

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	PTC Therapeutics International Limited	
要望された医薬品	要望番号	III - ④ - 5
	成分名 (一般名)	Ataluren
	販売名	Translarna 125 mg granules for oral suspension
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	ジストロフィン遺伝子にナンセンス変異を認める デュシェンヌ型筋ジストロフィー
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	体重 1 kg あたり ataluren として 40 mg を 1 日量とし、3 回に分けて経口投与する (朝 10 mg/kg、昼 10 mg/kg、夕 20 mg/kg)。

	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 要望書では Translarna 125 mg granules for oral suspension のみを要望しているが、欧州で承認されている Translarna は 125mg 以外に 250 mg と 1,000 mg の granules for oral suspension の剤型がある。欧州での承認では 5 歳以上で歩行可能患者に適応とされており、従って体重約 20 kg から概ね 50 kg 程度までの患者が対象となり、1 日量が約 800 mg から 2,000 mg の範囲となる。従って、125 mg の剤型だけでなく、250 mg と 1,000 mg の剤型の組み合わせでの処方が出ることが望ましい。</p>
<p>希 少 疾 病 用 医 薬 品 の 該 当 性 (推 定 対 象 患 者 数、 推 定 方 法 に つ い て</p>	<p>約 <u>190-260 人</u> (5 歳未満や歩行不能患者も含めると <u>500~700 人</u>)</p> <p>< 推定方法 ></p> <p>1) 日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィーの推定患者数。</p> <p>①1991 年に発表された世界での調査結果の論文に日本でのいくつかの報告が記載されている¹⁾。これによると、千葉県での 1965 年の男性 100 万人当たり 49.9 人。熊本県では 1983 年で人口 100 万人当たり 17.2 人。島根県では 1975 年で人口 100 万人当たり 41.6 人である。人口 10 万人当たりで表示すると (男女人口をほぼ同数とする) 千葉で 2.5 人、熊本で 1.7 人、島根で 4.2 人(平均 2.8 人)となる。</p> <p>②埜中著の成書によると、デュシェンヌ型筋ジストロフィーは男児 10 万出生あたり 13~33 人出生し、有病率は人口 10 万人あたり 1.9~3.4 人と記載されており、前述①のデータとほぼ一致する²⁾。平成 22 年国勢調査による人口を規準とした、平成 27 年 3 月 1 日現在の日本人推計人口 (総務省統計局) は、約 1 億 2,500 万人なので、埜中の記載した有病率から計算すると、患者数は 2400 から 4300 人、平均約 3400 人と推定される。</p> <p>③デンマークでの疫学調査では 2002 年に於いて男性 10 万人中 5.5 人の有病率と報告されている³⁾。このデータを使用すると、平成 27 年 3 月 1 日の日本人男性人口推計は約 6000 万人であるので、約 3,300 人の患者数が推定され、埜中の記載と一致する。</p> <p>④川井は日本のデュシェンヌ型筋ジストロフィー発生率の諸報告、国立病院機構のデータベースをもとにした患者生命表などをもとに平成 22 年の患者数を約 3500 人と推定した⁴⁾。</p> <p>以上から、正確な国内での疫学調査はないが、約 3500 人前後の患者数が推計される。</p> <p>2) ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異の患者数</p> <p>①Takeshima らは、356 人のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の遺伝子解</p>	

<p>ても記載する。)</p>	<p>析を行ったところ 66 名 (19%) にナンセンス変異を認めた⁵⁾。この頻度から、ナンセンス変異を持つ日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の総数は、$3,500 \times 0.19$ で約 660 人と推定される。</p> <p>②国立精神・神経医療研究センターが運営管理する筋ジストロフィーのレジストリーである Remudy (http://www.remudy.jp/) に、2015 年 8 月 31 日現在デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 1053 人が登録されており、そのうちナンセンス変異患者数は 148 人 (14%) である。従って、この割合から推計すると、ナンセンス変異の患者数は、$148 \times 3500/1053 =$ 約 490 人となる。即ち 2 つのデータベースからの推計ナンセンス変異患者数は約 500-700 人である。</p> <p>3) ナンセンス変異患者のうち、5 歳以上で歩行可能患者数</p> <p>①現在得られる最も正確なデータは、国立精神・神経医療研究センターが運営管理する筋ジストロフィーのレジストリーである Remudy の登録データである。2015 年 8 月 31 日時点で Remudy に登録されたデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 1053 人のうち、ナンセンス変異の患者は 148 人で、そのうち 5 歳以上で歩行可能患者数は 55 人であった。この割合で推計すると、上述のナンセンス変異推計患者数 500-700 人に $55/148$ をかけ、約 190-260 人が 5 歳以上で歩行可能なナンセンス変異患者数となる。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、X連鎖劣性遺伝の不可逆性の重篤な進行性疾患で、5 歳前に発症し、進行性に筋力が低下して通常 7~12 歳に歩行不能となり、さらに呼吸筋の筋力低下の進行によって、通常 20 歳代で呼吸不全により死亡する。また心筋症の合併症も多く、呼吸不全発症前後に心不全で死亡する例も多い。以上の臨床経過から、適応疾病の重篤性は、判断基準「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p>

該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

①国内で現在承認されている治療薬や臨床研究としての治療薬について

現在本邦で承認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する治療薬は糖質コルチコイドであるプレドニゾロンだけである。プレドニゾロンは、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014」に於いて、「少なくとも6ヶ月から2年間は改善効果が持続することが確立されている」と記載され、ステロイド服用の機会を保証するため適切な時期にメリット・デメリットの説明を行うことを強く推奨している⁶⁾。しかしながら、プレドニゾロンのデュシェンヌ型筋ジストロフィーへの臨床効果の直接的な作用機序は不明であり、また2年を越える長期効果についてはまだ十分なエビデンスがない⁶⁾。さらにプレドニゾロンは、肥満、骨粗鬆症、成長障害、高血圧、耐糖能低下、緑内障など、様々な副作用があり、内服中は注意深い管理が必要である。

