



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.24 (2024/11/21)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬ataluren[‘Translarna’]:EMAは条件付き販売承認を更新しないことを再度確定 — 再審査の結果, 有効性は確認されず.....2

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- 医薬品の使用に伴う酸塩基平衡異常 — 高クロール性アシドーシス.....7

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は, 医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関, 医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し, 重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

[‘○○○’]の○○○は当該国における販売名を示し, 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説, その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので, ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.22 (2024) No.24 (11/21) R01

【 EU EMA 】

- デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬ataluren[‘Translarna’]:EMAは条件付き販売承認を更新しないことを再度確定 — 再審査の結果, 有効性は確認されず

Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine — Re-examination concludes effectiveness has not been confirmed

News

通知日:2024/10/18

<https://www.ema.europa.eu/en/news/translarna-ema-re-confirms-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine>

(抜粋)

◇概要および背景

EMAのヒト用医薬品委員会(CHMP)^Aは, 利用可能なデータをもとに再審査した結果, ataluren[‘Translarna’]の条件付き販売承認を更新しないという前回の勧告を確認した。今回の最新の再審査において, atalurenの有効性は確認されなかったと結論した。

Atalurenは2歳以上のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者で, 歩行可能であり, かつジストロフィン遺伝子にナンセンス変異^Bをみとめる患者の治療に用いられている。

CHMPは2023年9月に初回の否定的見解を発表し^C, その後atalurenの販売企業の要請により最初の再審査が行われ, その結果, 2024年1月にCHMPの否定的見解が確定した^D。2024年6月にCHMPは, 欧州委員会(EC)の要請により, その見解の見直しを行った。それは, ECの意思決定プロセスの期間中に情報提供のため提出された追加のリアルワールドデータを検討対象に加え, 利用可能なデータが包括的なものであるか判断するためであった。また, 新たに召集された科学諮問委員会から出された意見も検討された。この評価の結果, CHMPは否定的見解を維持する勧告を行った^E。

その後, 販売企業が再審査を再度要請し, CHMPは, 患者レジストリデータとともに, 同企業に義務として課せられた市販後研究(study 041)の結果の再評価を行い, 販売企業が提出した新たな解析データも検討に含めた。

^A Committee for Medicinal Products for Human Use

^B nonsense mutation

^C [EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna](#) (2023/09/15)

^D [EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna — Opinion follows review of additional data and advice from group of experts.](#)

^E [EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna](#) (2024/06/28)

◇最新の市販後研究の結果

Study 041は2番目の市販後研究で、atalurenのベネフィットの検証を目的としていた。それ以前に行われた、最初の市販後研究(study 020)では、atalurenの有効性を確認することはできなかったが、患者のうち、歩行能力に進行性の低下がみられるサブグループでatalurenへの治療反応性が高い可能性が示唆された。したがって、study 041の主な目的は、このサブグループの患者におけるatalurenの効果を調べることであった。

その結果によれば、患者が6分間に歩行できる距離は、atalurenによる治療を18カ月受けた患者群では約82メートル減少したのに対し、プラセボ群では90メートルの減少であった。しかしながら、この差は統計学的に有意ではなかった。すなわち、偶然の結果であった可能性がある。

同様に、約18カ月後の運動機能の低下について、標準的尺度の1つであるノース・スター歩行能力評価(NSAA)^Fを用いて測定したところ、ataluren投与群とプラセボ投与群との差はやはり統計学的に有意ではなかった。そのため、study 041はatalurenの有効性を検証することはできなかったとCHMPは結論した。

◇患者レジストリデータ

CHMPは、今回行われた最新の再審査の中で、2つのレジストリの登録患者について健康アウトカムを比較した研究から得られたデータの再評価も行った。同研究において、STRIDEレジストリ登録患者は2015～2022年にatalurenによる治療を平均5.5年間受けており、一方CINRG DNHSレジストリ登録患者はatalurenによる治療を受けておらず、2006～2016年に追跡調査されていた。

CHMPは企業から提出された新たな解析や文献データを検討した。その結果から、ataluren治療群の一部の患者では、CINRG DNHSレジストリ登録患者に比べ、歩行能力喪失の遅延が示唆されたものの、CHMPはこれらのデータからatalurenのベネフィットに関して結論を引き出すことはできなかった。というのは、両レジストリ間に相違点がいくつかあり、またバイアスもあったことから、決定的な比較とはならなかったためである。またCHMPは、これらのデータは2つの市販後研究(study 041およびstudy 020)の否定的結果を上回るものではないと判断した。

CHMPはこれらの結論に加え、追加の研究においてatalurenの作用機序は検証できず、ジストロフィン蛋白の合成に対するatalurenの効果はごく小さいものに過ぎないことが示されたと指摘した。

