

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 6 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] タウリン散98%「大正」
[一 般 名] タウリン
[申 請 者 名] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 16 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 31 年 1 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] タウリン散 98%「大正」
[一 般 名] タウリン
[申 請 者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 16 日
[剤形・含量] 1 g 中にタウリン 980 mg を含有する散剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号：(30 薬) 第 410 号、平成 30 年 3 月 20 日付け薬食審査発 0320 第 1 号)
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作 (MELAS) 症候群における脳卒中様発作の抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果] ○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
○ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作 (MELAS) 症候群における脳卒中様発作の抑制

(下線部追加)

- [用法及び用量] ○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
タウリンとして、成人 1 回 1 g を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお、うっ血性心不全に用いる場合、本剤は強心利尿剤で十分な効果が認められないときに、それと併用すること。
○ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作 (MELAS) 症候群における脳卒中様発作の抑制

タウリンとして、下表の1回量を1日3回食後に経口投与する。

<u>体重</u>	<u>1回量</u>
<u>15 kg未満</u>	<u>1 g</u>
<u>15 kg以上25 kg未満</u>	<u>2 g</u>
<u>25 kg以上40 kg未満</u>	<u>3 g</u>
<u>40 kg以上</u>	<u>4 g</u>

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年10月12日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] タウリン散 98%「大正」

[一般名] タウリン

[申請者] 大正製薬株式会社

[申請年月日] 平成30年4月16日

[剤形・含量] 1g中にタウリン980mgを含有する散剤

[申請時の効能・効果]

1. 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
2. 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

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

1. タウリンとして、成人1回1gを1日3回食後に経口投与する。なお、うっ血性心不全に用いる場合、本剤は強心利尿剤で十分な効果が認められないときに、それと併用すること。
2. 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）。

（下線部追加）

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	12
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	14
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ミトコンドリア病は、ミトコンドリアの遺伝的異常による機能低下により発症する疾患であり、MELAS、慢性進行性外眼筋麻痺症候群、Leigh 脳症等の病型がある (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24)。MELAS は、脳卒中様発作を特徴とする病型で、ミトコンドリア DNA における tRNA^{Leu} (UUR) 遺伝子領域の点変異 (A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C 等) によって発症するとされており (Wiley Interdiscip Rev RNA 2011; 2: 376-86)、家族性では母系遺伝であるが孤発性も多い (http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf、Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24)。MELAS では、痙攣、意識障害、片麻痺、視野又は視力障害、頭痛、嘔吐等の脳卒中様発作症状が認められ、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おり (ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 診断と診療社; 2016. p97-100、臨床神経 2008; 48: 1010-2)、本邦で実施された疫学調査では、死亡に至った患者の割合は 20.8%であり、診断から死亡までの期間 (平均値±標準偏差) は 7.3±5.0 年であったとの報告がある (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24)。また、死亡に至らない場合も、20 歳代で寝たきり又は脳血管性認知症に至ることが多いとされている (難病と在宅ケア 2009; 15: 53-7)。本邦では、ミトコンドリア病は指定難病で、平成 26 年度にミトコンドリア病に対し特定疾患医療受給者証の交付を受けた件数は 1439 件であり (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)、2001 年の調査において、MELAS 患者はミトコンドリア病患者のうち 31.4%であったとの報告がある (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24)。

タウリンは、ほとんどすべての組織に存在する生体内物質であり、本邦では 1987 年 5 月に「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」の効能・効果で承認されている。2018 年 4 月現在、タウリンを有効成分とする錠剤が、代謝機能の改善を効能・効果として、ロシアにおいて販売されているが、本剤の海外での製造販売は行われていない。

本邦では、2013 年 10 月から MELAS に係る臨床試験が川崎医科大学神経内科学の医師により医師主導治験として開始され、今般申請者は、MELAS に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性が高いと評価され、2017 年 8 月 31 日付けで大正製薬株式会社に対し開発要請が行われており (医政研発 0831 第 1 号、薬生薬審発 0831 第 2 号)、さらに申請効能・効果を予定効能・効果として、2018 年 3 月 20 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (30 薬) 第 410 号、平成 30 年 3 月 20 日付け薬食審査発 0320 第 1 号)。

本邦では、ミトコンドリア病に関連した効能・効果を有する薬剤はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ミトコンドリア機能の改善作用 (参考 CTD 4.2.1.1-01)

