

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 一般社団法人 日本筋ジストロフィー協会) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	位 (全 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ataluren
	販売名	Translarna 125 mg granules for oral suspension
	会社名	PTC Therapeutics
	国内関連学会	日本小児神経学会 (選定理由 : 筋ジストロフィー疾患関連の学術・研究学会)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・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 (DMD)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	Ataluren の 1 日量として体重 1 kg あたり 40 mg を 1 日 3 回 (朝 10 mg/kg、昼 10 mg/kg、夕 20 mg/kg) 経口投与する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) DMD は X 連鎖性の遺伝性疾患であり、主として幼児期の男児に発症する。Translarna は、欧州で 5 歳以上の小児 DMD 患者を適応としている。

<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 800 人 <推定方法> 平成 23 年の厚生労働省調査によると、本邦におけるジストロフィン異常症患者は約 5,000 人とされており、大部分は DMD である。DMD に占めるナンセンス変異型の割合は約 16% と報告されているため²⁾、本邦における対象患者数は 800 人ほどと推定される。</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上 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、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。)</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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>ジストロフィン異常症は、筋細胞骨格の構成因子であるジストロフィンの遺伝的異常に起因し、骨格筋の壊死を主病態とする進行性、致死性の疾患である。DMD はジストロフィン異常症の大部分を占め、最重症の表現型を呈する³⁾。</p> <p>DMD は 3～5 歳に転びやすい、走れないことで気づかれることが多いが、本邦では乳幼児期の AST、ALT 高値などをきっかけに高 CK 血症を疑い、DMD 発症前に発見されることも多い。5 歳頃に運動能力のピークをむかえて以後徐々に症状が進行し、多くは 10 歳前後に歩行能を喪失し、車いす生活となる。運動能力の低下に伴い、関節拘縮や側彎が発現し進行する。一般に 10 歳以降に呼吸不全や心筋症を認めるようになり、人工呼吸器等を必要とする。患者の多くは 20 代までに主として心不全又は呼吸不全により死亡する。心臓障害は現在、DMD における最大の死因である^{4)~8)}。</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 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>

現在、DMD の薬物治療としてステロイドが唯一利用可能である。DMD に対するステロイド治療の有効性に関しては一定のエビデンスを有するものの、肥満、行動異常、骨折リスク増加、骨粗鬆症、成長障害、免疫機能低下、ステロイドざ瘡、満月様顔貌、高血圧、耐糖能低下、消化管潰瘍、白内障等の副作用により、その使用は限定される⁹⁾¹⁰⁾。特に、ステロイド長期使用による副作用で問題となるのは骨粗鬆症及び骨折である⁸⁾。また、DMD では体重による負荷を軽減する必要がある、この点で体重増加は問題となり得る。本邦の国立精神・神経医療研究センターの患者登録データ (Remudy) によると、ステロイド使用中の DMD 患者数は全体の約 4 割にとどまると報告されている¹¹⁾。その他の DMD の管理としては、リハビリテーション、呼吸ケア、心筋障害治療、整形外科的治療などが行われるが、いずれも対症療法であり疾患の原因に対処するものではない。DMD 治療においては、疾患の原因に対処し、患者の身体機能及び予後を改善し得る、かつ安全に長期使用可能な薬剤に対するアンメット医療ニーズがある。

DMD の原因はジストロフィン遺伝子の異常によるジストロフィンの合成障害である。主なジストロフィン遺伝子異常としてエクソン欠失、ナンセンス点突然変異などが知られている。本邦において、DMD に占めるナンセンス変異型の割合は約 16%と報告されている²⁾。ナンセンス変異型の DMD ではジストロフィン遺伝子に生じた点突然変異により mRNA 上に未熟終止コドンが発生し、このためジストロフィンが合成されない。

Ataluren はリボソームに作用し未熟終止コドンをリードスルーさせる物質として PTC Therapeutics 社によりスクリーニングされた。同じくナンセンス変異のリードスルー作用を有するゲンタマイシンなどのアミノグリコシド系抗生物質とは異なる構造を有し、ataluren は抗生物質としての活性を有さない。ジストロフィン遺伝子上のナンセンス変異に対する ataluren のリードスルー作用と、それに伴うジストロフィン発現の回復が *in vitro* 試験や動物試験 (*mdx* マウス、*Sapje* ゼブラフィッシュ) において示されている¹²⁾¹³⁾。

ナンセンス変異型 DMD 患者 38 名を対象とした ataluren の proof-of-concept 臨床試験では、ataluren 16、40 又は 80 mg/kg/day を 28 日間経口投与し、筋生検で筋細胞膜にジストロフィン発現量の上昇が認められた。また、ataluren 40 及び 80 mg/kg/day 投与群では DMD 患者で一般に上昇する血清 CK 値に投与前後で有意な減少が認められ、CK 値は ataluren 投与中止後に再度上昇したと報告されている¹⁴⁾。