一方、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの原因であるジストロフィン遺伝子の変異に対して直接作用する治療薬の臨床研究が行われている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおけるジストロフィン遺伝子の変異は、1ないし複数のエクソン欠失が60%、重複が8%の症例にみられ、残りがナンセンス変異、スプライシング変異、1ないし数塩基の欠失・挿入変異などの微少変異とされる⁵⁾。これらの変異に対する治療薬としては、まずエクソン・スキッピングによってジストロフィン遺伝子のアウトオブフレーム欠失をインフレーム欠失に変え、その結果デュシェンヌ型筋ジストロフィーをより軽症型であるベッカー型筋ジストロフィーに変える核酸医薬の臨床研究および治験がある。そのうちエクソン53をスキップさせるNS-065/NCNP-01は現在国内で治験が行われている

(<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&ecptno=R000012799&type=summary&language=J>)。その他、エクソン 44, 45, 51

(Drisapersen ; http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4873, および Eteplirsen ; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm421270.htm>) , 52, などのスキッピングを対象とした核酸医薬の臨床研究が内外で行われているが、いずれも医薬品としての承認は得られていない。次にナンセンス変異由来のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して、ナンセンス変異の結果生じる未熟終止コドンを読み飛ばし (read-through)、full-length のジストロフィンを生成させることを目的とする薬剤の臨床研究も行われている。そのうち、治験が行われたあるいは現在行われている薬剤としては、アミノグリコシドであるゲンタマ

イシンと、現在神戸大学で治験中の NPC-14(アルベカシン) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01918384>) がある。これらの薬剤は、本薬剤 ataluren と作用機序は同一であるが、ataluren 以外はまた欧米でも承認されていない。

②要望医薬品 ataluren について

Ataluren はアミノグリコシド系抗生物質とは異なる構造の薬剤であり、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異によって生じた mRNA の未熟終止コドンを読み飛ばさせる (read-through) 作用を持つ。その結果、未熟終止コドン以遠のコドン翻訳することが可能となり、full-length のジストロフィン蛋白が合成される^{7,8)}。Ataluren の無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験結果は以下の通りであった⁹⁾：5歳以上で6分間歩行が75m以上可能なナンセンス変異のデュシェンヌ型筋ジストロフィー男性患者174人のうち、57人をプラセボ群、57例を ataluren 10, 10, 20 mg/kg の1日3回内服群、60人を 20, 20, 40 mg/kg 内服群に分け、48週後に比較検討。その結果、6分間歩行の歩行距離の低下が ataluren 10, 10, 20 mg/kg 投与群がプラセボ群より平均 31.3 m 少なかった ($p = 0.056$)。20, 20, 40 mg/kg 投与群ではプラセボと差がなかった。また、6分間歩行距離がベースラインより 10%低下する患者数の割合を投与 48週で比較すると、ataluren 10, 10, 20 mg/kg 投与群は全体の 26%であったのに対して、プラセボ群では 44%であった ($p = 0.0652$)。以上から、ataluren 10, 10, 20 mg/kg の服用は、歩行能力の低下を遅らせ、投与 48週時点でプラセボ投与患者より6分間歩行距離が低下する患者が有意に少なくなることが示された。またタイムド機能検査でも ataluren 投与群はプラセボ群より良好であった⁹⁾。またこの治験において、薬剤関連有害事象の発生頻度はプラセボと差がなかった。以上の結果を受けて、欧州 (EU) で本剤は 2014年に条件付きで承認された¹⁰⁾。

③医療上の有用性の判断基準への該当性について

適応疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーは、その重篤性が「生命に重大な影響のある疾患 (致死的な疾患)」に分類される疾患であるが、治療薬として本邦で承認されている薬剤は副作用の多いプレドニゾロンだけである。Ataluren はプレドニゾロンと異なりナンセンス変異が原因の患者だけが対象であるが、本邦のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者のうちナンセンス変異の患者の比率は神戸大学のデータで 19%⁵⁾、Remudy のデータで 14%あり、本剤の恩恵を受ける患者は少ない。本剤は、ナンセンス変異に直接作用する薬剤であるが、同等の作用・効果があり本邦において承認された既存の薬剤はない。現在、ataluren と同じくナンセンス変異のリードスルーを行う薬剤としてアルベカシンの治験が国内で行われているが、この薬剤は静脈注射で投与される薬剤であり、アルベカシンが承認されても経口内服で治療可能なリードスルーを行う薬剤は本剤しかない。本剤はすでに欧州で承認され、安全性も高い

	治療薬である。 以上①②③から、要望された本薬剤は、既存の療法が国内になく、かつ有用性の高い薬剤である。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等6か国での承認内容〕	
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	販売名（企業名） 承認なし 効能・効果 用法・用量 備考
	英国	販売名（企業名） ① Translarna 125 mg granules for oral suspension ② Translarna 250 mg granules for oral suspension ③ Translarna 1,000 mg granules for oral suspension (PTC Therapeutics International Limited) 効能・効果 ① <u>ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異が原因のデュシェンヌ型筋ジストロフィー。</u> ② 5歳以上の歩行可能な患者が適応。 ③ 歩行不能患者への有効性は示されていない。 用法・用量 ① <u>Translarnaによる治療は、デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィーの診療経験のある専門医によってのみ開始されること。</u> ② <u>Atalurenとして1日3回、朝 10 mg/kg、昼 10 mg/kg、夕 20 mg/kg（1日量として 40 mg/kg）を少なくとも 30 mlの液体（水、ミルク、</u>