MELAS モデル細胞をタウリン (40 mmol/L) 存在下で培養し、酸素消費量について検討した結果、図 1²⁾のとおりであった。また、タウリン (0.3 mmol/L) 存在下で培養し、ミトコンドリア膜電位感受性の蛍光色素で染色してフローサイトメーターで解析した結果、ミトコンドリア膜電位 (タウリン非存在下及び存在下の蛍光強度は、それぞれ 52.0 ± 2.7 及び 62.6 ± 3.3 arbitrary units) の改善が認められた。申請者は、図 1 の成績から、タウリンにより酸素消費量で改善が認められたと考えることを説明した。

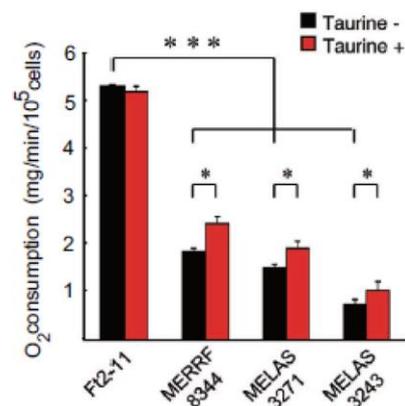


図 1 ミトコンドリア病モデル細胞における酸素消費量

3.2 安全性薬理試験

タウリンを用いた安全性薬理試験成績の概略は表 1 のとおりであった。安全性薬理試験は、安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号) の適用期日 (平成 15 年 7 月 1 日) 以前に実施されたものであり、タウリン溶液の濃度測定が GLP 非準拠で実施され、参考資料として提出された。機構は、試験が実施された時期等を考慮した上で、提出された試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

表 1 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ICR マウス (雄各 6~15 例/群)	Irwin 法、運動量、ヘキソバルピタール誘発睡眠、ペンテトラゾール誘発痙攣 (協力作用、拮抗作用)、電撃誘発痙攣、Haffner 法による痛覚	300、1000 及び 2000 mg/kg	経口	影響なし	参考 4.2.1.3-01
	SD ラット (雄各 10 例/群)	体温	300、1000 及び 2000 mg/kg	経口	1000 mg/kg 以上: 低値	参考 4.2.1.3-01
心血管系、呼吸系	ビーグル犬 (雄各 4 例/群)	呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図	300、1000 及び 2000 mg/kg	十二指腸内	300 mg/kg: 大腿動脈血流量の増加	参考 4.2.1.3-01
自律神経系	モルモット 摘出回腸 (5 標本)	アセチルコリン、ヒスタミン又は塩化バリウムとの相互作用	0.1、1 及び 10 mg/mL	<i>in vitro</i>	10 mg/mL: アセチルコリン、ヒスタミン又は塩化バリウムによる収縮を抑制	参考 4.2.1.3-01
泌尿器系	SD ラット (雄各 10 例/群)	尿量、水/電解質バランス	300、1000 及び 2000 mg/kg	経口	1000 mg/kg 以上: 尿量減少、カリウム排泄量増加 2000 mg/kg: ナトリウム及びクロール排泄量増加	参考 4.2.1.3-01
消化器系	ICR マウス (雄各 10 例/群)	小腸炭末輸送能	300、1000 及び 2000 mg/kg	経口	影響なし	参考 4.2.1.3-01

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 タウリンの作用機序について

機構は、MELAS の発症機序を踏まえ、MELAS に対するタウリンの作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 1) MERRF 患者又は MELAS 患者から単離した皮膚線維芽細胞を脱核し、ミトコンドリア DNA を消失させた HeLa 細胞と人工的に融合させた細胞。正常細胞は正常なヒトの線維芽細胞を脱核し、ミトコンドリア DNA を消失させた HeLa 細胞と人工的に融合させた細胞。
- 2) Ft2-11: 正常細胞群、MERRF8344: A8344G 変異を有する MERRF 患者由来モデル細胞、MELAS3271: T3271C 変異を有する MELAS 患者由来モデル細胞、MELAS3243: A3243G 変異を有する MELAS 患者由来モデル細胞