ナンセンス変異型 DMD 患者 174 名を対象に ataluren 40 又は 80 mg/kg/day を 48 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検臨床試験では、投与 48 週後の 6 分間歩行距離 (6MWD) の変化において、ataluren 40 mg/kg/day 群ではプラセボ群に対して約 30 m の延長を認め、歩行距離の 10%低下を来すリスクを

Ⅲ－④－5

	<p>約 48%減少させたと報告されている¹⁵⁾。歩行能力の 10%低下は、歩行能力喪失に至る期間の予見因子となることが報告されており、本試験で認められた ataluren の薬効には臨床的意義があると考えられる¹⁶⁾。</p> <p>欧州医薬品庁の審査によると、本剤の安全性はプラセボと同程度であることが報告されている¹⁷⁾。</p> <p>これらのデータに基づき、欧州では 2014 年より本剤が認可され、臨床応用されている。本邦においても ataluren は、進行性かつ致死性の DMD の原因療法として、患者の身体機能及び予後の改善を期待でき、かつ安全に使用できると想定され、その医療ニーズは高いものと考えられる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<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									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>									
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	販売名 (企業名)	承認なし								
効能・効果										
用法・用量										
備考										
<p>英国</p>	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Translarna 125 mg granules for oral suspension (PTC Therapeutics)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td><u>Translarna は、5 歳以上の歩行可能な患者におけるジストロフィン遺伝子の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治療に適応である。</u></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td><u>Ataluren は 1 日 3 回経口投与する。初回は午前中、2 回目は日中、および 3 回目は夕方に投与する。推奨される投与間隔は午前中の投与から日中の投与までは 6 時間、日中の投与から夕方の投与までは 6 時間、および夕方の投与から翌日の最初の投与までは 12 時間である。推奨用量は午前中と日中が 10 mg/kg 体重で、夕方が 20 mg/kg 体重である (1 日合計投与量 40 mg/kg 体重)。</u></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Translarna 125 mg granules for oral suspension (PTC Therapeutics)	効能・効果	<u>Translarna は、5 歳以上の歩行可能な患者におけるジストロフィン遺伝子の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治療に適応である。</u>	用法・用量	<u>Ataluren は 1 日 3 回経口投与する。初回は午前中、2 回目は日中、および 3 回目は夕方に投与する。推奨される投与間隔は午前中の投与から日中の投与までは 6 時間、日中の投与から夕方の投与までは 6 時間、および夕方の投与から翌日の最初の投与までは 12 時間である。推奨用量は午前中と日中が 10 mg/kg 体重で、夕方が 20 mg/kg 体重である (1 日合計投与量 40 mg/kg 体重)。</u>	備考		
販売名 (企業名)	Translarna 125 mg granules for oral suspension (PTC Therapeutics)									
効能・効果	<u>Translarna は、5 歳以上の歩行可能な患者におけるジストロフィン遺伝子の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治療に適応である。</u>									
用法・用量	<u>Ataluren は 1 日 3 回経口投与する。初回は午前中、2 回目は日中、および 3 回目は夕方に投与する。推奨される投与間隔は午前中の投与から日中の投与までは 6 時間、日中の投与から夕方の投与までは 6 時間、および夕方の投与から翌日の最初の投与までは 12 時間である。推奨用量は午前中と日中が 10 mg/kg 体重で、夕方が 20 mg/kg 体重である (1 日合計投与量 40 mg/kg 体重)。</u>									
備考										

	独国	販売名（企業名）	Translarna 125 mg granules for oral suspension (PTC Therapeutics)
		効能・効果	<u>Translarna は、5 歳以上の歩行可能な患者におけるジストロフィン遺伝子の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治療に適応である。</u>
		用法・用量	<u>Ataluren は 1 日 3 回経口投与する。初回は午前中、2 回目は日中、および 3 回目は夕方に投与する。推奨される投与間隔は午前中の投与から日中の投与までは 6 時間、日中の投与から夕方の投与までは 6 時間、および夕方の投与から翌日の最初の投与までは 12 時間である。推奨用量は午前中と日中が 10 mg/kg 体重で、夕方が 20 mg/kg 体重である（1 日合計投与量 40 mg/kg 体重）。</u>
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	Translarna 125 mg granules for oral suspension (PTC Therapeutics)
		効能・効果	<u>Translarna は、5 歳以上の歩行可能な患者におけるジストロフィン遺伝子の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治療に適応である。</u>
		用法・用量	<u>Ataluren は 1 日 3 回経口投与する。初回は午前中、2 回目は日中、および 3 回目は夕方に投与する。推奨される投与間隔は午前中の投与から日中の投与までは 6 時間、日中の投与から夕方の投与までは 6 時間、および夕方の投与から翌日の最初の投与までは 12 時間である。推奨用量は午前中と日中が 10 mg/kg 体重で、夕方が 20 mg/kg 体重である（1 日合計投与量 40 mg/kg 体重）。</u>
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国	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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等6か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		
		ガイドライン の根拠論文		
		備考		

