filing acceptance by EMA for Kymriah® to treat patients with relapsed or refractory follicular lymphoma https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-priority-review-us-fda-and-filing-acceptance-ema-kymriah-treat-patients-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma (2022 年 3 月 2 日閲覧)
26）IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 15 日閲覧)
27）American Cancer Society、Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in Adults https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia.html (2022 年 3 月 15 日閲覧)
28）ASCO Cancer.Net Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL: Diagnosis https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/diagnosis (2022 年 3 月 15 日閲覧)
29）American Cancer Society、Non-Hodgkin Lymphoma (Adults) https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma.html (2022 年 3 月 15 日閲覧)
30）American Cancer Society、Treatment of Children with Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/treating/children-with-all.html(2022 年 3 月 15 日閲覧)
31）NORD、NIH GARD Information: Diffuse Large B-Cell Lymphoma https://rarediseases.org/gard-rare-disease/diffuse-large-b-cell-lymphoma/
32）Patrick A Brown et. l., Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2022 年 3 月 15 日閲覧)
33）LYMPHOMA RESEARCH FOUNDATION Diffuse Large B-Cell Lymphoma https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/dlbcl/(2022 年 3 月 2 日閲覧)
34）CIBMTR、Data https://www.cibmtr.org/Data/Pages/index.aspx(2022 年 3 月 2 日閲覧)
35）FDA, Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy-products(2022 年 3 月 11 日閲覧)
36）FDA, Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) (2022 年 3 月 11 日閲覧)

欧州

37）EMA、EMEA-001654-PIP02-17-M01(2022 年 2 月 1 日閲覧)
38）EMA、Kymriah SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS(2022 年 2 月 1 日閲覧)
39）EMA、Kymriah Assessment Report(2022 年 2 月 1 日閲覧)
40）EMA、PRIME:Analysis of the first 5 years' experience(2022 年 2 月 1 日閲覧)
41）BioSpace、Novartis' Kymriah Snags Speedy Review From the FDA, EMA https://www.biospace.com/article/releases/novartis-kymriah-snags-speedy-review-from-the-fda-ema/(2022 年 2 月 1 日閲覧)
42）Orphanet、Diffuse large B cell lymphoma https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8749&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=DLBCL&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Diffuse-large-B-cell-lymphoma&title=Diffuse%20large%20B-cell%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple (2022 年 3 月 2 日閲覧)
43）CANCER RESEARCH UK、Tests for childhood acute lymphoblastic leukaemia(ALL)https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/childrens-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia/tests(2022 年 3 月 2 日閲覧)
44）CANCER RESEARCH UK、Diffuse large B cell lymphoma https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/types/diffuse-large-B-cell-lymphoma(2022 年 3 月 2 日閲覧)
45）CANCER RESEARCH UK、Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia-all (2022 年 3 月 2 日閲覧)
46）Sahra Ali et. al., The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma(2022 年 3 月 2 日閲覧)
47）Leukemia Care https://www.leukaemiacare.org.uk/(2022 年 3 月 2 日閲覧)
48）LYMPHOMA COALITION、https://lymphomacoalition.org/europe/(2022 年 3 月 2 日閲覧)
49）The EBMT Patient Registry https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry(2022 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○	○			○		○	○	○										○			○	○		○	
2		○	○	○	○	○	○																			
3										○																
4											○															
5												○	○				○		○			○	○	○	○	
6													○			○										

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
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		○	○	○		○																				
38					○		○												○							
39								○	○			○					○					○	○	○	○	
40										○																
41										○																
42												○													○	

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
43																○										
44																○										
45																○	○									
46																		○								
47																				○						
48																				○						
49																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-53 (28 機)第 28 号

指定番号	(28 機)第 28 号		
基本情報	日本	米国(未承認)	欧州(未承認)
a) モダリティ	医療機器(整形用品)		
b) オーファンドラッグ指定	有		
c) 指定された医療機器名	チタンブリッジ		
d) 指定された適応症	内転型痙攣性発声障害における症状の改善		
e) 製造販売承認	2017 年		
f) 一般名	甲状軟骨固定用器具		
g) 製造販売承認された適応症	内転型痙攣性発声障害における症状の改善		
h) 承認条件	○使用成績の調査期間は 6 年とする。 ○甲状軟骨形成術 2 型に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用に関する技能や内転型痙攣性発声障害に関する知識を十分に習得した上で、使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会と連携の上で、講習会の実施等、必要な措置を講ずること。		
i) 承認申請データパッケージの構成	○設計及び開発に関する資料 ・ 性能及び安全性に関する規格:ブリッジ部に対する静的圧縮強度、圧縮疲労強度(静的 3 点曲げ試験及び 3 点曲げ疲労試験)、外観検査、エチレンオキサイドガス滅菌残留物、生物学的安全性 ・ 物理的、化学的特性に関する資料:引張試験 ・ 生物学的安全性に関する資料:、本品に使用する JIS H 4600 に適合した純チタンは平成 22 年 7 月 30 日付け薬食機発 0730 第 10 号「体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドラインについて」において使用が確認されている規格材料である。使用目的・方法は異なるが、接触部位及び接触時間が同等であるため、生物学的安全性試験を省略 ・ 安全性及び耐久性に関する資料:本品は原材料が純チタンのみからなり、その安定性は既知であり、放射線滅菌される医療機器ではなく材料劣化することもないため、安定性及び耐久性に関する試験を省略 ・ 性能を裏付ける資料 ・ 仕様設定について(標準仕様品、甲状軟骨が厚い患者用、甲状軟骨が短い患者用) ○法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料 ○リスクマネジメントに関する資料 ○製造方法に関する資料 ○臨床試験の仕様成績に関する資料 ・ 国内臨床試験(明らかの症状の出現から 1 年以上経過した内転型痙攣性発生障害患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ○非臨床試験 ・ 静的圧縮試験 ・ 圧縮疲労試験		
j) 先駆け認定等優先審査の有無	先駆け審査指定制度		
k) 薬価	200,000		
疾病特性	日本	米国	欧州
l) 患者数	推定 4,900~9,800 人 (人口 10 万人あたり 3.5~7.0 人) (2016 年時) 痙攣性発生障害の有病率:10 万人に 3.5-7.0 人	痙攣性発生障害の有病率:10 万人に 5.2 人	痙攣性発生障害の有病率:10 万人に 0.7 人
m) 発症原因、発症時期、予後	○発症原因 痙攣性発声障害は、局所性ジストニアに分類される。発声時に内喉頭筋が不随意的、断続的に強く内転し、声門が過閉鎖することにより発生時の呼気流が断続するため、声が途切れ、円滑さを欠く原因となる。 ○発症時期 20-40 歳の若年者に多い 男女比は約 1:3 から 1:5 ○予後 仕事や日常生活の際に会話が円滑に行えなくなることから、社会生活に大きな支障をきたす。		
n) 原因遺伝子の同定の有無	−		
o) バイオマーカーの有無	−		
p) 診断法、予防法	○診断基準 ・ 必須条件 ・ 発生機関に基質的病変や運動麻痺が	○診断 ・ 音声病理学者、耳鼻咽喉科医、神経科医による声の評価に基づく	○診断 ・ 耳鼻咽喉科や運動障害を専門とする神経科医によって診断されるべき

		ない ・ 喉頭機能について発声以外の異常がない ・ 発症前に身体的・心因的原因がない ・ 6 カ月以上の症状持続 ・ ジストニア以外の神経・筋疾患を罹患していない ・ 主要症状 ・ 内転型 ・ 不随意的、断続的声のつまり ・ 不随意的、断続的声の途切れ ・ 非周期的声のふるえ ・ 努力性発生 ・ 参考となる所見 ・ 話しにくい特定の語 ・ 高音の発生、発話時に音声症状が軽減/消失 ・ 笑い声、泣き声、囁き声、裏声、歌声では主症状が軽減/消失 ・ 精神的緊張やストレスのある場面で音声症状が悪化 ・ 発声時の所見 ・ 喉頭内視鏡所見 ・ 内喉頭筋以外の所見 ・ 感覚トリック ・ 治療反応性 ・ ボツリヌストキシンの注入による主要症状改善 ・ 適切な音声治療で主症状が消失しない ・ 鑑別すべき疾患 ・ 本態性音声振戦症 ・ 過緊張性発生障害 ・ 心因性発生障害 ・ 吃音	・ ボイスボックス検査(喉頭鏡検査):結節、ポリープ、腫瘍などの声帯構造異常を除く	
	q) 従来の治療法	○治療法 ・ 根本的な治療法なし ・ A 型ボツリヌス毒素注入療法(国内では未承認) ・ 甲状披裂筋切除術 ・ 甲状軟骨形成術 2 型(発生時の声帯過閉鎖防止)	○治療法 ・ 根本的な治療法なし ・ ボツリヌス毒素療法 ・ 音声療法 ・ 経口薬として承認された医薬品はない ・ 甲状披裂筋切除術	○治療法 ・ ボツリヌス毒素注射 ・ 経口薬 ・ 言語療法 ・ 手術
	r) 診療ガイドライン等	○痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類(2018 年、厚生労働省科学研究費、「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班)	○Spasmodic Dysphonia(American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine) ○Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update) Executive Summary (2018、American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation)	○The treatment of adductor spasmodic dysphonia Information for Patients(2009 年、2012 年改訂、Oxford Radcliffe Hospitals (NHS))
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	本製品は、甲状軟骨形成術 2 型の術式において使用されるチタン製の固定用器具である。この術式は、声門の過閉鎖を防ぐために甲状軟骨を正中切開し、両側甲状披裂筋の付着部である前交連部を甲状軟骨ごと外側に広げて固定する手術術式である。		
		(1) 使用前 (1)-(1 本品は、甲状軟骨上下に 2 個使用すること。 (1)-(2 使用前に本品に損傷がないことを確認する。 (2) 使用時 (2)-(1 甲状軟骨上縁及び輪状軟骨下縁の中央部(約 3～5 ㎝程度)を横切開し、甲状軟骨及び輪状軟骨の一部を露出させる。 (2)-(2 メス等を用いて甲状軟骨のみを正中縦切開する。 (2)-(3 甲状軟骨下縁の中央部を一部切開し、甲状軟骨下縁から正中切開端にかかる内軟骨膜を、外耳道剥離子等を用いて甲状軟骨から数 mm 程度外側に剥離する。 (2)-(4 モスキートペアン等を用いて、甲状軟骨正中切開断端を徐々に広げながら患者に繰り返し発声させ、断端の開大幅を調節することで発声障害の症状が改善することを確認する。 (2)-(5 発声障害の症状改善を確認した開大幅に応じて、本品の開大幅を選択する。 (2)-(6 挿入時に本品の曲げ加工を行う。 (2)-(7 甲状軟骨から剥離した内軟骨膜の部位に沿って本品を下から上(又は上から下)へ挿入する。 (2)-(8 発声障害の症状の改善を確認した後、ナイロン系(4－0 以上)などの非吸収性モノフィラメント縫合糸を用い、本品を甲状軟骨に縫合固定		

		する。 (2)-(9　本品固定後、創を閉鎖する。		
	t) 患者/家族/支援団体	一般社団法人 SDCP 発声障害患者会	National Spasmodic Dysphonia Association（NSDA）	Dystonia Europe Dystonia UK（英国）
	u) レジストリ整備状況	痙攣性発声障害疾患レジストリ研究	The Global Dystonia Registry ※痙攣性発生障害を含むジストニアを対象	―
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	内転型痙攣性発声障害に対する本品を用いた甲状軟骨形成術 2 型の有効性及び安全性を確認することを目的として、国内 4 施設において 2015 年 7 月 29 日から 2017 年 3 月 29 日（最終症例の術後 52 週フォローアップ終了日）に 21 症例を対象に実施された。		
	w) 評価項目（Primary Outcome Measure）	○第II／III相試験 ・ UMIN000018626 ・ 日本音声言語学会推奨版 VHI（アンケート）を用いて、術前と術後 13 週の差を比較		
	x) 自然歴の使用有無	無		
	y) 審査報告書記載の治験	○第II／III相試験 ・ UMIN000018626 ・ 国内、非対照、n=21（明らかの症状の出現から 1 年以上経過した内転型痙攣性発生障害患者）		
	z) 製品評価に係るガイドライン	厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知，薬食機発 0730 第 10 号，体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドラインについて，別添「体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドライン」	―	―

出所）以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、チタンブリッジ審査報告書（2022 年 2 月 15 日閲覧）
2) NIBIOHN、希少疾病用医療機器指定品目一覧表（令和 4 年 1 月 25 日現在）（2022 年 2 月 15 日閲覧）
3) PMDA、医療機器の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表（令和 3 年 11 月 4 日現在）（確認日：2022/2/15）
4) 厚生労働省、医療機器の保険適用について（平成 30 年 6 月収載予定）https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000207730.pdf（2022 年 2 月 15 日閲覧）
5) PMDA、チタンブリッジ申請資料概要（2022 年 2 月 15 日閲覧）
6) Masamitsu Hyodo et.al., The prevalence and clinical features of spasmodic dysphonia: A review of epidemiological surveys conducted in Japan（2022 年 2 月 15 日閲覧）
7) 厚生労働省科学研究費、「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班、痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類 https://www.jslp.org/pdf/SD_20180105.pdf（2022 年 2 月 15 日閲覧）
8) PMDA、チタンブリッジ添付文書（2022 年 2 月 15 日閲覧）
9) 一般社団法人 SDCP 発声障害患者会 https://sdcp.info/（2022 年 2 月 15 日閲覧）
10) 熊本大学、痙攣性発声障害疾患レジストリ研究 http://www.rssd.umin.jp/（2022 年 2 月 15 日閲覧）
11) 日本の研究.com、【研究課題データ】内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の効果に関する研究 https://research-er.jp/projects/view/918431（2022 年 2 月 15 日閲覧）
12) UMIN-CTR、UMIN000018626 https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000021554（2022 年 2 月 15 日閲覧）
13) AMED プレスリリース、医師主導治験を経て、けいれん性発声障害の医療機器「チタンブリッジ」が薬事承認（先駆け指定制度薬事承認第一号）を取得 https://www.amed.go.jp/news/release_20171218.html（2022 年 2 月 15 日閲覧）

米国

14) Masamitsu Hyodo et.al., The prevalence and clinical features of spasmodic dysphonia: A review of epidemiological surveys conducted in Japan（2022 年 2 月 15 日閲覧）
15) NORD、Laryngeal Dystonia https://rarediseases.org/rare-diseases/laryngeal-dystonia/（2022 年 2 月 15 日閲覧）
16) American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine（AANEM）、Spasmodic Dysphonia https://www.aanem.org/Patients/Muscle-and-Nerve-Disorders/Spasmodic-Dysphonia#:~:text=Spasmodic%20dysphonia%20is%20a%20form%20of%20dystonia%20which,two%20types%20of%20spasmodic%20dysphonia%2C%20adductor%20and%20abductor.（2022 年 2 月 15 日閲覧）
17) Robert J Stachler et. al., Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update) Executive Summary（2022 年 2 月 15 日閲覧）
18) National Spasmodic Dysphonia Association (NSDA) https://dysphonia.org/（2022 年 2 月 15 日閲覧）
19) The Global Dystonia Registry https://www.globaldystoniaregistry.org/（2022 年 2 月 15 日閲覧）

欧州

20) Masamitsu Hyodo et.al., The prevalence and clinical features of spasmodic dysphonia: A review of epidemiological surveys conducted in Japan（2022 年 2 月 15 日閲覧）
21) Dystonia UK、Voice dystonia https://www.dystonia.org.uk/pages/faqs/category/voice-dystonia（2022 年 2 月 15 日閲覧）
22) NHS、The treatment of adductor spasmodic dysphonia Information for patients https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/101123adductor.pdf（2022 年 2 月 15 日閲覧）
23) Dystonia Europe https://dystonia-europe.org/（2022 年 2 月 15 日閲覧）
24) Dystonia UK https://www.dystonia.org.uk/（2022 年 2 月 15 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	s	t	u	v	w	x	y	z
1	○	○	○	○		○	○	○	○	○		○	○						○			○	○	○	○	

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

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-54 (23 機)第 23 号

指定番号	(23 機)第 23 号		
基本情報	日本	米国	欧州(資料公開なし)
a) モダリティ	医療機器(内臓機能代用器)		
b) オーファンドラッグ指定	有	－	
c) 指定された医療機器名	EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム		
d) 指定された適応症	従来の投薬治療及び補助循環では症状が改善しない小児(体表面積 1.5m2 以下で体重 2kg 以上 60kg 以下)の重症心不全患者に対して、心臓移植までの循環改善又は心機能の回復を目的に使用される。		
e) 製造販売承認	2015 年	2017 年	
f) 一般名	単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ	体外式空気圧駆動の心室補助装置(VAD)	
g) 製造販売承認された適応症	従来の投薬治療、外科手術及び補助循環では改善が見込めない小児の重症心不全患者であって、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に対して、心移植に達するまで又は心機能が回復するまでの循環改善を目的に使用される。	重度の孤立性左室機能障害または両室機能障害を有し、心臓移植の候補者であり、循環補助を必要とする小児患者	
h) 承認条件	○小児重症心不全治療及び体外型補助人工心臓に関する十分な知識・経験のある医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。 ○上述に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。 ○関連学会と連携の上、一定期間は本品を使用する症例(治験症例であって、補助継続中の症例を含む)全例を対象として、使用成績調査を行い、必要に応じ適切な措置を講ずること。 ○使用成績の調査期間は 5 年とすることが妥当とされた。	○21 CFR 814.84 に基づき要求される「年次報告書」を、最初の premarket approval application(PMA)承認日から 1 年間隔(別途指定がない限り)で提出する。 ○年次報告書に加え、本品を使用するすべての患者(小児層のみ、22 歳未満)を捕捉し、今後 5 年間のサーベイランスを確保したレジストリデータを承認後調査(PAS)として FDA にする。	
i) 承認申請データパッケージの構成	○仕様の設定に関する資料 ・ 血液ポンプの仕様:加圧試験、ポンプ強度、生物学的安全性、無菌性の保護 ・ カニューレの仕様:曲げ疲労、キンク疲労、引張荷重、生物学的安全性、無菌性の保証 ・ Ikus 駆動装置:拍動数、収縮期比、陽圧設定範囲、陰圧設定範囲、電気的安全性、電磁両立性 ○安全性及び耐久性に関する資料 ・ 安定性を示す資料 ・ 血液ポンプの保管寿命試験(3 年以上保管) ・ カニューレ保管寿命試験(3 年以上) ・ 耐久性を示す資料 ・ 血液ポンプ:信頼性試験(製品寿命試験)、起動時の加圧試験 ・ Ikus 駆動装置:主要コンポーネントの疲労試験、空気圧サブシステムの疲労試験 ○法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料 ○性能に関する資料 ・ 物理的・化学的特性 ・ 血液ポンプに関する試験(血液ポンプの機械的疲労試験(加圧試験)、血液ポンプ,カニューレ及び接続部の漏出試験、血液ポンプの落下試験)) ・ カニューレに関する試験(機械負荷による流量確認試験、ねじり及び前屈試験、ねじり及び屈曲による疲労試験、縦方向の引張強度試験、縫合部の引張強度試験、加圧試験、殺菌際による機械的影響、内側表面の粗さ評価、ベロア被膜部の剥離試験) ・ 血液ポンプとカニューレの接続部に関する試験(接続部の引張強度試験、引張強度試験に用いた新型タイプのバリデーション試験) ・ ドライビングチューブに関する試験(圧負荷試験、加圧・引張・髷による圧力変化の確認、引張強度・ねじれ・座屈耐性、機械的強度試験) ・ Ikus 駆動装置に関する試験(主要コンポーネントの疲労試験、空気圧サブシステムの疲労試験) ・ マニュアルポンプに関する試験(使用適	○仕様設定等 記載なし ○非臨床試験 ・ 生体適合性／滅菌 ・ in vitro Characterization and Structural Integrity ・ システムの信頼性 ・ 流体特性 ・ 電磁両立性と電気安全性 ・ ソフトウェア検証・バリデーション ・ in vivo Testing ○臨床試験 ・ G05026(安全性と有用性を評価する単群試験、自然歴コントロール群(ELSO レジストリ)との比較) ・ HDE 承認後試験(本品を委嘱された 0－21 歳の小児患者のうち、機械的循環補助を必要とする移植適格児であり、試験への登録に同意した患者を対象とする「オールカマー」前向き試験)	

		合性確認） ・ 電気的安全性及び電磁両立性（IEC60601-1 への適合性） ・ 生物学的安全性（血液ポンプ及びカニューレを用いた、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、埋植試験、発熱性物質試験、血液適合性試験） ・ 機械的安全性に関する資料（Ikus 駆動装置のシステムコンポーネントに関する試験、機械的な動的試験、減圧下での機能、固定駆動アセンブリの機構安定性） ・ 性能に関する資料（血液ポンプ駆動による in vitro 溶血性試験、血液ポンプにおける血流可視化試験、ポンプ内の流れの資格化試験、ポンプコネクター内の流れの可視化試験、Ikus 駆動装置と血液ポンプの組み合わせに関する特性の検討に関する資料） 〇リスク分析に関する資料 〇製造方法に関する資料 ・ 製造方法、滅菌方法及び滅菌バリデーション（滅菌バリデーション、エチレンオキサイド滅菌の残留物に関する資料、製造工程中に実施される検査項目に関する資料） ・ ヘパリンの安全性 〇臨床試験成績に関する資料 ・ 海外臨床試験（本品を装着した状態における 3 カ月の生存率の評価、安全性の評価） ・ 国内医師主導治験（本品の国内医療環境への適合性確認）		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無	HDE（人道機器適用免除）	
	k) 薬価	8082000 円＋技術料 （上記の価格（8082000 円）は、各部の合計価格であるが、「Ikus 補助人工心臓駆動装置」に関してのみ定保険医療材料ではなく、技術料にて評価される。）		
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	心移植適応と判定された 15 歳未満の小児心不全患者数：115 名（2013 年 4 月 30 日時点）	小児心臓移植：2017 年に 432 件	－
	m) 発症原因、発症時期、予後	※特発性拡張型心筋症（申請者によると EXCOR Pediatric の対象となる頻度が高いと考えられる疾患） 〇発症原因 遺伝子異常により拡張型心筋症様の病態を示すことがあると報告がある。 家族性拡張型心筋症のうち、約 20%に遺伝子異常あり。 〇発症時期 60 歳前後が最も多いが、子どもから高齢者まで幅広く発症 〇予後 5 年生存率：76%（厚生労働省調査） 死因：心不全、不整脈 近年薬物治療、非薬物治療の発展により予後は改善している可能性が高い		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	－		
	o) バイオマーカーの有無	－		
	p) 診断法、予防法	〇拡張型心筋症の診断 ・ 主要項目 ・ 自覚症状 ・ 他覚所見 ・ 聴診 ・ 胸部 X 線 ・ 心電図 ・ 心エコー図 ・ 冠動脈造営 ・ 心筋シンチ ・ MRI ・ 運動耐容能 ・ 心内膜下心筋生検 ・ 家族歴 ・ 鑑別すべき疾患 ・ 特発性心筋症は原因不明の心筋疾患を指すため、高血圧性、弁膜性、虚血性等は別に扱う	〇拡張型心筋症の診断に用いる検査 ・ 血液検査 ・ 胸部レントゲン ・ 心電図 ・ 心エコー図 ・ 運動ストレステスト ・ CT スキャン/MRI ・ 心臓カテーテル法 ・ 遺伝子スクリーニング	〇拡張型心筋症の診断に用いる検査 ・ MRI ・ 血管造影 ・ 心エコー図 ・ 心電図 ・ 運動テスト
	q) 従来の治療法	〇適応症に対する内科的治療 ・ ACE inhibitor ・ β ブロッカー ・ アルドステロン拮抗薬　等 〇適応症に使用される医療機器 ・ ECMO システム（サポート的使用）	〇適応症に使用される医療機器 ・ ECMO	〇拡張型心筋症の治療法 ・ 投薬 ・ 埋め込み型デバイス ・ ペースメーカー ・ 埋め込み型除細動器
	r) 診療ガイドライン等	〇日本小児循環器学会小児心不全薬物治療ガイドライン（2015 年、日本小児循環器学会） 〇先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）（2018 年改訂、2019 年発行、合同班研究参加学会（日本循環器学会、日本移植学会、日本胸部外科学会、日本小児科学会、	〇2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines（2018 年、Circulation（Vol 139, Issue 14）、 American College of Cardiology、American Heart Association）	〇2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure（2021 年、European Society of Cardiology） 〇Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management（2017 年、Pediatrics & Neonatology 誌（Volume 58, Issue 4）、、Cardiologia SUN（Heart Failure Unit, Department of Cardiothoracic Sciences,

		日本小児血液 ・ がん学会、日本小児脂質研究会、日本小児循環器学会、日本小児心電学会、日本小児腎臓病学会、日本小児麻酔学会、日本小児臨床薬理学会、日本心エコー図学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本新生児成育医学会、日本成人先天性心疾患学会、日本川崎病学会、日本肺高血圧 ・ 肺循環学会、日本不整脈心電学会))		Second University of Naples, Naples, Italy))
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	本品は、小児に用いられる体外設置式の空気圧駆動型補助人工心臓システムであり、長期間の機械的補助を行うように設計されている。 本品は、EXCOR Padatric 血液ポンプ、脱血用及び送血用カニューレ、ドライビングチューブ、EXCOR Ikus 補助人工駆動型装置とで構成される。 Ikus 駆動装置は、ドライビングチューブを介して血液ポンプに空気圧を供給し、血液ポンプのメンブレンを拍動させ血液を駆出することで新機能を補助する。		
		－		
	t) 患者/家族/支援団体	○慢性心不全患者さんと家族の会 (リスボンの会) ○みんなと"心ふぜん"に向き合う会	○Heart Failure Society of America (HFSA)	○European Society of Cardiology (ESC) Heart Failure Association (HFA)
	u) レジストリ整備状況	○JROADHF ○Nara registry and analyses for heart failure (NARA-HF) study ○北河内心不全レジストリ(KICK OFF Registry) 等	○Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) ※ECMO 利用患者のレジストリ ○The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT) International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry ※肺・心臓移植のレジストリ(欧州も任意参加)	○Heart transplantation Registry of Pitié-Salpêtrière University Hospital(フランス) ※単一大学病院の心臓移植レジストリ ○The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation(ISHLT) International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry ※肺・心臓移植のレジストリ(欧州も任意参加)
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	本品はドイツの企業により 1988 年にプロトタイプが初めて臨床使用され、1990 年から現在のタイプが臨床使用され始めた。1997 年に欧州で CE マークを取得し、2011 年に米国において HDE(Humanitarian Device Exemption:人道機器適用免除)として承認を取得している。日本においては、厚生労働省が設置した「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」により、2009 年 10 月に早期導入が望まれる医療機器に選定され、2011 年 6 月に希少疾病用医療機器に指定されている。	HDE 承認後の臨床試験として、本品を委嘱した小児の全症例を対象に前向き試験を実施。	
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	○海外臨床試験 ・ NCT00583661 ・ 安全性は、被験者がデバイスに支持されている間に経験した重篤な有害事象の発生率を要約することにより評価。 ・ 有効性は、デバイスのサポートを受けた全参加者の生存率を示すことで推定。Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の体外式膜型人工肺(ECMO)治療のレジストリデータベースから経口スコアマッチングを行い同等の患者群を抽出し、生存率及び生存期間について比較評価。 ○国内医師主導試験 ・ 治験機器装着後 3 ヵ月の患者の状態を評価する。具体的には、機器装着後 3 ヵ月の継続、又はそれ以前の心臓移植への到達、自己心機能回復による治験機器からの離脱、死亡、その他の李湯による機器抜去の有無を評価する。	○臨床試験 ・ G05026(NCT00583661) ・ 同左	
	x) 自然歴の使用有無	有	有	
	y) 審査報告書記載の治験	○海外臨床試験 ・ NCT00583661 ・ 海外(米国、カナダ)、単群、n=48(組み入れ参加者数:204)(心移植対象の小児重症心不全患者) ・ 自然歴:主要評価項目である心移植までのブリッジとして本品を使用した患者の生存率について、Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の体外式膜型人工肺(ECMO)治療のレジストリデータベースから経口スコアマッチングを行い同等の患者群を抽出し、生存率及び生存期間について比較評価を行った。 ○国内医師主導試験 ・ 国内、単群、n=9(重度の左室または両心室機能不全を呈し、循環サポートを必要とする小児心臓移植待機患者)	○臨床試験 ・ G05026 ・ 同左	
	z) 製品評価に係るガイドライン	厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知, 薬食機発第 0404002 号, 2008/04, 次世代医療機器評価指標の公表について, 別添「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」	－	－

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム 審査報告書(2022 年 2 月 16 日閲覧)