- MELAS はミトコンドリア病の一種であり、原因として 54 種類の遺伝子変異（ミトコンドリア DNA で 18 遺伝子における 50 種類の変異、ヒト DNA で 1 遺伝子における 4 種類の変異）が同定されている（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>、<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/MutationsRNA>、<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/MutationsCodingControl>（最終確認日：2018 年 8 月 29 日））。このうち、ミトコンドリア DNA の変異 A3243G 及び T3271C がそれぞれ MELAS の 80 及び 10%を占める（*Annu Rev Genet* 2011; 45: 299-329）。
- ミトコンドリア tRNA^{Leu (UUR)}は転写後にアンチコドン 1 文字目のウラシルにタウリン修飾が生じること（*J Biol Chem* 2000; 275; 4251-7）、ミトコンドリア tRNA にタウリンを付加する酵素である MTO1 の立体構造予測から、A3243G はミトコンドリア tRNA と MTO1 の結合に重要であること（*Annu Rev Genet* 2011; 45: 299-329）、A3243G、T3271C、G3244A、T3258C 及び T3291C を有する場合には当該タウリン修飾が生じなくなること（*J Biol Chem* 2000; 275; 4251-7、*Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7127-32）、ウラシルのタウリン修飾は翻訳に必要であり、当該修飾が生じないとミトコンドリアタンパクの合成が障害されること（*Nucleic Acids Res* 2018; 46: 1565-83）から、ミトコンドリアタンパクの翻訳障害が MELAS の基本病態と考える。なお、ミトコンドリア tRNA^{Leu (UUR)}の A3243G、T3271C、G3244A、T3258C 及び T3291C 以外の変異を有する場合にも、アンチコドン 1 文字目のウラシルにタウリン修飾が生じるかについては、明らかとなっていない。
- 組織所見から、脳軟膜における小動脈の血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞等において膨化異常ミトコンドリアの過剰増加が MELAS の特徴とされていること（*Acta Neuropathol* 1987; 74: 226-33）、超急性期 MRI では拡散係数の上昇が認められたこと（*J Neurol Sci* 2003; 216: 11-5）から、脳軟膜の小動脈における細胞内浮腫が MELAS 脳卒中様発作の原因と考えられる。
- MELAS モデル細胞をタウリン存在下で培養した結果、酸素消費量及びミトコンドリアの膜電位で改善が認められたこと（3.1.1 参照）から、脳軟膜における小動脈の血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞等におけるミトコンドリアの機能がタウリンにより改善すると考える。
- MELAS モデル細胞にロイシル tRNA 合成酵素³⁾を過剰発現させることで tRNA^{Leu (UUR)}のロイシルとの結合が改善されたとの報告があること（*Mol Cell Biol* 2010; 30: 2147-54）を踏まえると、A3243G でも酵素又は基質が過剰に存在する場合には酵素基質複合体が少しは形成されると考えられることから、タウリン大量投与により酵素反応が改善され、ウラシルのタウリン修飾が生じると考える。

機構は、以下のように考える。

MELAS の発症機序と発症における体内のタウリンの関与について、現時点で詳細に解明されていないものの、現在得られている知見に基づき一定の説明がなされている。また、作用機序について、提示された試験成績ではミトコンドリア機能が改善したと主張することの根拠として十分ではないものの、現時点で得られている知見から可能な限り考察されている。なお、A3243G、T3271C、G3244A、T3258C 及び T3291C 以外の変異を有する患者に対する本剤の投与については、7.R.4.2 において議論したい。

3.R.2 タウリンの安全性について

3) tRNA^{Leu (UUR)}と Leu の結合に関与する酵素であり、A3243G では tRNA^{Leu (UUR)}と Leu の結合が低下する（*Mol Cell Biol* 2010; 30: 2147-54）。

機構は、安全性薬理試験成績を踏まえて、タウリンのヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した上で、いずれもヒトにおける有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