ジュースなど)あるいは3匙程度の半固形食物に混ぜて連日経口投与する。推奨投与間隔は、朝と昼、昼と夕の間隔が6時間、夕と翌朝の間隔は12時間である。朝あるいは昼の投与予定時刻に3時間未満、夕の投与時刻に6時間未満の遅れが出た場合は、次ぎの内服は予定通り行う。それ以上の遅れの場合は、遅れた時刻の内服は行わず、次ぎの内服から予定通り再開する。飲み忘れても、二重内服は行なってはならない。

③ Translarna は1包 125mg, 250 mg, および 1000 mg の3種類の剤型があり、体重ごとの推奨投与量に応じて、各剤型の投与方法は下記の表を参考とする。

体重域 (kg)		Translarna 薬包数								
		朝			昼			夕		
		125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

③ 本剤内服中はアミノグリコシドの静注製剤は併用してはならない
(本剤がアミノグリコシドの腎毒性を増強する。またアミノグリコシ

		<p>ドは本剤のリードスルー効果を減弱させる)。また、<u>アミノグリコシド以外の腎毒性のある薬剤（バンコマイシン等）の併用も避けるべきだが、投与が必要な場合は、腎機能の注意深いモニターを行うこと。</u></p> <p>④ <u>本剤内服中は、UGT1A9, OAT1, OAT3, OATP1B3 の基質となる薬剤（オセルタミビル、アシクロビル、シプロフロキサシン、カプトプリル、フロセミド、ブメタニド、バルサルタン、プラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン等）の併用は注意すること（これらの薬剤の血中濃度を上昇させる恐れがある）。</u></p>
	備考	<p>① <u>本剤による治療開始前に、遺伝子検査で、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異の存在が決定づけられていなければならない。</u></p> <p>② <u>本剤内服中は、脂質代謝プロファイルとして、1年に1度（患者の状態によってはそれ以上）血清総コレステロール、LDL, HDL, 中性脂肪の測定を推奨する。</u></p> <p>③ <u>本剤内服中は、6から12ヶ月ごとに（患者の状態によりそれ以上）腎機能検査として血清クレアチニン、BUN およびシスタチンCの測定を推奨する。</u></p> <p>④ <u>本剤をコルチコステロイド剤と併用して内服する場合、6ヶ月ごと（患者の状態によりそれ以上）、血圧測定を行うことを推奨する。</u></p>
独 国	販売名 （企業名）	<p>① Translarna 125 m granules for oral suspension</p> <p>② Translarna 250 m granules for oral suspension</p> <p>③ Translarna 1,000 m granules for oral suspension (PTC Therapeutics International Limited)</p>
	効能・効果	<p>① <u>ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異が原因のデュシェンヌ型筋ジストロフィー。</u></p> <p>② <u>5歳以上の歩行可能な患者が適応。</u></p> <p>③ <u>歩行不能患者への有効性は示されていない。</u></p>
	用法・用量	<p>① <u>Translarna による治療は、デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィーの診療経験のある専門医によってのみ開始されること。</u></p> <p>② <u>Ataluren として1日3回、朝 10 mg/kg、昼 10 mg/kg、夕 20 mg/kg（1日量として 40 mg/kg）を少なくとも 30 ml の液体（水、ミルク、ジュースなど）あるいは 3 匙程度の半固形食物に混ぜて連日経口投与する。</u> 推奨投与間隔は、朝と昼、昼と夕の間隔が 6 時間、夕と翌朝の間隔は 12 時間である。朝あるいは昼の投与予定時刻に 3 時間未満、夕の投与時刻に 6 時間未満の遅れが出た場合は、次ぎの内服は予定通り行う。それ以上の遅れの場合は、遅れた時刻の内服は行わず、次ぎの内服から予定通り再開する。飲み忘れても、二重内服は行なってはならない。</p> <p>③ <u>Translarna は 1 包 125mg, 250 mg, および 1000 mg の 3 種類の剤型が</u></p>

あり、体重ごとの推奨投与量に応じて、各剤型の投与方法は下記の表を参考とする。

体重域 (kg)		Translarna 薬包数								
		朝			昼			夕		
		125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

③本剤内服中はアミノグリコシドの静注製剤は併用してはならない
 (本剤がアミノグリコシドの腎毒性を増強する。またアミノグリコシドは本剤のリードスルー効果を減弱させる)。また、アミノグリコシド以外の腎毒性のある薬剤(バンコマイシン等)の併用も避けるべきだが、投与が必要な場合は、腎機能の注意深いモニターを行うこと。

④本剤内服中は、UGT1A9, OAT1, OAT3, OATP1B3の基質となる薬剤(オセルタミビル、アシクロビル、シプロフロキサシン、カプトプリル、フロセミド、ブメタニド、バルサルタン、プラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン等)の併用は注意す