2) NIBIOHN、希少疾病用医療機器指定品目一覧表(令和 4 年 1 月 25 日現在)(2022 年 2 月 16 日閲覧)
3) PMDA、医療機器の先駆け審査指定制度の対象品目一覧表(令和 3 年 11 月 4 日現在)(2022 年 2 月 16 日閲覧)
4) 厚生労働省、第 301 回中央社会保険医療協議会総会資料 医療機器に関わる保険適用決定区分案(2016 年 7 月 22 日)https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000092159.pdf(2022 年 2 月 16 日閲覧)
5) 難病情報センター、特発性拡張型心筋症(指定難病 57) https://www.nanbyou.or.jp/entry/3985 (2022 年 2 月 16 日閲覧)
6) メディカルノート、心不全とは？ 発症メカニズムと分類・原因となる疾患について https://medicalnote.jp/contents/170801-002-GE (2022 年 2 月 16 日閲覧)
7) PMDA、EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム 申請資料概要(2022 年 2 月 16 日閲覧)
8) 日本小児循環器学会、小児心不全薬物治療ガイドライン(2015 年) https://jspccs.jp/wp-content/uploads/31-S2-1.pdf
9) 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン(2018 年改訂版)https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018 Yasukochi.pdf
10) 独立行政法人 労働者健康安全機構 神戸労災病院、慢性心不全患者さんと家族の会 (リスボンの会) 開催！！(2022 年 2 月 16 日閲覧)
(https://www.kobeh.johas.go.jp/topics/%E6%85%A2%E6%80%A7%E5%BF%83%E4%B8%8D%E5%85%A8%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%95%E3%82%93%E3%81%A8%E5%AE%B6%E6%97%8F%E3%81%AE%E4%BC%9A%E3%80%80%EF%BC%88%E3%83%AA%E3%82%B9%E3%83%9C%E3%83%B3%E3%81%AE%E4%BC%9A.html)
11) 日本心不全ネットワーク、みんなで立ち向かおう！心不全 https://nhfn.jp/meeting/ (2022 年 2 月 16 日閲覧)
12) JROADHF JROAD×ADHF 心不全 1 万人のレジストリ https://www.jroadhf.jp/ (2022 年 2 月 16 日閲覧)
13) 奈良県立医科大学 循環器内科、心不全レジストリー https://www.naramed-u.ac.jp/~lint/doctors/registry.html (2022 年 2 月 16 日閲覧)
14) 北河内心不全レジストリ(KICK OFF Registry)研究会 https://www.kickoff-registry.com/ (2022 年 2 月 16 日閲覧)
15) ClinicalTrials gov、NCT00583661(2022 年 2 月 16 日閲覧)

米国

16) FDA、EXCOR SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA(SSED)(2022 年 3 月 15 日閲覧)
17) FDA、EXCOR Approval Order(2022 年 3 月 15 日閲覧)
18) FDA、EXCOR SUMMARY OF SAFETY AND PROBABLE BENEFIT(2022 年 3 月 16 日閲覧)
19) FDA、Berlin Heart EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device (VAD) Briefing Materials https://www.fda.gov/advisory-committees/pediatric-advisory-committee/berlin-heart-excor-pediatric-ventricular-assist-device-vad-briefing-materials(2022 年 3 月 16 日閲覧)
20) HRSA、OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Heart https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2017/Heart.aspx#:~:text=The%20number%20of%20pediatric%20heart%20transplants%20performed%20each%20year%20increased,and%206.2%25%20by%201%20year(2022 年 3 月 16 日閲覧)
21) Mayo Clinic、Dialated cardiomyopathy https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dilated-cardiomyopathy/diagnosis-treatment/drc-20353155 (2022 年 3 月 16 日閲覧)
22) Karen K. Stout et. al., 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines(2022 年 3 月 16 日閲覧)
23) Heart Failure Society of America (HFSA) https://hfsa.org/(2022 年 3 月 16 日閲覧)
24) Extracorporeal Life Support Organization(ELSO)https://www.elso.org/(2022 年 3 月 16 日閲覧)
25) The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT)、International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry(2022 年 3 月 16 日閲覧)

欧州

26) British Heart Foundation、Information & support Dilated cardiomyopathy https://www.bhf.org.uk/informationsupport/conditions/cardiomyopathy/dilated-cardiomyopathy (2022 年 3 月 16 日閲覧)
27) Theresa A McDonagh et. al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2022 年 3 月 16 日閲覧)
28) Daniele Masarone et.al., Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management (2022 年 3 月 16 日閲覧)
29) European Society of Cardiology (ESC)、Heart Failure Association of the ESC (HFA) https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/Heart-Failure-Association-of-the-ESC-(HFA) (2022 年 3 月 16 日閲覧)
30) ClinicalTrials gov、NCT03393793 https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03393793 (2022 年 3 月 16 日閲覧)
31) The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT)、International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry (2022 年 3 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	s	t	u	v	w	x	y	z
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	s	t	u	v	w	x	y	z
13																					○					
14																					○					
15																							○		○	
16			○	○	○	○	○		○								○						○		○	
17								○																		
18									○																	
19										○																
20												○														
21																○										
22																		○								
23																				○						
24																					○					
25																					○					
26																○										
27																		○								
28																		○								
29																				○						
30																					○					
31																					○					

注） 表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-55 (24 薬)第 286 号、(R2 薬)第 491 号

指定番号	(24 薬)第 286 号、(R2 薬)第 491 号		
基本情報	日本	米国	欧州
a) モダリティ	低分子医薬品		
b) オーファンドラッグ指定	有	有	有
c) 指定された医薬品名	ラパリムス	RAPAMUNE	Rapamune
d) 指定された適応症	○リンパ脈管筋腫症(LAM) ○難治性脈管腫瘍・脈管奇形	○リンパ脈管筋腫症(LAM)	○中等度の肺疾患または肺機能低下を伴う散発性リンパ様筋腫症
e) 製造販売承認	○2014 年:LAM ○2021 年:適応症追加(難治性リンパ管疾患)	○2014 年 LAM 適応拡大	○2021 年 LAM 適応拡大
f) 製造販売承認された成分名	シロリムス	Rapamune	Rapamune
g) 製造販売承認された適応症	○リンパ脈管筋腫症、 ○難治性リンパ管疾患(リンパ管腫(リンパ管奇形)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症) ※リンパ管疾患に係る適応は日本のみ	○リンパ脈管筋腫症(LAM) ※適応拡大(もとは腎移植時の拒絶反応予防)	○中等度の肺疾患または肺機能低下を伴う散発性リンパ性筋圧筋腫症 ※適応拡大(もとは腎移植時の拒絶反応予防)
h) 承認条件	**LAM** ○国内での投与経験が極めて限られていることから、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 **難治性リンパ管疾患** ○医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ○日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	－	無
i) 承認申請データパッケージの構成	**LAM** ○品質 ・ 原薬 ・ 特性 ・ 製造方法 ・ 原薬の管理:性状、含量(脱水物換算)、性状、確認試験(IR)、旋光度、純度試験(重金属、類縁物質〈HPLC〉、残留溶媒〈GC〉、水分、強熱残分、微生物限度、定量法(HPLC) ・ 原薬の安定性:長期保存試験(実生産 4 ロット、5℃、36 ヵ月)、加速試験(実生産 4 ロット、25℃、12 ヵ月)、光安定性試験 ・ 製剤 ・ 剤及び処方並びに製剤設計 ・ 製造方法 ・ 製剤の管理:含量(脱水物換算)、性状、確認試験(UV)、純度試験(類縁物質(HPLC))、製剤均一性(HPLC)、溶出性(HPLC)、定量法(HPLC)) ・ 製剤の安定性:長期保存試験(実生産 3 ロット、25℃、60%RH、24 ヵ月)、加速試験(実生産 3 ロット、40℃、75%RH、6 ヵ月)、光安定性試験 ○非臨床試験 ・ 効力を裏付ける試験※公開文献情報 ・ 作用機序に関する試験(リボソームタンパク質 S6 リン酸化抑制作用、DNA 合成阻害作用、細胞周期阻害作用及びアポトーシス誘導作用、LAM 細胞増殖抑制作用、血管内皮細胞成長因子産生阻害作用、マトリックスメタロプロテアーゼ産生阻害作用及び肺障害抑制作用(LAM モデルマウス)) ・ モデル動物を用いた試験(TSC2 遺伝子欠損担癌マウスにおける腫瘍増殖抑制作用及び延命作用、TSC2 遺伝子変異結節性硬化症モデルラットにおける腎臓腫瘍増殖抑制作用、TSC1 遺伝子欠損結節性硬化症モデルマウスにおける延命作用) ・ 副次的薬理試験(in vitro) ・ 各種受容体、イオンチャネル、酵素に対する作用 ・ 安全性薬理試験	○品質 ・ 詳細情報なし ○非臨床試験 ・ 毒性 ・ 発がん性(マウス及びラット) ・ 変異原性(in vitro 細菌逆変異アッセイ、CHO 細胞染色体異常アッセイ、マウスリンパ腫細胞順変異アッセイ、in vivo マウス小核アッセイ) ・ 生殖能力への影響(NOAEL 試験) ○臨床試験 ・ MILES 試験:リンパ脈管筋腫症の患者を対象とした安全性及び有効性の検討	○品質 ・ 適応拡大のためなし ○非臨床試験(今回の申請では新たな非臨床データは提出されていない) ・ 生態毒性／環境リスク評価 ○臨床試験 ・ MILES 試験(LAM 病患者を対象とした安全性及び有効性の検討)

		・ 呼吸・循環器系に対する影響(自然発症高血圧ラットの血圧及び心拍数に対する影響(自然発症高血圧ラット、サルの心電図に対する影響)、モルモットの肺機能に対する影響) ・ 中枢神経系、消化器、腎機能、骨代謝に対する影響(ラット) ・ 薬物動態試験 ・ 吸収(単回投与試験(ラット、ウサギ、サル)、反復投与試験(ラット、サル)、トキシコキネティクス(マウス、ラット、妊娠ラット、妊娠ウサギ、サル)、代謝物の薬物動態(ラット)) ・ 分布(組織分布(ラット)、血球移行(マウス)、血漿中蛋白結合(マウス、ラット、サル、ヒト血漿)、胎児移行(妊娠ラット)) ・ 代謝(全血及び血漿中代謝物の検索及び構造(マウス、ラット、サル)、外国人健康成人における代謝物の検討、胆汁中代謝物の検索及び構造(ラット)、肝ミクロソームによる代謝(ラット肝ミクロソーム、)) ・ 排泄(尿、糞及び呼気中排泄(マウス、ラット、サル)、胆汁中排泄(胆管カニューレ挿入又は未挿入のラット)、乳汁移行(授乳期ラット)) ・ 薬物動態学的薬物相互作用(肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響(ラット)) ・ 毒性試験 ・ 単回投与毒性試験(マウス、ラット) ・ 反復投与毒性試験(ラット、サル) ・ がん原性試験(マウス、ラット) ・ 生殖発生独試験(ラット、ウサギ) ・ その他の毒性試験(不純物、分解物に関する反復投与毒性試験、本薬の光毒性試験(ウサギ)、本薬の精巣及び骨への影響の回復性に関する検討、本薬の肺胞マクロファージ集簇に関する検討) ○生物薬剤学試験 ・ (参考)国人健康成人における楕円錠及び液剤の生物学的同等性試験(165-US) ・ (参考)外国人健康成人における三角錠の生物学的同等性試験(187-UK) ・ (参考)食事の影響試験(172-US) ○臨床薬理試験 ・ (参考)ヒト生体試料を用いた試験(血球以降及び血漿中蛋白結合、ヒト肝ミクロソームによる代謝) ・ (参考)健康成人における検討:外国人健康成人における楕円錠単回経口投与試験(166-EU)、外国人健康成人における三角錠単回経口投与試験(186-UK)、マスバランス試験(129-US、外国人) ・ 患者における検討:医師主導治験(MILES:日本人及び外国人 LAM 患者を対象とした反復経口投与による薬物動態検討、MLSTS:日本人 LAM 患者を対象とした反復経口投与による薬物動態検討) ・ (参考)特殊な集団における検討:外国人肝機能障害被験者における薬物動態(軽度/中度公開文献)、外国人肝機能障害被験者における薬物動態(重度、公開文献) ・ (参考)薬物相互作用の検討:ジルチアゼム(135-EU、外国人健康成人)、ベラパミル(183-US、外国人健康成人)、エリスロマイシン(182-US、外国人健康成人)、ケトコナゾール(136-US、外国人健康成人)、リファンピシン(156-US、外国人健康成人) ※MILES、MLSTS 以外は他の疾患に対して過去に他社が実施した試験である。 ○臨床的有効性・安全性 ・ 国際共同医師主導試験(MILES:日本人及び外国人 LAM 患者を対象とした有効性及び安全性の検討) ・ 医師主導治験(MLSTS:日本人 LAM 患者を対象とした有効性及び安全性の検討) **難治性リンパ管疾患** ○品質 ・ 新たな試験成績は提出されていない ○非臨床試験 ・ 効力を裏付ける試験 ・ in vitro における内皮細胞増殖抑制作用 ・ in vivo における腫瘍細胞増殖抑制及びリンパ管・血管新生抑制作用 (エマルジョン化不完全フロイントアジュバント誘発性マウスリンパ管内皮腫瘍モ		

		デル） ・ 作用機序 ・ 毒性試験 ・ その他の毒性試験（幼若動物を用いた毒性試験（幼若ラット）） ○臨床薬理試験 ・ 医師主導治験（NPC-12T-LM：難治性リンパ管疾患患者を対象とした薬物動態検討） ○臨床的有効性・安全性 ・ 医師主導治験（NPC-12T-LM：難治性リンパ管疾患患者を対象とした有効性及び安全性の検討） ・（参考）特定臨床研究（SRL-CVA-01：難治性脈管腫瘍・脈管奇形を対象とした有効性及び安全性の検討）		
	j) 先駆け認定等優先審査の有無	無 （LAM、難治性リンパ管疾患については指定されていない）	○Breakthrough Therapy ○Priority review （両方とも LAM に対する指定）	無
	k) 薬価	○ラパリムス錠 1mg：1308.80　1mg／錠 （有効成分：シロリムス 1mg） ○ラパリムスゲル 0.2%：3926.40　1g （有効成分：シロリムス 2mg）	（0.5 mg） ○AWP Pkg Price：1983.20 ○AWP Uni Price：19.83200 Strength：0.5mg、Pkg Size：100s ea （1mg） ○AWP Pkg Price：3966.17 ○AWP Uni Price：39.66170 Strength：1mg,、Pkg Size：100s ea （2mg） ○AWP Pkg Price：7932.30 ○AWP Uni Price：79.32300 Strength：2mg、Pkg Size：100s ea （1 mg/1 ml） ○AWP Pkg Price：2266.42 ○AWP Uni Price：37.77367 Strength：1 mg/1 ml、Pkg Size：60mL	（英国） ○500microgram tablets：6,900 ○1mg tablets：8649 ○2mg tablets：17,298 ○1mg/ml oral solution sugar free：16241
疾病特性		日本	米国	欧州
	l) 患者数	**LAM** 2012 年の LAM の医療受給者数：586 人 **難治性リンパ管疾患** 約 100 例（2012～2013 年頃）	世界中の女性において 100 万人に 3.4-7.8 人 （米国の患者数ではない）	LAM は 1-9 人/ 1 000,000 人
	m) 発症原因、発症時期、予後	**LAM** ○発症原因 結節性硬化症原因遺伝子 TSC1、TSC2 遺伝子の点変異によって形質転換が生じ、腫瘍細胞を生じると言われている。 ○発症時期 多くが妊娠可能な年齢の女性（閉経後の女性や男性も報告あり） 20-40 歳代での診断が多い ○予後 多くが気胸/呼吸困難を伴い、重症化すると日常生活で酸素吸入が必要となり、肺移植が適応される。 15 年生存率：76%（ただし、QOL は著しく低い） **難治性リンパ管疾患** ○発症原因 原因は不明。遺伝性は認められていない。 近年、PI3K/AKT/mTOR 経路重要性が見出され、これを標的とする医薬品開発が進んでいる。 ○発症時期 リンパ管腫症/ゴーハム病：小児、若年層に多く、ほとんどが 20 歳までに発症 ○予後 頚部・胸部のリンパ嚢胞による呼吸困難や気道圧迫を併発、胸水/腹水の貯留や骨溶解によって多様な症状を引き起こし、死に至る場合もある。		
	n) 原因遺伝子の同定の有無	**LAM：** TSC1 遺伝子、TSC2 遺伝子 **難治性リンパ管疾患：** －		
	o) バイオマーカーの有無	－		
	p) 診断法、予防法	※LAM に限定して記載 ○LAM の診断基準 ・ 主要項目 ・ 必須項目 ・ LAM に一致する胸部 CT スキャン所見あり ・ かつ他の嚢胞性肺疾患を除外 ・ 診断のカテゴリー ・ Definite：必須項目＋病理診断確実例 ・ Probable ・ 組織診断例：必須項目＋病理診断ほぼ確実例 ・ 細胞診断例：必須項目＋乳糜胸腹水中に LAM 細胞クラスターあり ・ 臨床診断例 ・ 必須項目＋LAM を示唆する他の臨床所見 ・ 必須項目のみ ・ 鑑別すべき疾患 ・ ブラ、ブレブ ・ 慢性閉塞性肺疾患 ・ ランゲルハンス細胞組織球症 ・ シェーグレン症候群に伴う肺病変 ・ アミロイドーシス　　等	○LAM の診断方法 ・ 高解像度 CT スキャン（HRCT） ・ LAM に特徴的な肺の薄肉嚢胞あり ・ 腹部の血管筋脂肪腫やリンパ脈管筋腫は、LAM の診断に有用 ・ 胸部 X 線検査 ・ 病状初期には正常な場合が多く LAM 診断にならない ・ 血液検査 ・ VEGF-D 上昇（CT スキャンとの併用で、外科的肺生検の必要なく LAM と診断可） ・ 肺機能検査 ・ 現在、病気の経過（予後）を正確に予測できる検査はなく、進行は個人差大	○LAM の診断方法 ・ 確定診断 ・ HRCT で以下のいずれかに該当 ・ 肺生検におけるびまん性に分布する 10 個以上の肺嚢胞と嚢胞および異常な未成熟平滑筋様細胞（LAM 細胞） ・ 典型的肺嚢胞と、腎臓の AML、胸部または腹部の胸水、リンパ脈管筋腫、結節性硬化症（TSC）のいずれか ・ 血管内皮増殖因子 D（VEGF-D）の血清レベルが 800mg/L 以上 ・ 特徴的な肺嚢胞のみが認められる場合、LAM の可能性あり ・ TSC も存在する場合は TSC-LAM と診断
	q) 従来の治療法	○LAM の治療法 ・ ホルモン療法（抗エストロゲン療法） ・ 外科的卵巣摘出術	○LAM の治療法 ・ 根本的な治療法なし ・ 将来の気胸の数を減らすための早期の胸	○LAM の治療法 ・ 気胸の再発を防ぐための化学的胸膜癒着術

		・ 肺移植 ○難治性リンパ管疾患の治療法 ・ 外科的切除 ・ 切除が困難な場合 　・ 硬化療法 　・ 放射線療法　等	膜癒着術 ・ 重症の場合肺移植	・ 気胸や胆嚢胸膜炎の再発では外科的胸膜癒着術が必要 ・ 他の治療法が有効でない場合、片肺/両肺移植
	r) 診療ガイドライン等	○血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017(平成 26－28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者三村秀文)、2013 年、2017 年(第二版))	○Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management(American Thoracic Society、Japanese Respiratory Society、2016 年)	○European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis(European Respiratory Society、2010 年) ○Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis(Respiratory Research、13 巻 34 号、2012 年)
	s) 本剤による治療法(作用機序、用法・用量)	**LAM** 本薬は、mTOR 活性化に伴う LAM 細胞の G1 期から S 期への細胞周期亢進及び LAM 細胞増殖を抑制すること、VEGF 産生亢進及び MMPs 産生とそれに伴う肺組織破壊を抑制すること等が示されており、これらの作用が LAM の病態進行の抑制をもたらすと考えられる。 なお、本薬の免疫抑制作用についても、本薬により mTOR の活性化が抑制されることにより、T 細胞や B 細胞の増殖が抑制され、免疫抑制作用を発現すると考えられる。 **難治性リンパ管疾患** TOR 阻害薬であり、PI3K/AKT/mTOR 経路を抑制することにより、in vitro におけるリンパ管内皮細胞の増殖抑制作用、各種動物モデルにおける腫瘍細胞増殖抑制及びリンパ管・血管新生抑制作用を示す。		
		LAM 通常、成人にはシロリムスとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。 **難治性リンパ管疾患** 通常、シロリムスとして、体表面積が 1.0 m2 以上の場合は 2 mg、1.0 m2 未満の場合は 1 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節するが、1 日 1 回 4 mg を超えないこと。	初回投与量は 1 日 2mg とする。また、Sirolimus の全血トラフ濃度は 10～20 日後に測定し、5～15ng/mL の濃度を維持するように投与量を調節する。 投与量は、現在の投与量×(目標濃度／現在の濃度)により算出するが、Sirolimus は半減期が長いため、濃度モニタリングが必要である。	Rapamune を 1 日 2mg 投与し、10～20 日後に医師が血液中のシロリムスが適切なレベルになるように投与量を調節する。
	t) 患者/家族/支援団体	**LAM** ○J-LAM の会(リンパ脈管筋腫症患者の会) **難治性リンパ管疾患** ○血管腫・血管奇形の患者会	○The LAM Foundation	○LAM Action
	u) レジストリ整備状況	**LAM** ○ － **難治性リンパ管疾患** ○難治性リンパ管疾患レジストリ(岐阜大学) ○難治性血管・リンパ管疾患患者のレジストリシステム構築に関する研究(九州大学)	○Safety and Durability of Sirolimus for Teatment of LAM (MIDAS)	○National Lymphangioleiomyomatosis Registry, France (RE-LAM-CE)
臨床開発		日本	米国	欧州
	v) 臨床研究、治験の経緯	**LAM** mTOR 阻害薬が LAM に対する治療薬の候補として注目された背景の下、TSC 又は S-LAM と診断され AML を有する患者を対象とする臨床研究(CAST 試験)が実施され、本薬投与により AML の縮小、呼吸機能の改善効果が示唆されたことが報告された。このことから、LAM に対する本薬の臨床開発が医師主導で進められることとなり、2006 年 12 月より、米国、カナダ及び日本の 3 ヵ国で臨床試験(MILES 試験 1)が、また、2012 年 8 月より本邦において医師主導治験(MLSTS 試験)が実施された。 **難治性リンパ管疾患** 岐阜大学医学部附属病院にて、2017 年 10 月から医師主導治験として、リンパ管腫、リンパ管腫症及びゴーハム病を対象とした本薬の臨床試験を実施した。これにより、難治性リンパ管疾患に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。	米国では 1999 年に腎臓移植を受けた患者の拒絶反応の予防の用途で承認されている。 今回の適応拡大に対する FDA の承認は、多施設共同国際リンパ脈管筋腫症シロリムス有効性試験(MILES 試験)の結果に基づいている。	Rapamune(sirolimus)は、もともと 2001 年 3 月 13 日より、腎移植を受ける免疫学的リスクの低いまたは中程度の成人患者における臓器移植拒絶反応の予防の用途で、欧州で承認されている。
	w) 評価項目(Primary Outcome Measure)	**LAM** ○第II相試験 ・ MLSTS(医師主導治験) 　・ 安全性 　　・ 有害事象及び副作用、並びにそれらの発現頻度 ○第III相試験 ・ MILES 　・ 有効性 　　・ FEV1 Slope(mL/月)(主要評価項目) 　　・ 呼吸機能:FVC、RV、FRC、TLC、6 分間歩行距離、DLco 　　・ 血清 VEGF-D 濃度、QOL:SGRQ、SF-36、FPI、GWBQ、EuroQOL-VAS(疲労、呼吸困難、生活の質) 　・ 安全性 　　・ 有害事象、臨床検査	○第III相試験 ・ MILES 　・ 同左	○第III相試験 ・ MILES 　・ 同左

		難治性リンパ管疾患 〇第III相試験 ・ NPC-12T-LM ・ 有効性 ・ 投与 52 週後又は中止時の標的病変の奏効率(完全奏効又は部分奏効を認めた被験者の割合)		
	x) 自然歴の使用有無	無	－	無
	y) 審査報告書記載の治験	**LAM** 〇医師主導治験 ・ MLSTS 試験 ・ 国内、非対照、n=63(日本人 LAM 患者) ・ MILES 試験 ・ 国際(日本、米国、カナダ)、RCT、プラセボ対照、n=89(うち日本人 24 名、LAM 患者) **難治性リンパ管疾患** 〇第III相試験 ・ NPC-12T-LM ・ 国内、非対照、n=11(難治性リンパ管疾患患者)	〇第III相試験 ・ MILES ・ 同左	〇第III相試験 ・ MILES ・ 同左
	z) 製品評価に係るガイドライン	－	FDA, 2022/02, Nonclinical Considerations for Mitigating Nonhuman Primate Supply Constraints Arising from the COVID-19 Pandemic Guidance for Industry	－

出所)以下の資料等をもとに株式会社三菱総合研究所作成

日本

1) PMDA、ラパリムス審査報告書(2014 年 7 月 4 日)(2022 年 2 月 16 日閲覧)
2) PMDA、ラパリムス審査報告書(2021 年 9 月 27 日)(2022 年 2 月 16 日閲覧)
3) NIBIOHN、希少疾病用医薬品指定品目一覧表(令和 3 年 10 月 1 日現在)(2022 年 2 月 16 日閲覧)
4) PMDA、先駆け審査指定制度の対象品目一覧(令和 3 年 12 月 24 日現在)(2022 年 2 月 16 日閲覧)
5) 薬価サーチ 2021【薬価検索＆添付文書検索】https://yakka-search.com/(2022 年 2 月 16 日閲覧)
6) 難病情報センター、リンパ脈管筋腫症(LAM)(指定難病 89)https://www.nanbyou.or.jp/entry/173(2022 年 2 月 17 日閲覧)
7) 難病情報センター、リンパ管腫症／ゴーハム病(指定難病 277)https://www.nanbyou.or.jp/entry/4637 (2022 年 2 月 17 日閲覧)
8) PMDA、ラパリムス申請資料概要(ラパリムス錠、追加適応)(2022 年 2 月 17 日閲覧)
9) 平成 26－28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班、血管腫・血管奇形・リンパ管奇形 診療ガイドライン 2017 https://www.marianna-u.ac.jp/va/files/vascular%20anomalies%20practice%20guideline%202017.pdf(2022 年 3 月 29 日閲覧)
10) J-LAM の会(リンパ脈管筋腫症患者の会)https://j-lam.net/(2022 年 2 月 17 日閲覧)
11) 血管腫・血管奇形の患者会 https://www.pava-net.com/ (2022 年 2 月 17 日閲覧)
12) 第 6 回臨床開発環境整備推進会議 資料 1-3 小関班資料 https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000621584.pdf(2022 年 2 月 17 日閲覧)
13) 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野 臨床研究 診療実績/臨床研究、難治性血管・リンパ管疾患患者のレジストリシステム構築に関する研究(2022 年 2 月 17 日閲覧) http://pedsurg.kyushu-u.ac.jp/medicalpersonnel/researchdetail/?masterid=14
14) PMDA、ラパリムス申請資料概要(ラパリムス錠)(2022 年 2 月 17 日閲覧)
15) Toshinori Takada et. al., Efficacy and Safety of Long-Term Sirolimus Therapy for Asian Patients with Lymphangioleiomyomatosis(2022 年 2 月 17 日閲覧)
16) JMACCT、JMA-IIA00096(2022 年 2 月 17 日閲覧)
17) Francis X. McCormack et al., Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis(2022 年 2 月 17 日閲覧)
18) ClinicalTrials.gov、NCT00414648 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414648(2022 年 2 月 17 日閲覧)
19) UMIN-CTR、UMIN000038973 https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000044448(2022 年 2 月 17 日閲覧)
20) ClinicalTrials.gov、NCT02635789 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635789(2022 年 2 月 17 日閲覧)
21) ClinicalTrials.gov、NCT02634931 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634931(2022 年 2 月 17 日閲覧)

