

(別添様式1-2)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

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 checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本神経学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する品目	成分名 (一般名)	タウリン
	関連企業名 (ある場合)	大正製薬株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 <small>※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。</small> <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 (要望する効能・効果について記載する。)	MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) における脳卒中様発作の再発抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	タウリンとして、体重40kg以上では1回4gを1日3回食後に経口投与（体重区分規定：体重25kg以上40kg未満では1回3g、15kg以上25kg未満では1回2g、15kg未満では1回1gを、それぞれ1日3回食後に経口投与）。
	備考	(特記事項等) タウリン（タウリン散98%「大正」）は、1987年に高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善・うっ血性心不全を効能・効果として、成人1回1gを1日3回食後に経口投与として製造販売承認された既存薬（大正製薬:21900AMX00674000）である。

	<input 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。)	約 300 人 <推定方法> 本要望書の基盤となったタウリン投与の医師主導治験(H24-難治等 (難)-一般-068)に先立ち、日本神経学会・日本小児神経学会との 共同研究によって専門医が在籍する911施設への全国アンケート調 査を実施した。これまで最大の291名のMELAS患者を集積した(学 術論文未発表・参考文献1)。
「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。複 数の項目 に該当す る場合は、 最も適切 な1つに チェック する。)	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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) MELASの自然歴研究によると、発症からの生存期間中央値は16.9 年で、発症した22%は18歳以下で死亡し、20.8%は診断から平均 7.3年で死亡するという経過を示す。脳卒中様発作はその主要徴候 であり、反復する脳卒中様発作後遺症により機能障害が進行し、予 後が悪化すると考えられている(参考文献2,3,4)。 2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) これまでミトコンドリア病に対し有効性が証明され保険適用を獲 得した薬剤は世界的に皆無である(参考文献5)。また現在国内で はMELAS脳卒中様発作頓挫療法としてL-アルギニン、乳酸アシド ーシスに対しピルビン酸ナトリウム治療の医師主導治験が終了、な いしは進行中であるが未承認である。
追加のエ ビデンス (使用実 態調査を 含む)収 集への協 力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)

備考	
----	--

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 checked="" 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ID	UMIN000011908	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) における脳卒中様発作の再発抑制	
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	タウリンとして、体重 40kg 以上では 1 回 4g を 1 日 3 回食後に経口投与 (体重区分規定: 体重 25kg 以上 40kg 未満では 1 回 3g、15kg 以上 25kg 未満では 1 回 2g、15kg 未満では 1 回 1g を 1 日 3 回食後に経口投与)		
中間解析又は最終解析結果の概要	治験薬タウリンの投与期間 52 週間による医師主導治験 (10 施設共同・オープンラベル・Phase III、対象疾患: MELAS、症例数: 10 例、年齢: 14 歳~46 歳) が終了した。選択基準は、同意取得前 78 週間で 2 回以上かつ同意取得前 52 週間に 1 回以上の脳卒中様発作のある患者とした。タウリン投与期間は 52 週間、評価期間はタウリン投与開始 9 週以降投与終了までとした。有効性に関する脳卒中様発作再発抑制の主要評価項目である 100%レスポンド率 (脳卒中様発作完全抑制) は 60% (95%信頼区間: 26.2~87.8%) であり、設定した閾値レスポンド率 5%を上回った。また、副次評価項目である 50%レスポンド率 (脳卒中様発作回数が投与前観察期間と比較し 50%以下) は 80% (95%信頼区間: 44.4~97.5%) であり、タウリンの脳卒中様発作再発抑制効果の有効性が示された。安全性に関		

		<p>しては、有害事象は、10例84件、程度は軽度ないし中等度、主な有害事象は鼻咽頭炎（7件）、下痢（5件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4件）、嘔吐、耳痛、C-反応性蛋白増加、好中球数増加（各3件）、白血球増加症、発熱、胃腸炎、インフルエンザ、挫傷、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、上気道の炎症（各2件）であった。副作用は6例10件、全例軽度で下痢、便秘、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、口内炎、胃腸炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、食欲減退、不眠症、頻尿（各1件）であった。重篤な有害事象は2例2件（胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、中止例はなく全例が治験を完了した（学術論文未発表、参考文献1、参考文献6）。</p>													
	<p>備考</p>	<p>現在、本医師主導治験の成績を論文に纏め投稿を予定している。この医師主導治験の基盤となった先行POC試験では、タウリン投与によって、MELASモデル細胞のミトコンドリア障害が改善し、2例の患者で反復していた脳卒中様発作が長期間完全に抑制（9年以上）されている。（参考文献7）。</p>													
<p>優れた試験成績が論文等で公表されているもの</p>	<p>〔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。</p> <table border="1" data-bbox="406 1451 1283 2018"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="406 1451 1283 1496"> 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 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1496 619 1594"> 根拠とする論文等の名称 </td> <td data-bbox="619 1496 1283 1594"> 該当なし（PubMedで検索） </td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1594 619 1693"> 臨床試験登録ID </td> <td data-bbox="619 1594 1283 1693"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1693 619 1827"> 効能・効果 （または効能・効果に関連する事項） </td> <td data-bbox="619 1693 1283 1827"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1827 619 1971"> 用法・用量 （または用法・用量に関連する事項） </td> <td data-bbox="619 1827 1283 1971"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1971 619 2018"> 試験成績の概 </td> <td data-bbox="619 1971 1283 2018"></td> </tr> </table>			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	該当なし（PubMedで検索）	臨床試験登録ID		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	該当なし（PubMedで検索）														
臨床試験登録ID															
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（該当する場合には記載する。）	
	備考	
先進医療 B での実績	<input checked="" 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 ID	
	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>