Atalurenの審査全体を通して、CHMPはさまざまな年齢のデュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児患者の親および男性患者の意見を聴取した。彼らは患者専門家^Gとして、神経内科医など他の専門家とともに会議に招かれ、何度か機会を与えられて、同疾患を抱えて生きることがどのようなものであるかを説明し、CHMPに直接意見を述べた。Atalurenの評価の各段階で患者およびその親の見解が求められ、考慮された。またCHMPは、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの男児患者とその親および介護者、患者団体、医療従事者団体、ならびに治療にあたっている医師から得た第三者情報もすべて検討した。

^F North Star Ambulatory Assessment

^G patient expert

CHMPは、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者にとって有効な治療に対する高いアンメット・メディカル・ニーズがあることを認めている。しかしながら、蓄積されたすべてのエビデンスにもとづき、ナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者では、治療反応性がより高いことが予測される患者を含め、atalurenの有効性は確認されなかったとCHMPは結論した。

CHMPは、現時点で利用可能なデータは包括的なものであると判断し、atalurenのEUにおける販売承認を更新しないという勧告を出した。

今後EMAはCHMPの見解をECに送り、ECがEU全加盟国で法的拘束力をもつ最終決定を行うことになる。

◇医療従事者向け情報

- EMAはatalurenのベネフィットについてレビューし、ナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者での有効性は確認されなかったと結論した。
- 今回のレビューは、EMAが2024年初めにatalurenの販売承認を更新しないと結論した後に、atalurenの販売企業から再審査が要請されたことを受けて行われた。
- 2014年のatalurenの承認時に、有効性に関して不確定な点があった。しかしながら、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者には治療法がほとんどないことから、同薬は条件付き販売承認を受け、販売企業は同薬のベネフィットを検証するための新たな研究を実施するよう求められた。
- 最初の市販後研究(study 020)ではatalurenの有効性を確認することはできなかったが、患者のうち、歩行能力の進行性低下のみられるサブグループでは治療反応性がより高い可能性が示された。
- そのため、2016年にCHMPはatalurenの販売承認取得者(MAH)^Hに対し、同薬の有効性、特に同疾患の患者のうち、歩行能力が低下しつつある段階(ADP)^Iにある患者での有効性に関する新たな研究を実施するよう要請した。というのはそのような患者で治療反応性がより高いことが予測されたためである。
- Study 041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360人を対象に実施された第III相無作為化(1:1)二重盲検プラセボ対照試験であった。72週間の二重盲検期間の後、オープンラベルに切り替えてさらに72週間試験期間を延長し、その期間はプラセボ群の患者にはatalurenが投与された。
- 主要エンドポイントは、ベースラインと72週時との間の、6分間の歩行距離(6MWD)^Jにおける差と設定された。ADPの患者(n=185)において、6MWDにおけるベースラインからの差の平均値は、ataluren群では-81.83メートルであったのに対し、プラセボ群では-90.09メートルで、差は8.26メートルであったが有意ではなかった[95%信頼区間(CI)^K: [-26.05 ~ -9.53], $p = 0.36$]。
- 同研究の非常に重要な副次有効性エンドポイントの1つは、ノース・スター歩行能力評価

^H marketing authorisation holder

^I ambulatory decline phase

^J 6-minute walking distance

^K confidence interval

(NSAA)の総スコアでの差であった。ADPの患者において、ataluren群とプラセボ群との間のNSAAスコアの差は、NSAA総スコア($p = 0.126$)とNSAA線形スコア($p = 0.066$)のいずれも、やはり統計学的に有意ではなかった。

- Study 041はatalurenの有効性を確定することはできなかったとCHMPは結論した。同試験にはatalurenへの治療反応性が最も高いことが予測された患者群が含まれていたことから、これらの結果は特に重要視された。
- またCHMPは、2つの患者レジストリの登録患者について健康アウトカムを比較した研究から得られたデータも再評価した。この研究の中で、STRIDEレジストリ登録患者は2015～2022年にatalurenによる治療を平均5.5年間受けており、一方CINRG DNHSレジストリ登録患者はatalurenによる治療を受けておらず、2006～2016年に追跡調査されていた。
- CHMPはこれらのデータからatalurenのベネフィットに関して結論を引き出すことはできなかった。というのは、両レジストリ間に相違点がいくつかあり、またバイアスもあったことから、決定的な比較にならなかったためである。
- さらにCHMPは、これらのデータは、2つの市販後研究(study 041およびstudy 020)の結果を上回るものではないと判断した。この2つの研究ではatalurenのベネフィットが検証されなかった。
- その結果、EMAはatalurenの販売承認を更新しないという勧告を出した。この勧告がECにより確定されると、同薬はEUでは承認されていない医薬品となる。