米国

22) GORD、List of FDA Orphan Drugs https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/fda-orphan-drugs/L(2022 年 3 月 2 日閲覧)
23) FDA、RAPAMUNE HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION(2022 年 3 月 2 日閲覧)
24) FDA、CDER Breakthrough Therapy Designation Approvals Data as of December 31, 2021(2022 年 3 月 2 日閲覧)
25) FDA、RAPAMUNE CHEMISTRY REVIEW(S)(2022 年 3 月 2 日閲覧)
26) BioSpace、News(2015/2/20) Pfizer Release: FDA Accepts Supplemental New Drug Application For Priority Review Of RAPAMUNE® (Sirolimus) For Treatment Of Lymphangioleiomyomatosis (LAM) https://www.biospace.com/article/releases/pfizer-release-fda-accepts-supplemental-new-drug-application-for-priority-review-of-rapamune-sirolimus-for-treatment-of-lymphangioleiomyomatosis-/ (2022 年 3 月 8 日閲覧)
27) IBM Watson Health, RED BOOK online(2022 年 3 月 24 日閲覧)
28) NORD、Lymphangioleiomyomatosis https://rarediseases.org/rare-diseases/lymphangioleiomyomatosis/(2022 年 3 月 2 日閲覧)
29) Francis X McCormack et. al., Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management(2022 年 3 月 29 日閲覧)
30) Pfizer、Mddical Information RAPAMUNE Use un Spacific Populations https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/rapamune/population-use (2022 年 3 月 2 日閲覧)
31) The LAM Foundation https://www.thelamfoundation.org/(2022 年 3 月 2 日閲覧)
32) ClinicalTrials.gov、NCT02432560 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432560(2022 年 3 月 2 日閲覧)
33) Pfizer、プレスリリース 2015/5/29 https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_s_rapamune_sirolimus_becomes_first_fda_approved_treatment_for_lymphangioleiomyomatosis_lam_a_rare_progressive_lung_disease(2022 年 3 月 2 日閲覧)

欧州

34) orphanet、Lymphangioleiomyomatosis https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3386&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Lymphangioleiomyomatosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Lymphangioleiomyomatosis&title=Lymphangioleiomyomatosis&search=Disease_Search_Simple (2022 年 2 月 21 日閲覧)
35) FMA、RAPAMUNE EPAR EPAR(2022 年 2 月 21 日閲覧)
36) EMA、Summary of risk management plan for Rapamune (sirolimus) (2022 年 2 月 21 日閲覧)
37) EMA、Assessment report(2022 年 2 月 21 日閲覧)

38）NHS Electronic Drug Tariff https://www.drugtariff.nhsbsa.nhs.uk/#/00815333-DD/DD00815222/Part%20VIIIA%20products%20S
39）S. R. Johnson et. al., European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis（2022 年 3 月 29 日閲覧）
40）William Y C Chang et. al., Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis（2022 年 3 月 29 日閲覧）
41）LAM ACTION https://lamaction.org/（2022 年 2 月 21 日閲覧）
42）ClinicalTrials.gov、NCT01484236 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01484236

出所対応表

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
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																					○					

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x	y	z
33																						○				
34		○	○	○								○				○	○									
35					○	○	○												○			○		○		
36								○																		
37									○													○	○	○	○	
38											○															
39																		○								
40																		○								
41																				○						
42																					○					

注）表頭のアルファベットは、個票中の項目名に付記したアルファベットを指し、表側の番号は出所資料に付記した番号を指す。

表 2-56 品目情報一覧表

指定番号	医薬品等の名称	一般名	承認年	製造販売承認された適応（希少疾病用医薬品等の指定対象になった適応症に限定）	モダリティ	オーファン指定			優先審査等			製造販売承認				レジストリ			日本の承認に用いられた治験					RCT					自然歴				自然歴使用			備考
						日本	米国	欧州	日本	米国	欧州	日本	米国	欧州	日本の申請区分	日本	米国	欧州	国内単独	国際共同日本を含む	国際共同日本を含まない	海外単独	同不明（海外単独/共）	国内単独	国際共同日本を含む	国際共同日本を含まない	海外単独	同不明（海外単独/共）	国内単独	国際共同日本を含む	国際共同日本を含まない	海外単独	日本	米国	欧州	
(31薬)第433号	エブリスディ	リスジプラム	2021年	脊髄性筋萎縮症	低分子	○	○	○	×	○	○	○	○	○	有効成分	○	○	○		2/3	2	1、1(参考)			2/3	2	1				2		○	○	○	第Ⅰ相試験（NP39625）は米国にて日本人健康成人を対象として実施。 第Ⅱ/Ⅲ相試験の日本人数はBP39055 Part2で15/180、BP39056　Part2で1/41。 自然歴は米国、イタリアのデータを使用。
(R2薬)第470号	ギブラーリ	ギボシランナトリウム	2021年	急性肝性ポルフィリン症	核酸	○	○	○	×	○	○	○	○	○	有効成分	ー	○	○		3	1、1/2	1(参考)			3	1							×	×	×	第Ⅲ相試験（003）は、東アジアで12/94、うち日本人3例を組み入れており、「東アジアデータ」を要約してそれ以外の地域の被験者又は全体と比較。
(R2薬)第486号	イズカーゴ	パビナフスプ アルファ（遺伝子組換え）	2021年	ムコ多糖症Ⅱ型	タンパク質	○	○	○	×			○	×	×	有効成分	ー	○	○	1/2、2/3			2/3(参考)											×			海外単独の第Ⅱ相試験は、現地医師の要望を受けて実施された試験であり、戦略とは別の意思決定。
(R2薬)第456号	ユプリズナ	イネリビズマブ（遺伝子組換え）	2021年	視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防	抗体	○	○	×	×	○		○	○	×	有効成分	ー	○	○		2/3	1	1			2/3	1	1						×	×		第Ⅱ/Ⅲ相試験（1155）に日本人が8/230含まれるだけでなく韓国、香港、台湾が含まれており、「アジア人（人種がAsianである被験者）及び日本人（日本の医療機関で組入れられた被験者）」として有効性解析。アジア人は45/230。
(30薬)第425号	オラデオ	ベロトラルスタット塩酸塩	2021年	遺伝性血管性浮腫の発作抑制	低分子	○	○	○	○	○	×	○	○	○	有効成分	○	○	○	3		2、3	1	1	3		2、3	1	1					×	×	×	第Ⅰ相試験（BCX7353-101）は英国にて欧米人と日本人の健康成人を対象として実施。
(R2薬)第462号	ヒュンタラーゼ	イデュルスルファーゼベータ（遺伝子組換え）	2021年	ムコ多糖症II型	タンパク質	○	×	×	×			○	×	×	有効成分	ー	○	○	1/2														×			第Ⅰ/Ⅱ相試験（BHP001）は医師主導治験である。
(R2薬)第454号	ブコラム	ミダゾラム	2020年	てんかん重積状態	低分子	○	×	×	×		×	○	×	○	投与経路	ー	○	○	3			2(参考)											×		×	米国ではMidazolamとして承認されているが、Buccolamとしての承認はない。 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発企業募集。 欧州では第Ⅱ相試験（MID001）のみ実施され、有効性は論文化された試験を用いて示している。
(30薬)第423号	メーゼント	シポニモドフマル酸	2020年	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	低分子	○	×	×	×	×	×	○	○	○	有効成分	○	○	○	1	3	2		1	1	3	2							×	×	×	二次性進行型多発性硬化症について日本単独では臨床試験実施が困難であることを考慮し、日本人患者の第Ⅲ相試験（A2304）への組み入れが受け入れられた。当該試験の日本人被験者は16/1327。
(30薬)第420号	ブリニューラ	セルリポナーゼアルファ（遺伝子組換え）	2019年	セロイドリポフスチン症2型	タンパク質	○	○	○	×	○	○	○	○	○	有効成分	ー	ー	○			1/2、2										経過観察(参考)		○	○	○	日本では1例しか確認できず、治験は実施不可と判断。当該患者は海外に一時移住し参加。 参考情報において、自然経過観察として海外のレジストリ情報を利用。
(27薬)第360号	デムサー	メチロシン	2019年	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善	低分子	○	×	×	×	○		○	○	×	有効成分	○	○	○	1、1/2			2(参考)	1				2(参考)	1					×			「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発企業募集。 海外第Ⅱ相試験（09-MET-101）は適応症とは異なる疾患の患者が対象。
(24薬)第262号	シグニフォー	パシレオチドパモ酸塩	2018年	クッシング病	低分子	○	○	○	×	×	×	○	○	○	効能用量剤形	○	ー	○		3						3							×	×	×	第Ⅲ相試験（G2304）の日本人被験者は11/150。
(19薬)第196号	レバチオ	シルデナフィルクエン酸塩	2008年	肺動脈性肺高血圧症	低分子	○	×	○	×	○	×	○	○	○	効能用量剤形	○	○	○			3		1、2			3							×	×	×	申請時には国内臨床試験成績は提出されず。申請後の日本人PAH患者6例の暫定的な成績を提出（A1481252）。 参考資料のメタアナリシスとして、国内自主臨床研究データを解析。
(26薬)第345号	テクフィデラ	フマル酸ジメチル	2016年	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	低分子	○	×	×	×	×	×	○	○	○	有効成分	○	○	○		3			1、2(参考)、3		3			1、2(参考)、3					×	×	×	第Ⅰ相試験（109HV108 ）は海外にて71例、うち日本人（24例）/中国人（23例）/白人（24例）の健康成人を対象として実施。臨床薬理において、日本人はアジア人に含まれると考え、アジア人の結果を抽出。日本人、アジア人、及び欧米人における薬物動態を比較。第Ⅲ相試験（109MS305）は、日本人56/111が含まれる。

指定番号	医薬品等の名称	一般名	承認年	製造販売承認された適応 （希少疾病用医薬品等の指定対象になった適応症に限定）	モダリティ	オーファン指定			優先審査等			製造販売承認				レジストリ			日本の承認に用いられた治験					RCT					自然歴				自然歴使用			備考
						日本	米国	欧州	日本	米国	欧州	日本	米国	欧州	日本の申請区分	日本	米国	欧州	国内単独	国際共同（日本を含む）	国際共同（日本を含まない）	海外単独	海外（単独／共同不明）	国内単独	国際共同（日本を含む）	国際共同（日本を含まない）	海外単独	海外（単独／共同不明）	国内単独	国際共同（日本を含む）	国際共同（日本を含まない）	海外単独	日本	米国	欧州	
(30再)第6号	ゾルゲンスマ	オナセムノゲン アベパルボベク	2020年	脊髄性筋萎縮症(臨床所見は発現していないが、遺伝子検査により脊髄性筋萎縮症の発症が予測されるものも含む)ただし、抗AAV9 抗体が陰性の患者に限る。	遺伝子治療	○	○	○	○	○	○	○	○	○	新再生医療等製品	○	○	○		3	3	1、3										有効性評価項目比較	○	○	○	海外単独試験は米国で実施 日本人データは申請時点で実施中の第Ⅲ相試験（CL-306）で韓国、台湾と共に日本が含まれている（計画n数は6）。 2019 年11 月7 日時点で、日本人使用経験は3名。 自然歴データは米国の自然経過データ（Neurology 2014; 83: 810-7）を用いており、第Ⅰ相試験（CL101）において主要な有効性評価項目を比較
(27再)第2号	ネビック	ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート	2020年	角膜上皮幹細胞疲弊症。ただし、以下の患者を除く。 ･スティーヴンス・ジョンソン症候群の患者 ･眼類天疱瘡の患者 ･移植片対宿主病の患者 ･無虹彩症等の先天的に角膜上皮幹細胞に形成異常を来す疾患の患者 ･再発翼状片の患者 ･特発性の角膜上皮幹細胞疲弊症患者	ヒト細胞	○	×	×	×			○	×	×	新再生医療等製品	ー	ー	ー		3															×			
(25薬)第326号	テムセル	ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞	2015年	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	ヒト細胞	○	×	×	×			○	×	×	新再生医療等製品	○	○	○	1/2、2/3														×			参考資料としてライセンス契約先の海外臨床試験データを使用（同一製品ではない）。
(28再)第3号	キムリア	チサゲンレクルユーセル	2019年	○再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病。ただし、以下のいずれかの場合に限る。 ・初発の患者では標準的な化学療法を2回以上施行したが寛解が得られない場合 ・再発の患者では化学療法を1回以上施行したが寛解が得られない場合 ・同種造血幹細胞移植の適応とならない又は同種造血幹細胞移植後に再発した場合 ○再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫。ただし、以下のいずれかの場合であって、自家造血幹細胞移植の適応とならない又は自家造血幹細胞移植後に再発した患者に限る。 ・初発の患者では化学療法を2回以上、再発の患者では再発後に化学療法を1回以上施行し、化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合 ・濾胞性リンパ腫が形質転換した患者では通算2回以上の化学療法を施行し、形質転換後には化学療法を1回以上施行したが、形質転換後の化学療法により完全奏効が得られなかった又は完全奏効が得られたが再発した場合	ヒト細胞	○	○	○	×	○	○	○	○	○	新再生医療等製品	○	○	○		2		2、1(参考)、1/2a(参考)													○(参考)	ー	○	日本を含む国際共同治験が2試験実施さた。 再発又は難治性の小児ALL（B2202）では2名（75名中）の日本人に輸注、主解析後に登録6名（輸注4名）の日本人を追加。再発又は難治性のDLBCL（C2201）では、3名（99名中）の日本人に輸注、主解析後に登録11名（輸注6名）の日本人を追加。 海外単独試験は米国で実施。 欧州では、第Ⅲ相試験（C2201）において、有効性を2セットの海外のヒストリカルコントロールと比較。

指定番号	医薬品等の名称	一般名	承認年	製造販売承認された適応 （希少疾病用医薬品等の指定対象になった適応症に限定）	モダリティ	オーファン指定			優先審査等			製造販売承認				レジストリ			日本の承認に用いられた治験																		自然歴使用			備考
																							RCT						自然歴										
						日本	米国	欧州	日本	米国	欧州	日本	米国	欧州	日本の申請区分	日本	米国	欧州	国内単独	国際共同 日本を含む	国際共同 日本を含まない	海外単独	海外（単独／共同不明）	国内単独	国際共同 日本を含む	国際共同 日本を含まない	海外単独	海外（単独／共同不明）	国内単独	国際共同 日本を含む	国際共同 日本を含まない	海外単独	日本	米国	欧州	
(28機)第28号	チタンブリッジ	甲状軟骨固定用器具	2017年	内転型痙攣性発声障害における症状の改善	医療機器	○	×	×	○			○	×	×	新医療機器	○	○	ー	2/3														×			
(23機)第23号	EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム	単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ	2015年	従来の投薬治療、外科手術及び補助循環では改善が見込めない小児の重症心不全患者であって、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に対して、心移植に達するまで又は心機能が回復するまでの循環改善を目的に使用される。	医療機器	○	×	×	○	○		○	○	○	新医療機器	○	○	○	○		○									○			○	○		米国にてHDE（人道機器適用免除）に指定。 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発企業募集。 国内臨床試験は医師主導治験として実施。海外臨床試験（-NCT00583661）において、自然歴を用いて主要評価項目である心移植までのブリッジとして本品を使用した患者の生存率を抽出して比較。米国Extracorporeal Life Support Organization （ELSO）の体外式膜型人工肺（ECMO）治療のレジストリデータベースを使用。 Phase情報がなかったため、○で記載。
(24薬)第286号、(R2薬)第491号	ラパリムス	シロリムス	2014年、2021年	①リンパ脈管筋腫症（LAM） ②難治性リンパ管疾患（リンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症）	低分子	○	○	○	×	○	×	○	○※1	○※1	①有効成分 ②効能用量	○	○	○	2、3(②)		3		1(参考)										×	ー	×※2	LAMの第Ⅰ相試験のデータは、すべて他の疾患を対象に他社が実施した試験。LAMの第Ⅱ相試験（国内）、第Ⅲ相試験（国際）は、いずれも医師主導治験として実施。 リンパ管疾患への適応拡大では、国内単独の第Ⅲ相試験を実施。

※1）リンパ管疾患に係る適応は日本のみ。
※2）リンパ脈管筋腫について記載。

有効成分：新有効成分含有医薬品
投与経路：新投与経路医薬品
効能：新効能医薬品
用量：新用量医薬品
剤形：剤形追加に係る医薬品

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（2）販売額調査

1）背景・目的・方法

希少難治性疾患を対象とする医薬品等では、患者数が少ないことから市場規模が小さく開発コストを回収できない可能性が高い。そのため、開発企業は各国・地域における患者数、薬価制度等を鑑み、開発地域の優先度を立て、開発戦略を立案していると考えられる。過去に製造販売承認、発売された希少難治性疾患を対象とする医薬品等 10 品目についての日米欧その他の地域での希少難病で取得している疾患領域での販売額の推移について調査した。販売額情報の収集は、Informa 社のデータベース Datamonitor Healthcare を用いて、発売年以降 2021 年までを対象とした。調査対象 10 品目は、2.2(1)個別品目・疾病調査の対象品目 20 品目のうち Datamonitor healthcare において販売額の情報があった 5 品目に加えて、日本において製造販売承認を取得した希少疾病用医薬品から 5 品目を AMED と協議の上、選定した。

2）結果

調査対象として選定した 10 品目を表 2-57 に示す。また、調査対象 10 品目の販売額推移を 2.2(2)2)a から 2.2(2)2)j に示す。

表 2-57 販売額調査対象 10 品目

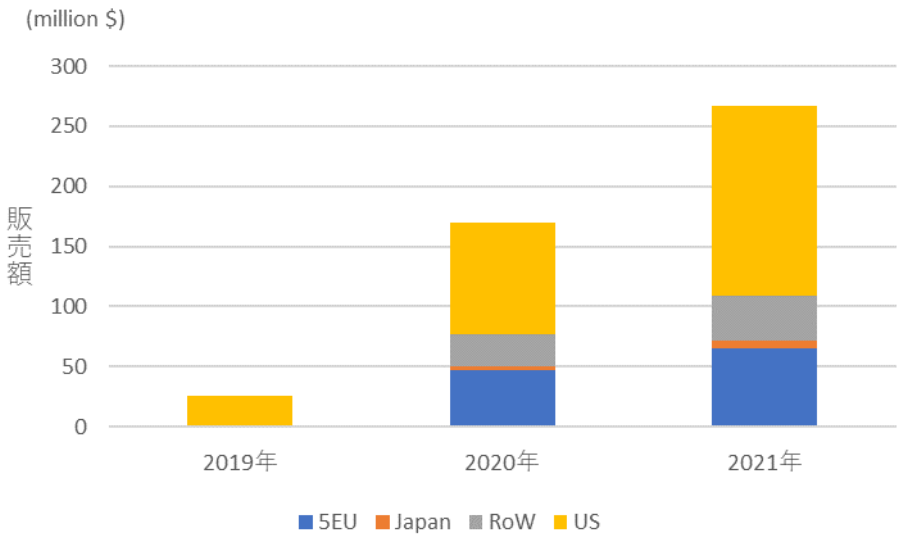
No.	製品種別	ブランド名	効能・効果	モダリティ	製造販売承認・適応追加		
					日本	米国	欧州
1	医薬品	メーゼント	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	低分子医薬品	2020 年	2019 年	2020 年
2	医薬品	ブリニューラ	セロイドリポフスチン症 2 型	タンパク質医薬品	2019 年	2017 年	2017 年
3	医薬品	テクフィデラ	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	低分子医薬品	2016 年	2013 年	2014 年
4	再生医療等製品	ゾルゲンスマ	脊髄性筋萎縮症	遺伝子治療用製品	2020 年	2019 年	2020 年
5	再生医療等製品	キムリア	CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病／CD19 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／CD19 陽性濾胞性リンパ腫	ヒト細胞加工製品	2019 年	2017 年	2018 年
6	医薬品	ソリリス	①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制 ②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制 ③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	タンパク質医薬品	①2010 年 ②2013 年 ③2017 年 ④2019 年	①2007 年 ②2011 年 ③2017 年 ④2019 年	①2007 年 ②2011 年 ③2017 年 ④2019 年

			困難な場合に限る） ④視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防				
7	医薬品	ナグラザイム	ムコ多糖症Ⅵ型	タンパク質医薬品	2008 年	2005 年	2006 年
8	医薬品	エラプレース	ムコ多糖症Ⅱ型	タンパク質医薬品	2007 年	2006 年	2007 年
9	医薬品	マイオザイム	糖原病Ⅱ型	タンパク質医薬品	2007 年	2006 年	2006 年
10	医薬品	トラクリア	①肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ） ②全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）	低分子医薬品	①2005 年 ②2015 年	①2001 年	①2002 年 ②2007 年

注）効能・効果については 2022 年 3 月時点のものであり、承認・適応追加時と異なっているものがある。
出所）株式会社三菱総合研究所作成

a. メーゼント

メーゼント(一般名:シポニモドフマル酸)は、二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制を効能・効果にもつ低分子医薬品で、米国で 2019 年に、日本および欧州で 2020 年に製造販売承認を取得した。メーゼントの販売額推移を図 2-6 に示す。

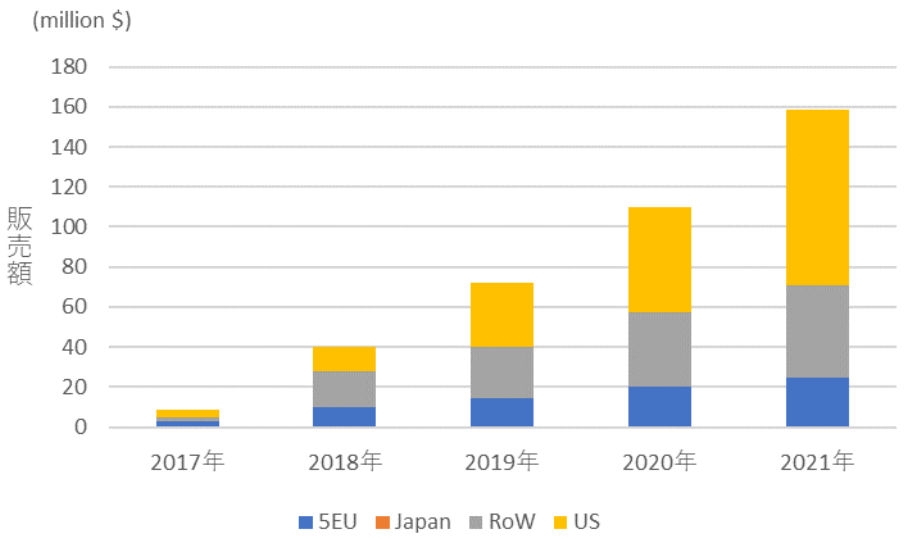


注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-6 メーゼントの販売額推移

b. ブリニューラ

ブリニューラ(一般名:セルリポナーゼ アルファ)は、セロイドリポフスチン症 2 型に対するタンパク質医薬品で、米国および欧州で 2017 年に、日本で 2019 年に製造販売承認を取得した。ブリニューラの販売額推移を図 2-7 に示す。

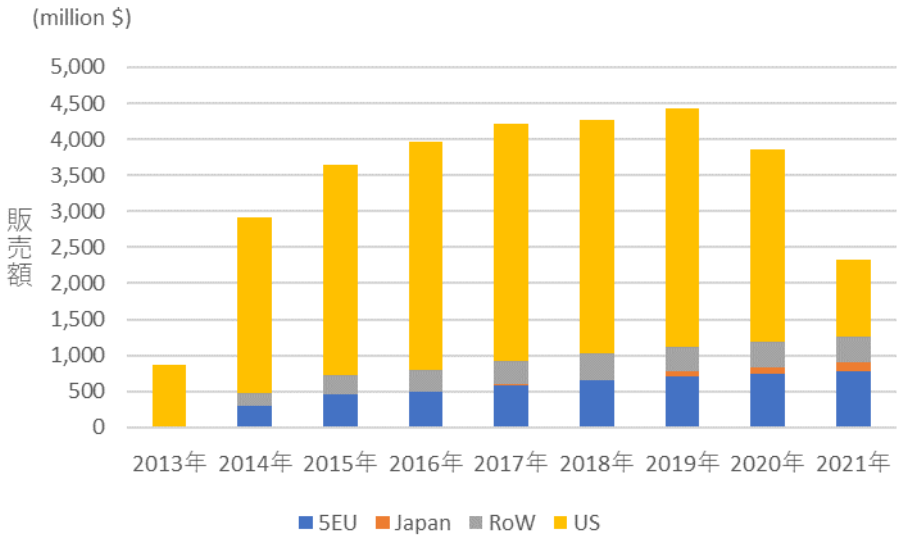


注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-7 ブリニューラの販売額推移

c. テクフィデラ

テクフィデラ(一般名:フマル酸ジメチル)は、多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制を効能・効果にもつ低分子医薬品で、米国で 2013 年に、欧州で 2014 年に、日本で 2016 年に製造販売承認を取得した。テクフィデラの販売額推移を図 2-8 に示す。

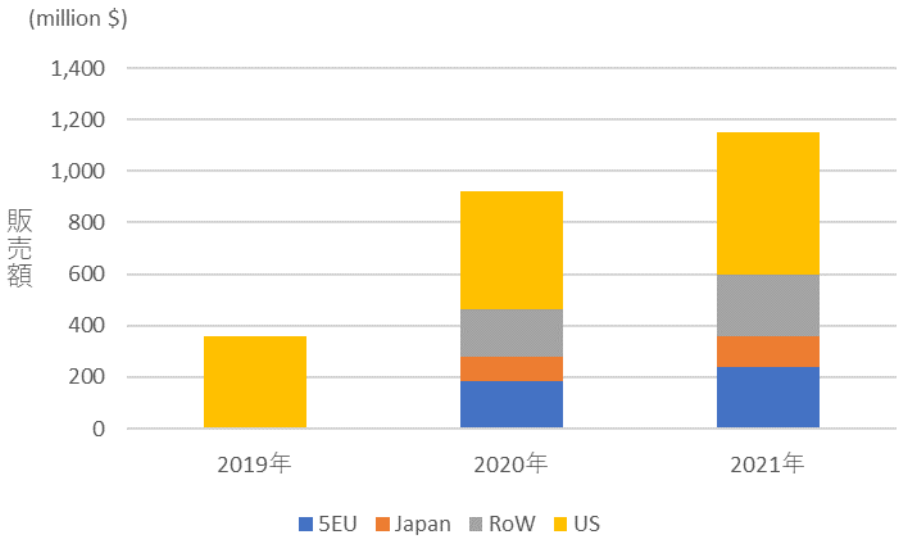


注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-8 テクフィデラの販売額推移

d. ゾルゲンスマ

ゾルゲンスマ(一般名:オナセムノゲン アベパルボベク)は、脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子治療用製品で、米国で 2019 年に、欧州及び日本で 2020 年に製造販売承認を取得した。ゾルゲンスマの販売額推移を図 2-9 に示す。

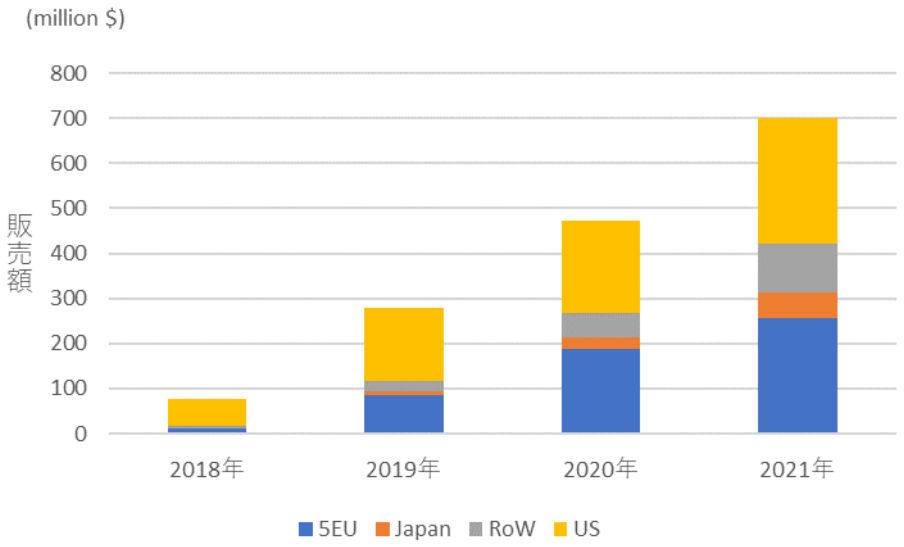


注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-9 ゾルゲンスマの販売額推移

e. キムリア

キムリア（一般名：チサゲンレクルユーセル）は、CD19 陽性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、CD19 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、CD19 陽性濾胞性リンパ腫に対するヒト細胞加工製品で、米国で 2017 年に、欧州で 2018 年に、日本で 2019 年に製造販売承認を取得した。キムリアの販売額推移を図 2-10 に示す。