		ること（これらの薬剤の血中濃度を上昇させる恐れがある）。																																						
	備考	<p>① <u>本剤による治療開始前に、遺伝子検査で、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異の存在が決定づけられていなければならない。</u></p> <p>② <u>本剤内服中は、脂質代謝プロファイルとして、1年に1度（患者の状態によってはそれ以上）血清総コレステロール、LDL、HDL、中性脂肪の測定を推奨する。</u></p> <p>③ <u>本剤内服中は、6から12ヶ月ごとに（患者の状態によりそれ以上）腎機能検査として血清クレアチニン、BUNおよびシスタチンCの測定を推奨する。</u></p> <p>④ <u>本剤をコルチコステロイド剤と併用して内服する場合、6ヶ月ごと（患者の状態によりそれ以上）、血圧測定を行うことを推奨する。</u></p>																																						
仏国	販売名 (企業名)	<p>① Translarna 125 m granules for oral suspension</p> <p>② Translarna 250 m granules for oral suspension</p> <p>③ Translarna 1,000 m granules for oral suspension (PTC Therapeutics International Limited)</p>																																						
	効能・効果	<p>① <u>ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異が原因のデュシェンヌ型筋ジストロフィー。</u></p> <p>② <u>5歳以上の歩行可能な患者が適応。</u></p> <p>③ <u>歩行不能患者への有効性は示されていない。</u></p>																																						
	用法・用量	<p>① <u>Translarnaによる治療は、デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィーの診療経験のある専門医によってのみ開始されること。</u></p> <p>② <u>Atalurenとして1日3回、朝10 mg/kg、昼10 mg/kg、夕20 mg/kg（1日量として40 mg/kg）を少なくとも30 mlの液体（水、ミルク、ジュースなど）あるいは3匙程度の半固形食物に混ぜて連日経口投与する。</u>推奨投与間隔は、朝と昼、昼と夕の間隔が6時間、夕と翌朝の間隔は12時間である。朝あるいは昼の投与予定時刻に3時間未満、夕の投与時刻に6時間未満の遅れが出た場合は、次ぎの内服は予定通り行う。それ以上の遅れの場合は、遅れた時刻の内服は行わず、次ぎの内服から予定通り再開する。飲み忘れても、二重内服は行なってはならない。</p> <p>③ <u>Translarnaは1包125mg、250 mg、および1000 mgの3種類の剤型があり、体重ごとの推奨投与量に応じて、各剤型の投与方法は下記の表を参考とする。</u></p> <table border="1" data-bbox="450 1776 1369 2033"> <thead> <tr> <th rowspan="3">体重域 (kg)</th> <th colspan="9">Translarna 薬包数</th> </tr> <tr> <th colspan="3">朝</th> <th colspan="3">昼</th> <th colspan="3">夕</th> </tr> <tr> <th>125 mg 包</th> <th>250 mg 包</th> <th>1000 mg 包</th> <th>125 mg 包</th> <th>250 mg 包</th> <th>1000 mg 包</th> <th>125 mg 包</th> <th>250 mg 包</th> <th>1000 mg 包</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>	体重域 (kg)	Translarna 薬包数									朝			昼			夕			125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包										
体重域 (kg)	Translarna 薬包数																																							
	朝			昼			夕																																	
	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包	125 mg 包	250 mg 包	1000 mg 包																															

12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2
		<p>③ <u>本剤内服中はアミノグリコシドの静注製剤は併用してはならない</u> (本剤がアミノグリコシドの腎毒性を増強する。またアミノグリコシドは本剤のリードスルー効果を減弱させる)。また、<u>アミノグリコシド以外の腎毒性のある薬剤(バンコマイシン等)の併用も避けるべきだが、投与が必要な場合は、腎機能の注意深いモニターを行うこと。</u></p> <p>④ <u>本剤内服中は、UGT1A9, OAT1, OAT3, OATP1B3の基質となる薬剤(オセルタミビル、アシクロビル、シプロフロキサシン、カプトプリル、フロセミド、ブメタニド、バルサルタン、プラバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン等)の併用は注意すること(これらの薬剤の血中濃度を上昇させる恐れがある)。</u></p>								
備考		<p>① <u>本剤による治療開始前に、遺伝子検査で、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異の存在が決定づけられていなければならない。</u></p> <p>② <u>本剤内服中は、脂質代謝プロファイルとして、1年に1度(患者の状態によってはそれ以上)血清総コレステロール、LDL, HDL, 中性脂肪の測定を推奨する。</u></p> <p>③ <u>本剤内服中は、6から12ヶ月ごとに(患者の状態によりそれ以上)腎機能検査として血清クレアチニン、BUNおよびシスタチンCの測定を推奨する。</u></p>								

		④本剤をコルチコステロイド剤と併用して内服する場合、6ヶ月ごと (患者の状態によりそれ以上)、血圧測定を行うことを推奨する。	
加 国	販売 名 (企 業 名)	承認なし	
	効 能・ 効果		
	用 法・ 用量		
	備 考		
豪 州	販売 名 (企 業 名)	承認なし	
	効 能・ 効果		
	用 法・ 用量		
	備 考		
欧米 等6 か国 での 標準 的使 用状 況 (欧 米等 6か 国で 要望 内容 に関	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
	ガイドライン		

<p>する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>		の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効	

		能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 2015年8月22日現在、米国国立医学図書館のPubMedデータベースで、Translarnaの一般名「ataluren」とコード名「PTC124」を検索し、前者で100件、後者で119件がヒットした。「Duchenne muscular dystrophy」と掛け合わせると30件が該当した。うち、デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける臨床試験、および他疾患として、嚢胞性線維症における臨床試験の報告を下記に示した。Translarnaの臨床試験は、ICH-GCP要件に準拠して実施された。

<海外における臨床試験等>

1) DMD 患者での臨床試験

- 1) Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, Reha A, Northcutt VJ, Elfring G, Barth J, Peltz SW. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e81302. doi: 10.1371/journal.pone.0081302.¹¹⁾

【概要】5歳以上のDMD患者を対象としたatalurenの経口投与、第IIa相試験である。

方法：オープンラベル逐次群用量設定試験であり、5歳以上のナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者38名を3群のコホートに分類し、それぞれataluren 4, 4, 8 mg/kg (1日3回) 経口投与 (N=6)、ataluren 10, 10, 20 mg/kg (1日3回) 経口投与 (N=20) 及びataluren 20, 20, 40 mg/kg (1日3回) 経口投与 (N=12) とし、28日間投与した。筋生検検体を用いた免疫染色法による完全長ジストロフィンの発現を一次評価項目とした。