◇Ataluren[‘Translarna’]について

Atalurenは2014年7月31日に、ジストロフィン遺伝子にナンセンス変異型の遺伝子変異がみとめられるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の治療を適応としてEUの承認を受けた。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは重篤でまれな疾患であり、利用できる治療選択肢はごくわずかである。遺伝的疾患の1つであり、筋機能が徐々に低下、喪失し、呼吸筋力低下あるいは心筋症により死亡に至る。この疾患の患者は、筋肉の収縮・弛緩時に筋肉を損傷から保護する役割を果たす蛋白である正常なジストロフィンが欠損している。

ナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者では、正常なジストロフィン蛋白の合成が途中で終了するため、ジストロフィン蛋白が短くなり、適切に機能できない。[‘Translarna’]の有効成分であるatalurenは、細胞の蛋白合成装置が遺伝子変異の部分を読み飛ばして正常に機能するジストロフィン蛋白を合成できるようにする効果があると予測されている。

◇レビュー手続きについて

Atalurenの販売承認更新の申請は、ヒト用医薬品に関わる問題を担当するEMAのCHMPが評価を行い、CHMPはEMAが2023年9月14日に発出した最初の見解を採択した。

Atalurenの販売企業は、CHMPの2023年10月4日付の見解について再審査を求めた。CHMPは再審査を実施した後、2024年1月25日に見解を発出し、法的拘束力をもつ最終決定を行うECに送られた。

2024年5月24日に、ECはCHMPに、atalurenに関して利用可能なデータは同薬のベネフィット・リスクバランスを決定できるほど包括的なものであるか、ECの意思決定プロセスの期間中に情報提供のため提出された追加のリアルワールドデータがatalurenのベネフィット・リスクプロファイルに関するCHMPの結論に影響した可能性があるか、さらに検討するよう求めた。

またEMAは、欧州司法裁判所^Lの2024年3月14日付上訴判決（訴訟番号Case C-291/22 P）の後で、atalurenについて神経内科学に関する新たな科学的諮問グループ（SAG-N）^Mの招集を決定した。したがって、更新手続きの最初の段階に審査が差し戻された。

CHMPは2024年6月27日に新たな見解を採択した。企業は2024年7月11日にCHMPのこの最新の見解の再審査を要請した。

今回、CHMPはその見解の再審査を行ったものである。今後このCHMPの勧告はECに送られ、ECが全EU加盟国で法的拘束力のある決定を下すことになる。

関連情報

[Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\)](#)

[Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\): 14-17 October 2024](#)

参考情報

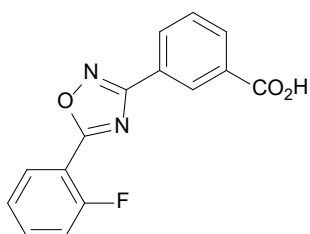
※米国ではatalurenは承認されていない。2024年10月30日付でPTC Therapeutics社（ataluren [‘Translarna’]の販売企業）は、同社がStudy 041の結果、およびSTRIDEレジストリにおいて長期治療群で有意なベネフィットが見出されたことをもとに米国FDAに再提出した新薬承認申請（New Drug Application, NDA）について、FDAが審査を行うことになったと発表している。

<https://ir.ptcbio.com/news-releases/news-release-details/ptc-therapeutics-announces-fda-acceptance-translarna-nda>

薬剤情報

© Ataluren [アタルレン, ナンセンス変異型デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬] 国内: 開発中 (Phase III) 海外: 発売済

※国内では「希少疾病用医薬品」の指定を受けている。



^L Court of Justice of the European Union

^M scientific advisory group on neurology

Vol.22 (2024) No.24 (11/21) R02

【 NZ MEDSAFE 】

●医薬品の使用に伴う酸塩基平衡異常 — 高クロール性アシドーシス

Acid-base imbalances with medicines: hyperchloremic acidosis

Prescriber Update Vol.45 No.3

通知日: 2024/09/05

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2024/Acid-base-imbalances-with-medicines-hyperchloremic-acidosis.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-45-No.3-September-2024.pdf>

◇重要なメッセージ

- 高クロール性アシドーシスは、アニオンギャップ (AG) 正常の代謝性アシドーシスの1種である。
- 医薬品の中には腎臓における酸塩基平衡の恒常性維持機構に影響を及ぼし得るものがあり、高クロール性アシドーシスに至る場合がある。



ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター (CARM) ^AおよびMedsafeは先頃、topiramateの使用に伴う高クロール性アシドーシスの報告を1件受けた。この患者は、有害反応が発現する数年前からtopiramateを使用していた^B。