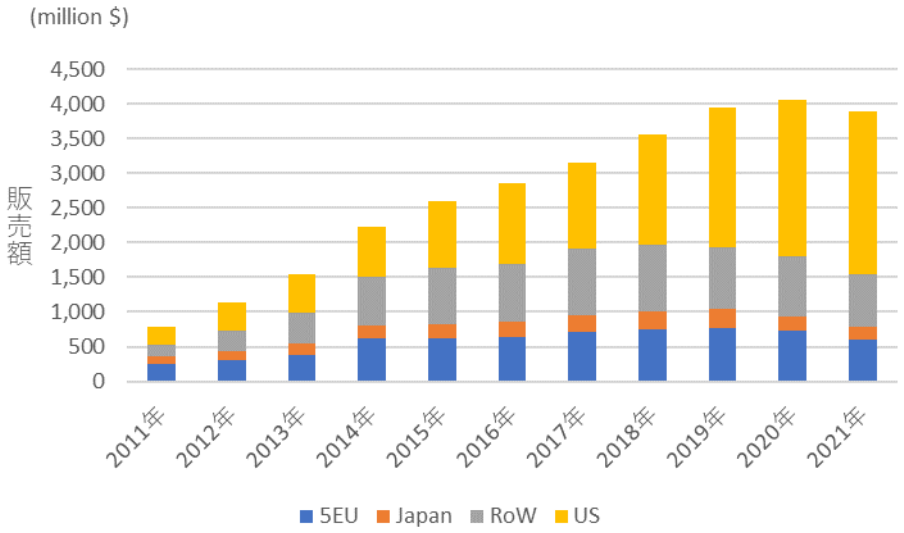


注）5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World（その他の地域）を指す。
出所）Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-10 キムリアの販売額推移

f. ソリリス

ソリリス(一般名:エクリズマブ)は、①発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制、②非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制、③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)、④視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防を効能・効果にもつタンパク質医薬品で、①について米国および欧州で 2007 年に、日本で 2010 年に製造販売承認を取得した。その後、②について米国および欧州で 2011 年に、日本で 2013 年に適応症を取得、③について米国および欧州および日本で 2017 年に適応症を取得、④について米国および欧州および日本で 2019 年に適応症を取得した[33]。ソリリスの販売額の推移を図 2-11 に示す。



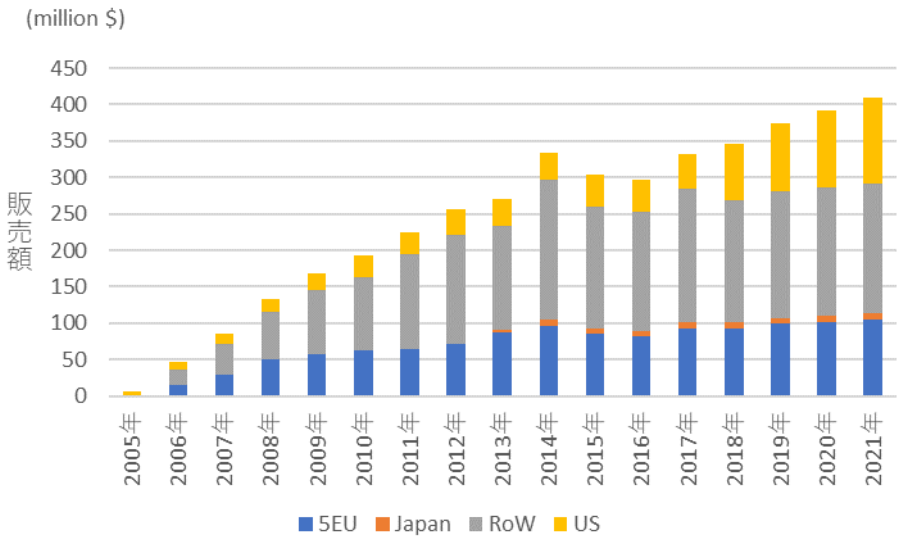
注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-11 ソリリスの販売額推移

[33] 効能・効果については 2022 年 3 月時点のものであり、承認・適応追加時とは異なる。

g. ナグラザイム

ナグラザイム(一般名:ガルスルファーゼ(遺伝子組換え))は、ムコ多糖症VI型に対するタンパク質医薬品で、米国で 2005 年に、欧州で 2006 年に、日本で 2008 年に製造販売承認を取得した。ナグラザイムの販売額推移を図 2-12 に示す。

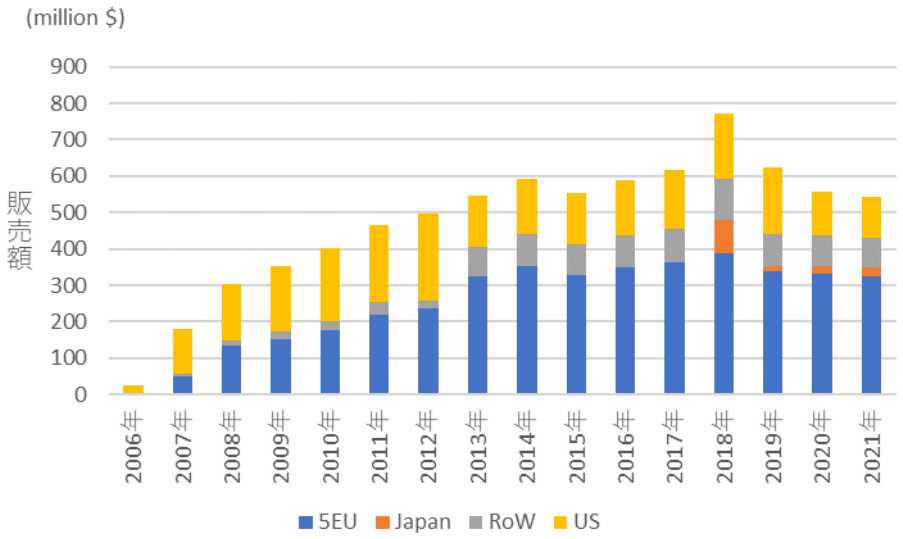


注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-12 ナグラザイムの販売額推移

h. エラプレース

エラプレース(一般名:イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え))は、ムコ多糖症Ⅱ型に対するタンパク質医薬品で、米国で 2006 年に、欧州および日本で 2007 年に製造販売承認を取得した。エラプレースの販売額推移を図 2-13 に示す。

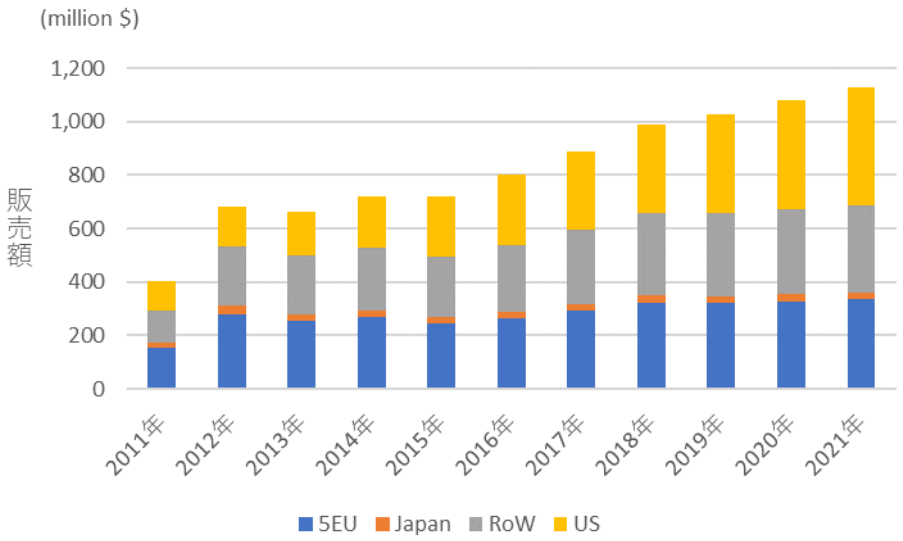


注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-13 エラプレースの販売額推移

i. マイオザイム

マイオザイム(一般名:アルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え))は、糖原病Ⅱ型に対するタンパク質医薬品で、米国および欧州で 2006 年に、日本で 2007 年に製造販売承認を取得した。マイオザイムの販売額の推移を図 2-14 に示す。

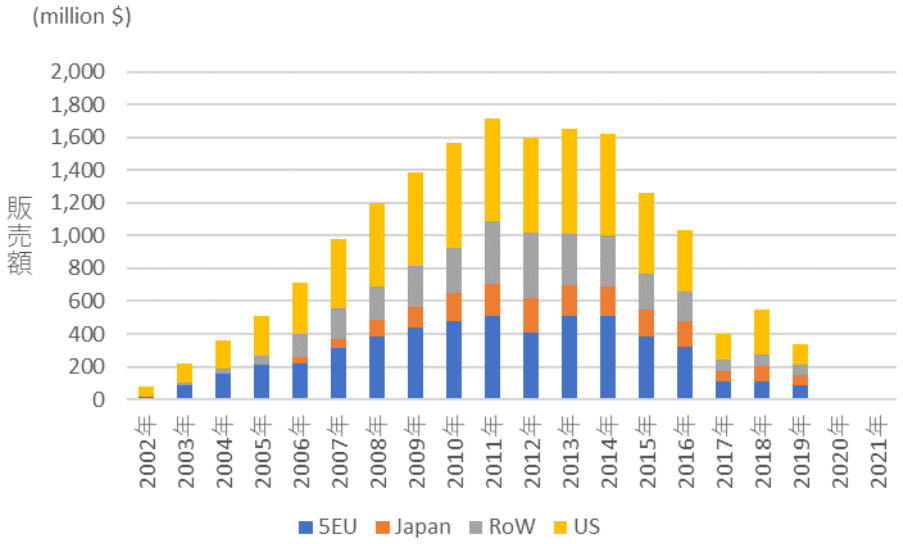


注)5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World(その他の地域)を指す。
出所)Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-14 マイオザイムの販売額推移

j. トラクリア

トラクリア（一般名：ボセンタン水和物）は、①肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラスⅡ、Ⅲ及びⅣ）、②全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）を効能・効果にもつ低分子医薬品で、①について米国で 2001 年に、欧州で 2002 年に、日本で 2005 年に製造販売承認を取得し、②について欧州で 2007 年に、日本で 2015 年に効能・効果を取得した。トラクリアの販売額推移を図 2-15 に示す。なお、2015 年の特許切れ以降、急速に販売額が減少している。



注）5EU とはイギリス、ドイツ、フランス、イタリア、スペインを指し、RoW とは Rest Of World（その他の地域）を指す。また、2020 年、2021 年の販売額はデータベース上、0 であった。
出所）Informa 社 Datamonitor Healthcare のデータをもとに株式会社三菱総合研究所作成

図 2-15 トラクリアの販売額推移

2.3 インタビュー調査

（1） 背景・目的・方法

本調査では、限られた期間での調査を効率的に進めるために課題・解決策案（図 1-1）を予め設定し、調査を進めることとした。そのため、適切な調査結果を得るために事前に設定した課題・解決策案の妥当性について、希少難治性疾患領域に深い知見を有するアカデミアから意見を伺い、適宜ブラッシュアップを行い、調査を進めることとした。また、国内で希少難治性疾患の医薬品等の開発及び承認申請を促進するには、実用化を担う企業の経営・事業戦略や規制科学へのニーズ、開発環境に関する意見が重要である。さらに、医薬品等の研究開発には、患者・市民の参画（Patient and Public Involvement：PPI）も重要である一方、希少難治性疾患領域の場合には患者が少ないことから患者会の重要性は高いと考えられる。そのため、希少難治性疾患を対象とする医薬品等を開発促進に向けた課題を収集する目的で、日米欧の大手製薬企業ならびにベンチャー企業、患者会・患者支援団体にインタビュー調査を実施し、企業動向、規制科学、科学技術、周辺環境の観点から意見を収集した。インタビュー調査は、アカデミア 3 名、外資系日本支社を含む国内企業 7 社、ベンチャー企業を含む国外企業 9 社、国内患者会・患者支援団体 2 者、国外患者会・患者支援団体 3 者に対して行った。なお、大企業については各企業複数の担当者より意見を収集した。

（2） 結果

1） 国内インタビュー調査

日本国内のアカデミア、外資系日本支社を含む企業、患者会・患者支援団体へのインタビュー調査にて得られた意見を、企業動向、規制科学、科学技術、周辺環境の観点で整理し、表 2-58 から表 2-61 に示す。

表 2-58 国内インタビュー調査で得られた主な意見（企業動向）

分類	意見
経営戦略の中での位置づけ	オーファンドラッグではある程度の薬価がつくため、日本を含め 1 か国では市場が小さくビジネスが成立しない場合でも、グローバルで考えた場合には十分な市場があり、ビジネスが成立する。
	希少疾患領域を重点領域に位置付けている。
	希少疾患に限らずアンメットメディカルニーズの領域に対して、赤字にならないのであれば進出する。
	新規モダリティを活用したイノベーティブな医薬品を導入できる疾患を探した場合に、希少疾患であることが多い。
	フォーカスエリアに新規モダリティがあるため、結果的に希少疾患領域が最初の開発対象とされることが多い。
	希少疾患領域とがん領域程度しか開発余地が残っていない。
	希少疾患領域に取り組めるようになったのは、遺伝子解析技術が進歩したからである。
	白人は白人に比較的多い疾患を排除しようと積極的に動くが、日本においては日本人に多い希少疾患にフォーカスして研究開発をしているとは言えない。内資製薬企業やベンチャー企業は、どの希少疾患が日本人に多いかは把握していないだろう。
Common disease への展開、適	Common Disease への展開は必須としていないが、展開できる方が経営判断上は好ましい。
	新規モダリティは、プラットフォームとして類似疾患への展開、または Common Disease への展開も見据えている。

応拡大の可能性	新規モダリティは、将来展開がある程度見込めてから導入するのでは、競合との競争に後れを取るため、投資的な考えで導入する。
	新規モダリティは製造コストが高額であるため、現時点では Common Disease に展開することが難しい。
開発市場としての魅力	基本的な開発戦略として、米欧日中の順に市場が重視されるため、これらの地域は最初から開発対象に入る。
	日本法人が開発したいと考える開発品は日本も治験参加できている。
	どの疾患に対して、どのモダリティで、どの国で先行開発を行うかは、患者数や市場性、薬事規制により総合的に判断する。
	薬事規制については、日中はグローバルでの開発と同時に実施することが難しく、モダリティに依らずグローバルより遅れる。
	治療法や疾患概念が確立されていない疾患を対象としているため、KOL（Key Opinion Leader）を育てていくイメージである。開発時点で KOL がいない、患者会がないという状況でも開発に影響しない。
	臨床試験を実施する KOL の存在が開発の観点から重要である。世界をリードするグローバル KOL が日本にいる場合は、早期から日本で治験を実施することになる。
	日本では Phase2 以降に患者リクルートが進まないことが懸念され、日本発シーズであっても海外で開発を進めることがある。
	治験実施国を選定する上では、患者数が一番の要素である。日本で全く事業性が見通せない場合は、Phase1 から米国で実施することもある。
	米国は、日本や欧州と比較し、リスクに対する許容度が高いこと、保険制度や経済的要因により治験参加へのメリットが大きいため、被験者が集まりやすい。
	日本のアカデミアが創出した技術であれば、日本でも理解者が多く、First in Human 試験を実施しやすいことが多い。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-59 国内インタビュー調査で得られた主な意見（規制科学）

分類	意見
オーファンドラッグ指定	ある程度の規模の会社であれば、開発着手の判断に指定タイミングの遅さが影響されることはない。導出を考えているベンチャー企業であれば、より早期であることが望ましいだろう。
	日米で開発を進める場合に、米国では指定を受けているため開発を続行し、日本では指定を受けていないため開発を断念するという判断は容易に起こり得る。
	内資系企業であっても、指定の有無によって米国での開発が優先され、日本の開発が後回しにされることがある。
	経営層も国として後押ししている品目と認識し、社内で開発を進めやすくなることから助成金を必要としない大手企業であっても指定をとりたい。
	「医療上の必要性」ならびに「開発の可能性」について、基準が不透明である。
	助成金の対象要件として「既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して」という文言が含まれることは理解できるが、オーファンドラッグ指定の要件には含まれるべきでないと考えている。
	既存の治療法で患者の満足度が高いのであれば指定の条件が厳しいことも理解できるが、既存治療が 1～2 割程度の患者にしか有効でない場合、その割合が倍になるだけでも大きな価値がある。そのような価値を評価できているか疑問である。
	用法等製剤上の工夫により患者の QOL 向上が見込める場合でも、有効性及び安全性が既存薬に対し非劣勢である場合、「既存薬と比較して著しく高い有効性又は安全性」という要件をクリアできず、指定が受けられない。一方、欧米では患者のベネフィットが要件のため、指定を受けられる。
	オーファンドラッグ指定には、製造販売承認申請に近いデータが求められており、Phase3 の目途が立っている必要がある。
	条件付き早期承認制度などが制定され、希少疾患に関しては Phase2 の段階で承認申請する時代になり、時代にそぐわない制度になっているのではないか。
	オーファンドラッグ指定について、指定された品目しか公開されておらず、リジェクトされた医薬品の母数や、リジェクトされた理由が見えないため、次の開発戦略に活かせない。そのあたりも透明性を高めていただきたい。
	オーファンドラッグ指定に関して、厚労省と PMDA のコミュニケーションが悪いと感じている。時間がかかったり、PMDA と企業が厚労省を説得するというようなことも行われている。
オーファンドラッグ指定による優遇措置	指定タイミングが遅いため、実質的な恩恵は、再審査期間の延長、申請費用の減額、薬価での優遇（補正加算、新薬創出加算の適用）、審査期間短縮による上市の前倒し等である。
	製造販売承認申請まで進んでいるのであれば、データが揃っているためオーファンドラッグ指定を受けられるかが見通せる。その場合には指定申請のための事務作業をするだけのメリットはあると思っている。ただし、データを揃える前に指定されることが必要である。
	指定タイミングが早まれば、税制上の優遇、助成金、PMDA 相談費用の減額が受けられ、開発促進に資するようになるだろう。
	再審査期間が延長されることにより経済性がよくなるため、当該開発品の企業内における価値・優先度が高くなる。
	再審査期間がもう少し長いとよい。売り上げが中規模の品目の場合には、後発品が販売される可能性があるため、再審査期間が延長されるメリットは大きい。
	米国のように審査手数料がかからなくなるとよい。
	開発において助成金が与える影響は大きい。指定品目数等に左右されず、指定されたら固定額の助成金が受け取れるとよい。
	欧米と比較し、どの優遇措置も劣っており、欧米と比較した場合の長所はあまりない。
創薬支援推進事業・希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業（プレオーファン）	プレオーファンは、非臨床段階から PMDA との相談が複数回できるため、有用なシステムだと感じている。
	年に 1 度しか公募・採択がなく、開発タイミングが合わなければ利用できない。この点は、NIH 等と比べて不便である。
	コンセプトは理解できるが、事業規模が小さく、助成金額が少ない。特に新規モダリティでは全く足りない金額である。
	プレオーファンについては認知度が低く、大企業としては注目していない。
	PMDA に限らず FDA や EMA を含めた規制当局とのオーファンドラッグ開発についての協議に関するアドバイスを受けられるような支援があると良い。
薬事上の特別措置（優先審査等）	先駆的医薬品等指定制度は、指定を受けても審査期間が 3 カ月しか違いがない。一方で、指定のために何カ月も前から事前評価のための資料を用意する必要があることから、開発担当者への負担が非常に大きい。
	先駆的医薬品等指定制度は、令和 2 年の通知により、FDA の申請から約 2 カ月かかる資料受領のタイミングよりも、早く申請すれば問題ないこととなったため、以前よりも申請しやすくなった。

	先駆的医薬品等指定制度は、事前評価が必須で終了しなければ申請できない。このため、欧米の申請を待たせることになりかねないことが課題である。
	先駆的医薬品等指定制度の申請において、ネックとなるのは品質のデータである。品質は 3 極でハーモナイズができていないため、日本の指定のための試験や CTD 作成が必要になることから、効能追加であればよいが新有効成分含有医薬品では申請できない。
その他開発支援制度	バウチャー（優先レビュー券）制度が魅力的であり、米国での開発を誘引させている。ただし、日本の市場規模を考えると同様な制度は難しいだろう。
	ウルトラオーファンに対してよりインセンティブがつく制度があるとよい。日本では薬価が低いため、コスト/ベネフィットの判断が厳しい企業や、国内の売上でビジネスを成立させる必要がある中規模以下の企業では、日本で 100-1000 人の患者を対象にする医薬品を開発できない。
日本独自のデータ	日本人のデータ数については柔軟に議論ができているが、日本人データの必要性については議論の余地があるのではないか。
	地域という考え方を捨ててほしい。薬効に与える影響が人種なのかどうかを見極め、アジアで集めたということが薬効評価で本当に重要なのかを科学的視点で議論してほしい。
	国内 Phase1 のデータがなくても国際共同治験の Phase3 に参画してよいと言われる一方、国内 Phase1 実施が求められ、並行して実施することがある。その場合、国内 Phase1 データは申請パッケージに必要なのかという疑問がある。グローバル HQ への説明も難しい。
	欧米ですでに上市された薬剤を導入した場合でも、日本における臨床試験（プラセボ対照なし、数例という使用実績レベルで科学的な意味がない）を求められる。日本人データを求めすぎることで国内上市が数年遅れる。これにより希少疾患領域にドラッグラグが生じている。なお、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で挙げられた品目であっても同様の課題がある。
	日本で患者が少ない場合には、海外のデータもある程度申請パッケージとして認められていると感じているため、日本特有の課題はない。
	CMC は 3 極でハーモナイズが進んでいないため、欧米で過去に承認され十分に販売実績がある医薬品であっても、日本における申請時に独自の規格試験項目の安定性データが求められる。臨床試験と合わせて、海外先行上市品を日本で承認申請することへの意欲低下につながる。
カルタヘナ法	遺伝子治療に関して、カルタヘナ法が問題になっている。カルタヘナ法は、本来遺伝子の多様性を保護するものであるにも関わらず、日本では逆に制限する意図でこの法律が持ち出されている。
	遺伝子治療の場合、カルタヘナ法に基づく手続きのため、日本ではヒトデータがないと患者の個別管理が必要となり非現実的となってしまう。そのため、遺伝子治療について日本は国際的な Phase1/2 試験に参加できない。海外のヒトデータに基づき、患者の管理を行う。
	※上記インタビュー結果に対する有識者の見解 現在、日本で行われているウイルスベクターを使った遺伝子治療において、1 つのファーストインヒューマンの Phase1 試験を除き患者の個室管理は行われていない。
	日本では、カルタヘナの運用として治験前に一定の評価を提出することとしている。EU は必ずしもこのような運用ではなく、米国は批准していない。企業でも対応に苦慮するが、医師主導治験であっても事前にデータが求められることから、アカデミアにとって非常に大きなハードルとなっている。最終的に環境評価書が必要であるが、その提出タイミングが問題である。
	カルタヘナ法は問題である。海外ベンチャーが日本で開発しようと思っても臨床開発前にカルタヘナ法への対応が必要となると尻込みしてしまう。カルタヘナ法を無くすべきというわけではないが、欧米と比較してかなりユニークな状況であると認識している。
	※上記 2 点のインタビュー結果に対する有識者の見解 カルタヘナ第 1 種承認について、日本では治験開始（最初の被験者の組み入れ）までに得ればよいこととなっている。米国はカルタヘナ法を批准していないが、同様の内容の環境影響評価を承認申請時に受けることになっている。EU は国により状況が異なり、一部には治験申請前に GMO 承認を要求されるような、日本より厳しい規制を採用する国もある。特に日本の規制が厳しいという訳ではない。
バイオマーカーでの評価	欧米と比較して、バイオマーカーでよいのか、臨床データが必要なのか、明確化するのが遅い傾向にある。
RWD の活用	ヒストリカルデータを活用し、外部対照としてエビデンスを示せるというロジックを PMDA が受け入れるのであれば、プランニングにおいて有効である。
	ビッグデータはノイズがあるものだという前提がなく、医療機関でストレージされたデータに対しても、データは正確無比でないといけないという意識で話が進んでいる。
	PMDA が市販後調査における RWD 活用を認めてはいるが、データの信頼性の問題が生じるため利用できていない。
	事例が少なく当局も品質基準を判断できないため、製薬協における企業間情報共有も含め、RWD

	の治験利用に関する品質保証の基準ができるとよい。
	RWD の承認申請へ利活用に関して、RWD 自体を承認申請データとする場合、外部対照群として用いる場合、参考資料として用いる場合、それぞれで求められる信頼性が異なるはずだが、具体的に何が異なるのかが明確になってなく、ケースバイケースとなっている。そのため企業は一歩が踏み出せない。
	RWD について、承認早期臨床試験申請データでの利活用と信頼性の話ばかりが注目されているが、早期臨床試験や市販後の研究での利活用を進める体制構築が重要である。
ベイズ流アプローチの活用	ベイズ流アプローチの活用に関して日本が遅れていることはない。PMDA にも柔軟に対応いただける。
新規モダリティの評価	遺伝子治療、細胞治療等、再生医療等製品については、日本に規制がなければ欧米の規制を参考にするというような柔軟な対応を PMDA はしている。
	承認審査に求められるデータや試験デザイン等については PMDA も柔軟になってきていると感じている。
	海外はガイドラインが多く、明確にスタンスが示されている。ただし、これまでに海外のガイドラインを参照して説明した場合にも PMDA からそれを否定されたことはない。
	バイオ医薬品は日本でも古くから開発されているため、古い規制にそのまま当てはめられていると感じている。
	日本の生物由来原料基準は日本独特かつ厳格である。細胞治療では生物由来原料を多く使用するが、海外由来のローマテリアルが生物由来原料基準に適合していないということで、多くの調査が必要になったり、ローマテリアルを変更しないと日本で開発できないということがある。
治験前相談	再生医療等製品の場合、「再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談」が、治験届前に必要になることがハードルとなる。
診断薬との関係	日本では、希少疾病用医薬品であっても通常の医薬品と同様の規制により、質保証され発売可能なCDxとセットでなければ承認されない。米国では、CLIA や CAP といった臨床検査室の品質基準があることもあり、セットとなるラボ検査が規定できれば承認されるため、CDxほどの開発費用が掛からない。希少疾患の領域で、開発費用にさらに診断薬開発が上乗せとなると、事業として成立させることが厳しくなる。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-60 国内インタビュー調査で得られた主な意見（科学技術）

分類	意見
疾患レジストリ	欧米は連携してデータを集めているところもあるが、日本は、様々な主体が個別にデータを収集しており、公表されていないため活用できない。
	外部に提供することを想定してレジストリが構築されていない。企業活用の可否や価格設定の調整で何か月もかかることがある。
	日本の疾患レジストリは、欧米で標準化されている臨床評価の指標を用いていないことがある。国際的なレジストリと合わせる必要がある。
	アカデミアレジストリを企業にも使えるようにしてもらえれば、利用において大きなハードルはない。ただし、治験で一般的に聞かれるような項目が登録されていなければ、患者リクルートのためには機能しない。
	レジストリを構築しても、当該医薬品の承認後のメンテナンスまでは企業は負担できない。レジストリを集約し、研究も含めてデータを自由に使えるとよい。CIN のカタログでは不足している。
	市場調査を目的としてアカデミアが構築したレジストリを利用したことはない。
国による新規モダリティの研究開発支援	国として最新のモダリティ調査等をしたうえで戦略を立て、それについて公募を出すようなスキームがあるとよい。
	日本のアカデミアのどの領域に競争優位があるのかを目利きすることは難しい。研究をしている本人でないと評価できない上に、競争優位でない分野のアカデミアからの批判もあるだろう。
	国による支援の絶対額の多寡にも課題があるが、支援スパンも課題である。1, 3, 5 年という事業年度で支援が打ち切られてしまうのは行政の事情でしかなく、科学的な根拠がない。
	オーファン領域での事業性としては、開発費用が回収できないことよりも、ランニングコストが回収できないことが問題である。開発リスクは企業が負うが、国が製造等のランニングコストを支援するような仕組みがあると良い。
アカデミア研究	欧米では大学単位・研究室単位で体系的に研究が進められ、時間も資金も潤沢にある一方、日本では属人的に研究が行われている。アイデアが良くても体系的に研究がされていないために、必要なデータがない等のために海外シーズに比較し見劣りしてしまう。この傾向は希少疾患領域で特に強い印象がある。
	日本の希少疾患領域のアカデミアは、実用化研究への意識にばらつきがある。一般的に医学研究は論文執筆が最終ゴールであり、アントレプレナーシップを持ち、創薬を進めようとする医師が少ない。
ベンチャーシーズ	海外でベンチャーエコシステムが構築されている地域では、イノベーションを進めるためのノウハウが共有されている。そのような地域では学生時代からスタートアップの輪ができており、卒業後の起業がしやすく、その後の企業導出への流れもスムーズであり、イノベーティブな製品が実用化されやすい状態になっている。
	製薬企業はシーズの数が重要であるが、日本では創薬ベンチャーの数が少なく、それが日本発シーズの少なさにつながっているのではないか。日本に創薬ベンチャーが少ない理由としては創薬ベンチャーを立ち上げる文化がないためであり、それは補助金や日本市場の魅力のなさ、薬価制度、患者数や専門家の少なさ等から来るものだろう。
	内資系企業・VC は投資に対する評価力や投資マネーが、外資系企業・VC と比較して劣っている。そのため、日本発の技術であっても、外資系企業・VC に持っていかれてしまうことが多い。
	アカデミアシーズも含め、現在の AMED の研究テーマ等は、今ある医薬品の適応拡大が多いが、特許の観点から製薬企業から見てその後の臨床開発を引き受けるほどの魅力がない。承認申請に向けて製薬企業がお金を出したいとおもえるファンディングテーマが必要。
	日本国内のマッチングイベント等でシーズを売り込むよりも、米国で開催されるイベントを活用する方が大手製薬企業から興味を持たれる可能性が高いのではないか。
	医師がベンチャーを設立し、研究成果を実用化に進めていくスキームが日本は弱い。
	民間ファンドによる医薬品開発に対する投資金額が海外に比べて桁違いに低い。
	日本の企業の目利き力が低く、「開発力の低さ」につながっている可能性がある。
研究拠点地	基礎研究の場合も臨床サンプルの活用が重要であるため、臨床研究の拠点との距離が近いほうが好ましい。
	日本に研究所を構えていることで、日本のアカデミアシーズの評価をしやすい。国内の研究機関を対象に、共同研究の公募も行っている。
	米国拠点がグローバルで連携先を探索しているが、言語の問題があるため国内の研究所があったほうが望ましい。
	創薬研究拠点は、新規モダリティに関する必要な研究ノウハウや製造能力を持ったベストパートナーがいる米国や英国に多く置かれている。
製造拠点地	空輸に耐えられるモダリティであれば、日米欧 3 極のいずれに製造拠点を構えても問題ない。空輸