結果：71.1%の患者がステロイドを使用していた。年齢、体重は3群間で差はなかったが、高用量20, 20, 40 mg/kg群に歩行不能で年齢が高い患者が含まれており、年齢が高い傾向にあった。ジストロフィンの発現は治療前後の検体を蛍光染色し、盲検で評価者が検定した結果、4, 4, 8 mg/kg群で2/6 (33%)、10, 10, 20 mg/kg群で8/20 (40%)、20, 20, 40 mg/kg群で3/12 (25%)で治療後に上昇した印象を評価者が受けた。ジストロフィン/スペクトリン比を定量解析した結果、61%の患者でジストロフィン発現量の増加が認められた。ataluren 10, 10, 20 mg/kg 及び 20, 20, 40 mg/kg コホートでは、血清クレアチンキナーゼ (CK) 値が投与前後で有意に低下した。ataluren 10, 10, 20 mg/kg 及び 20, 20, 40 mg/kg コホートでは、動物試験 (mdx マウスモデル) における有効血中濃度に達した。有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、重症度、発現率ともに用量との相関はなかった。最もよく見られた有害事象は筋生検に関連する合併症 (76.3%) であり、鼓脹、下痢、嘔吐、腹部不快感、腹痛、悪心を含む消化器症状がこれに次ぐものであった (57.9%)。臨床的に重篤で治療を要する検査結果異常も認められなかった。

- 2) Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, Connolly AM, Day JW, Flanigan KM, Goemans N, Jones KJ, Mercuri E, Quinlivan R, Renfroe JB, Russman B, Ryan MM, Tulinius M, Voit T, Moore SA, Lee Sweeney H, Abresch RT, Coleman KL, Eagle M, Florence J, Gappmaier E, Glanzman AM, Henricson E, Barth J, Elfring GL, Reha A, Spiegel RJ, O'donnell MW, Peltz SW, McDonald CM; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation

dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014 Oct;50(4):477-87. doi: 10.1002/mus.24332.⁹⁾

【概要】5歳以上のDMD/BMD患者を対象とした、ataluren経口投与の第IIb相試験である。

方法：RCT（無作為，二重盲検，プラセボ対照試験）であり、ナンセンス変異によるジストロフィノパチー患者（デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー）で、5歳以上かつ6分間歩行が75m以上可能な男児174名を対象とし、1日3回atalurenを経口投与した。うち、57名が10, 10, 20mg/kg(40mg/kg/日)、60名が20, 20, 40mg/kg(80mg/kg/日高用量)、57名がプラセボ薬を48週間投与された。主要評価項目は48週目における6分間歩行負荷試験（6MWD）の変化とした。

結果：登録患者174名のうち71%がステロイドを使用していた。登録患者の年齢の中央値はいずれの群でも8.0歳であった。主要評価では、ataluren10, 10, 20 mg/kgとプラセボの比較で差がみられた。すなわち、48週目の6分間歩行負荷試験で31.3mの差がみられ、事後検定のP値は0.056であった。投与48週後においてベースラインから10%以上の6MWDの悪化を認めた患者の割合はataluren 10, 10, 20 mg/kg群で26%、プラセボ群で44%であり、ハザード比は0.52 (p=0.039)であった。副次評価項目（タイムドテスト）でもataluren10, 10, 20 mg/kgとプラセボでは有意な差がみられた。本研究では、サブグループによる解析を必要とし、主要評価項目の6分間歩行の見直しの提案がなされた。7歳以上の男児、350m以下の歩行能力の場合、6分間歩行負荷試験で有意差が出やすいことが判明した。また、80 mg/kg/日投与の患者はプラセボと大差なかった。中では、80mg/kg/日の高用量群で血中濃度が高い場合はより効果不良であり、血中濃度が低いと効果が高かった。低い血中濃度が効果的というパターンはアミノグリコシド系と類似していた。atalurenは全体的に高い忍容性が認められ、有害事象による中止はなかった。atalurenとの因果関係が否定されない重篤な有害事象も報告されなかった。大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、薬剤関連有害事象の発現頻度はatalurenとプラセボで同様であった。

健康成人での臨床試験

- 1) Hirawat S, Welch EM, Elfring GL, Northcutt VJ, Paushkin S, Hwang S, Leonard EM, Almstead NG, Ju W, Peltz SW, Miller LL. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTC124, a nonaminoglycoside nonsense mutation suppressor, following single- and multiple-dose administration to healthy male and female adult volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007 Apr;47(4):430-44.¹²⁾

【概要】健康成人を対象としたPTC124(ataluren)の第I相試験

方法：健康成人62名を対象に2つの、atalurenの第I相試験を実施した。

最初に行った単回投与試験では ataluren 3~200 mg/kg の用量を評価し、さらに ataluren 50 mg/kg を食前又は食後に投与した際の薬物動態を評価した(オープンラベル逐次用量増量単回投与試験)。その後行った反復投与試験では ataluren 10~50 mg/kg を 1 日 2 回、14 日間経口投与した (オープンラベル逐次用量増量反復投与試験)。