本稿は、topiramateの使用に伴う高クロール性アシドーシス、およびこの副作用を引き起こす可能性がある他の医薬品について注意喚起するものである。

◇背景

代謝性アシドーシスは、酸の産生増加または体内からの重炭酸イオン消失のいずれかが酸塩基平衡の恒常性維持 (ホメオスタシス) 機構の範囲を超えた場合、あるいは腎臓の尿酸性化能が障害された場合に生じる¹⁾。

代謝性アシドーシスはさらに、アニオンギャップ (測定されない陰イオンと測定されない陽イオンの差) にもとづいて2つのグループに分類される¹⁾。

- **AG開大性代謝性アシドーシス^C**は、酸産生または酸の摂取の増加による酸蓄積と関連している。原因として、乳酸アシドーシス、ケトアシドーシス、腎不全などがある¹⁾。
- **AG非開大性代謝性アシドーシス^D** (高クロール性アシドーシスとも呼ばれる) は、消化管からの重炭酸イオンの消失、または腎臓の水素イオン排泄障害や重炭酸イオンの再吸収障害 (腎尿細管性アシドーシス) と関連している。原因としては、下痢や副腎機能不全などが挙げられる¹⁾。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

^B Report ID 155109

^C high anion gap metabolic acidosis

^D normal anion gap metabolic acidosis

生理的なプロセスとともに、医薬品もさまざまなメカニズムによって生体内の酸塩基平衡に影響を及ぼすことがあり、代謝性アシドーシスに関与する可能性がある¹⁾。

◇Topiramateによる血清中の重炭酸イオン濃度の低下

Topiramateは、腎臓の炭酸脱水酵素を阻害して重炭酸イオンの再吸収に影響を及ぼすため、一部の患者では腎尿細管性の高クロール性アシドーシスを引き起こすことがある²⁾。

血清重炭酸イオン濃度の低下は通常、治療初期に起きるが、治療期間中のどの時点においても低下し得る。低下は通常、軽度～中等度であるが、血清重炭酸イオンの濃度が10 mmol/L未満まで低下した例が報告されている²⁾(成人の基準範囲³⁾は22～29 mmol/L)。

Topiramateのデータシートでは、topiramateによる治療中に血清重炭酸イオンの濃度をモニターすることを推奨している。患者が代謝性アシドーシスを起こしやすい基礎疾患(例えば、下痢、腎不全)を有する場合は、より頻回のモニタリングを検討すること。代謝性アシドーシスを発症してそれが持続する場合は、(用量漸減によって)topiramateの用量減量または中止を検討すること²⁾。

慢性で未治療の代謝性アシドーシスは、腎結石症または腎石灰沈着症のリスクを上昇させ、小児では成長率を低下させる可能性がある²⁾。

詳細な情報については[データシート](#)を参照すること。

◇他の医薬品

他のいくつかの医薬品も、腎臓での重炭酸イオンの再吸収や水素イオン排泄に直接的または間接的に影響を及ぼして、高クロール性アシドーシスに関与することが報告されている^{1,4)}。

例として、以下のような医薬品がある：

- 他の炭酸脱水酵素阻害薬(acetazolamide, zonisamideなど)^{1,2)}
- レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)阻害薬^E[アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬^F, アルドステロン拮抗薬など]⁴⁾。

文献および関連資料

1. Kraut JA, Madias NE. 2010. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology* 6(5): 274–85. DOI: 10.1038/nrneph.2010.33 (accessed 12 July 2024).
2. Janssen-Cilag (New Zealand) Ltd (2023). *Topamax New Zealand Data Sheet* 23 March 2023. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/topamaxtabcap.pdf (accessed 24 July 2024).

^E renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor

^F angiotensin converting enzyme inhibitor

3. Health New Zealand | Te Whatu Ora. 2023. *Laboratory Test Reference Guide: Bicarbonate*. URL: lab.waikatodhb.health.nz/test-guide/view/105/bicarbonate (accessed 26 July 2024).
4. Pham AQ, Xu LH, Moe OW. 2015. Drug-induced metabolic acidosis. *F1000Research* 4(F1000 Faculty Rev): 1460. DOI: 10.12688/f1000research.7006.1 (accessed 12 July 2024).

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.7 No.08 \(2009/04/16\)](#)

「Zonisamide〔‘Zonegran’〕およびジェネリック医薬品〕:代謝性アシドーシス」

薬剤情報

- ◎Topiramate〔トピラマート, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Acetazolamide〔アセタゾラミド(JP), 炭酸脱水酵素阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Zonisamide〔ゾニサミド(JP), ベンズイソキサゾール系薬, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子