	に耐えられない場合は、製造拠点がある国が開発国・使用国になる。
	国内の低分子以外の製造力が低く、海外に依頼せざるを得ない。国として、国内でバイオ医薬品、ウイルス製剤、mRNA が製造できる企業を育ててもらいたい。
	核酸医薬品製造については、治験レベルでは国内製造で問題はない。
	低分子であれば国内製造で問題はない。
	抗体医薬品は国内に製造拠点が少ない。国内企業は FDA の査察経験があるところが少なく、キャパシティも小さい、上市後の製造や海外への展開を見据えると海外 CDMO の方がよい。
	ウイルスベクターは国内では 1 社しか製造できない。国として整備が必要である。
	日本では遺伝子治療関連の製造ができないに等しく、これも日本における開発に影響しているのではないか。
	新規モダリティに対応するベンチャーや CDMO への投資が、米国だけ突出している。米国では製薬企業も VC もベンチャーや CDMO に出資している。投資がない日本の CDMO は中途半端になり、後続企業も出てこない。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-61 国内インタビュー調査で得られた主な意見（周辺環境）

分類	意見
薬価制度	原価計算方式にも補正加算が適用されることになったため、オーファンドラッグの薬価算定は改善している。
	米国等と比較して日本の薬価は低くなるが、オーファンドラッグは市場性などが加味されるため乖離は小さいと感じている。
	米国等と比較して薬価は低くなるので、薬価戦略上、日本での上市は後回しになる。当局において、審査だけでなく、薬価まで含めた開発誘致策を検討すべき。
	欧米から導入しようとした場合に、海外企業の日本での期待売り上げと、日本で試算する事業性予測の乖離が大きすぎて相手企業と条件が合わないという事態を多く経験している。
	原価計算方式なのか、類似薬効比較方式なのか、類似薬は何になるかが最後まで見通せず、昔から使用されている薬剤が類似薬になることもオーファンドラッグではあり、薬価の予見性が低い。
	日本のオーファンドラッグの薬価は低い。想定薬価が高く見積もれないため、事業性評価が低くなり、社内での開発優先度が下がる。
	原価計算方式では安い価格になりがちである。原価を積み上げているのに赤字になる。最低限の利益が確保できる薬価でなければ、どの企業も開発を行わなくなる。
	特にウルトラオーファンドラッグでは、原価計算式で積み上げるだけでは採算性の確保は難しい。
	新規モダリティに対する新たな薬価の考え方は必要になってきているのではないか。製薬協としてもプル型インセンティブを推している。グローバルでの開発優先度に影響しかねないという危機感はある。
	マスメディアの科学リテラシーの低さも問題である。新規モダリティの新薬に高薬価がついた場合に、既存薬と投与回数が全く異なるのに、投与 1 回分の価格を比較し、大々的に報じていた。
	小児用医薬品について、成人と比較した投与量だけで薬価を低く設定されるのは問題である。成人と投与量が異なることで、小児用に新たな製造ラインが必要になりコストがかかることもある。
治験環境	未承認薬の広告との兼ね合いもあるが、米国では被験者募集でのソーシャルメディア等の活用が行われているが、日本では活用できず、患者リクルートに時間が掛かっている。
	日本では、各地の KOL から情報収集をしないと患者がどこにどれだけいるかがわからない。また、専門の病院に通えずに地元の医療機関で診察を受けている患者もいる。
	日本は研究班の外にいる医師の情報が入ってこない。レジストリの構築もあるが、診療情報を集約してもらえるとよい。
	通常は難病情報センターの HP から患者数等の情報を収集する。指定されていない疾患は研究班の調査結果や学会から協力を得て実施した調査から患者数を把握している。
	欧州には Orphanet がある。Orphanet では各国の各疾患のポピュレーションを把握し、公開している。特定の希少疾患に関してアクセスしたい場合、Orphanet 経由でアクセスが可能である。日本ではこれができていない。
	日本において、希少疾患に関する情報が集積されておらず、属人的になっている。そのため希少疾患の治験施設の選定は、医師からの紹介がメインであり、患者リクルートに時間がかかる。一方、欧米では疾患レジストリが充実していることに加え、医師間のネットワークが欧米では頑強であると感じている。
	症例数を上回る施設を用意する必要があるため、レジストリ等によって患者情報が集約されているとよい。現在は症例が多そうな施設に個別でアプローチし、人海戦術でサイトを用意しているため、効率化されると良い。
	IT を活用し、世界的に連携してデータを集約する方向を目指すべきではないか。
	医療機関側で DCT 実施の環境が整っておらず、世界的な潮流である DCT を用いた国際共同治験に日本が参加実施できないという課題に直面している。
	COVID-19 の影響でオンサイトでの SDV ができない場合にデータの質が下がっている。医療機関側の要件で IT ツールの活用が受け入れられないことが多く、IT ツールを活用しての質の担保への代替ができない。
	Phase2,3 はグローバルでの実施がよいが、Phase1 や POC/POM スタディは単一国で迅速に実施したいため、開発の初期段階から何度も FDA と検討ができ、素早く準備できる米国を選択することが多い。日本は承認申請に合わせて別途 Phase1 を実施。
	早さを重視する観点で、小規模でも実施できる国から開始することがある。遺伝子治療の場合、出生前診断が普及している国（例：台湾）でまず POC/POM スタディを行う。
	米国は、FDA が成人と小児がいる疾患ではまず成人を対象という方針であることから、小児での FIH は実施しにくい。
	希少疾患領域ではがんのように、幅広い患者プールを有する医療機関がないため、早さが優先される FIH を誘致しにくい。

	GCP 上の規制や国公立病院のスタンスとして、オーファンドラッグの治験で患者が来るか来ないかわからない状況でもフルのドキュメントが求められる。患者数が多い領域とオーファン領域とで、患者エントリーまでの要求事項は工夫できるのではないか。
	国公立病院では中央 IRB を認める施設はほとんどないが、オーファンドラッグであれば中央 IRB で良いという通知がでると良い。
患者会の活動	日本の患者会は資金力もなく、ボランタリーに運営をしている。
	日本では希少疾患の患者会の運営は患者が行っていることが多く、運営者によって活動レベルが大きく変わる。欧米は人口も大きいため組織が大きく、組織的に運営が行われているケースが多く、活動が活発となっている。
	米国では当事者以外の方の運営への参画があるようである。何でも患者がやろうとすることには無理があるため、人的リソースを含めて外部に頼ったほうがいいのではないか。
	希少疾患領域では患者会のない疾患も多く、また患者会があったとしても企業との連携をしたことがない患者会が多いのが実態であり、組織だった活動ができていないところをサポートする必要がある。
	患者会やコミュニティ全体を把握するための調査が必要である。
	医薬品開発において必要な知識、ルールについて理解がないまま、情報発信する患者会があるのも事実である。
	ほとんどの患者が自分の病気の情報収集のために患者会に参加するようだが、現代ではインターネットで疾患情報が得られるため、若い人は患者会に入らず、患者会が高齢化している。どのように若者に患者会に参加してもらうのかも重要である。
	日本では、患者と医師と企業がトライアングルの関係でなく、患者の声を届ける先として製薬企業があると思われていない。
	患者経験を企業に共有する仕組みがなく、患者が企業に協力することにメリットを感じられていない。
	日本に、窓口となる組織を作り、患者会を一元管理できるとよい。
	古くからの地域難病連は保守的な思想が強く、新しい取組がやりにくい体制である。
	患者会の中には、一部常識的でない会もある。患者会には法務部門もコンプライアンス部門もないため、会の中にそれらを調整できる人物がいなければ思わぬ方向に進む可能性がある。
	海外の患者会が学会・コンベンションを主催し、そこで企業が開発品や治験の説明をするなど開発段階から患者会が参画している。
	海外の患者会は、治験の在り方を FDA に発信する等、規制当局との距離感が近いと感じる。
	患者や患者家族が設立した小さな患者会を支援するような仕組みがあると良い。
	患者会を支援する組織を充実させ、患者会を側面支援する環境が整うことで、患者会の活動レベルは上がっていくだろう。
	単一の疾患への資金援助ではなく、希少疾患のネットワークに対する支援として社会全体の課題への貢献に位置付けてはどうか。
	患者会と共に、遺伝子治療が必要な難病に対する患者ニーズ（医療体制、費用、身体的・精神的負担、治療に対する知識、長期的有用性安定性の収集に必要な事項、等）の収集や、患者会 HP における治験情報の掲載を行っている。
	患者会で臨床検体の収集を呼びかけが行われれば、より研究が進むだろう。
	PPI（Patient and Public Involvement）や医薬品開発、利益相反、ファンドレイジング、コミュニケーションスキル等について研修を行い、意見が発信できるリーダーを増やす必要がある。日本は教育の場が少ない。
	AMED で PPI ガイドブックを作成したが、認知度は高くなく普及していない。特に希少疾患領域の患者会ではリテラシー教育が追い付いていない。
	企業側が患者側に前提知識を提供しないまま話をしていることがあり、コミュニケーションが成立しないことがある。
	患者会の活動レベルには地域差もある。情報発信や患者教育が行きわたり、患者側の知識レベルを平均化することも重要だろう。
	治験を正しく理解している患者会も少ないため、医薬品開発について患者会自体が理解を深める必要がある。
	患者の疾患や医薬品開発への知識レベルがあがることで、患者リクルートが進むのみならず、治験プロトコルへの意見出し等も活発化していくだろう。
	治験中に用いるデバイスに対して、患者から使用感に対する意見をもらうことがある。患者発の情報は医師にもインパクトがある。
	企業が患者と対話するにあたり、情報の活用目的により守秘義務のレベルが異なるため、企業において患者とのコミュニケーションに関する法務整備やルール作りが必要である。

	難病法に対するパブリックコメントは、一部の疾患が対象となっており、それ以外は意見の行き場がない。
	企業が開発品について患者から意見を収集したいと思っても日本では未承認薬の広告規制があるため難しい。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

2）国外インタビュー調査

国外のスタートアップを含む企業、患者会・患者支援団体へのインタビュー調査にて得られた意見を、企業動向、規制科学、科学技術、周辺環境の観点で整理し、表 2-62 から表 2-65 に示す。

表 2-62 国外インタビュー調査で得られた主な意見（企業動向）

分類	意見
経営戦略の中での位置づけ	革新的なアプローチで希少疾患の医薬品を開発するというイメージアップと、将来のビジネス拡大の土台を作るため、希少疾患領域（ただし、がん領域）のスタートアップを買収した。
	長年、希少疾患を中心に戦略を展開している。
	近年、希少疾患に適応できる新技術が次々に登場している。多くのツールの登場により、希少疾患の治療法の幅が大きく広がった。それらの技術を活用するため、多くの投資をしている。
	希少疾患は治験の患者数が少なくて良いこと、Common Disease よりも試験への要求事項が少なくなる。特にがんでは途中で希少フラクションへの適応可能性があれば、本命の Common Cancer の試験よりも先に進めることがあるため、Common から希少へという流れもある。
	遺伝子検査の普及は希少疾患の治験実施、承認に結びついている。
	遺伝子治療は希少疾患の根治に資する治療法であり、社として遺伝子治療が最も重要な治療法の一つと考えている。
	希少疾患は最重要分野の一つである。もう一つは Precision Medicine である。
	（ベンチャー企業）希少疾患に特化しており、希少疾患の Best in class 治療薬の開発を目指している。
	（ベンチャー企業）希少疾患に特化した企業であるが、希少疾患の分類に入らない領域へ少し幅を広げる試みもある。株主等から反対もあったが、結果には誇りを持っている。
	（ベンチャー企業）希少疾患に興味のある大手企業に将来買収されることを想定したパイプラインを展開している。M&A 戦略と併せて検討する。
	（ベンチャー企業）2 つの希少疾患領域で遺伝子治療のリーダーになりたいと考えている。
Common disease への展開、適応拡大の可能性	適応拡大は重要であるが、Common Disease である必要はない。
	導入するプラットフォームやプログラムが他の希少疾患に展開できることが重要。一つで複数疾患をカバーできることが理想。
	遺伝子治療を Common Disease にといった展開は難しいだろうが、希少疾患は患者数が少ないため、同じプラットフォームで多くの希少疾患を対象とすることで、患者一人当たりのコストを下げる工夫をしている。
	（ベンチャー企業）Common Disease に適応を広げる必要はないが、パイプラインのターゲットがより多くの適応のターゲットになり、将来適応拡大できることは重要である。
	（ベンチャー企業）保有する技術は遺伝子情報から疾患の原因がわかれば短期間で開発が可能。プラットフォームが活かせる疾患はすべて対象となる。遺伝子疾患に強みがあるため、希少疾患から注力している。
	（ベンチャー企業）もともと希少疾患の遺伝子治療からスタートし、臨床試験も進めていたが、患者数があまりにも少なく、十分な価格がつかなかったことから、投資回収できる見込みがないという判断になった。そのため、今後 Very rare を避けるという判断をせざるを得ない。他疾患への展開は重要である。遺伝子治療のアプローチで、希少疾患のみのビジネスを展開するのは容易ではない。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-63 国外インタビュー調査で得られた主な意見（規制科学）

分類	意見
オーファンドラッグ指定の要件	日本のオーファンドラッグ指定要件が欧米と違うことは、グローバルによる開発判断にも影響を与える。
	（ベンチャー企業）日本は欧米とハーモナイズしたオーファンドラッグ指定制度、承認制度にした方がよい。オーファンドラッグ指定制度は、欧米と同じタイミングの方が魅力的である。
日本の制度の良い点	日本の先駆け指定制度は、希少疾患分野でも非常に重要な制度である。（利用経験あり）
	基本的には欧米に合わせてもらえるとよい。または、さらに使いやすい工夫がなされるとよい。例えば、日本における再生医療分野の制度は米国でも注目されている。
	日本の非臨床試験は、動物実験数を多く必要とするなど、欧米よりも余計に時間がかかる印象がある。そのため、より ICH でハーモナイズしていてルールが米英に近いオーストラリアやカナダが試験サイトとなる。日本がより米英に近くなり、試験が早く終わる工夫をすることが肝要。日本だけの追加試験は、日本へのプライオリティ低下を招く。中国も日本と同じ状況である。
その他	（ベンチャー企業）日本の制度自体についてあまり把握していない。
	（ベンチャー企業）患者数が確保でき、制度がモダリティにあっていて、承認が迅速であればどの会社も日本に関心を持つはずである。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-64 国外インタビュー調査で得られた主な意見（科学技術）

分類	意見
ベンチャーシーズ	プラットフォーム技術が自社の既存パイプラインとマッチするか、トレンドの領域で有効な技術を有しているか（例：免疫治療）、が判断基準の一つ。
	遺伝子治療のプラットフォームとなる技術は良い M&A ターゲットである。遺伝子治療で疾患領域を拡大するための買収は実績がある。
	遺伝子治療の土台を築くための買収を行っている。
	100 名以上のチームで常に新しいイノベーションを探している。患者の人生を変える、当社とのシナジー、サイエンスのレベルの高さが重要である。
	（ベンチャー企業）大学発シーズの臨床試験スポンサーシップも行っている。
	（ベンチャー企業）アカデミアからのライセンス導入も行っている。共同の臨床試験も実施している。
	（ベンチャー企業）自社の技術だけでは、体内におけるデリバリーに課題があったため、他社の技術も重要であった。そのためライセンス契約を行って技術導入した。
研究拠点地	買収したスタートアップ企業の所在地でそのまま研究開発を進めている。基本的には買収後しばらくその拠点を維持する。
	製薬企業はアセットと人材を重視するため、スタートアップ企業の所在地は重要ではない。
	スタートアップが POC をとれたパイプラインを持たない場合、企業として検討段階には進まないため、必ずしもスタートアップクラスターが良い環境とは言えない。日本のスタートアップ企業は POC の取れた段階のシーズが極めて少ない。
	早い段階の共同研究の場合、以前は距離が近いことは利点となったが、最近では遠隔会議が充実しているためハードルが下がっている。距離の問題ではなく、研究者のレベル、スキル、コミュニケーション力、信頼関係が重要である。
	遺伝子治療のような最先端の技術を扱うには、コラボレーターの存在が重要。
製造拠点地	開発中の遺伝子治療の候補品製造のため、米国に設備を整えた。もともとスタートアップ（他社が買収）が遺伝子治療のための製造を行っていた土地で、もともと当該スタートアップがそこにある大学から遺伝子治療のシーズをライセンスインしていたことから選定された。
	最大の製造拠点は米国である。もともと提携している企業が建設中であったものを買い取った。当時抗体の生産に独自のノウハウがあり、完全に自社の管理下で抗体医薬品を製造できることが魅力であった。その他、子会社の拠点に近く、ファシリテーションやデリバリーの検討における細かな作業が可能ということで選定した製造拠点もある。
	国内に独自の遺伝子治療向け製造拠点を開設した。すべて自社で品質管理できる。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-65 国外インタビュー調査で得られた主な意見（周辺環境）

分類	意見
治験環境	日本人はきちっと対応してくれるという期待があり、スキルにも信頼がある。
	親しくしている英・米の大学の医師からの提案により開始する治験は、そこで実施することが前提となる。
	希少疾患の場合は、患者のリクルートが難しいため、なるべく多くの拠点で試験を実施することになる。欧米が基本となり、すでにマスター契約がある大学病院を中心に試験を進める。患者が多く集まる全米最大のメディカルコミュニティがあるシカゴは必ず戦略に含まれる。
	マスター契約がある大学病院は、コミュニケーションが良好であること、価格についてもある程度合意ができていることからすぐに試験が始められるため、優先される。
	米・英共に医師のネットワークから提案された試験については、他の製薬企業とも情報共有し、より適した企業がスポンサーとなることもある。
	米・英はどのようなモダリティでも治験サイトになるが、日本はそうではない。例えば再生医療関連であれば日本は欧州、米国の次の候補になる。
	新しいモダリティの治験に対応できることが重要。例えば、CAR-T は当初かなり治験サイトが限られていた。
	まず米国、その次に欧州が臨床試験地の候補となる。医療機関や医療従事者のレベルの高さ、コスト、承認のスピードを基準としてサイトを選定する。遺伝子治療のような特殊スキルが必要な試験には、研究者と近い米国が選ばれる。臨床試験にスキルが求められない場合にはコストが優先される。
	凍結が必要等、複雑な治療薬の場合には、治験サイトへのロジスティクスが重要である。
	近年、臨床試験をよりインクルーシブにしなければならないという考えが普及しているため、以前よりもグローバルで臨床試験サイトを考える傾向がある。
	（ベンチャー企業）日本における治験実施は提携先の企業が判断に依存する。
患者会の活動	患者団体との関係構築に苦心している。患者団体との効果的なコミュニケーションは難しく、関連データの共有方法や患者教育など課題が多い。
	個別の患者会で足りない部分などについては、相談や陳情により、同じ疾患の少し大きなサポート組織が面倒をみたり、NORD のような全国組織が中立的にサポートしていくことになる。
	希少疾患ごとに異なる戦略でマーケティングを行う。疾患ごとに医薬品に対して親近感を感じるような工夫をしている。日本の患者団体との関係構築においても、どのように親近感を持ってもらうかが重要である。
	希少疾患は疾患ごとにエコシステムや歴史、患者の置かれている環境が異なるため、一つ一つに疾患に時間をかけて学ぶ必要がある。その中でも患者団体との関係づくり、患者への理解は、開発のなるべく早期から行う必要がある。特に開発中の品目を導入した場合は、短時間で疾患のサポート団体、患者団体、KOL との関係性構築が必要となる。
	患者の声を最重視した開発を行う。患者だけでなく、患者の家族の状況を理解し、家族と患者のニーズを第一に考える。疾患の理解や、患者のケアができる人材（遺伝子カウンセリングや病気の本質の説明等）を探すことは容易ではないが、患者とその家族と立ち向かうことが重要と考えている。
	独自のモデルで患者団体と接している。世界で 100 名以上の従業員が希少疾患の患者のニーズを理解し、当社がコミュニティのパートナーになるべく活動している。売り上げではなく、患者の幸せを最も重要視するモデルである。
	数多くの患者団体とパートナーシップを結んでいる。日本にも多くのパートナーがいる。
	日本チームでは、Real World Evidence を早めに活用するなど、日本の患者団体との関係構築を行う動きがある。
	患者団体はリクルーティングから FDA の承認まで重要な役割を持ち、患者教育の仕組みを作るにあたって非常に重要である。
	まずは患者本人（可能な場合）やその家族が疾患について正しい知識を持つことが重要。
	疾患が希少であるほどリクルーティングが難しくなる。これを成功させるためには、疾患への理解と適切なネットワークを備えていることが肝要である。
	患者のリクルートでは、患者教育が必須である。患者がこれまでの治療をやめ、開発中の薬に切り替えることは勇気が要るものである。また、治験が中止になったときの対応は非常に難しい。中止後に患者にどのようなオプションがあるか等について一緒に考えている。
	遺伝子治療は、患者が診断されたころには進行していて治療対象にならないことに難しさがある。遺伝子治療は若いほど良いため、患者と共に早期のスクリーニングを導入するよう、世界各国に働きかけている。
	患者の遺伝子情報に関する統計をとるため、患者情報が開発に密接に関係している。

	シーズは自社内の実験から創出しているが、各疾患において積極的に外部の専門家とパートナーシップを結ぶ方針である（患者会・患者支援団体と協力関係を構築している）。ライセンスアウト先と専門家組織、当社の 3 つのパーティで開発品の導出について検討した。
	以前から患者会・患者支援団体とコラボレーションしている。ともに医薬品を開発してきた。研究開発の最初に実施した疾患のための治療戦略構築等について患者支援団体と連携しており、その関係がなければ研究開発は実現できなかった。
	多くの団体とのパートナーシップの他、患者教育の機会を増やし、患者向けアプリ等を開発している。
	患者団体のファンドレイズイベントのスポンサー、企画、イベントのスピーカー等、積極的に関わっている。
	患者の経験等のデータを取り込み、開発の様々な段階の意思決定に反映させている。
	患者は規制面でも承認申請を通すために重要な役割を果たしているため、早期から関係構築している。
	遺伝子治療、医薬品開発について患者教育を実施しており、開発に要する時間や、医薬品の入手の仕方に関する内容も含めている。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

2.4 中国調査

（1） 背景・目的・方法

令和元年度「ウルトラオーファンドラッグの開発動向調査」において、中国での希少疾患の開発進展が予想されると報告された。また、中国の医薬品等の市場は年々増加しており、多くの大手製薬企業が重要な市場として捉えていると思われる。そのため、中国における希少難治性疾患に対する医薬品等の企業動向、規制科学、科学技術、周辺環境を把握するため、調査を行った。調査はデスクトップ調査や中国企業ならびに日本の国内企業へのインタビュー調査のほか中国当局への聞き取りも実施した。

（2）結果

1） 希少難治性疾患に対する医薬品等の開発促進に関する制度・施策

中国における希少難治性疾患に対する医薬品等の開発促進に関する主な制度・施策の概要を表 2-66 に示す。中国においては、日米欧のような開発を促進させる体系的なオーファンドラッグ指定制度はない。しかしながら近年希少疾病用医薬品を対象とする優先審査や、減税等の開発促進策が制定されつつある。

2） 希少疾患の患者支援（診断・治療・医療保険等）に関する制度・施策

中国における希少疾患の診断・治療・医療保険等、患者支援に関する制度・施策概要を表 2-67 に示す。中国では 2019 年以降、希少疾患の診断・治療のためのガイドライン制定や診療協力ネットワークの構築、医療保険での優遇等、患者支援に関する施策等が実施されている。

表 2-66 中国における希少難治性疾患に対する医薬品等の開発促進に関する主な制度・施策の概要

No.	関連する法規名		交付機関		公布日 (発効日)	概要	主な内容
	中国語	日本語	中国語	日本語			
1	国家食品药品监督管理局关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见	医薬品の技術指導原則手順に関する国務省食品医薬品局の通知	国家食品药品监督管理局	国家食品薬品監督管理局	2013 年 10 月 1 日	製薬技術ガイダンス	医薬品の承認審査制度の改革を発表。
2	关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见	医薬品および医療機器の審査および承認システムの改革に関する意見	国务院	国務院	2015 年 8 月 1 日	医薬品・医療機器の承認審査制度の改革	医薬品・医療機器の承認審査制度の改革について発表し、その中で希少疾患の予防・治療のための医薬品および医療機器について、承認審査の迅速化を行うことを示した。
3	关于药品注册审评审批若干政策的公告	医薬品登録の審査と承認に関するいくつかの方針に関する発表	国家食品药品监督管理总局	国家食品薬品監督管理局	2015 年 11 月 1 日	医薬品・医療機器の承認審査制度の改革	希少疾患治療のための医薬品および医療機器の承認審査の迅速化を発表。同年 12 月 1 日から適用。
4	医药工业发展规划指南	製薬産業開発計画ガイド	工信部	工業情報化部	2016 年 9 月 1 日	製薬業界の発展のための計画	臨床的に不足している希少疾病用医薬品の管理、保険、価格、使用等に関する政策を実施し、開発ならびに生産を誘導することを発表。
5	关于改革完善短缺药品供应保障机制的实施意见	医薬品および医療機器の審査および承認システムの改革に関する意見	原国家卫生计生委联合国家发展改革委、工业和信息化部、财政部、人力资源社会保障部、商务部、国务院国资委、工商总局及食品药品监督管理总局	旧国家健康家族計画委員会、国家発展改革委員会、産業情報技術省、財務省、人事社会保障省、商務省、国有資産監督および国家評議会の管理委員会、産業商務省、国家食品医薬品局	2017 年 6 月 1 日	医薬品生産・供給の改革	医薬品生産・供給の改革に関する発表の中で、希少疾患データベースを確立させ、臨床上緊急に必要とされる希少疾病用医薬品を優先研究開発リストとして整備し、優先審査制度を構築させることを示した。
6	关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见	審査・承認制度の改革を深め、医薬品や医療機器の革新を促す意見	中共中央办公厅、国务院办公厅	中国共産党中央委員会総局、国務院弁公庁	2017 年 10 月 1 日	革新的医薬品および医療機器開発の促進	革新的医薬品・医療機器の創出を促進させるため、希少疾患の患者レジストリの構築、承認申請に必要な臨床試験の減免等について発表。

No.	関連する法規名		交付機関		公布日 (発効日)	概要	主な内容
	中国語	日本語	中国語	日本語			
7	关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告	医薬品承認審査の最適化に関する発表	国家药监局,国家卫生健康委员会	国家食品医薬品局、国家健康委員会	2018 年 5 月 1 日	医薬品承認審査の最適化	2017 年 10 月 1 日の発表を受け、希少疾病用医薬品の研究開発に関して国家医薬品管理局医薬品評価センターによる指導を強化すること、承認審査に係るリソースを優先的に配分し、承認審査を迅速化することを発表。
8	罕见病防治医疗器械注册审查指导原则的通告	希少疾患の予防と治療のための医療機器に係る審査への指導原則通知	国家药监局	国家食品医薬品局	2018 年 10 月 1 日	医療機器の審査ガイドラインを制定	2017 年 10 月 1 日の発表を受け、希少疾患治療に係る医療機器の審査ガイドラインを制定。
9	关于罕见病药品增值税政策的通知	希少疾病用医薬品の付加価値税政策に関する通達	财政部、海关总署、税务总局和国家药监局	財務省、税関総局、国家税務総局、国家食品医薬品局	2019 年 2 月 1 日	希少疾病薬品の付加価値税規定	希少疾病用医薬品の付加価値税政策に関する通達を発出。21 種類の希少疾病用医薬品について、付加価値税を 3%とした（減税）。
10	关于深化医疗保障制度改革的意见	医療安全保障制度改革に関する意見	国务院	国務院	2020 年 3 月 1 日	医療セキュリティーシステムの改善	希少疾病用医薬品を確保するための仕組みを模索するとされた。
11	关于印发药品技术指导原则发布程序的通知	医薬品技術指導原則に係る通知	国家药监局综合司	国家食品医薬品局総合司	2020 年 9 月 1 日	製薬技術ガイダンス	希少疾病用医薬品に係る技術的解説と指導
12	药品注册管理办法	医薬品承認審査のための行政措置	国家市场监管总局	国家食品薬品監督管理局	2020 年	薬物の臨床開発と応用のためのガイダンス	臨床的価値が高く、希少疾患に対する画期的な医薬品については、優先審査の申請が可能であり、海外で販売されている希少疾病用医薬品の場合は審査期間を 70 日とすることとした。
13	“十四五”医药产业规划	製薬業界における第 14 次 5 カ年計画	工业和信息化部	工業情報化部	2022 年 2 月 1 日	製薬業界の発展計画	希少疾病用医薬品を含む医薬品の研究開発と工業化の推進策を発表。審査、特許、税制優遇等の優遇措置を施すことを示した。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-67 中国における希少疾患の診断・治療・医療保険等、患者支援に関する制度・施策概要