結果：Ataluren 懸濁液の経口投与は口当たりが良く、単回投与として 100 mg/kg まで忍容性が認められた。Ataluren 150 mg/kg 及び 200 mg/kg では軽度の頭痛、めまい及び消化器症状を認めた。50 mg/kg、1 日 2 回までの用量域における反復投与では、正常範囲上限の 2 倍未満の可逆的なトランスアミナーゼ上昇が時々認められた。末梢血単核球抽出物を用いた免疫ブロット解析では、正常終止コドンのリードスルーを示唆するタンパク質の伸長は認められなかった。非臨床の遺伝性疾患モデルで活性を認めた、2~10 μ g/mL を超える PTC124 の血清濃度まで安全に到達することができた。薬物動態に性差は認められなかった。反復投与による明らかな蓄積はなかった。日内変動が認められ、夕投与後の曝露量が大きかった。ataluren の尿中排泄は 2% 未満であった。ataluren の薬物動態は 1-コンパートメントモデルに従った。

他疾患における臨床試験

- 1) Kerem E, Hirawat S, Armoni S, Yaakov Y, Shoseyov D, Cohen M, Nissim-Rafinia M, Blau H, Rivlin J, Aviram M, Elfring GL, Northcutt VJ, Miller LL, Kerem B, Wilschanski M. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet*. 2008 Aug 30;372(9640):719-27. doi:10.1016/S0140-6736(08)61168-X.¹³⁾

【概要】嚢胞性線維症 (CF) の成人患者に対する PTC124 の第 IIa 相試験である。

方法：Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR : ATP 依存性塩素イオンチャンネル分子) 遺伝子にナンセンス変異を有する成人 CF 患者を 1 サイクルあたり 28 日間、計 2 サイクル評価した。第 1 サイクルでは ataluren 16mg/日 (3 回分服:各 4, 4, 8 mg/kg) 14 日間経口投与し、14 日間の休薬後、第 2 サイクルでは ataluren 40mg/日 (3 回分服 10, 10, 20 mg/kg) を 14 日間経口投与し、同様に 14 日間休薬した (オープンラベル逐次用量増量試験)。主要評価は経鼻粘膜上皮電位差を用いて評価する 3 項目で、CFTR を介した塩素イオン輸送量の変化、治療に反応した患者の比率、及び塩素イオン輸送量の正常化とし、治療 14 日目と休薬 14 日目に評価を行った。

結果：第 1 サイクルでは 23 名が、第 2 サイクルでは 21 名が参加した。塩素イオン輸送量の平均値は投与前後で増加し、変化量は第 1 サイクルで -7.1 mV ($p < 0.0001$)、第 2 サイクルで -3.7 mV ($p = 0.032$) であった。治療に反応した患者数 (経鼻粘膜上皮電位差が -5 mV 以上変化した患者数) は第 1 サイク

ルでは 16/23 名 ($p<0.0001$)、第 2 サイクルでは 8/21 名 ($p<0.0001$) であった。塩素イオン輸送量が正常化した患者数は第 1 サイクルでは 13/23 名 ($p=0.0003$)、第 2 サイクルでは 9/21 名 ($p=0.02$) であった。有害事象は腸閉塞を伴わない便秘が 2 名、軽度の排尿障害が 4 名で報告された。薬剤関連の重篤な有害事象は報告されなかった。

- 2) Sermet-Gaudelus I, Boeck KD, Casimir GJ, Vermeulen F, Leal T, Mogenet A, Roussel D, Fritsch J, Hanssens L, Hirawat S, Miller NL, Constantine S, Reha A, Ajayi T, Elfring GL, Miller LL. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Nov 15;182(10):1262-72. doi: 10.1164/rccm.201001-0137OC.¹⁴⁾

【概要】CF の小児患者を対象とした第 II 相試験である。Ataluren の小児への安全性、薬物動態、忍容性、CFTR の産生に対する効果を評価する。

方法: CFTR 遺伝子にナンセンス変異を有する 6~18 歳の CF 患者を 2 種類の異なる量 (低用量、高用量) で 28 日間ずつ評価 (14 日間投与、14 日間休薬) を行った。低用量は ataluren 3 回分服 (4, 4, 8 mg/kg)、高用量は 3 回分服 (10, 10, 20 mg/kg) とし、どちらから投与するかは、無作為化して決定した。(無作為化オープンラベルクロスオーバー用量設定試験)。

結果: CFTR 遺伝子にナンセンス変異を有し、CF の典型的な臨床症状と異なる鼻粘膜上皮の塩素イオン輸送を示した 30 名 (男児 16 名、女児 14 名) が参加した。ataluren 投与により、50% の患者で鼻粘膜上皮の塩素イオン輸送の反応 (電位差の変化量として -5 mV 以上の改善) が認められ、47% の患者で過分極 (電位差の絶対値として -5 mV を超える負電荷) が認められた。9 種類のナンセンス変異のうち、7 種で治療反応が認められた。ataluren により、鼻粘膜上皮の完全長の CFTR タンパクを発現する細胞の割合が有意に増加した。有害事象や血液データの異常 (一過性低血糖) の頻度は高くなく、いずれも軽症だった。発現率や重症度に用量との相関は見られなかった。小児においても、ataluren の薬物動態は成人と同様であった。

- 3) Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, Blau H, Rivlin J, Aviram M, Cohen M, Armoni S, Yaakov Y, Pugatsch T, Cohen-Cymberknoh M, Miller NL, Reha A, Northcutt VJ, Hirawat S, Donnelly K, Elfring GL, Ajayi T, Kerem E. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2011 Jul;38(1):59-69. doi: 10.1183/09031936.00120910., et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2011 Jul;38(1):59-69.¹⁵⁾