現在までのところ、これらに係る公表文献として報告されているものはない。代表的医学文献データベースである米国 PubMed で、検索式 [("taurine") AND

("melas") AND ("clinical trial ")] や [("taurine") AND ("melas") AND ("pharmacokinetics")]で検索した結果、2016年2月27日現在ヒット数 0 である。

<海外における臨床試験等>

なし

<日本における臨床試験等* >

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

タウリンのヒトにおける有効性および安全性等の試験成績に関する総説やメタ・アナリシス等公表文献として報告されているものはない。

(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

Rikimaru M, Ohsawa Y, Wolf AM, Nishimaki K, Ichimiya H, Kawamura N, Nishimatsu S, Ohta S, Sunada Y. Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. Intern Med. 51(24):3351-3357, 2012. PMID:23257519 (参考文献 7)

MELAS 変異 tRNA^{Leu(UUR)}ではタウリン修飾欠損によって、コドン認識障害が惹起され、ミトコンドリア蛋白質の翻訳が障害されることから、治験研究代表者である砂田らは MELAS モデル細胞の細胞培養液中にタウリンを添加し、ミトコンドリア機能障害の改善を確認した。さらに 2 例の MELAS 患者 (34 歳女性と 37 歳男性、それぞれ 3 回と 5 回の脳卒中様発作の再発歴あり) を対象にタウリン大量経口投与 (12g/日、毎食後に 3 分割して内服) の臨床研究 (単一施設でのオープンラベル試験) を実施した。2 例とも内服期間中は 9 年以上脳卒中様発作の再発はみられなかった。有害事象については記載されていないが、この先行研究によりタウリン大量投与の MELAS 脳卒中様発作の抑制効果が示唆され、その後の医師主導治験の基盤となった。なお、本臨床研究の使用剤形、投与経路及び用法・用量は要望内容に合致する。

砂田芳秀. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業) ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発 (H24-難治等 (難) -一般-068) 平成 24~26 年度総合研究報告書. (参考文献 1)

治験調整医師 川崎医科大学神経内科学 砂田芳秀. KN01 治験総括報告書:KN01 のミトコンドリア脳筋症 (MELAS) を対象とした多施設共同試験. 平成 27 年 3 月作成 (参考文献 6)

●10 施設共同・オープンラベル・Phase III、●対象疾患名: MELAS、重篤度: 軽症~中等症、症例数: 10 例、年齢: 14 歳~46 歳、●具体的な有効性評価: 主要評価項目: 100% レスponder 率 (脳卒中様発作完全抑制) 60% (95% 信頼区間: 26.2~87.8%)、●安全性評価: 有害事象の頻度: 10 例 84 件、程度: 軽度ないし

中等度、主な有害事象は、鼻咽頭炎（7件）、下痢（5件）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4件）、嘔吐、耳痛、C-反応性蛋白増加、好中球数増加（各3件）、白血球増加症、発熱、胃腸炎、インフルエンザ、挫傷、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、上気道の炎症（各2件）であった。副作用の頻度：6例10件、程度：軽度、副作用は、下痢、便秘、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、口内炎、胃腸炎、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、食欲減退、不眠症、頻尿（各1件）であった。重篤な有害事象は2例2件、（胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、中止例はなく全例が治験を完了した。

（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>

ミトコンドリア病に対し有効性が証明され保険適用を獲得した薬剤は世界的に皆無である。（参考文献5）。MELASは脳卒中様発作を反復しながら進行するため、その発作再発抑制効果および安全性を正確に評価した医薬品の一刻も早い製造販売承認が待望されている希少難病である。タウリンは1987年に成人では用法・用量：1回1gを1日3回食後に経口投与、高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善、うっ血性心不全（参考文献8）を効能・効果とした製造販売承認を受けている含硫アミノ酸である（製造販売：大正製薬）。本要望書の基盤となる第Ⅲ相医師主導治験では、脳卒中様発作を反復する10例を対象とし、主要評価項目である100%レスポンス率（脳卒中様発作再発完全抑制）を含む有効性および安全性が確認されている（参考文献1, 参考文献6）。さらに世界に先駆けた独創的な「tRNA転写後修飾異常病」の基本病態概念は、極最近、世界的にも高い評価を受けている（参考文献9, 参考文献10）。したがって、この希少難治疾患を担当する専門医で構成される日本神経学会が、MELAS患者における脳卒中様発作の再発抑制を効能・効果とする製造販売承認取得を当局及び企業（大正製薬）に要望することが妥当であると判断した。