No.	関連する法規名		交付機関		公布日 (発効日)	概要	主な内容
	中国語	日本語	中国語	日本語			
1	罕见病诊疗指南(2019年版)	希少疾患の診断と治療のためのガイドライン（2019 年版）	国家卫生健康委员会	国家健康委員会	2019 年 2 月 1 日	希少疾患の標準化された診断と治療のためのガイダンス	医療スタッフの希少疾患に係る診断と治療能力向上を目的とし、121 種類の希少疾患の概要、病因、疫学、臨床症状、補助検査、診断と鑑別診断、治療と管理方法、診断と治療のフローチャートを提供。
2	关于建立全国罕见病诊疗协作网的通知	全国希少疾患の診断と治療の共同ネットワークの確立に関する通知	国家卫生健康委员会	国家健康委員会	2019 年 2 月 1 日	全国的な希少疾患の早期診断と治療のための共同ネットワークの確立	希少疾患の早期診断と治療のため、324 の病院を選定し、診療協力ネットワークを形成。
3	关于开展罕见病病例诊疗信息登记工作的通知	希少疾病の診断治療情報の登録に関する通知	国家卫生健康委员会	国家健康委員会	2019 年 10 月 1 日	希少疾病の診断治療のためのネットワーク改善	希少疾病の診断と治療に係る情報の整理とデータベースの整備。
4	2019 年国家医保药品目录调整工作方案	2019 年国民医療保険医薬品リストの調整作業計画	国家医疗保障局	国民医療保険局	2019 年	医療保険薬リスト等の調整の原則に係る発表	医療保険医薬品リスト作成において、希少疾病用医薬品は優先されることが示された。
5	健康儿童行动提升计划（2021—2025 年）	健康な子供たちの行動促進計画（2021-2025）	国家卫生健康委员会	国家健康委員会	2021 年 11 月 1 日	健康な児童の育成計画	全国の先天性疾患、遺伝性疾患の予防と治療能力の向上のための対策が示された。また、希少疾病用医薬品の研究開発を奨励し、小児に対する健康分野における科学技術を推進させることとした。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

3）希少疾患に関する研究ネットワークや資金援助の状況

中国の希少疾患に関する主な研究ネットワークや資金援助の状況を表 2-68 に示す。

- 国家健康委員会によると、2018 年に国家重点研究開発項目として「希少疾患の臨床コホート研究」、「中国人にとって重要な希少疾患の精密診断と治療技術に関する研究」、「中国の主要疾患と希少疾患の臨床およびバイオミクスデータベース」が採用され、希少疾患に向けたイノベーションアライアンスが形成されつつある。
- 大規模なネットワークとしては、国家健康委員会主導の「希少疾患全国共同ネットワーク」と、国家財政部が資金を拠出している「国立希少疾患登録システム（NRDRS）」がある。国立希少疾患登録システムでは、2017 年より、情報リソースプラットフォーム、バイオバンク、遺伝子、タンパク質、メタボロミクス、分子イメージング診断プラットフォームを確立し、2018 年末までに 100 以上の希少疾患と 30,000 例以上の登録を行っている。
- 2016 年から 2020 年に希少疾患に関する基礎研究のために約 1 億元（約 19 億円）が国家自然科学基金より拠出されている。

表 2-68 中国における希少疾患に関する研究ネットワークや資金援助の状況

研究ネットワーク	概要
希少疾患全国協力ネットワーク（国家健康委員会主導）	● 全国から病院を選定し、希少疾患の診断、治療協力ネットワークを構築することで、円滑な連携体制を確立し、希少疾患患者に対して集中的な診断と治療を行う。希少疾患に対する診断と治療の能力の目標を達成させることを目的とする。 ● 希少疾患の診断と治療の能力が高い 324 の病院が、希少疾患の診断と治療のネットワーク構築のための病院として先行して選抜。協力ネットワークは全国を代表する病院が 1 病院、地方自治体を代表する病院が 32 病院、その他病院が 291 病院（連携病院）で構成されている。 ● 国および地方の主要な病院は、主にネットワーク運営の策定と改善、関連する運営システム、基準の策定、トレーニングと学術会議の開催、連携病院から搬送された重篤な希少疾患の患者の受け入れ責任を持つ。医療機関は診断と治療に当たり、患者の回復期や安定期に連携病院が相互に治療計画を策定する。連携病院は希少疾患患者の診断、治療、長期観察を担当し、重篤で治療が困難な希少疾患患者を適時に専門病院に紹介し、容体を経過観察している。
国立希少疾患登録システム（NRDRS）	● 2017、2018 年の新薬特別プロジェクトにおいて、希少疾患治療のために急務である医薬品が「医薬品研究開発緊急ニーズ」に選ばれ、9 つの研究開発プロジェクトに対して 5,000 万元余りが中央金融基金から支出された。 ● 2017 年、国立希少疾患登録システムを構築し、情報リソースプラットフォーム、バイオバンク、遺伝子、タンパク質、メタボロミクス、分子イメージング診断プラットフォームが確立され、2018 年末までに 100 以上の希少疾患と 30,000 例以上の登録を行った。 ● 2018 年より、中国新薬特別基金は希少疾患研究に関する助成を出し、神経膠腫や多発性硬化症などの 20 以上の希少疾患に対する医薬品研究開発プロジェクトを支援している。国家重点研究開発項目として「希少疾患の臨床コホート研究」、「中国人にとって重要な希少疾患の精密診断と治療技術に関する研究」、「中国の主要疾患と希少疾患の臨床およびバイオミクスデータベース」が採用され、希少疾患に向けたイノベーションアライアンスが形成された。
その他	● 2008 年以降、中国新薬特別基金は神経膠腫や多発性硬化症などの 20 以上の希少疾患に対する医薬品研究開発プロジェクトを支援している。 ● 2014 年には、科学研究特別プロジェクトが、子供の免疫不全疾患などの希

	少疾患の研究プロジェクトを支援した。 ● 2017 年と 2018 年の新薬特別プロジェクトにおいて、希少疾患治療のために急務である医薬品が「医薬品研究開発緊急ニーズ」に選ばれ、9 つの研究開発プロジェクトに対して 5,000 万元余りが中央金融基金から支出された。 ● 国家重点研究開発項目として「希少疾患の臨床コホート研究」、「中国人にとって重要な希少疾患の精密診断と治療技術に関する研究」、「中国の主要疾患と希少疾患の臨床およびバイオミクスデータベース」が採用され、希少疾患に向けたイノベーションアライアンスが形成された。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

4）中国における希少疾患に関する患者会

中国の希少疾患に関する主な患者会を表 2-69 に示す。

- 中国においては希少難治性疾患に関する患者会が 130 ほど存在し、そのうち 52 の患者会が地方政府の民事部門に登録されている。患者会の資金源は主に製薬企業や個人からの寄付が多い模様である。患者会は地域の患者会に対し、資金援助や医療指導等を行っている。

表 2-69 中国における希少疾患に関する主な患者会

団体名称		行政から資金援助の状況	患者会から地域の患者会への支援内容
中文	日文		
中国血友病联谊会	中国血友病協会	なし	500～1,000 万元/年との資金援助、医療指導、広報、データ解析支援 参考 URL: http://web.bjxueyou.cn
瓷娃娃罕见病关爱中心	骨形成不全症希少疾病ケアセンター	当該センターは半官半民の中国社会福利教育基金会の傘下にある	200～300 万元/年との資金援助、医療指導、広報、データ解析支援 参考 URL: http://chinadolls.org.cn/
蔻德罕见病中心(CORD)	蔻德希少疾病センター	なし	500～1,000 万元/年との資金援助、医療指導 参考 URL: http://www.cord.org.cn/
月亮孩子之家	Moonchild ホーム	なし	資金援助、医療指導 参考 URL: http://www.albinism.org.cn/
蚕宝儿 LNS 罕见病关爱之家	琳派節腫脹希少疾患ケアホーム	なし	資金援助、医療指導 参考 URL: http://rdforum.chinaicf.org/
中国淋巴瘤之家	中国リンパ腫ケアホーム	なし	資金援助、医療指導 参考 URL: https://www.house086.com
七色堇罕见病	造血幹細胞希少疾病	なし	資金援助、医療指導 参考 URL: https://club.qsj-china.com/
中国戈谢病协会	中国ゴーシェ病協会	なし	資金援助、医療指導
中国神经肌肉疾病协会	中国神経筋疾患協会	なし	資金援助、医療指導、データ解析 参考 URL: http://www.mdachina.org/
中国法布雷病友会	中国 Fabre 患者協会	なし	資金援助、医療指導

出所）株式会社三菱総合研究所作成

5）中国における希少疾患に対する医薬品・医療機器・再生医療等製品の医療費規模の推移

中国国家薬品監督管理局及び財務部のデータをもとに国家統計局が算出した医療費規模の推移推計を表 2-70 に示す。中国における希少疾病関連市場の伸び率は高く、今後も拡大が継続すると予測されている。

表 2-70 中国における希少疾患に対する医薬品・医療機器・再生医療等製品の医療費規模の推移

単位:億元

2019 年		2020 年		2021 年(予測)		将来展望(2025～2030 年)	
医薬品	医療機器 その他	医薬品	医療機器 その他	医薬品	医療機器 その他	医薬品	医療機器 その他
97	9	109	11	132	12	2,000	100
		112.4%	122.2%	121.1%	109.1%	1515.2%	833.3%
		(対 2019 年比)		(対 2020 年比)		(対 2021 年予測比)	

出所)中国国家薬品監督管理局及び財務部のデータを基に国家統計局が算出した数字を基に作成

6) インタビュー調査

中国において希少疾患に対する医薬品開発を行う中堅開発企業 2 社へのインタビューを実施した。また、日本の国内企業へのインタビュー調査において中国に対する意見を聴取した。主な意見は以下のとおりである。

表 2-71 中国企業から得られた主な意見

観点	インタビューで得られた主な意見
企業動向	中国においては、希少疾患対象の医薬品成長率は高く年 30%ではないかと推測している。ただし中国の主な国内製薬企業は希少疾患向け医薬品開発には慎重な姿勢であり、現在は海外の医薬品輸入を主軸にしている。そのため希少疾患の医薬品開発は、バイオベンチャー及び中小企業が主力となっている。(A 社)
	当社は主に中国で研究を行っている。ただし、臨床試験は、中国、タイ、インドネシア、香港で行っており、製造販売は、中国、香港、シンガポールである。なお、日本を臨床試験の実施先候補として検討したことはない。その理由として、日本を含む海外市場に進出する時間的余裕がないことが挙げられる。(A 社)
	現時点で、日本の医薬品開発に進出する予定はない。日本は、規制が繁雑で、臨床開発コストも高いのではないかと想像している。当社は中国内患者をターゲットとしているので、日本で臨床開発することはないと思う。(A 社)
	当社では新薬の R&D を実施していない。従ってモダリティを所有していない。当面はパートナー企業から薬品を導入して販売している。ただし、米国で使用されている希少病治療薬の 80%は、中国市場で販売されていないため、それら製品の早い中国市場展開を事業目的としている。(B 社)
	中国における希少疾患の医薬品市場は成長している。現状においても市場規模は大きく、製品は市場を満たせていない状況にある。ただし、中国においては、大手製薬メーカーには魅力的な市場とは映っていないようだ。一方規模が小さく企業がオーファンドラッグに注目し、特化している例はある。また、アカデミアにとっても魅力的な研究領域として注目されている。(B 社)
	当社の創業者は医薬品の専門家であり、中国をはじめとして海外での医薬品関連業務経験が豊富で、幅広い医薬品メーカーとのネットワークを構築しており、多くの中国市場での販売提携や代理販売権を取得している。臨床試験は中国国内(大陸内)と香港で実施しており、製造販売も中国国内と香港で行っている。(B 社)
規制科学	今後、中国における希少疾患の加速については、政策面での誘導が非常に大きな要因になる。ただし、現時点では希少疾患領域はあまり注目されていないと感じている。そのため希少疾患を対象とした開発促進策は少なく、また開発資金に関する支援は先進各国に比べると遠く及ばないと感じている。(A 社)
	薬事承認のため自然歴を利用することは可能であるようだが、当社はまだ活用したことはない。(A 社)
	中国の医療政策においては、希少疾患はまだ注目されていないようだ。そのため、希少疾患に特化した制度等は整備されていないと思う。希少疾病登録や優先申請許可等はあるようだが財政規模は小さい。政府が主導的に推進しないと精度設計が進まないと感じている。(B 社)
科学技術	希少疾患領域はアカデミアにとって研究領域として注目を集めている領域である。ただし、核酸医薬・遺伝子治療・細胞治療など、最新のモダリティを中国で研究・開発する環境は整っていない状況にある。しかし、研究・開発環境は急速に整備していると感じている。(A 社)
	中国における疾患レジストリの構築は徐々に進んでいるようだ。疾患レジストリの保有者は政府規

	制当局及び研究型公立病院のアカデミアである。（A 社）
周辺環境	希少疾患に関する疾患啓発は、主に患者会が行っている。現在、希少疾患の診断は難しく、何度も誤診されてから希少疾患と診断されるケースは少なくない。（A 社）
	中国内の患者会では、中国血友病協会（中国血友病联谊会）、MoonChild（月亮孩子之家）、北京アイリ重症筋無力症希少疾患ケアセンター（北京爱力重症肌无力罕见病关爱中心）などが挙げられる。これらの患者会の運営資金は、製薬企業や個人からの寄付が主な収入源である。（A 社）
	希少疾患に関する疾患啓発は、主に患者会が行っている。近年では、北京の協和医院等国有病院も患者会に参加しているようだ。（B 社）
	中国では、希少疾患患者の専門医へのアクセスは容易ではない希少疾患に係る専門医は北京や上海等の超大都市にいる傾向にある一方で、希少疾患の患者は生活環境が厳しい中小都市の農村に数多く存在し、専門医へのアクセスは非常に難しい環境にある。（B 社）
	中国の代表的な患者会としては、瓷娃娃(先天性骨形成不全症患者のための組織、中国で正式に登録された希少疾患患者のための最初の組織）、血友病、脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、ハンチントン病、エンジェル症候群などの多くの希少疾患の患者会が設立されている。これらの患者会の運営資金は製薬企業や関連団体からの寄付が主な収入源である。（B 社）

出所）株式会社三菱総合研究所作成

表 2-72 日本の国内企業から得られた中国に対する主な意見

観点	インタビューで得られた主な意見
企業動向	中国は総人口が多くマーケットが大きいことも魅力であるが、欧米企業が参入していないことも魅力と感じている。
規制科学	中国では、Direct NDA として、欧米日の臨床試験データで承認が得られ、その後 PAC（Post Approval Commitment）スタディを行い、そこで中国人データを取得する、というスキームが認められており、迅速な上市が可能となっている。
	政府方針によってレギュレーションが変わりやすいことがリスクであると感じている。
	希少疾病の認定制度が創設され、運用され始めているようだが、制度の内容が明確ではないため、中国で希少疾患領域に取り組みづらいと考えている。
	審査に時間がかかることや、中国が要求する中国人のサンプルサイズが大きいと感じている。
	CMC に関しても要求が厳しい印象である。
周辺環境	省ごとに保険制度が異なり対応が難しいと感じている
	特定の病院に希少疾患の患者が多く集まっていることがあり、治験はしやすいのではないかと感じている。
	中国で得た生体サンプルは国外に持ち出せないため、遺伝子検査等をすべて中国内で行わなければならず、治験実施のハードルになっている。
	中国の薬価は他の国を参照してそれよりも低い価格を付けるため、開発する国の順番は慎重に考える必要がある。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

3. 動向分析・課題整理

3.1 動向分析

本調査より得られた結果より、希少難治性疾患に関する企業動向や治験環境、患者会活動等についての分析を行った。動向分析は AMED から指定された以下の 5 点について実施した。

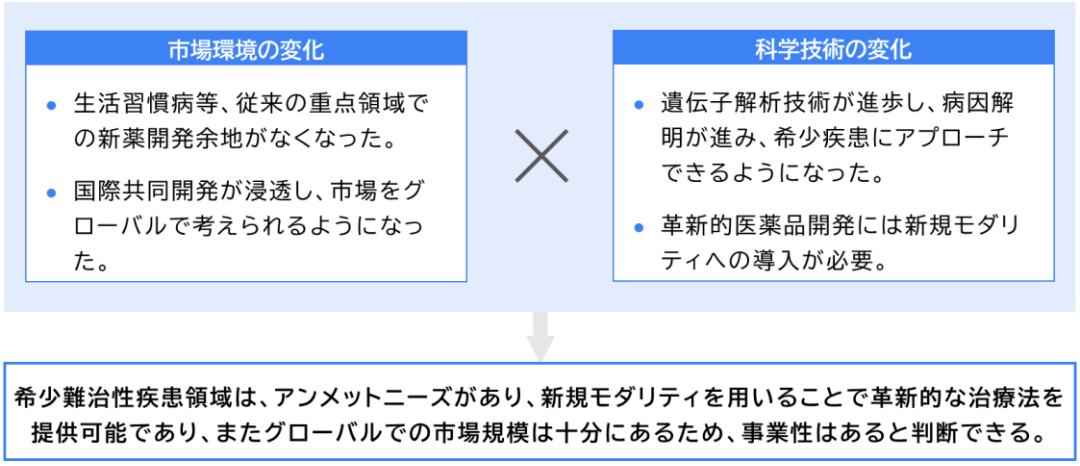
（1） 希少疾病開発に参入した企業が増加している背景
（2）開発モダリティによる企業の開発判断
（3）企業が開発・製造・販売する上での日本市場の特徴
（4）欧米と日本の治験環境の比較
（5）欧米と日本の患者会活動の比較

（1） 希少難治性疾患領域の医薬品等の開発に参入した企業が増加している背景

インタビュー調査の結果より、希少難治性疾患領域は、アンメットニーズがあり、新規モダリティ導入に適した領域であることから、希少疾病用医薬品等の開発に参入する企業が増加していると考えられる。

その理由として、従来多くの製薬企業がフォーカスとしていた生活習慣病等の領域で、新薬の開発余地がなくなったこと、臨床開発において国際共同治験が浸透し、単独国ではなくグローバルで市場を考えらえるようになったことにより市場規模が十分にあると企業が考えるようになった、という市場環境の変化に加えて、遺伝子解析技術が進歩し、病因解明が進み、希少疾患にアプローチできるようになったこと、革新的医薬品開発には新規モダリティへの導入が必要であることという科学技術の変化が大きく影響していると考えられる。

これらにより、アンメットニーズがある希少難治性疾患領域は、新規モダリティを用いることで革新的な治療法を提供可能であり、またグローバルでの市場規模は十分にあるため、企業が事業性はあると判断できるため、多くの企業が希少難治性疾患領域に参入していると考えられる。



出所）株式会社三菱総合研究所作成

図 3-1 希少疾病開発に参入した企業増加の背景

（2）開発モダリティによる企業の開発判断

国内外の製薬企業に対するインタビュー調査より、治験を実施する国（開発国）を選定する際には以下の 3 点が重要と考えられる。

- 患者リクルートの早さ
- 開発に係るコスト
- 当該国における承認の早さ

遺伝子治療に関しては、遺伝性疾患が対象となることが多く、新しく複雑なモダリティであることから、追加的に以下のポイントが挙げられた。

- 出生前診断等、遺伝子診断の普及度
- カルタヘナ法における要求事項
- 医療従事者のスキル

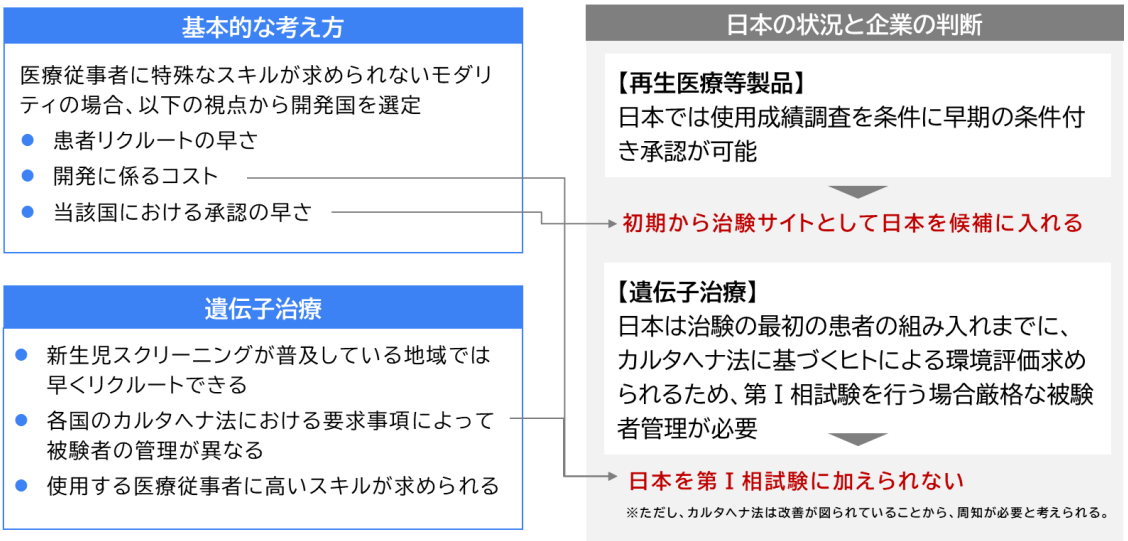
これらの開発国選定のポイントに日本の状況を対応させると、日本において、再生医療等製品に係る承認申請プロセスは企業から好意的にとられている一方、遺伝子治療に関しては、カルタヘナ法等への対応が日本における開発に影響していると言える。開発国選定のポイントと、日本の状況に対する企業の判断を図 3-2 に示す。希少疾患領域に限った制度ではないが、日本における再生医療等製品の条件及び期限付承認[34]は、先に述べた開発国選定のポイントのうち「承認スピード」に該当し、企業にとって初期から日本が開発国候補に加えるモチベーションとなる。

一方で、米国では承認時に求められる環境評価が、日本ではカルタヘナ法により、治験の最初の患者の組み入れまでに求められる。よって、ヒトのデータがない状況にある第Ⅰ相試験では、リスクを最大限に考慮した厳格な被験者管理（隔離等）が必要となり、コストや被験者の行動制限の限界から実施が困難である。すなわち、遺伝子治療の場合、日本での第Ⅰ相試験のハードルは高い。インタビュー調査及び品目調査より、カルタヘナ議定書締約国ではない米国において遺伝子治療の第Ⅰ相試験が実施されていることを確認している。しかしながら、カルタヘナ法に関しては現在改善が図られていることから、その周知が必要と考えられる。

このような日本の開発国としての強み・弱みは、インタビューにおいて国内外の製薬企業からも同様の意見を得ている。また、厚生労働省において、カルタヘナ法運用の課題として検討が進んでいる[35]。

[34] 中央社会保険医療協議会　保険医療材料専門部会（平成 26 年 10 月 8 日）　資料　厚生労働省医薬食品局　医療機器・再生医療等製品審査管理室　「改正薬事法における再生医療等製品の承認審査について」

[35] 厚生労働省　第6回再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会（令和 3 年12月3日）資料2「再生・細胞医療・遺伝子治療分野に関する規制・制度について」



出所）株式会社三菱総合研究所

図 3-2 開発国選定のポイントと、日本の状況に対する企業の判断

（3）企業が開発・製造・販売する上での日本市場の特徴

企業へのインタビュー調査結果より、日本での希少難治性疾患に対する医薬品等の開発・製造・販売を促進するには、主に、指定制度のハーモナイズ、治験環境や新規モダリティの製造拠点の整備等が望まれている。開発面、製造面、販売面での日本市場の特徴を図 3-3 に示す。

開発	・希少疾病用医薬品等指定の指定タイミングが遅い、医療上の必要性の要件が欧米よりも限定的等の課題が存在。 ・優先審査等制度に関しては先駆的医薬品指定制度が整備される等欧米に劣っていない。 ・治験環境が欧米に比較し整っているとは言えない。 ・新規モダリティの評価ガイドライン等の整備に遅れはあるものの、比較的柔軟な対応がなされる傾向にある。 ・日本における申請時に独自の仕様試験項目の安定性データが求められる。
製造	・抗体医薬品、遺伝子治療、mRNA等の製造体制（例えば、製造販売後にまで対応できる製造キャパシティやFDAの査察経験等の実績等）が欧米と比較し、劣っている。 ・特に米国ではCDMOに対して、国、VC、製薬企業等からの投資が充実。 ・低分子医薬品に関しては、十分な体制となっている。
販売	・欧米や中国と比較し人口が少なく、患者数が少ない。 ・国民皆保険制度により、医療へのアクセスは比較的良好。 ・新薬が自由薬価である米国・英国・独国と比較すると高薬価が見込めないが、一定程度の配慮はされている。

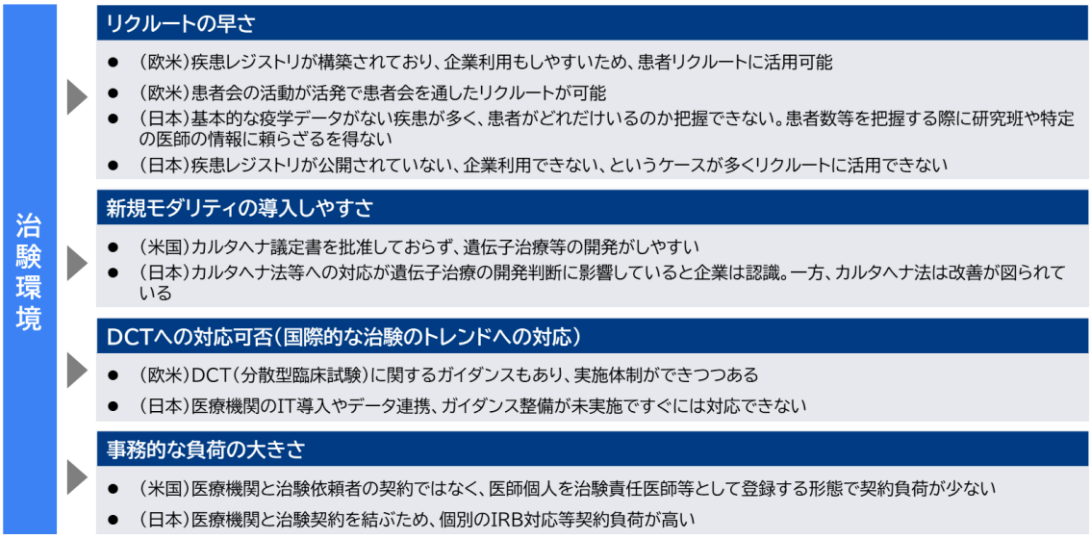
出所）株式会社三菱総合研究所作成

図 3-3 企業が開発・製造・販売する上での日本市場の特徴

（4）欧米と日本の治験環境の比較

日本は欧米と比較して、希少難治性疾患の治験を推進するうえでの環境が整っているとは言えないと考えられる。特に疾患レジストリを患者リクルートに活用できていないこと、カルタヘナ法により米国よりも遺伝子治療の早期導入のハードルが高いこと、DCT 実施体制構築等の国際的な治験のトレンドへ

の対応の遅れ、治験準備における事務的な負荷の大きさ等が欧米と比較した課題として挙げられる。今後、新規モダリティを用いた希少難治性疾患に対する医薬品等の開発の促進や、国際共同治験への参画を維持するには、更なる治験環境の整備が必要であると考えられる。