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

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 米国国立医学図書館が電子的に公表している PubMed データベースで、Translarna の

一般名「ataluren」とコード名「PTC124」を検索した。検索は2015年4月27日に実施した。Translarna 臨床試験の結果を報告するすべての文献を以下のリストに含めた。また、欧州医薬品庁による Translarna 臨床データのレビューも以下のリストに含めた。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>

DMD 患者での臨床試験

1) **Bushby K, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. Muscle Nerve. 2014 Oct;50(4):477-87.**

【概要】

方法: 5歳以上の歩行可能なナンセンス変異型ジストロフィン異常症患者 174名を ataluren 10, 10, 20 mg/kg、1日3回経口投与 (N=57)、ataluren 20, 20, 40 mg/kg、1日3回経口投与 (N=60) 又はプラセボ (N=57) へ無作為割付けし、二重盲検下で48週間投与した (無作為化プラセボ対照二重盲検試験)。主要評価項目は投与48週後の6分間歩行距離 (6MWD) 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。

主要有効性評価項目である投与48週後の6MWDに関して、ataluren

10, 10, 20 mg/kg 群でプラセボ群より良好な成績が得られ、cITT 集団における群間差は31.3 m (p=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。副次評価項目である timed function test においても、ataluren 10, 10, 20 mg/kg 群とプラセボ群の間に臨床的に意味のある差が認められた。

Ataluren の忍容性は良好であり、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。

2) **Finkel RS, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e81302.**

【概要】

方法: 5歳以上のナンセンス変異型 DMD 患者 38名を 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) の3コホートに登録し、非盲検下で28日間投与した (オープンラベル逐次群用量設定試験)。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評価項目とした。

結果: 登録患者の89.5%が歩行可能な患者であった。71.1%の患者がステロイドを

使用していた。

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%)。

他の患者での臨床試験

- 3) **Kerem E, et al. 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.**

【概要】

方法：6歳以上のナンセンス変異型嚢胞性線維症 (CF) 患者 238 名を ataluren 10, 10, 20 mg/kg、1日3回経口投与又はプラセボへ無作為割付けし、48週間投与した (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 placebo -5.5%; $p=0.12$)。しかし、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%; $p=0.0082$)。

安全性プロファイルは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。生命を脅かす有害事象及び死亡は報告されなかった。

- 4) **Kerem E, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. Lancet. 2008 Aug 30;372(9640):719-27.**

【概要】

方法：Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 遺伝子にナンセンス変異を有する成人 CF 患者 23 名に第1サイクルでは ataluren 4, 4, 8 mg/kg を1日3回、14日間経口投与し、14日間の休薬後、第2サイクルでは ataluren 10, 10, 20 mg/kg、を1日3回、14日間経口投与した (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 CFTR を介した総塩化物輸送量の変化、レスポンス数、及び塩化物輸送量の正常化を含む複合エンドポイントとした。

結果：総塩化物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。レスポンド数（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。塩化物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。

5) **Sermet-Gaudelus I, et al. 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.**

【概要】

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30名に ataluren 4, 4, 8 mg/kg、1日3回経口投与及び ataluren 10, 10, 20 mg/kg、1日3回経口投与をいずれかの順序で14日間ずつ投与（及び14日間休薬）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：50%の患者で鼻粘膜上皮の塩化物輸送の応答（電位差の変化量として-5 mV以上）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。Atalurenは鼻粘膜上皮において頂部に完全長のCFTRタンパクを発現する細胞の割合を有意に増加した。

Atalurenの薬物動態は成人と同様であった。

有害事象の発現率や重症度に用量との相関は見られなかった。薬剤関連の重篤な有害事象は報告されなかった。

6) **Wilschanski M, et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. Eur Respir J. 2011 Jul;38(1):59-69.**

【概要】

方法：CFTR 遺伝子にナンセンス変異を有する成人CF患者19名に ataluren 4, 4, 8 mg/kg又は10, 10, 20 mg/kg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、塩化物総輸送量の変化は全体で-5.4 mV ($p < 0.001$)、レスポンド数（経鼻粘膜上皮電位差が-5 mV以上変化した患者）の割合及び過分極（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、肺機能及びCF関連咳嗽の改善傾向が認められた。

有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、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。

- 7) **Hirawat 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 Apr;47(4):430-44.**