<要望用法・用量について>

本剤の用法・用量について、①先行POC試験（参考文献7）および第Ⅲ相医師主導治験（参考文献1, 参考文献6）において、有効性が証明され、安全性も忍容範囲と考えられること、②すでに、1987年に、高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善、うっ血性心不全を効能・効果とし、成人で3g/日経口投与の用法・用量で、製造販売承認を受けていること、③これまで最大量（12g/日）・投与期間（6週間）の急性肝炎を対象とした経口投与試験（63例）報告でも、全身発疹（1例）の副作用による脱落は認められたものの、軽度な副作用が下痢（1例）、発疹（1例）に認められたのみであったこと（参考文献8）、④MELASが小児および成人と2峰性の患者分布を示す（参考文献2）ことから、体重にも差異があること、を総合的に勘案し、治験計画作成時に

PMDA に相談した体重別区分による用法・用量を設定することが適切と判断した。

<臨床的位置づけについて>

MELAS は発症からの生存期間中央値が 16.9 年で、22%は 18 歳以下で死亡し、20.8%は診断から平均 7.3 年で死亡するという悲惨な経過を示す(参考文献 2,3)。反復する脳卒中様発作後遺症により機能障害が進行し、予後が悪化すると考えられている (参考文献 4)。有効な薬剤がない状況で、日本発のシーズによる MELAS の基本病態介入治療を目指す革新的医療と位置づけられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤の MELAS 脳卒中様発作再発抑制に対する有効性及び安全性についてのエビデンスは治験薬タウリン大量投与の医師主導治験 (H24-難治等 (難) -一般-068: 研究代表者: 川崎医科大学神経内科 砂田 芳秀) によって評価された (参考文献 1,6)。本治験の対象患者は、同意取得前 78 週間で 2 回以上の脳卒中様発作がある患者であり、アルギニンが適応外使用されている実態はあるものの現行の治療法で脳卒中様発作回数が 0 回になることは殆どない (参考文献 2, 3,4)。したがって、いわゆるプラセボ効果は存在しないと考えられる。臨床的に意義のある又は臨床上求められる最小の 100%レスポンド率は 5%と設定されるが、本試験における 100%レスポンド率 (脳卒中様発作完全抑制) は 60% (95%信頼区間: 26.2%~87.8%) であり、閾値を大きく上回った。従って、高い有効性が得られたと判断できる。副次評価項目である 50%レスポンド率 (脳卒中様発作 50%抑制) でも 80% (95%信頼区間: 44.4~97.5%) と高い有効性が得られた。安全性については有害事象の頻度が 10 例 84 件でいずれも軽度ないし中等度で主な有害事象名が鼻咽頭炎 (7 件)、下痢 (5 件)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (4 件)、嘔吐、耳痛、C-反応性蛋白増加、好中球数増加 (各 3 件)、白血球増加症、発熱、胃腸炎、インフルエンザ、挫傷、 γ グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、上気道の炎症 (各 2 件) であり、重篤な有害事象が 2 例 2 件 (胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加) で、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。このように高い有効性と安全性が確認された。また信頼性の高いランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験は、診断からの平均余命が僅か 7.3 ± 5.0 年 (参考文献 2) である MELAS 患者については、プラセボ設定が倫理的に不可能であるため、この医師主導治験の結果をもって、MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてのタウリンの有効性及び安全性の検証が得られたと考えられる。そこで、平成 27 年 7 月 1 日厚生労働省発令「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望対象の拡大について」に従い、要望書を提出する。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>
特になし

6. 参考文献一覧

1. 砂田芳秀. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業) ミトコンドリア脳筋症 MELAS の脳卒中様発作に対するタウリン療法の開発 (H24-難治等 (難) -一般-068) 平成 24~26 年度総合研究報告書.
2. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*,1820: 619-624,2012.
3. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al., Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurol* 77: 1965-1971, 2011.
4. DiMauro S, Hirano M. MELAS. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; updated. Nov 21, 2013.
5. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, et al. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 4: CD004426, 2012.
6. 治験調整医師 川崎医科大学神経内科学 砂田芳秀. KN01 治験総括報告書:KN01 のミトコンドリア脳筋症 (MELAS) を対象とした多施設共同試験. 平成 27 年 3 月作成.
7. Rikimaru M, Ohsawa Y, Wolf AM, et al. Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. *Intern Med*. 51: 3351-3357, 2012.
8. 鎌田武信, 小泉岳夫, 児島淳之介ら. 急性肝炎に対する Taurine の二重盲検比較試験法による臨床評価. *含硫アミノ酸* 3: 223-235, 1980.
9. Torres AG, Batlle E, Ribas de Pouplana L. Role of tRNA modifications in human diseases. *Trends Mol Med* 20: 306-314, 2014.
10. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF 著 トンプソン&トンプソン遺伝医学 7 版 (メディカル・サイエンス・インターナショナル) p407, 2009.