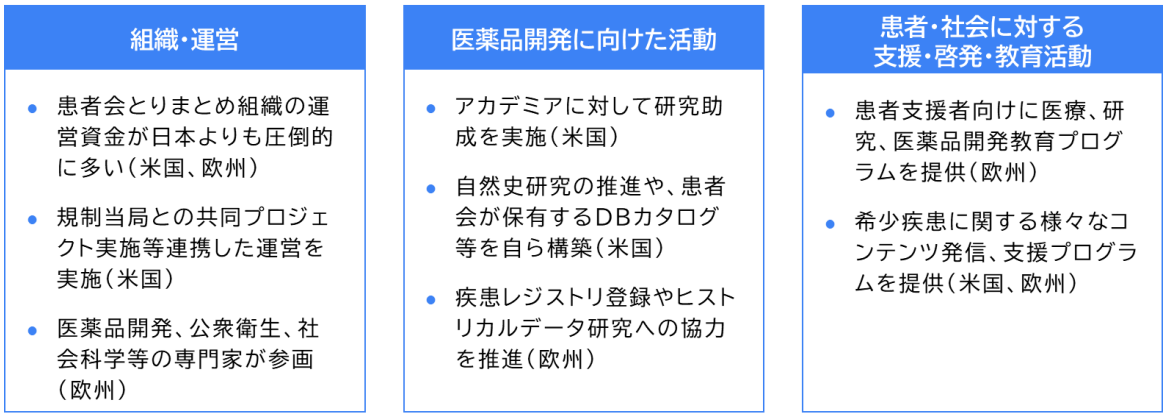


出所)株式会社三菱総合研究所作成

図 3-4 欧米と日本の治験環境の比較

(5) 欧米と日本の患者会活動の比較

日本の患者会の活動可能な内容・規模には限界がある。インタビュー調査ならびにマクロ調査の結果から、欧米では患者会・患者会とりまとめ組織が、規制当局との共同プロジェクトの実施や、研究支援、患者や社会に対する支援、啓発・教育活動を活発に行っている。欧米の患者会は運営資金も多く、運営メンバーに医薬品開発等の専門家が参画するなど組織的な運営が行われていることから、医薬品開発に向けた活動等を含む様々な活動が可能になっていると考えられる。一方、日本の患者会は患者や患者家族等により運営されることが多く、患者会の活動状況が属人的になり、組織的な運営がされていることは少ない。



出所)株式会社三菱総合研究所作成

図 3-5 日本と比較した欧米の患者会の特徴

3.2 課題整理

本調査より得られた結果から、希少難治性疾患における医薬品等開発及び承認申請を促進するための日本の課題を規制科学、科学技術、周辺環境の観点から整理した。

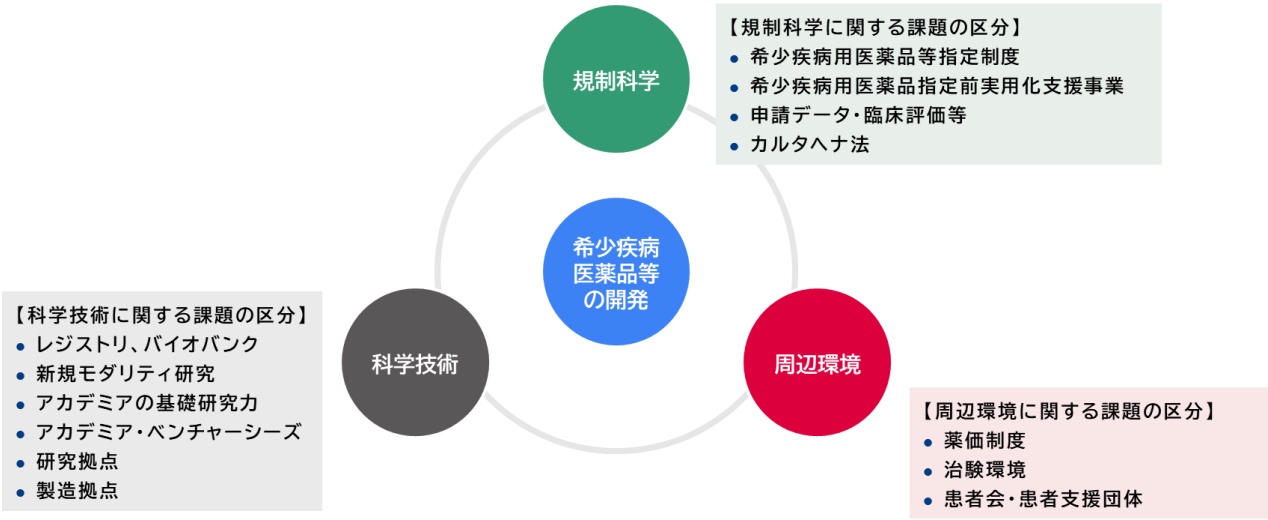


図 3-6 課題整理を行った 3 つの観点

3.2.1 規制科学

規制科学に関して、希少疾病用医薬品等指定制度、希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業、申請データ・臨床評価等、カルタヘナ法についての課題が明らかとなった。

（1） 希少疾病用医薬品等指定制度

希少疾病用医薬品等指定制度に関する課題を表 3-1 に示す。

表 3-1 希少疾病用医薬品等指定制度に関する課題

課題	状況
指定タイミングの早期化	● 日本では「開発の可能性」が要件にあることにより、指定タイミングが欧米と比較して遅い。（マクロ調査、インタビュー調査（内資、外資日本法人、海外ベンチャー）） ● 大企業においては、社内での開発優先度が下がる可能性がある。（インタビュー調査（内資）） ● ベンチャー企業にとっては、導出交渉に活用できない。（インタビュー調査（内資）） ● 製造販売承認直前での指定のため、税制上の優遇や助成金等の活用ができず、本来的に制度が意図する開発促進となっていない。（インタビュー調査（内資、外資日本法人、国内ベンチャー））
競合開発品・既存品複数存在下での指定	● 日本の指定要件に含まれる「既存の医薬品・医療機器・再生医療等製品と比較して」という文言により、3～4 剤目の指定が受けられないことがあり、開発が促進されていない。（マクロ調査、インタビュー調査（内資、外資日本法人）） ● 患者としては 3～4 剤目に救われることもある。（インタビュー調査（内資））

患者 QOL 向上等ベネフィットによる指定	● 日本では既存薬がある場合、既存薬と比較して「著しく高い有効性又は安全性」が求められる。一方、欧米では「ベネフィット」等でも要件を満たすとされるため、製剤の工夫等により患者 QOL の向上をもたらす品目も指定を受けられる。（マクロ調査、インタビュー調査（外資日本法人））
指定基準の透明化、拒否事由の開示	● 「医療上の必要性」ならびに「開発の可能性」について、基準が不透明であり、拒否事由が共有されていないため、次の開発に活かせない。（インタビュー調査（外資日本法人））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（2）希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業

希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業に関する課題を表 3-2 に示す。

表 3-2 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業に関する課題

課題	状況
事業規模拡大、1 件当たり助成金額の増額	● 新規モダリティの開発には不十分な額となっている。（インタビュー調査（内資、国内ベンチャー））
公募・採択タイミングの柔軟化	● 年に 1 度の公募・採択であり、開発タイミングと合わないと活用されない。（インタビュー調査（内資））
助成金以外の支援	● 資金援助のみならず、PMDA、FDA、EMA 等との協議に向けた支援があると良い。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（3）申請データ・臨床評価等

申請データ・臨床評価等に関する課題を表 3-3 に示す。

表 3-3 申請データ・臨床評価等に関する課題

課題	状況
日本人データの必要性事由の明確化	● 欧米で上市済みの医薬品であっても、使用実績レベルの日本人データが求められ、日本での上市が数年遅れる。（ミクロ調査、インタビュー調査（内資、外資日本法人）） ● 求められる試験は、通例プラセボ対照なしの数例程度でデータであり、科学的な意味は不明。（インタビュー調査（内資、外資日本法人）） ● 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で挙げられた品目でも求められる。（ミクロ調査、インタビュー調査（外資日本法人））
RWD を活用する場合の要件の明確化	● RWD の利用シーンごとに、求められる信頼性の基準が不明確であり、企業が積極的に活用できない。（マクロ調査、インタビュー調査（内資）） ● 臨床試験申請データでの利活用として信頼性の話ばかりが注目されているが、早期臨床試験のターゲットとする患者集団の設定や、市販後の患者 QOL やHTA等「患者集団の性質に基づく研究」での利活用を進める体制構築が重要。（インタビュー調査（外資日本法人）） ● ヒストリカルデータを活用し、外部対照としてエビデンスを活用できる旨、PMDA の見解が示されると、活用が促進される。（インタビュー調査（外資日本法人））
生物由来原料基準に関する見直し	● 日本の生物由来原料基準は日本独特かつ厳格である。海外由来のローマテリアルが生物由来原料基準に適合していないとして、国内

	開発のために多くの調査を要する、もしくはローマテリアルの変更等日本固有の対応が求められる。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（4）カルタヘナ法

カルタヘナ法に関する課題を表 3-4 に示す。

表 3-4 カルタヘナ法に関する課題

課題	状況
カルタヘナ法への理解	● 企業に対するインタビューにおいては、日本では、カルタヘナの運用として治験の最初の患者の組み入れまでに一定の評価を求められ、ヒトデータがないと患者の厳しい管理等が求められるため、試験実施が制限されるとの認識であった。（ミクロ調査、インタビュー調査（内資、外資日本法人）） ● 一方、有識者からは、現在カルタヘナ法に関しては改善が図られており、上記インタビューから得られた課題は解決されているとの意見があり、最新のカルタヘナ法について周知が必要である。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（5）まとめ

前述の課題について、発言者の属性別の整理を表 3-5 に示す。

オーファンドラッグ指定制度、及び申請データ・臨床評価等に関しては、内資外資双方に共通した課題意識であった。一方で、希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業に関しては、内資企業において関心が高いことが示唆された。

表 3-5 発言者属性別課題整理（規制科学）

課題		内資	国内ベンチャー	外資日本法人
指定制度	指定タイミングの早期化	○	○	○
	競合開発品・既存品複数存在下での指定	○	―	○
	患者 QOL 向上等ベネフィットによる指定	―	―	○
	指定基準の透明化、拒否事由の開示	―	―	○
希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業	事業規模拡大、1 件当たり助成金額の増額	○	○	―
	公募・採択のタイミングの柔軟化	○	―	―
	助成金以外の支援	○	―	―
申請データ・臨床評価等	日本人データの必要性事由の明確化	○	―	○
	RWD を活用する場合の要件の明確化	○	―	○
	生物由来原料基準に関する見直し	○	―	―
	カルタヘナ法への柔軟な対応	○	―	○

出所）株式会社三菱総合研究所作成

3.2.2 科学技術

科学技術に関して、レジストリ・バイオバンク、アカデミア・ベンチャーシーズの実用化、新規モダリティ研究、研究拠点、製造拠点についての課題が明らかとなった。

（1） レジストリ・バイオバンク

レジストリ・バイオバンクに関する課題を表 3-6 に示す。

表 3-6 レジストリ・バイオバンクに関する課題

課題	状況
レジストリやバイオバンクを統合利用可能なプラットフォームの構築	● 欧米ではアカデミアが連携してデータを収集し、アカデミアや企業が利活用できるようなプラットフォームが整備されている。（マクロ調査） ● 日本では、様々な主体が個別にデータを収集しており、公表されていないため活用できず、アカデミアならびに企業の研究開発に活かされていない。（マクロ調査、ミクロ調査、インタビュー調査（内資、国内ベンチャー））
RWD の収集基盤の整備	● 欧州を中心に国として診療情報を収集し、活用されている。（インタビュー調査（国内ベンチャー）） ● 日本では診療情報の収集・解析・公開する取り組みが遅れている。（インタビュー調査（国内ベンチャー））
レジストリの持続的な運営方法の検討	● 企業は治験及び製造販売後調査実施後のレジストリメンテナンスの経費を負担できない。（インタビュー調査（国内ベンチャー））
RWD を活用した臨床評価指標の検討	● RWD 活用に向けて臨床試験のシミュレーションを行う組織が設立され（例；Critical Path Institute）、RWD を活用した臨床評価指標の検討が海外で進んでいる。（マクロ調査、インタビュー調査（内資）） ● 国内では臨床評価指標の検討が十分に進んでおらず、評価に必要なデータが収集されていないため、RWD が活用できない事態が生じる。（インタビュー調査（内資、国内ベンチャー）

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（2） アカデミア・ベンチャーシーズの実用化

アカデミア・ベンチャーシーズの実用化に関する課題を表 3-7 に示す。

表 3-7 アカデミア・ベンチャーシーズの実用化に関する課題

課題	状況
アカデミアにおける実用化研究への意識の醸成	● 希少疾患領域でのアカデミアにおいては、実用化に向けた研究に対する意識が他領域より希薄。（インタビュー調査（アカデミア）） ● ベンチャー設立または企業導出を目的とした研究の活性化が求められる。（インタビュー調査（アカデミア）） ● 日本では、医師として臨床現場を離れ、医薬品等の開発業務に従事するキャリアパスが描きづらい。（インタビュー調査（アカデミア））
アカデミアにおける体系的な研究	● 日本の研究、特に希少難治性領域では、研究体制が体系化されておらず、属人的である。（インタビュー調査（外資日本法人）） ● 体系化されていないため、アイデアがよくてもデータに不足があり海外の研究より見劣りする。（インタビュー調査（外資日本法人））
ベンチャーエコシステムの構築	● 欧米、特に米国ではベンチャーを取り巻くネットワークが充実しており、起業から企業導出までスムーズであり、イノベーティブな製品創出環境が整っている。（インタビュー調査（内資）） ● 日本では投資資金、ノウハウ等が劣っており、アカデミ・ベンチャーシーズの実用化が困難。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所

（3）新規モダリティ研究

新規モダリティ研究に関する課題を表 3-8 に示す。

表 3-8 新規モダリティ研究に関する課題

課題	状況
競争優位性とトレンドを意識した競争領域への投資	● 有望な新規モダリティ研究で日本が優位性を示すために、投資領域の検討において、日本のアカデミアの競争優位性と、グローバルな最新モダリティのトレンドを調査したうえで、国としての戦略を立てることが望まれる。（インタビュー調査（内資））
科学的観点からの支援期間の設定	● 国のファンディングが科学的な観点を踏まえた支援期間になっておらず、事業年度で打ち切られる。（インタビュー調査（内資））
ランニングコストの支援	● 新規モダリティを活用する場合、希少疾患領域では製造におけるランニングコストを回収できない。（インタビュー調査（内資）） ● ランニングコストが赤字では事業として成り立たないため支援が望まれる。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（4）研究拠点

研究拠点に関する課題を表 3-9 に示す。

表 3-9 研究拠点に関する課題

課題	状況
新規モダリティに関するノウハウや製造能力を持ったプレイヤーの充実化	● 日本にはノウハウや製造能力が不足しているため、欧米に比較し、研究拠点としての魅力が劣っている。（インタビュー調査（内資）） ● 国内からの企業の研究拠点流出は、国内のアカデミアシーズの実用化に影響を与えかねない。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（5）製造拠点

製造拠点に関する課題を表 3-10 に示す。

表 3-10 製造拠点に関する課題

課題	状況
抗体医薬品、ウイルス製剤、mRNA の製造体制の充実化	● 日本では抗体医薬品、ウイルス製剤、mRNA の製造拠点が不足。（インタビュー調査（内資、国内ベンチャー）） ● 米国では CDMO に対する国、VC、製薬企業等からの投資が充実（インタビュー調査（内資）） ● 空輸に耐えられないモダリティの場合には、製造拠点がなければ開発国にならない。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（6）まとめ

前述の課題について、発言者の属性別の整理を表 3-11 に示す。

国内の科学技術、すなわちアカデミアを含めた基礎研究分野については、内資企業で関心が高く、これは各企業の研究拠点が国内にあるか否かも影響していると考えられる。内資企業は「国内で」生み出したシーズをいかに実用化していくかという点について課題認識があることが示唆された。レジストリ・バイオバンクについては、国内ベンチャーにおいて関心があるという整理となったが、これは特定の企業の回答に影響を受けている点に留意が必要である。

表 3-11 発言者属性別課題整理（科学技術）

課題		内資	国内ベンチャー	外資日本法人
レジストリ・バイオバンク	レジストリやバイオバンクを統合利用可能なプラットフォームの構築	○	○	―
	RWD の収集基盤の整備	―	○	―
	レジストリの持続的な運営方法の検討	―	○	―
	RWD を活用した臨床評価指標の検討	○	○	―
アカデミア・ベンチャーシーズの実用化	アカデミアにおける実用化研究への意識の醸成	―	―	―
	アカデミアにおける体系的な研究	―	―	○
	ベンチャーエコシステムの構築	○	―	―
新規モダリティ研究	競争優位性とトレンドを意識した競争領域への投資	○	―	―
	科学的観点からの支援期間の設定	○	―	―
	ランニングコストの支援	○	―	―
研究拠点	新規モダリティに関するノウハウや製造能力を持ったプレイヤーの充実化	○	―	―
製造拠点	抗体医薬品、ウイルス製剤、mRNA の製造体制の充実化	○	○	―

出所）株式会社三菱総合研究所作成

3.2.3 周辺環境

周辺環境に関して、薬価制度、治験環境、患者会・患者支援団体についての課題が明らかとなった。

（1） 薬価制度

薬価制度に関する課題を表 3-12 に示す。

表 3-12 薬価制度に関する課題

課題	状況
薬価面での開発促進策の検討	● （希少疾病用医薬品に限った話ではないが）自由薬価方式を採用している国に比較し、開発優先度は下がる。（インタビュー調査（内資、外資日本法人、国内ベンチャー）） ● 希少疾患領域でのドラッグラグを是正するには、開発資金援助・早期審査等のみならず薬価面でも開発促進策が必要。（インタビュー調査（内資、外資日本法人、国内ベンチャー）） ● 特にドラッグ・リポジショニングによる開発品に対する薬価の手当てが必要。（インタビュー調査（国内ベンチャー））
事前予見性の向上	● 希少疾病用医薬品では、悲観的な想定薬価では赤字になることもあり、事業性評価により開発が断念されることがあるため、薬価の事前予見性が重要。（インタビュー調査（内資）） ● 採用される薬価算定方式の見込みが早期に示される等、薬価の事前予見性向上が求められる。（インタビュー調査（外資日本法人））
ウルトラオーファンドラッグの薬価算定方法の検討	● 特に国内患者数 1,000 人未満のウルトラオーファンドラッグでは、原価計算方式による積み上げでは採算性確保は難しく、事業が成り立たない。（インタビュー調査（内資））
	● ウルトラオーファンドラッグや再生医療等製品等の新規モダリティにおいては、必要な開発費、市販後安全対策及び安定供給等に係る最低限の経費を確保が必要。現状イノベーションや技術が十分に評価されていないため、今後新たな仕組みが求められる。（インタビュー調査（外資日本法人））
小児用医薬品の薬価算定方法の検討	● 小児用に製造ラインが必要になりコストがかかることもあるため、成人と比較した投与量からの算定では採算性確保が困難なことがある。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（2） 治験環境

治験環境に関する課題を表 3-13 に示す。

表 3-13 治験環境に関する課題

課題	状況
患者情報の集約・情報共有	● 指定難病以外の場合、日本にどれだけ患者がいるか情報がない。（インタビュー調査（内資、外資日本法人）） ● 希少疾患領域では KOL を通じた属人的な治験サイト選定が一般的であり、網羅的でない。（インタビュー調査（外資日本法人）） ● 診療情報の集約、レジストリ構築・情報共有、医師間ネットワークの強化が求められる。（インタビュー調査（内資、外資日本法人、国内ベンチャー））
新たな患者リクリート方法の検討	● 米国ではソーシャルメディア等を用いた患者リクルートが可能だが、日本では未承認薬の広告規制の関係から活用が困難。（インタビュー調査（外資日本法人））
医療機関における IT ツールの活用	● 日本の医療機関は、ポリシー面で IT ツール導入に躊躇している

	ケースが多く、IT ツールを活用したデータの質の担保への転換ができない。（インタビュー調査（外資日本法人）） ●
DCT 実施環境の整備	● 規制面、運用面、技術面で DCT 実施の環境が整っておらず、世界的な潮流である DCT を用いた国際共同治験に日本が参加実施できない事態になりかねない。（インタビュー調査（外資日本法人））
中央 IRB の活用促進	● 中央 IRB での審議結果の受け入れが進んでおらず、各医療機関に合わせたドキュメント整備が求められ、治験準備業務の負荷が高い。（インタビュー調査（内資））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（3）患者会・患者支援団体

患者会・患者支援団体に関する課題を表 3-14 に示す。

表 3-14 患者会・患者支援団体に関する課題

課題	状況
運営体制の強化	● 欧米の患者会ではアカデミアや製薬企業 OB 等が運営に携わっていることが多い一方、日本の希少難治性疾患領域の患者会は、患者や患者家族で運営しているケースが多く、属人的な活動となっている。（インタビュー調査（内資、外資日本法人、国内患者会）） ● 属人的な運営のため、一部、ガバナンス・コンプライアンスが不十分な患者会も存在。（インタビュー調査（外資日本法人、国内患者会））
予算の確保	● 日本の患者会は、欧米と比較し、予算規模に大きな差がある。（マクロ調査、インタビュー調査（内資、国内患者会））
患者会情報の把握・共有	● 希少難治性疾患領域の患者会は規模が小さく、疾患・地域ごとにどのような患者会が存在するか不明。（インタビュー調査（国内患者会）） ● 各患者会の設立経緯・目的が不明であることが多く、医薬品開発への協力可能性を判断できない。（インタビュー調査（国内患者会））
医薬品開発に関する意識の醸成と知識習得	● 患者会により、設立経緯・目的が異なるため、医薬品開発に対する意識や知識にばらつきがある。（インタビュー調査（国内患者会、内資、外資日本法人）） ● 医薬品開発に前向きであっても知識レベル・ルールへの理解度は多様であり、教育を受ける機会も少ない。（インタビュー調査（外資日本法人））
アカデミア・製薬企業における PPI に関する認知度・理解度向上	● アカデミアが、研究早期から患者視点を取り入れることへの理解が進んでいない。（インタビュー調査（国内患者会）） ● 製薬企業が患者の言質を取り目的で意見収集し、PPI の本質を理解していないケースがある。（インタビュー調査（国内患者会））

出所）株式会社三菱総合研究所作成

（4）まとめ

前述の課題について、発言者の属性別の整理を表 3-15 に示す。

薬価制度については、内資外資双方に共通した課題意識であった。一方で、外資日本法人では IT ツールの導入や DCT 実施環境の整備のように、治験環境に関するグローバルトレンドをいかに日本に導入するか、という点に課題意識があることが示唆された。

患者会の体制整備や、医薬品開発に関する意識醸成・知識の習得については、内資外資問わず課題と考えていることが示された。

表 3-15 発言者属性別課題整理（周辺環境）

課題		内資	国内ベンチャー	外資日本法人	国内患者会
薬価制度	薬価面での開発促進策の検討	○	○	○	
	事前予見性の向上	○	―	○	
	ウルトラオーファンドラッグの薬価算定方法の検討	○	―	○	
	小児用医薬品の薬価算定方法の検討	○	―	―	
治験環境	患者情報の集約・情報共有	○	○	○	
	新たな患者リクルート方法の検討	―	―	○	
	医療機関における IT ツールの活用	―	―	○	
	DCT 実施環境の整備	―	―	○	
	中央 IRB の活用促進	○	―	―	
患者会・患者支援団体	運営体制の強化	○	―	○	○
	予算の確保	○	―	―	○
	患者会情報の把握・共有	―	―	―	○
	医薬品開発に関する意識の醸成と知識の習得	○	―	○	○
	アカデミア・製薬企業における PPI に関する認知度・理解向上	―	―	―	○

4. 方策案検討

本調査により、日本において希少難治性疾患の医薬品等の開発及び承認申請を促進するためには多くの課題があることが明らかになった。医薬品等の開発には様々な要素が絡み合うため、ひとつの課題を解決すれば直ちに開発が促進されるわけではない。また、課題解決には多くのステークホルダーが関係するもの、規制当局による検討が必要なもの等、様々な解決主体が考えられる。そこで、3.2 課題整理に示した①規制科学、②科学技術、③周辺環境における課題について、方策案の検討を行った。

①規制科学については、本調査では 3.2.1 規制科学に示した各法・制度の内容とそれに対する関係者の意見の収集・整理にとどまっており、現在の法・制度に至った背景や、他の法・制度等との関係についても調査・検討する必要がある。したがって、まずは本調査で得られた課題について所管省庁と共有し、制度の在り方について議論を行い、先述した検討に向けて進めることが必要である。

②科学技術については、本調査における 2.3(2)2)国外インタビュー調査から、希少難治性疾患、特に遺伝子治療の創出においてはシーズ創出を行うスタートアップや、アカデミアの存在が重要であり、大手製薬企業は外部のシーズの導入に多くの投資をしていることが示された。さらに、シーズを創出した機関の近隣で製造拠点の整備まで行っているという事例が把握できたことから、シーズ創出力は製造拠点形成にも影響すると言える。近年開発される治療薬は複雑な管理が必要となるものも多いことから、治験を実施する際のロジスティクスの点からも製造拠点と治験サイトのアクセスが重要となる。

一方で、3.2.2 科学技術に示した通り、国内では、特にレジストリの利活用や、アカデミアシーズの実用化、及び製造拠点について課題がある。レジストリの利活用については、レジストリ整備に対して厚生労働省、AMED 等によって支援が行われていることから、これらを活用するための方策を検討する必要があると考えられる。アカデミアシーズの実用化に関しては、現在も AMED を含め国として研究開発支援が行われていることから、それをより効果的にする方策の検討によって課題解決に取り組むことが可能と考えられる。製造拠点に関しては、バイオ医薬品・ワクチンを中心にすでに国として整備事業が進んでいる[36]。さらに、先述のシーズ創出機関の近隣に製造拠点を整備するという状況を鑑みると、新規モダリティによるシーズが国内で創出されることは製造力の向上にもつながることが予想されることから、既存モダリティに対する製造拠点整備とシーズ創出を併せて進めることが考えられる。

③周辺環境のうち治験環境については、2.3 インタビュー調査に示すように、現状国内企業は日本での治験実施を優先して検討するとの意見があり、外資系企業の日本支社についても参画したい治験について本社から承認が得られないという状況にはないことが把握された。一方で、今後普及が予想される DCT に対応するための医療現場の IT 導入、及び疾患にかかる情報収集や患者リクルート、中央 IRB 利用といった治験の効率化については課題が挙げられている。現在厚生労働省においてオンライン治験導入に向けた規制面での検討が進められていることから、並行して治験実施に係る環境を整備することが重要であると考えられる。

また、患者会については、2.3(2)2)国外インタビュー調査に示すように、グローバルで患者の声を重視する方針であり、医薬品開発全体に患者会が関わっていることが把握できた。一方で、3.2.3(3)患者会・患者支援団体に示したように、国内の患者会の体制強化や、企業との関係構築に関しては多くの

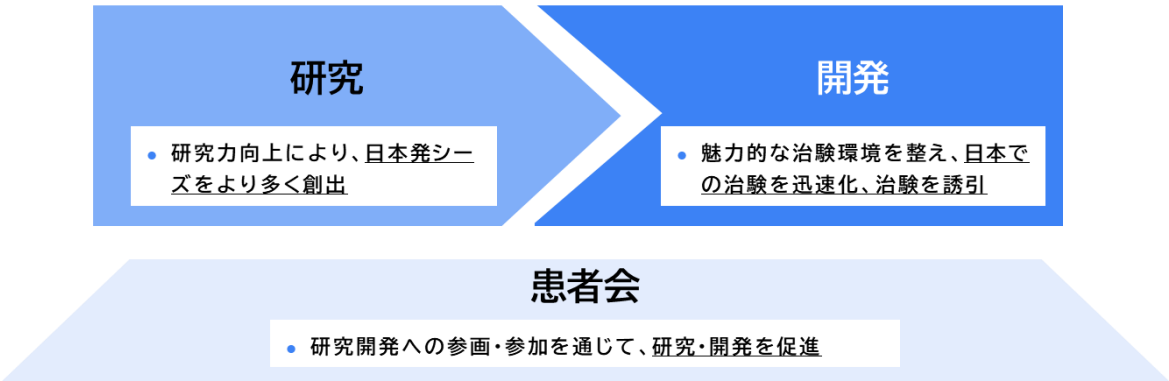
[36] 経済産業省「「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」の公募について」 https://www.meti.go.jp/information/publicoffer/kobo/2022/k220325002.html（閲覧日 2022 年 3 月 25 日）

課題がある。患者は開発した医薬品を使用する立場であり、試料や情報・データを提供することによって、シーズ創出及び治験を含む開発に大きく関わっている。患者と企業の関係を構築し、医薬品開発に生かすことは不可欠である。AMED においても、研究への患者・市民参画を促進している[37]ことから、国として患者会の体制強化、企業との連携強化を進めていく必要がある。

