

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	PTC セラピューティクス・ジャパン合同会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-④- 5
	成分名 (一般名)	ataluren (INN)
	販売名	Translarna 125 mg granules for oral suspension Translarna 250 mg granules for oral suspension Translarna 1000 mg granule for oral suspension
	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
要望内容	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エ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。)	ataluren として1日 40 mg/kg を3回(朝 10 mg/kg、昼 10 mg/kg、夕 20 mg/kg) に分けて経口投与する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	■小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 650-800 人 <推定方法> 本邦のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者の発生率に関する諸報告及び国立社会保障・人口統計資料データから算出した年齢階層別患者数は、0-9 歳：570 人、10-19 歳：781 人、20-29 歳：871 人、30-39 歳：771 人、49-49 歳：465 人、50 歳以上：100 人、総計 3559 人で、平成 22 年の DMD 患者数は、約 3,500 人であり、20 歳代が多いとの報告がある¹⁾。また、昭和 53 年から昭和 56 年のプールデータから男子 100 万人当たり 67.1 人であるとの報告がある²⁾。平成 27 年 8 月現在の日本人男子の人口は 61,726 千人であり、これらから算出される患者数は、4142 人であるので、本邦での DMD 患者数は、3500 から 4200 人程度であると考えられる。 また、本邦の DMD 症例でみられる遺伝子変異型で、「ナンセンス変異」は 19%と報告されている³⁾ことから、本邦におけるジストロフィン遺伝子にナンセンス変異を認める DMD 患者数は、650 から 800 人程度と推定されるため、近年検討がなされているウルトラオーファンに該当すると考えられる。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 { <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>) </p>
<p>「医療</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <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>上の必要性に係る基準への該当性 (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。)</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 (上記に分類した根拠)</p> <p>以下のことから「生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」に該当すると考えられる。</p> <p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、骨格筋、横隔膜筋及び心筋における筋線維維持の構造的安定化に不可欠なタンパク質であるジストロフィンの遺伝子変異により、正常なジストロフィンが欠損することに起因する重篤で進行性の疾患である⁴⁾。3～5歳までに脊柱彎曲、動揺性歩行及びGowers徴候(臥位からの登攀性起立)等がみられることにより発見される⁵⁾。特に近位筋力の進行性の低下を認め、ほとんどは10～14歳までに車いすの生活となる⁶⁾。その後心筋と横隔膜筋の機能が進行性に低下し、一般的に20歳代で主に心不全又は呼吸不全により死亡する^{5),7)}。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>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えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>現在「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」に記載されている治療薬はコルチコステロイドであるプレドニゾロンのみである⁸⁾。プレドニゾロンのDMDに対する作用機序は不明であり、DMDの直接的原因である正常なジストロフィンの欠損に対する作用の報告はない。また、肥満、骨粗鬆症、成長障害、免疫力低下、高血圧、耐糖能低下、消化管潰瘍、緑内障等の様々な副作用により使用が限定される。DMDの治療としては、リハビリテーションや、呼吸管理、心血管系、消化器系、骨格筋に対する治療等も行われているが、いずれも対症療法である^{9),10)}。</p> <p>DMDの直接的原因であるジストロフィン遺伝子変異には、欠失変異(頻度60%)、ナンセンス変異(頻度19%)、重複変異(頻度8%)などが報告されている³⁾。atalurenは、ナンセンス変異による未成熟終止コドン読み飛ばす(リードスルー)作用を有する薬剤である。ジストロフィン遺伝子にナンセンス変異のあるDMDにおいては、変異による未成熟終止コドンで翻訳が終了してしまうことにより、ジストロフィタンパクの欠失が起こっていると考えられる。atalurenは、この未成熟終止コドンをリードスルーすることにより、欠失していたジストロフィタンパクを産生させる作用を有する。</p> <p>すなわち、atalurenはDMDの直接的原因であるジストロフィン欠損に対して作</p>
---	---

	用するエビデンスのある薬剤であることから、「既存の療法が国内にない」に該当すると考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等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 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)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名 (企業名)		
	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する承認がない適応外薬についてののみ、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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	

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

	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>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等※>

1)

※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)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

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

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

Ataluren の薬理作用は、ナンセンス変異における未成熟終止コドンを読み飛ばす（リードスルーする）ことである。デュシェンヌ型筋ジストロフィーでみられる他の遺伝子変異（欠失、重複等）では効果は期待できないことから、対象を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患者とすることは妥当であると考え。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患者に対する海外での有効性及び安全性の評価は、主に 6 分間歩行試験を主要評価項目とした臨床試験により行われてきた。欧州で承認時に審査されたプラセボ対照試験では、安定した歩行試験の実施及び評価のため、被験者を 5 歳以上で、かつ、6 分間で 75m 以上の歩行が可能である患者に限定した。欧州での適応には、これに基づいて「5 歳以上で歩行可能な患者」の記載がある。5 歳未満や歩行不能の患者では有効性及び安全性に問題があるために除外されているわけではない。また、海外試験に参加した被験者の多くは現在でも ataluren の投与を受けており、その中には、これまでに歩行不能となった患者も含まれている。

5 歳未満や歩行不能の患者に対する制限、注意等については、今後得られるデータ並びに治療環境等の状況を踏まえて検討する必要があると考える。

<要望用法・用量について>

現時点で、日本人で用量の変更が必要である可能性を示唆するデータは得られていないことから、現時点で日本人患者に対し、要望の用法・用量「ataluren として 1 日 40 mg/kg を 3 回（朝 10 mg/kg、昼 10 mg/kg、夕 20 mg/kg）に分けて経口投与する」を考えるのは妥当であると考え。用量については日本人での薬物動態試験により確認することで、確実性が高められると考える。

<臨床的位置づけについて>

<2.医療上の有用性>で記したように ataluren はデュシェンヌ型筋ジストロフィーの直接的原因であるジストロフィン欠損に対して作用する唯一の海外既承認薬剤であることから、要望の通り治療の第一選択になり得ると考える。また、海外の臨床試験においてプレドニゾンとの併用で安全性に問題がなく、有効性は高くなるこことが示唆されていることから、プレドニゾンと併用することも検討可能であると考え。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本人での用量を確認するための健康人薬物動態試験、並びに欧米での有効性及び安全性データとの比較検討のための、ジストロフィン遺伝子にナンセンス変異を認める日本人のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象とした少数例での臨床試験を実施すべきであると考え。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. 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.
2. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular disease – a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(1)19-29
3. Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yamauchi Y, Nishio H, Matsuo M. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J Hum Genet.* 2010;55:379–88.
4. Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM. The dystrophin glycoprotein complex: signaling strength and integrity for the sarcolemma. *Circ Res.* 2004 Apr 30;94(8):1023-31.
5. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014 1.総論. : 南江堂, 2014:2-9
6. Mochizuki H, Miyatake S, Suzuki M, Shigeyama T, Yatabe K, Ogata K, Tamura T, Kawai M. Mental retardation and lifetime events of Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Intern Med.* 2008;47(13):1207-10. Epub 2008 Jul 1.
7. Yasuma F, Konagaya M, Sakai M, Kuru S, Kawamura T. A new lease on life for patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan. *Am J Med.* 2004 Sep 1;117(5):363.
8. デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン 2014 5.ステロイド療法. : 南江堂 2014:58-9
9. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord.* 2006 Apr;16(4):249-255.
10. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1).