【概要】嚢胞性線維症 (CF) の成人患者に対する ataluren (PTC124) の第

IIb 相試験で、IIa 相に引き続く長期投与による薬物活性と安全性を評価した。
方法：CFTR 遺伝子にナンセンス変異を有し、IIa 相試験に参加した成人 CF 患者 19 名（男性 10 名、女性 9 名）に ataluren 4, 4, 8 mg/kg（12 人）又は 10, 10, 20 mg/kg（7 人）を 12 週間投与した（オープンラベル並行群試験）。
結果：いずれの用量も同程度の効果を有し、塩素イオン総輸送量の変化は全体で -5.4 mV ($p < 0.001$)、治療に反応した患者（経鼻粘膜上皮電位差が -5 mV 以上変化した患者数）及び過分極（絶対値として -5 mV を超える負電荷）を認めた患者の割合は、それぞれ 61% ($p < 0.001$) 及び 56% ($p = 0.002$) であった。CFTR の機能は経時的に改善し、それに伴い肺機能及び CF 関連咳嗽の改善傾向が認められた。有害事象の頻度は高くなく、大部分は軽度であり、高血糖、血清クレアチニンの上昇であった。有害事象の発現率及び重症度と用量との相関はなかった。

- 4) Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Elborn JS, Melotti P, Bronsveld I, Fajac I, Malfroot A, Rosenbluth DB, Walker PA, McColley SA, Knoop C, Quattrucci S, Rietschel E, Zeitlin PL, Barth J, Elfring GL, Welch EM, Branstrom A, Spiegel RJ, Peltz SW, Ajayi T, Rowe SM; Cystic Fibrosis Ataluren Study Group. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2014 Jul;2(7):539-47. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70100-6.¹⁶⁾

【概要】6 歳以上の CF の患者を対象とした第 III 相試験である

方法：6 歳以上のナンセンス変異型 CF 患者 238 名を ataluren 3 回分服（10, 10, 20 mg/kg）経口投与、又はプラセボへ無作為割付けし、48 週間投与を行った（無作為化プラセボ対照二重盲検試験）。主要評価項目は 1 秒間の努力呼気肺活量（FEV1）の予測標準値に対するパーセンテージの変化量とし、副次項目は肺増悪の割合とした。

結果：FEV1 の予測標準値に対するパーセンテージの変化に有意な群間差は認められなかった（ataluren -2.5% vs プラセボ -5.5%; $p = 0.1235$ ）。肺増悪の割合も治療群との差はなかった（率比 0.77(95% CI 0.57, 1.05), $p = 0.0992$ ）。しかし、サブグループの post-hoc 解析の結果、トブラマイシン吸入薬の非使用例では FEV1 の予測標準値に対するパーセンテージの変化に有意な群間差を認めた（ataluren -0.7% vs placebo -6.4%; $p = 0.0082$ ）。また、肺増悪も ataluren 治療群で 40% 少なかった。安全性プロファイルは、急性腎障害（クレアチニン上昇）の発現率が ataluren 群（15%）でプラセボ群（1%未満）より高かったことを除いては、群間で同様であった。この腎障害は腎毒性のある抗菌薬使用群で重度であったが、生命を脅かす有害事象及び死亡は報告されなかった。

<日本における臨床試験等>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Haas M, Vlcek V, Balabanov P, Salmonson T, Bakchine S, Markey G, Weise M, Schlosser-Weber G, Brohmann H, Yerro CP, Mendizabal MR, Stoyanova-Beninska V, Hillege HL. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord.* 2015 Jan;25(1):5-13. doi: 10.1016/j.nmd.2014.11.011.¹⁰⁾

【概要】ジストロフィン遺伝子ナンセンス変異による、5歳以上の歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する ataluren 治療に関する欧州医薬品庁による審査総評である。

PTC Therapeutics Ltd.は5歳以上のナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療薬として ataluren の最初の販売承認の申請を行った。ataluren の臨床的ベネフィットは、5歳以上のナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした第 IIb 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験の成績に基づいて示された。ataluren は投与量に対し、ベルカーブ状の有効性を示し、高用量 80mg/kg/日投与の患者はプラセボと大差なく、40mg/kg/日投与で、主要評価項目においてプラセボとの有意差が認められた。これらの結果を踏まえ、欧州医薬品庁の医薬品委員会 (CHMP) の審査では、ataluren の有効性データは頑健性を欠くものの、臨床的有用性はあり得ると考えられ、アンメット医療ニーズの高い希少疾病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーにおいて臨床的意義を有すると判断された。また、ataluren の安全性プロファイルは、血清脂質、腎障害、血圧などいくつか注意がすべき点があるものの、全体としてプラセボと同程度であると判断された。欧州医薬品庁は、衰弱が強く致死性で、アンメット医療ニーズの高い疾患に対する治療を、患者が早期に使用にできるために、不確実性は現時点では高いが、許容範囲内であることから、条件付き販売承認とした。結果、ataluren は欧州で5歳以上の歩行可能なナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対して条件付き販売承認を受けており、現在第 III 相検証試験が実施中である IIb 相で歩行機能低下が明らかな患者により有効性が認められことから、III 相試験ではより結果を明らかにするため、歩行機能が低下してきた患者 (7歳以上、ステロイド使用中、6分間歩行負荷試験で150m以上可能) を対象に行い、2015年度末までに欧州医薬品庁に報告される予定である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<日本における教科書等>