周辺環境含まれる薬価については、国民皆保険制度との関係が大きく、医療費にかかわるため医薬品の普及という目的のみで方策を検討することができない。したがって規制科学と同様に、保険制度や医療体制を含めた関係省庁との議論から進める必要がある。

以上より本調査では、希少難治性疾患の医薬品等の開発・承認申請の促進には、シーズを創出する「研究」、シーズを実用化する「開発」、研究・開発に欠かせない試料や情報・データの提供や、患者インサイトの提供、治験への参加等、患者の立場として「患者会」の活動・機能の拡充が重要であると考え、上記考察をもとに「研究」、「開発」、「患者会」それぞれについて以下の方策案を検討した。

- 研究:「データ・試料・ナレッジのシェアリング推進」(図 4-2)
- 開発:「IT システムを活用した治験実施体制・ネットワークの構築」(図 4-3)
- 患者会:「患者会サポート機関による患者会活動の促進支援」(図 4-4)



株式会社三菱総合研究所作成

図 4-1 方策案検討の 3 つの観点

[37] AMED「研究への患者・市民参画(PPI)」https://www.amed.go.jp/ppi/ (閲覧日 2022 年 3 月 25 日)

4.1 データ・試料・ナレッジのシェアリング推進

4.1.1 前提

前述の通り、治験の場として選ばれやすくなること、シーズ開発に必要な製造拠点等の整備につながることから、国内で医薬品等のシーズを創出することが重要である。そのため、国内における医薬品等のシーズ創出を促すための「研究」を促進するための方策案を検討した。

研究を行うためのリソースとして、ゲノム・RWD 等のデータや試料等が必要となる。希少難治性疾患の場合、患者数が非常に限られていることから、これらのリソースは他の疾病以上に貴重なものと言える。さらに、リソースをより有効に活用するためには、過去の失敗・成功事例等に関するアカデミア間のナレッジシェアや、アカデミアにおける企業の考え方に対する理解を深めるための産学における情報共有も重要である。限られたリソースを多面的に最大限活用するためにも、リソースやナレッジの共有を行い、国全体で研究を進めていく必要がある。

4.1.2 調査結果

本調査の 2.1 マクロ調査、0 出所）株式会社三菱総合研究所作成

ミクロ調査及び 2.3 インタビュー調査に示したように、現状国内におけるリソースのシェアリングは進んでいない。アカデミアや製薬企業から、シーズ創出に向けた国内リソースの利活用促進や、アカデミアにおける実用化研究への理解醸成が求められている。主な事項は以下の通り。

- アカデミア個別にデータを収集しており、リソースが散在している。リソースの具体的な内容が公開されていない。
- アカデミアのリソースのシェアリングに対する意識が未成熟。
- アカデミアの実用化研究への意識や知識にばらつきがある。
- そのため個々のリソースがアカデミアや開発企業の研究開発に十分に活かされていない。

4.1.3 考察

前述の状況を改善するため、まず、国内研究リソースの共有、すなわち「どのような研究リソースが、どこに存在し、具体的にどのようなデータや試料等を保有しているか」といった情報共有を進める必要があると考える。日本ではリソースが個別のアカデミアに限られており、欧米と比してシェアリングが進んでいないと言われている。そのため、貴重なリソースが限定的にしか使用されず、アカデミアや開発企業の研究開発に活かされていない。このような状況に対して、「第5期科学技術基本計画」（平成28年1月22日閣議決定）では、オープンサイエンスの推進が盛り込まれている。これに基づき、AMED でもデータポリシーが策定され、対象となる研究課題についてデータシェアリングを義務付けた。特に希少難治性疾患領域では、患者数が少なく、得られるリソースが限られていることから、幅広くリソースの利活用を進める必要性が高いと考えられる。一方で、このようなプラットフォームは構築するだけではシェアリングは進まない。アカデミアや開発企業が利活用しやすい体制を構築することや、アカデミアによるリソース提供を促進することが課題である。

日本では、現在レジストリ等のデータプラットフォームがそれぞれ個別に窓口を設けており、利用者は自身の利用目的に合わせて窓口を選択し、問い合わせる必要がある。この場合、利用者が目的とするプラットフォームにたどり着けない可能性や、事務局機能の分散による効率性の低下といった問題が生じる。これに対して、厚生労働省では、CIN事業として国内レジストリのカタログ化を進めており、レジストリ検索システムを構築している[38]。欧州ではさらに取り組みが進んでおり、EJP-RD が疾患レジストリ、バイオバンク、ゲノムデータ、知識データベース等を仮想的に統合する Virtual Platform を構築中（2.1.2（2）2）参照）である。このように、既存のものも含めて構築したプラットフォームをゲートウェイ（GW）でつなぎ、利用者がワンストップで情報を把握できる利便性の高い環境づくりが望まれる。

情報の把握だけでなく、実際のリソース提供に係るプラットフォームの運営についても、リソースを利活用しやすい体制とする必要があると考える。現状のプラットフォームでは、公的な研究機関がリソース提供に係る運営業務を担う事例が見受けられる。その場合、アカデミアの本来の業務である研究ではない事務的対応が多いことや、広報や契約・交渉等の研究機関にはノウハウのない業務が求められること、サポートスタッフの不足等により、運営のひっ迫を招く可能性がある。これは、開発企業等によるリソースの利活用が拡大しない要因の一つと考えられる。英国の Genomics England では、運営事業体を株式会社化し、研究機関とは切り離した企業的な体制の下で運営を行っている。また、経営ボードに民

[38] CIN 事業ホームページ https://cinc.ncgm.go.jp/?p=75（閲覧日2022年 3 月 25 日）

間企業出身者を配置しつつ、民間利活用を積極的に進めるための検討等を行う産業フォーラムである「Discovery Forum」を運営することで、企業の意見を取り入れたスキームを構築している。このような企業目線の運営が、企業による「対価を払ってもリソースを利活用する」という判断につながっていると考えられ、実際に Genomics England には国を問わず多くの製薬企業等が参画している[39]。がん領域が対象ではあるが、データ利活用の事業体制に関する検討は、令和 2 年度厚生労働省健康局「がんの全ゲノム解析等に関する体制整備に係る企画・調査」[40]において報告がまとめられており、希少難治性疾患領域についても同様な検討を進めることが必要と考える。

情報の把握とリソース利活用の利便性が向上したとしても、プラットフォームの元となるアカデミアによるリソース提供がなければシェアリングはできない。そのため、AMED のデータシェアリングに係る事業と並行して、アカデミアによるリソースの提供促進に資するインセンティブを検討する必要があるのではないか。インセンティブとしては、前述の欧州 EJP-RD を参考に、リソースの提供者に対して、ゲノム解析用のプラットフォームや、研究者向け支援ツール、法令ガイドライン、様々な知識データベースといった、アカデミアに向けた各種サービスの提供が考えられる。支援ツールの一例として、6NC 連携によるレジストリデータの利用基盤の構築事業[41]でレジストリ構築に向けたマニュアルや SOP ひな型のように、研究におけるアカデミアの負担を軽減できるようなナレッジシェアツールがあり得る。その他、AMED 事業において開発された研究ツール（解析プログラム等）を提供することも考えられる。

リソースのシェアリング加えて、研究による成果がより実用化研究に結び付きやすくなるよう、アカデミア間における実用化研究の失敗や成功に関するナレッジシェアや、企業の考え方を理解するための産学間の情報共有も重要である。同意の取り方やデータの質保証、必要な付帯情報等、リソースを収集する段階から、実用化を見据えて準備しておくことによって、次のステップにつながる研究が増加すると考えられる。

4.1.4 結論

以上により、データ・試料・ナレッジのシェアリングを促進し、実用化に向けた研究環境を改善させる必要があるのではないか。現在のアカデミア頼みのシェアリングの仕組みから、GW による情報の集約と組織的な運営体制に転換し、実用化に必要な条件を満たしたリソースをシェアリングすることで、日本発のシーズ創出を促進することにつながると考えられる。

リソースは貴重な国の財産であり、正しく取り扱う必要があることから、このような取り組みには国の関与と予算が不可欠である。英国 Genomics England においても、民間企業が支払う利用料だけでなく、国からの資金拠出が行われている。国がかじ取りをしつつ、企業の視点を取り入れ、企業からリソースとして選ばれる仕組みを検討する必要があるだろう。

---

[39] Genomics England ホームページ
https://www.genomicsengland.co.uk/research/partnerships/discovery-forum（閲覧日2022年 3 月 25 日）

[40] 厚生労働省 がんの全ゲノム解析等に関する体制整備等に係る企画調査報告書の公表について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000204873 00004.html（閲覧日 2022 年 3 月 25 日）

[41] 6NC 連携によるレジストリデータの利用基盤の構築事業 http://cruise-nc.ncgm.go.jp/（閲覧日 2022 年 3 月 25 日）

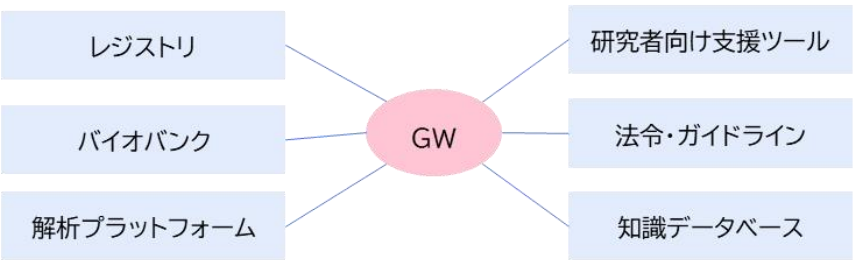
ゲノム・RWD・試料等のシェアリングや、アカデミア及び企業間の情報共有を促進し、実用化に向けた研究環境を改善させる

- アカデミア個別にデータを収集しており、リソースが散在している。リソースの具体的な内容が公開されていない。*1,*3
- アカデミアのリソースのシェアリングに対する意識が未成熟。*3
- アカデミアの実用化研究への意識や知識にばらつきがある。*3
- そのため個々のリソースがアカデミアや開発企業の研究開発に十分に活かされていない。*1,*2,*3

そのために必要なこと

✓ ゲノム・RWD・試料等のリソースをシェアリングするプラットフォームと、それらを繋ぐゲートウェイシステムの構築
✓ プラットフォームを利活用してもらうための運営体制の構築
✓ アカデミアがリソースを共有することに対するインセンティブの付与
✓ 実用化研究に関する学-学間および産-学間の情報共有の促進

国内研究リソース共有を促す
ゲートウェイ(GW)システムイメージ



ワンストップで研究リソースや様々な情報の所在を把握

企業との情報共有を促す仕組み例
(英国Genomics England Discovery Forum)

出所)Genomics England Discovery Forum
https://www.genomicsengland.co.uk/discovery-forum-partnership-on-an-industrial-scale/ (閲覧日2022年3月24日)

出所)株式会社三菱総合研究所作成

図 4-2 研究面の方策案「データ・試料・ナレッジのシェアリング推進」

4.2 IT システムを活用した治験実施体制・ネットワークの構築

4.2.1 前提

ドラッグラグなく国内で使用できる医薬品を確保するためには、早期の治験参画が不可欠である。一方、治験には多くのコストがかかるため、製薬企業としては大きな判断となる。現状、EDC の設置や事務手続きを含め、治験には患者の多少にかかわらず必要となる費用や、被験者数ではなく治験実施医療機関の数に依存する費用が存在する。また、治験のフィージビリティ検討や、患者リクルート等、患者が少ないことによって負荷が高くなるプロセスも存在する。

そのため、製薬企業が日本での早期治験の実施を判断しやすいような環境を整えていく必要があることから、「開発」を促進するための方策案を検討した。

4.2.2 調査結果

本調査の 2.3 インタビュー調査、及び 3.2.3(2)治験環境に示したように、製薬企業からは、IT 導入を含め、治験の検討・実施における効率化が求められている。主な事項は以下の通り。

- 患者情報が集約されておらず、KOL 頼りのリクルートでは非効率。
- 特定の研究班等に偏ることなく、全国規模で患者リクルートできることが求められる。
- IT システムの導入が進んでおらず、データの質担保の視点も含め医薬品開発に利用可能なデータ収集がなされていない。
- IT システムのような技術面に加え、規制面、運用面でも DCT 実施の環境が整っていない。
- 中央 IRB の導入が進んでおらず、各医療機関に合わせたドキュメント整備が求められるため、治験準備業務の負荷が高い。

4.2.3 考察

前述の状況を改善するため、第一に、患者情報の集約と患者リクルートの効率化については、全国で希少難病領域の患者情報を集約し、患者数や予後等の疫学的な情報、及び患者リクルートが可能な仕組みが必要であると考える。指定難病については、すでに医療費助成等によって大まかな患者数の把握はできていると考えられるが、製薬企業がそのような情報を活用することはできない。また、患者リクルートに活用するためには、情報更新頻度も重要となるため、情報をリアルタイムで集約していく必要があるのではないか。先行事例として、がんゲノム医療では、保険診療として遺伝子パネル検査を受けた患者の検査結果や臨床情報は、患者の同意を得たうえでがんゲノム情報管理センター(C-CAT)に登録されている[42]。さらに、医師は担当する患者に適合する臨床試験がないか、C-CAT を活用して調べることも可能である。がんと希少難治性疾患では状況が異なることから、同じ仕組みとはならないだろうが、疾病ごとに現在の患者数が把握できる仕組みを設けることで、製薬企業における治験実施判断や

[42] C-CAT「C-CAT に登録されるデータに関して」https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/knowledge/c_cat/data.html#merit(閲覧日 2022年3月22日)

患者リクルートが効率化されると考えられる。

次に、上述のような情報の集約を行うためには、ITシステムの導入とデータの質の検討が不可欠である。C-CATについても、厚労省のガイドラインに準拠したクラウド環境でシステムを構築し、臨床情報や、ゲノムデータを連携している[43]。データのリアルタイム性の点からも、IT システムによるデータ連携が求められる。留意点として、収集する臨床情報等のデータは、利用目的に応じてデータの質担保を検討する必要がある。疫学的な情報のみを用いる場合には高い品質は不要となるが、薬事申請等にデータを活用する場合には、登録される臨床情報について目的にかなったデータの質を担保する必要が生じる。

最後に、2.1.1(6)DCT(Decentralized Clinical Trials、分散型臨床試験)の活用に示した通り、国際的に治験の分散化が進んでいる。治験実施医療機関が治験依頼者との契約を行う日本の制度下においては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)39条の2に示された委託契約によって一部の検査を治験実施医療機関ではない、患者宅の近隣医療機関に委託することが可能であり、「サテライト医療機関」とも呼ばれている。このような医療機関同士の連携によって、中核的な医療機関を受診できる患者だけでなく、全国の患者が治験に参画できるようになると考えられる。さらに、サテライト医療機関だけでなく、治験のハブとなるような中核的医療機関と各地の大規模医療機関が連携し、コンサルテーション等を含めた連携を行うことで、中核的な医療機関だけでなく治験実施医療機関を増やすことにもつながる可能性がある。また、2.1.1(6)の通り、中央 IRB の活用促進等によって治験に係る手続きを効率化する等、医療機関の連携と併せて治験手続きの集約・効率化を進めることも日本の治験参加を促すことにつながると予想される。中央IRBについては、すでにAMEDにおいて「中央IRB促進事業」[44]が実施されており、今後の活用拡大が期待される。

4.2.4 結論

以上より、IT によるデータ連携も含めて医療機関を階層的に連携し、患者情報を集約、DCT にも活用可能な基盤を整備する必要があるのではないか。今後、DCT によって分散化したデータを集約するためにも、IT の活用がさらに加速すると考えられる。そのため、疫学情報の収集や患者リクルートに活用するための IT システム導入は、併せて DCT への対応にもつながると考えられる。このようなシステムは、治験の検討・実施に資するインフラとして、医療機関、製薬企業、CRO 等利用するすべてのプレイヤーに利益となるものであることから、一部の企業が投資して整備することはハードルが高い。そのため、国として初期的な構築資金を拠出する必要があるのではないか。

---

[43] 厚生労働省 令和元年12月5日 第3回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 資料2 「がんゲノム医療中核拠点病院等連絡会議からの報告」 https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000573713.pdf

[44] AMED 「中央 IRB 促進事業」 https://www.amed.go.jp/koubo/05/01/0501C_00099.html (閲覧日 2022年3月22日)

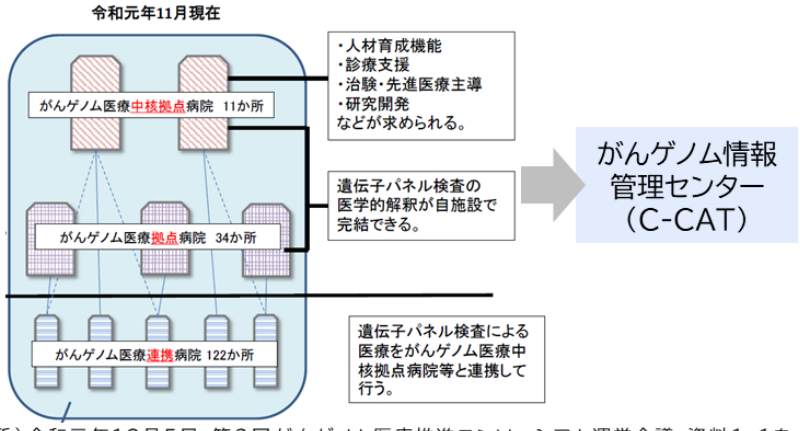
ITによるデータ連携も含めて医療機関を階層的に連携し患者情報を集約、DCTにも活用可能な基盤を整備することで、臨床開発の場としての魅力度を向上させる

- 患者情報が集約されておらず、KOL頼りのリクルートでは非効率。*3
- 特定の研究班等に偏ることなく、全国規模で患者リクルートできることが求められる。*3
- ITシステムの導入が進んでおらず、データの質担保の視点も含め医薬品開発に利用可能なデータ収集がなされていない。*3
- ITシステムのような技術面に加え、規制面、運用面でもDCT実施の環境が整っていない。*3
- 中央IRBの導入が進んでおらず、各医療機関に合わせたドキュメント整備が求められるため、治験準備業務の負荷が高い。*1,*3

そのために必要なこと

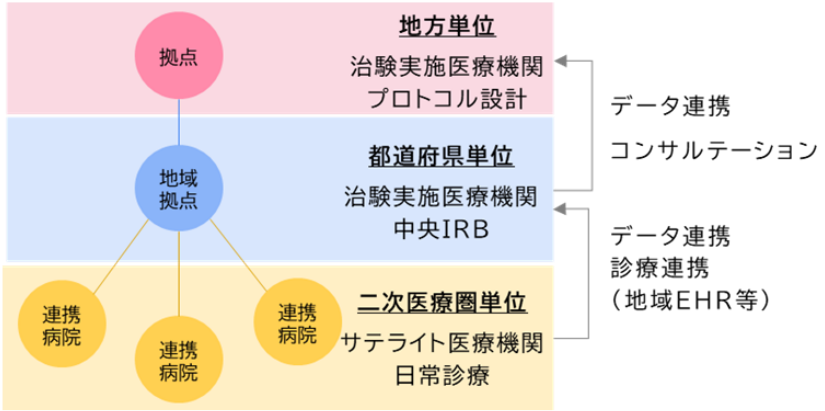
✓ ITシステムによる全国規模のデータ連携の推進
✓ DCTにも対応可能な医師間のネットワーク（診療連携体制）の構築

参考）がんゲノム医療の提供体制



出所）令和元年12月5日 第3回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 資料1-1を株式会社三菱総合研究所にて改変

医療機関ネットワークイメージ



サテライト医療機関：被験者の近隣医療機関として、実施医療機関に代わって臨床試験等を実施する。

出所）株式会社三菱総合研究所作成

図 4-3 開発面の方策案「IT システムを活用した治験実施体制・ネットワークの構築」

4.3 患者会サポート機関による患者会活動の促進支援

4.3.1 前提

医薬品等の開発において、患者の参画が重要である。患者は開発した医薬品を使用する立場であることに加えて、試料や情報・データを提供することにより、シーズ創出及び治験を含む開発に大きく関わっている。そのため、研究者や開発企業は、患者との関係を構築し、医薬品の研究開発に活かすことが望まれている。AMED においても、研究への患者・市民の参画（Patient and Public Involvement：PPI）を推進している[45]。

希少難治性疾患においては、患者数が少ないため、患者が集団で意見・情報を発信することが重要であるが、日本の患者会や患者会を取りまとめる組織（患者会とりまとめ組織）の活動規模は欧米と比較し小さいと言われている[46]。そのため、日本において、患者会の医薬品研究開発に関する活動を活発化させる方策案を検討した。

4.3.2 調査結果

本調査の 2.1.2（2）3）患者会・患者会支援団体、2.3 インタビュー調査、及び 3.2.3（3）患者会・患者支援団体に示したように、日本の患者会や患者会を取りまとめる組織（患者会とりまとめ組織）の活動規模は欧米と比較し小さく、患者の医薬品開発への参画の普及には様々な障壁があることが改めて確認できた。主な事項は以下の通り。

- 日本の患者会は、欧米と比較し、予算規模に大きな差がある。
- 日本の希少難治性疾患領域の患者会は、患者や患者家族で運営しているケースが多く、活動規模は属人的である。
- 設立経緯・目的が異なるため、医薬品開発に対する意識や知識にばらつきがある。
- 各患者会の設立経緯・目的が不明であることが多く、開発企業が各患者会の医薬品開発への協力可能性を判断できない。

4.3.3 考察

日本の患者会活動の活発化には、患者会を第三者の立場からサポートする機関（患者会サポート機関）の充実化が必要と考える。2.1.2（2）3）患者会・患者会支援団体に示した米国の NORD や欧州の EURORDISのように、患者会とりまとめ組織に多くの予算を付けることで、順調に解決するとは考えにくい。例えば、希少難治性疾患領域における代表的な組織である日本難病・疾病団体協議会（JPA）については、国会請願や政府への要請提言、委員会への参加、交流連携発信等を主な活動としており、医薬品等の開発に向けた活動が JPA の活動の中心ではない。従って、医薬品等開発のための活動を活発化させるには、資金のみならず、例えば患者会育成のための体制整備（医薬品開発の知識を有する

[45] AMED「研究への患者・市民参画（PPI）」 https://www.amed.go.jp/ppi/ （閲覧日 2022 年 3 月 25 日）
[46] 武田薬品工業株式会社 「日本における希少疾患の課題」（2020 年 1 月）

人材の確保等）を行うなど、予算だけでは解決が難しい運用体制面等での多くの課題があると考えられる。また、各患者会に直接的に資金援助をすることでも解決するとは考えにくい。2.3 インタビュー調査のとおり、日本の希少難治性疾患領域の各患者会は、患者や患者家族で運営しているケースが多く、属人的な活動となっていることから、資金援助を受けただけでは患者会の活動を活発化することは容易ではない。また、一部、ガバナンス・コンプライアンスが不十分な患者会も存在することや、医薬品開発に関する必要な知識、ルールについて理解がない状態では、患者会に資金援助をすることによる医薬品開発に関する患者会活動充実化は難しいと考えられる。そのため、患者会サポート機関を充実させ、患者会サポート機関による患者会のサポートを促進することで、各患者会の活動を強化することができるのではないかと考える。患者会サポート機関とは、患者会から独立して各患者会に対する教育・支援を行い、患者会の活動を支援する機関である。教育・支援内容は、PPI 活動に係る教育や、ガバナンス等組織運営に関する教育、疾患啓発活動支援等、その内容は多岐にわたり、活動領域に関係する専門知識（例えばレジストリシステム構築スキルやデータ解析スキル等）を持った人材を有している。各患者会サポート機関が、患者会の状況に合わせて適切な支援を行うことで、医薬品開発に関する活動を強化することができるのではないか。

患者会サポート機関の充実には、資金援助が不可欠であり、その枠組みの検討が求められる。欧米のような寄付文化が日本においてすぐに醸成されることは考えにくいため、製薬企業等やアカデミアといった研究・開発主体や、国による支援が求められる。

また、患者会サポート機関と研究・開発主体との意識・情報の共有も重要である。インタビュー調査においては、製薬企業が患者の言質を取る目的で意見収集し、PPI の本質を理解していないケースがあるという意見もあった。患者会サポート機関と研究・開発主体とがコミュニケーションを図ることで、研究・開発主体側のニーズを患者サポート機関に伝えるとともに、研究・開発主体に対して PPI に関する気づきを与えることができると考えられる。

4.3.4 結論

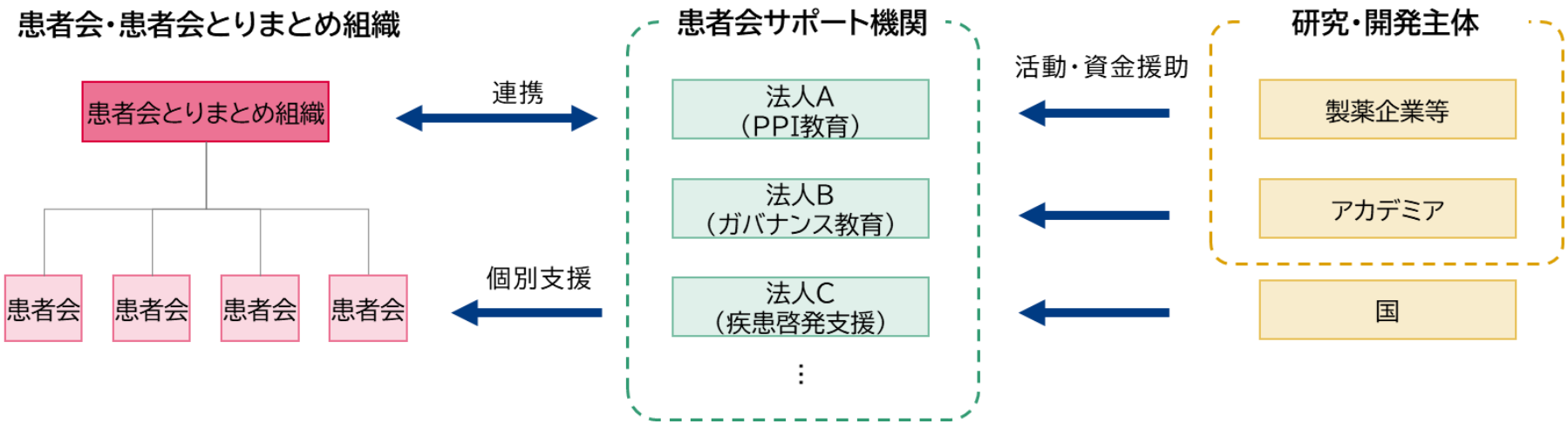
以上より、患者会サポート機関という患者会とは独立した支援機関によるサポートを拡充するという形で患者会の医薬品研究開発に関する活動を促進させる必要があるのではないか。PPI の普及が望まれている中で、希少難治性疾患領域では患者数が少ないために患者の声は届きにくい。患者数が少ない希少難治性疾患領域だからこそ、第三者である患者会サポート機関の充実化がより求められると考えられる。

「患者会のサポートをする機関」を充実させ、支援機関によるサポートを拡充するという「日本に合った形」で患者会の医薬品研究開発に関する活動を促進させる

- 日本の患者会は、欧米と比較し、予算規模に大きな差がある。*1,*3
- 日本の希少難治性疾患領域の患者会は、患者や患者家族で運営しているケースが多く、活動規模は属人的である。*3
- 設立経緯・目的が異なるため、医薬品開発に対する意識や知識にばらつきがある。*3
- 各患者会の設立経緯・目的が不明であることが多く、開発企業が各患者会の医薬品開発への協力可能性を判断できない。*3

そのために必要なこと

✓ 患者会をサポートする組織（患者会サポート機関）の充実化
✓ 製薬企業等・国による患者会サポート機関への資金援助の枠組み検討
✓ 患者会サポート機関と研究・開発主体との意識・情報の共有の場の設置



出所）株式会社三菱総合研究所作成

図 4-4 患者会面の方策案「患者会サポート機関による患者会活動の促進支援」

5. まとめ

希少難治性疾患における医薬品等の開発、承認申請、製造販売では、規制科学、科学技術、周辺環境それぞれにおいて課題が存在することが明らかになった。課題には、複数のステークホルダーが関わっており、法規制のように即座に対応することが難しい事項もあることから、AMED として何らかの事業を行うことで解決の一助となるもの、規制当局との課題に関する意識共有から始めるもの、と優先順位をつけて取り組む必要がある。希少難治性疾患における医薬品等の創出を促進するためには、患者数が限定的で、他疾患以上に貴重なデータや試料を有効に活用した研究と、国内で早期の治験を実施するための開発環境、研究・開発に欠かせない試料や情報・データを提供する患者の支援機関である患者会との連携、それぞれがかみ合うことが不可欠である。

希少難治性疾患における国内外の規制対応、開発企業及び周辺環境の現状及び動向調査　報告書

令和４年３月

株式会社三菱総合研究所
ヘルスケア＆ウェルネス本部
TEL (03)6858-1480