

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	株式会社ツムラ	
要望された医薬品	要望番号	IVS-19
	成分名 (一般名)	大建中湯
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
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。)	ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患患者における術後腸管麻痺、イレウス
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	株式会社ツムラ 通常、成人1日15.0gを2~3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
	備考	(特記事項等) <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)	●ヒルシュスプルング病 約10,000人 <推定方法> “難病情報センター”のHPより http://www.nanbyou.or.jp/entry/4700	

	<p>小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))</p> <p>●ヒルシュスプルング病類縁疾患 204 人 <推定方法> 平成 23 年度「Hirschsprung 病類縁疾患の現状調査と診断基準に関するガイドライン作成」(田口智章班)における調査で把握されたわが国 10 年間の主な小児医療施設における確定症例数</p> <p>●大建中湯の投与対象 大建中湯の投与対象は腸管麻痺・イレウス、便秘など腹痛、腹部膨満感のある患者である。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 〔 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 〕</p> <p><input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>国内開発なし 〕</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての発意</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患は、希少疾患であり、その多くが新生児や乳幼児期から発症する疾患であることから、通常の医薬品の製造販売承認時に求められる有効性及び安全性の検証を目的とした臨床試験を実施することは現実的に極めて困難であると考えます。</p> <p>一方、本剤は、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン(平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」田口智章班版) 要望 14) にエビデンスレベル「D. 非常に弱い」で掲載されているが、消化管運動の改善、腸管内容物の通過時間改善、経腸栄養の摂取量増加、腸閉塞症状の改善が確認され、有害事象は報告されていない。</p> <p>ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患の臨床試験は行われていないが、ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患と病態が類似しているイレウス等の臨床試験において、安全性は確認され、有効性は推定できるものと考えます。</p>

	<p>大建中湯の小児に対する安全性は、添付文書に記載されている通り、まだ確立されていないが、前述のようにガイドラインに掲載された引用文献では有害事象の報告はない。また当社で集積している安全性情報では 15 歳未満で 4 件の副作用（肝機能異常、蕁麻疹など）が報告されており、注意を要すると考えられるが、成人の報告症例と大きく異なるものではなかった。</p> <p>以上のことから、公知申請が妥当であると考えます。</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、類し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 type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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 checked="" 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>ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患は、蠕動運動の異常による腸管内容物の通過障害のため、腹部膨満、腸閉塞症状、慢性的な便秘などの症状をきたす疾患である。そのため、多くの症例で長期にわたり栄養管理が必要となり、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>したがって、ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患は、「ウ. その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 国内外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"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患の治療には、プロカイネティクスやプロバイオティクスなどが用いられているが、現在のところ推奨できるエビデンスはない。</p> <p>大建中湯は、症例報告ではあるが、その効果として消化管運動の改善、腸管内容物の通過時間改善、経腸栄養の摂取量増加、腸閉塞症状の改善が確認され、有害事象は報告されていない。</p> <p>また本剤は、ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患と病態が類似しているイレウス等のエビデンスにおいて、消化管運動を促進する作用だけでなく、門脈血流を増加する作用も有することが報告されており^{要望 2) 7) 8)}、非臨床では、血流増加作用や抗炎症作用についても報告されている^{要望 4) 5) 6)}。</p> <p>以上の作用から、大建中湯は腸管麻痺やイレウス及び便秘を総合的に改善すると考えられるため、「イ. 国内外の臨床試験において有用性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当すると考える。</p>

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. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了			
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕			
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線			
	臨床試験登録 I D			
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)			
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)			
	中間解析又は最終解析結果の概要			
備考				
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕			
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。			
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線			
	根拠とする論文等の名称			
	臨床試験登録 I D			
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)			
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)			
	試験成績の概要			
特に優れた試				

	験成績と判断した理由	
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合に記載する。）	
	備考	
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要]	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
	実績の概要 （結果が得られている場合）	
	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) 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)

(4) 上記の(1)から(3)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) 本剤は、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン(平成26年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」田口智章班版)^{要望14)}に掲載され、症例報告ではあるが、その効果として消化管運動の改善、腸管内容物の通過時間改善、経腸栄養の摂取量増加、腸閉塞症状の改善が確認され、有害事象は報告されていない。

2) ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患と病態が類似しているイレウス等のエビデンスにおいて、本剤は消化管運動を促進する作用だけでなく、門脈血流量を増加する作用も有することが報告されている^{要望2) 7) 8)}。

以上より、要望の効能・効果は妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

1) 要望の用法・用量は、本剤の添付文書に記載されているものであり、ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患診療ガイドライン^{要望14)}に引用されている文献に記載されている投与量も年齢、体重、症状による適宜増減の範囲内であり、有害事象は報告されていない。

2) ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患と病態が類似しているイレウス等のエビデンスにおいても添付文書の用法・用量の範囲内で実施されており、有害事象の発現頻度などが対照群と差がないことが確認されている。

以上より、要望の用法・用量は妥当であると考えます。

<臨床的位置づけについて>

1) ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインには、エビデンスレベル「D.非常に弱い」で掲載されているが、消化管運動の改善、腸管内容物の通過時間改善、経腸栄養の摂取量増加、腸閉塞症状の改善が確認され、有害事象は報告されていない。

2) ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患と病態が類似しているイレウス等のエビデンスにおいて、安全性については対照群と比較し差がないことが確認されており、有効性についてはヒルシュスプルング病並びに類縁疾患の症状に対する効果を推定できるものと考えます。

以上より、本剤の治療による医療上の有用性は高いと考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患は、希少疾患であり、その多くが新生児や乳幼児期から発症する疾患であることから、通常の医薬品の製造販売承認時に求められる有効性及び安全性の検証を目的とした臨床試験を実施

することは現実的に極めて困難である。

2) 本剤の有用性を検証するための試験デザインを設計するための historical データも乏しく、計画立案が困難である。

3) 本剤は、ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドライン（平成26年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」田口智章班版）に掲載されている。

4) ヒルシュスプルング病並びに類縁疾患と病態が類似しているイレウス等のエビデンスにおいて、安全性は確認され、有効性は推定できるとものと考ええる。

以上のことから、公知申請が妥当であると考ええる。

5. 備考

<その他>

最近の論文で、術後及び炎症性腸疾患に対する大建中湯投与による腸内細菌への影響に関する論文が発表されている。

1) 結腸癌患者の術前・術後におけるメタボローム解析および腸内細菌叢解析の結果、アラキドン酸カスケードに関連する血漿脂質メディエーターのレベルは大建中湯群が非大建中湯群よりも低く、セラチア属およびビロフィラ属の相対存在量は非大建中湯群が非大建中湯群よりも低いことが示唆された。^{企業1)}

2) 炎症性腸疾患と大腸がんの患者の小腸細菌叢には違いがみられたが、大建中湯は患者背景によらず特定の腸内細菌に影響を与えた。大建中湯投与後に炎症に関与するとの報告がある *Klebsiella* が低下した。^{企業2)}

6. 参考文献一覧

<企業見解で引用した要望書に記載された文献>

要望2) Effect of herbal medicine daikenchuto on oral and enteral caloric intake after liver transplantation: a multicenter, randomized controlled trial.

Kaido T., Shinoda M., Inomata Y., et al.

Nutrition 54, 68-75 (2018)

要望4) Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)-dependent adrenomedullin upregulates blood flow in rat small intestine.

Kono T., Kaneko A., Omiya Y., et al.

American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 304(4), G428-G436 (2013)

要望5) Enhanced anastomotic healing by Daikenchuto (TJ-100) in rats.

Wada T., Kawada K., Hirai K., et al.

Scientific Reports, 8, 1091 (2018)

要望6) Anti-colitis and -adhesion effects of daikenchuto via endogenous adrenomedullin enhancement in Crohn's disease mouse model.

Kono T., Kaneko A., Hira Y., et al.

Journal of Crohn's and Colitis, 4(2), 161-170 (2010)

要望 7) Effect of TU-100, a traditional Japanese medicine, administered after hepatic resection in patients with liver cancer: a multicenter, phase III trial (JFMC40-1001).

Shimada M., Morine Y., Nagano H., et al.

International Journal of Clinical Oncology, 20(1), 95-104 (2015)

要望 8) Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans.

Manabe N., Camilleri M., Rao A., et al.

American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 298(6), G970-G975 (2010)

要望 14) ヒルシユスプルング類縁疾患診療ガイドライン

ヒルシユスプルング類縁疾患診療ガイドライン作成グループ編集
メジカルビュー社, 61-65 (2018)

〈企業見解で引用した企業が追加した文献〉

企業 1) Effect of herbal medicine daikenchuto on gastrointestinal symptoms following laparoscopic colectomy in patients with colon cancer: A prospective randomized study.

Hanada K., Wada T., Kawada K., et al.

Biomedicine and Pharmacotherapy 141 1-12 (2021)

企業 2) Distinct effects of TU-100 (daikenchuto) on long-lasting dysbiosis in the small intestine in patients with colorectal cancer and inflammatory bowel disease

Kono T., et al.

Gene 820 1-8 (2022)