

(別添様式)

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	Amylyx Pharmaceuticals Inc	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol フェニル酪酸ナトリウム-タウルウルソジオール
	販売名	Relyvrio
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。)	☒ 未承認薬 ☒ 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 ☐ 上記以外のもの ☐ 適応外薬 ☐ 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 ☐ 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。)	筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	フェニル酪酸ナトリウム 3 g とタウルウルソジオール 1 g を 1 日 1 回 3 週間、その後は 1 日 2 回服用する。
	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) 日本国内には代理店等製造販売を行う企業が存在しない。わが国で製造販売を行う企業を探す必要がある。臨床試験実施に際して、実薬、プラセボを提供する製薬企業も見出す必要がある。

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。)	約 <u>10,000</u> 人 ＜推定方法＞ 衛生行政報告例における ALS の医療受給者証の件数は、令和 3 年度末現在で 9968 件、令和 2 年度末現在で 10514 件であった。米国、カナダとも遺伝学的検査を投薬の条件としておらず、既存薬との併用も可とされるため、ALS と確定診断を受けた患者の大部分が本剤による治療対象となると考えられる。
現在の国内の開発 状況	☐ 現在開発中 ☐ 現在開発していない ☒ 開発状況不明 (特記事項等) Amylyx はアジア法人と日本事務所を設立しているが、本邦における本剤の開発方針の詳細は不明である。
「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、分類した 根拠について記載 する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンの選択的変性により全身の進行性筋力低下および筋萎縮を生じる難治性疾患である。呼吸筋麻痺のため人工呼吸器装着を行わない限り死亡に至る疾患であり、症状の進行は比較的急速で、発症から死亡までの平均期間は約 3.5 年とされている。 2. 医療上の有用性 ☐ 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) 米国で実施された成人 ALS 患者 137 例を対象とした 24 週間の多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験では、主要評価項目である運動機能評価指標 ALSFRS-R の変化量が本剤群で -1.24/月、プラセボ群では -1.66/月であり、統計学的に有意な群

	間差が検出された。既存薬と本剤の有効性を比較する無作為化臨床試験は行われていないため、既存の療法に対する優位性を科学的に論じることは現時点では困難であるものの、既存療法のリルゾールや静注エダラボンの有効性が極めて限定的であること、および本剤は既存療法とは作用機序が異なり併用による有効性が期待されることなどを踏まえると、国内における有用性が期待できると考える。
備考	ALS は極めて予後不良な難病であり、早急に開発を進める必要がある。海外で第Ⅲ相試験が進行中であり、わが国でも条件付き早期承認等を目指した治験を早期に実施すべきと考える。

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。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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に下線）	
	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		
	豪州	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。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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の下線）	
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	
		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)

＜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＞

1) 海外での臨床試験成績および既存薬の添付文書の内容等を考慮し、効能・効果としては ALS における機能障害の進行抑制が妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

1) 北米での承認用法・用量は「フェニル酪酸ナトリウム 3 g とタウルウルソジオール 1 g を 1 日 1 回 3 週間、その後は 1 日 2 回服用する」であるが、米国で実施された臨床試験にアジア人がどの程度含まれたか不明であり、日本人の至適用法・用量については今後治験を実施して検討すべきと考える。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 疾患の重篤性が極めて高いことおよび既存療法の有効性が限定的であること等を踏まえると、本剤は ALS に対するファーストライン治療として、既存療法との併用を前提に用いられるべきと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 現在欧米で第Ⅲ相臨床試験 (PHOENIX clinical trial: NCT05021536)が進行中であることを踏まえると、わが国では第Ⅱ／Ⅲ相試験を治験として実施すべきと考える。

2) ALS は極めて予後不良な難病であり、早急に開発を進める必要がある。わが国でも条件付き早期承認等を目指した治験を早期に実施すべきと考える。

5. 備考

＜その他＞

1)

6. 参考文献一覧

1)