【概要】

方法：健康成人 62 名を対象に ataluren の第 I 相試験 2 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 日間経口投与して評価した（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を認めた。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。非臨床遺伝性疾患モデルで活性を認めた 2~10 µg/mL を超える血中濃度まで安全に到達することが可能であった。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。曝露量に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で記述された。

<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, 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 Jan;25(1):5-13.**

【概要】

Ataluren はナンセンス変異型 DMD 患者の mRNA 上に生じた未熟終止コドンのリボソームにリードスルーさせることで完全長のジストロフィンを合成させる作用を有する。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 DMD 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く。欧州医薬品庁の医薬品委員会（CHMP）の審査においては、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

Ⅲ－④－5

病である DMD 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全体としてプラセボと同程度であると判断された。Ataluren は欧州で 5 歳以上の歩行可能なナンセンス変異型 DMD 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。

(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) 該当なし

(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) 海外での臨床試験成績、欧州での認可状況をふまえ、本邦で要望する適応は、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である¹⁾。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有する Translarna は、DMD の原因療法であり、本邦の DMD の約 16% を占めるナンセンス変異型 DMD に対して効果が期待できる。本邦において推奨される DMD の診断には遺伝子検査が含まれており、本剤の適応患者を適切に診断できる⁸⁾。ジストロフィンの合成異常に起因する DMD の進行性かつ致死性の病態を考慮すると、ジストロフィンの回復効果を有する Translarna は全てのナンセンス変異型 DMD 患者を適応とすべきである [上記 (1) -2)、(2) -1]。

<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）が認可されている¹⁾。

Ⅲ－④－5

2) 海外では生後6ヵ月以上の小児を対象とした開発が企画されている。5歳未満の小児における用法・用量は今後検討されるものと考えられる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) DMDは重篤な希少疾病であり、現状においてアンメット医療ニーズが極めて高い。
- 2) 海外の臨床試験における有効性及び安全性を考慮すると、atalurenはナンセンス変異型DMD治療の第1選択肢となり得る[上記(1)-1)、(2)-1)]。
- 3) 海外のプラセボ対照臨床試験では、atalurenはステロイド併用の有無にかかわらず有効性が示されており、薬物相互作用も認められないと報告されていることから、現状でDMDに対する唯一の治療薬であるステロイド(プレドニゾロン)との併用も考慮できる[上記(1)-1)、(2)-1)]。

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DMD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(身体機能、CK値)を検討する臨床試験。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Translarna 125 mg granules for oral suspension EPAR-SmPC
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf
- 2) 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.
- 3) Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, Mathews KD, Miller TM, Matthews DJ, Miller LA, Cunniff C, Druschel CM, Moxley RT. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). J Pediatr. 2009 Sep;155(3):380-5.
- 4) Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J, King WM, Pandya S, Robison J, Schierbecker J, Signore L, Miller JP, Gilder BF, Kaiser KK, Mandel S, Arfken C. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. Neurology. 1989 Apr;39(4):475-81.
- 5) McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM Jr, Johnson ER, Kilmer DD, Sigford BJ. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil. 1995 Sep-Oct;74(5 Suppl):S70-92.

- 6) Worton RG, Molnar MJ, Brais B and Karpati G. The muscular dystrophies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. Vol. 4. New York: McGraw-Hill, 2001:5493-523.
- 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」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. 南江堂. 2014.
<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/dmd.html>
- 9) Rahman MM, Hannan MA, Mondol BA, Bhoumick NB, Haque A. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2001 Apr;27(1):38-42.
- 10) Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD003725.
- 11) Nakamura H, Kimura E, Mori-Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda S, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Apr 19;8:60.
- 12) Welch EM, Barton ER, Zhuo J, Tomizawa Y, Friesen WJ, Trifillis P, Paushkin S, Patel M, Trotta CR, Hwang S, Wilde RG, Karp G, Takasugi J, Chen G, Jones S, Ren H, Moon YC, Corson D, Turpoff AA, Campbell JA, Conn MM, Khan A, Almstead NG, Hedrick J, Mollin A, Risher N, Weetall M, Yeh S, Branstrom AA, Colacino JM, Babiak J, Ju WD, Hirawat S, Northcutt VJ, Miller LL, Spatrack P, He F, Kawana M, Feng H, Jacobson A, Peltz SW, Sweeney HL. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature.* 2007 May 3;447(7140):87-91.
- 13) 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 Apr;28(4):1593-9.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) McDonald CM, Henricson EK, RT Abresch, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM, Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz S. The 6-minute walk test and other

endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle and Nerve*. 2013a Sep;48(3):343-356. Miller JN, Chan CH, Pearce DA. The role of nonsense-mediated decay in neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*. 2013 Jul 1;22(13):2723-34.

- 17) 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. Epub 2014 Nov 24.