

(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	大正製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IVS-7
	成分名 (一般名)	タウリン
	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。)	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 (要望された用法・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」及び「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である (製造販売：大正製薬株式会社、承認番号：21900AMX00674000)。 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<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 <u>300</u> 人 <推定方法> 医師主導治験（H24-難治等（難）-一般-068）の実施に先立ち、日本神経学会と日本小児神経学会の専門医が在籍する 911 施設への全国アンケート調査が実施され、291名の MELAS 患者が集積された（学術論文未発表・参考文献 1）。</p>
<p>現在の国内開発状況</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） 国内第Ⅲ相の医師主導治験が終了し、弊社は治験薬を提供して治験に協力しました。</p>
<p>企業としての開発意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし （開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>）</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、分</p>	<p>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 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） MELAS患者の多くは20歳以前に発症し、1～数ヶ月に1回程度、脳卒中様発作症状を繰り返す。脳卒中様発作症状としては、痙攣や意識障害、片麻痺、視野・視力障害、そのほかに頭痛、嘔吐が見られる。脳卒中様発作症状の発症機序は不明であるが、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）。 国内のコホート研究では、MELASを発症した患者の20.8%は診断から平均7.3年で死亡するという経過を示し、死亡した患者の平均死亡年齢は18.8歳である（参考文献3）。死に至らない場合でも20歳代で寝た</p>

類 た 根 拠 について 記載する。 類 した 根拠	<p>きり又は脳血管性認知症となることが多く、呼吸管理など長期的な入院管理が必要となる。</p> <p>以上より、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>■ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□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>□エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>MELAS患者の予後は、脳卒中様発作の回数・程度により大きく異なるため、脳卒中様発作の予防が重要と考えられているが、脳卒中様発作の予防あるいは治療法は確立されていない。急性期には脳梗塞急性期に準じた治療が、慢性期にはエネルギー代謝改善を目的とした治療が行われているが、その効果は十分とは言えない。</p> <p>現在国内では、MELASの脳卒中様発作に対する頓挫療法として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、未承認であり、MELASの脳卒中様発作の予防あるいは治療の適応を取得した薬剤は存在しない。</p> <p>以上より、「ア 既存の療法が国内にない」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) MELAS は、脳卒中様発作を反復しながら進行する致死的な疾患であるが、現在、有効性が証明され、保険適用下で使用できる薬剤は世界的に存在しない。よって、有効性及び安全性が確認された薬剤が待望されている希少難病である。

2) MELAS 患者の予後は、脳卒中用発作の回数・程度により大きく異なるため、脳卒中様発作の予防が重要と考えられている。

3) 国内第Ⅲ相の医師主導治験では、脳卒中様発作を反復する MELAS 患者を対象に、主要評価項目（100%レスポンス率；脳卒中様発作再発抑制率）を含む有効性及び安全性が検証された。（参考文献 4）

以上より、要望の効能・効果は妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

1) MELAS の患者分布が、小児と成人で 2 峰性を示し（参考文献 3）、体重にも差があることから、医師主導治験の治験計画作成時に医薬品戦略相談を実施し、体重別区分による用法・用量を設定した。

2) 医師主導治験において、有効性及び安全性が検証され、また、先行して実施した MELAS 患者 2 例にタウリン 12g/日を投与した試験において、反復していた脳卒中様発作が長期間（9 年以上）完全に抑制された。（参考文献 5）

3) 急性肝炎を対象とした投与最大量（12g/日）の 6 週間投与において、タウリン投与群（31 例）では、副作用（全身発作）による脱落が 1 例みられたが、その他は軽度の副作用が 2 例（下痢、発疹）みられたのみであった。（参考文献 6）

以上より、要望の用法・用量は妥当と考える。

< 臨床的位置づけについて >

1) MELAS は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ことより、脳卒中様発作の再発を抑制する治療法の確立が急務となっている。現在、MELAS の脳卒中様発作の予防あるいは治療の適用を取得した薬剤がないなかで、本剤は、「MELAS における脳卒中様発作の再発抑制」を効能・効果とする世界初の薬剤となることが期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

5. 備考

<その他>

1) 厚生労働科学研究費補助金を受けて実施された医師主導治験において、脳卒中様発作を反復する MELAS 患者に対する有効性と安全性が検証されたことから、この結果をもって申請可能と考える。

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.