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) Ataluren の薬理効果は、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異による mRNA の未熟終止コドンのリボゾームにおいてリードスルーすることにより、ジストロフィン mRNA の全長を翻訳することである。従って、ナンセンス変異以外の変異が原因のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する臨床効果は期待できない。そのため、効能・効果は、「ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異が原因のデュシェンヌ型筋ジストロフィー」とすることが妥当である。
- 2) 欧州で承認された ataluren の適応患者は、5歳以上で歩行可能な患者にのみ適応となっている。これは欧州における ataluren の承認の根拠となった臨床試験の主要評価項目が 6 分間歩行であり、歩行不能となった患者に対する ataluren の有効性が評価されていないからである。同様に、5歳未満の患者への有効性についても、今後この年齢の患者への臨床試験の結果が評価されるまではその有効性については留保すべきである。従って、歩行不能期以降の患者に対する有効性が証明されるまでは、適応患者は「5歳以上で歩行可能な患者」とすることが妥当である。
- 3) デュシェンヌ型筋ジストロフィーの診断規準に欧米と本邦では違いはない。また、ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異の診断は、本邦の筋ジストロフィー症のレジストリーである Remudy に依頼することによって診断可能であり、要望治療薬の適応患者の診断は適切かつ容易に可能である。
- 4) 要望書ではナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの全ての患者に適応すべきと記載されているが、上記 1) 2) から、効能・効果は、①

「ジストロフィン遺伝子のナンセンス変異が原因のデュシェンヌ型筋ジストロフィー」であり、かつ②「5歳以上で歩行可能な患者」とすることが妥当である。

<要望用法・用量について>

- 1) 欧州では5歳以上の小児を含む患者に対して、1日投与量として体重1 kgあたり40 mgの1日3回経口投与（朝10 mg/kg、昼10 mg/kg、夕20 mg/kg）の用法・用量が認可されている。
- 2) 欧州で行われた第IIb相無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果では、投与量と効果はベル型カーブを示し、1日量80 mg/kgの高投与群では、プラセボと有効性に差がなくむしろプラセボより有効性低下傾向があった^{9,10)}。
- 3) 上記1) 2) から、1日投与量として体重1 kgあたり40 mgの1日3回経口投与（朝10 mg/kg、昼10 mg/kg、夕20 mg/kg）が妥当な用法・用量と思われる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) デュシェンヌ型筋ジストロフィーは生命に重大な影響がある重篤な稀少疾患である。その中で、atalurenの適応となるジストロフィン遺伝子ナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者は、本邦の全デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の14～19%を占めることが報告されており、適応患者は少ない。
- 2) Atalurenはナンセンス変異による未熟終止コドンのリードスルー作用をもち、これらのナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して治療が期待できる。海外における、5歳以上で歩行可能なナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした第IIb相無作為化二重盲検プラセボ対照試験の成績では、40mg/kg/日投与で、主要評価項目（運動機能評価）においてプラセボとの有意差が認められ、安全性プロファイルはプラセボと同程度であった。また ataluren は、経口薬で忍容性も高く、他疾患への臨床試験を含み、これまで重度な副作用は認められていない。これらの結果を踏まえ、欧薬品州医庁は条件付き販売承認としている。以上より、atalurenの有効性データは不確実性が残存するものの、臨床的有用性はあると考えられる。
- 3) 現在、本邦でデュシェンヌ型筋ジストロフィーに適応がある唯一の薬剤はステロイド（プレドニゾロン）であるが、海外の臨床試験のサブグループの解析では、9歳未満で6分間歩行が350 m未満の患者において、ステロイド投与患者で、より ataluren の有効性が高かったという報告があり⁹⁾、ステロイドとの併用によるさらなる有効性の可能性もある。
- 4) 以上1) 2) 3) から、進行性で致死的な経過を辿り、アンメット医療ニーズの高い希少疾病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーにおいて ataluren は臨床的意義を有し、要望は妥当であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 欧米で得られたデータとの比較検討のため、日本人デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者少数例を対象として、ataluren の安全性、薬物動態、有効性に関連する使用成績を検討する臨床試験。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1):19-29.
2. 埜中征哉. デュシェンヌ型筋ジストロフィー. 埜中征哉, 編. 臨床のための筋病理. 第4版. 東京: 日本医事新報社, 2011: 46-59.
3. Jeppesen J, Green A, Steffensen BF, Rahbek J. The Duchenne muscular dystrophy population in Denmark, 1977-2001: prevalence, incidence and survival in relation to the introduction of ventilator use. *Neuromuscul Disord.* 2003;13(10):804-12.
4. 川井 充. デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者は日本に何人いるか. *脳と発達.* 2013;45(Suppl.):S324.
5. Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yamauchi Y, et al. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *Journal of human genetics.* 2010;55(6):379-88.
6. ステロイド治療で、筋力、歩行機能が改善するか(短期効果). 「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン」作成委員会, 編. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014. 東京: 南江堂, 2014: 58-9.
7. Li M, Andersson-Lendahl M, Sejersen T, Arner A. Muscle dysfunction and structural defects of dystrophin-null sapje mutant zebrafish larvae are rescued by ataluren treatment. *FASEB J.* 2014;28(4):1593-9.
8. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature.* 2007;447(7140):87-91.
9. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & nerve.* 2014;50(4):477-87.
10. Haas M, Vlcek V, Balabanov P, Salmonson T, Bakchine S, Markey G, et al. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(1):5-13.
11. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bonnemann C, Sampson J, Sweeney HL, et al.

Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PloS one*. 2013;8(12):e81302.

12. Hirawat S, Welch EM, Elfring GL, Northcutt VJ, Paushkin S, Hwang S, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTC124, a nonaminoglycoside nonsense mutation suppressor, following single- and multiple-dose administration to healthy male and female adult volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(4):430-44.

13. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, Yaakov Y, Shoseyov D, Cohen M, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet*. 2008;372(9640):719-27.

14. Sermet-Gaudelus I, Boeck KD, Casimir GJ, Vermeulen F, Leal T, Mogenet A, et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(10):1262-72.

15. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, Blau H, Rivlin J, Aviram M, et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;38(1):59-69.

16. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):539-47.