- 中枢神経系について、ラットでは無毒性量は 300 mg/kg と判断されており（参考 CTD 4.2.1.3-01）、雄性ラットにタウリン 300 mg/kg を投与したときの血漿中タウリンの C_{max} 及び AUC_{0-8h} ⁴⁾ は臨床最高用量（日本人に本剤 4 g/回を 1 日 3 回反復経口投与したとき）における C_{max} 及び AUC_{0-8h} ⁵⁾ と比較してそれぞれ 1.8 倍及び 0.9 倍であり、安全域は 1 を下回っていた。その上で、KN01-MELAS-01 試験における中枢神経系の有害事象⁶⁾ の発現割合は 50%（5/10 例）であり、認められた事象は頭痛、痙攣発作、幻聴、不眠症及びヘルペス後神経痛（各 1 例）でいずれも軽度又は中等度であった。また、本剤との因果関係が否定されなかったのは不眠症（1 件）であり、軽度であった。
- 心血管系について、イヌでは 2000 mg/kg まで影響は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.3-01）ものの、イヌにタウリン 2000 mg/kg 投与したときの曝露量は不明であることから、安全域は算出できなかった。その上で、KN01-MELAS-01 試験における心血管系の有害事象⁷⁾ の発現割合は 10%（1/10 例）であり、認められた事象は心拍数増加で軽度であった。また、本剤との因果関係は否定された。
- 呼吸系について、イヌでは 2000 mg/kg まで影響は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.3-01）ものの、イヌにタウリン 2000 mg/kg 投与したときの曝露量は不明であることから、安全域は算出できなかった。その上で、KN01-MELAS-01 試験における呼吸系の有害事象⁸⁾ の発現割合は 20%（2/10 例）であり、認められた事象は上気道の炎症及び誤嚥性肺炎（各 1 例）でいずれも軽度又は中等度であった。また、いずれも本剤との因果関係は否定された。
- 自律神経系について、薬物誘発収縮の抑制が認められた濃度は臨床最高用量における C_{max} ⁵⁾ と比較して 6.6 倍であった。
- 泌尿器系について、ラットでは無毒性量は 300 mg/kg と判断されている（参考 CTD 4.2.1.3-01）。雄性ラットにタウリン 300 mg/kg を投与したときの血漿中タウリンの C_{max} 及び AUC_{0-8h} ⁴⁾ は臨床最高用量における C_{max} 及び AUC_{0-8h} ⁵⁾ と比較してそれぞれ 1.8 倍及び 0.9 倍であり、安全域は 1 を下回っていた。その上で、KN01-MELAS-01 試験における泌尿器系の有害事象⁹⁾ の発現割合は 10%（1/10 例）であり、認められた事象は頻尿で軽度であった。
- 消化器系について、マウスでは 2000 mg/kg まで影響は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.3-01）ものの、マウスにタウリン 2000 mg/kg 投与したときの曝露量は不明であることから、安全域は算出できなかった。その上で、KN01-MELAS-01 試験における消化器系の有害事象¹⁰⁾ の発現割合は 70%（7/10 例）であり、認められた事象は下痢（4 例）、嘔吐（2 例）、胃炎、胃食道逆流性疾患、口内炎、歯痛、上腹部痛、腹痛、便秘及び裂孔ヘルニア（各 1 例）でいずれも軽度又は中等度で

4) ラットを用いた単回経口投与試験（CTD 4.2.3.1-01）において雄性ラットにタウリン 300 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中タウリンの C_{max} （272.55 $\mu\text{g/mL}$ ）及び AUC_{0-8h} （571.52 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）

5) 日本人を対象とした KN01-MELAS-01 試験（CTD 5.3.5.2-01）において本剤 4 g/回を 1 日 3 回反復経口投与したときの投与 4 週時点における投与 1～4 時間後における血漿中タウリン濃度の平均値（152.4 $\mu\text{g/mL}$ ）及び健康成人を対象とした試験（参考 5.3.3.1-01）においてタウリン 4 g を単回経口投与したときの AUC_{0-8h} （206.3 $\text{mg}\cdot\text{h/mL}$ ）に 3 を乗じたもの

6) MedDRA SOC「神経系障害」又は「精神障害」に含まれる事象

7) MedDRA SOC「心臓障害」若しくは「血管障害」又は HLT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象

8) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる事象

9) MedDRA SOC「腎および尿路障害」又は HLT「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

10) MedDRA SOC「胃腸障害」に含まれる事象

あった。また、本剤との因果関係が否定されなかったのは下痢、胃食道逆流性疾患、口内炎、裂孔ヘルニア及び便秘（各1件）であり、いずれも軽度であった。

機構は、以上について了承するものの、KN01-MELAS-01 試験に組み入れられた患者数は極めて限られることから、中枢神経系、心血管系、呼吸系、泌尿器系及び消化器系の有害事象の発現状況については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の既承認効能・効果の再評価時に評価済みであることから、提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、タウリンの毒性試験は初回承認申請時に評価されているが、タウリンの安全性評価を初回承認申請時に提示されていない試験を用い補完することを目的として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

非げっ歯類にタウリンを高用量で長期間経口反復投与したときの安全性を評価するため、イヌ（52週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。また、ラット（52週間）、ウサギ（2及び4週間）、サル（2、4及び13週間）の経口反復投与毒性試験が実施され、参考資料として提出された（表2）。

タウリンの長期間反復投与時における主な毒性標的臓器は肝臓及び腎臓（ラット）であり、イヌにおいて明らかな毒性所見は認められなかった。無毒性量（ラット：500 mg/kg/日、イヌ：2000 mg/kg/日）におけるタウリン投与後の血中濃度（ C_{max} ）は、臨床用量（12g/日）におけるタウリン投与1～4時間後（投与4週時に測定）の平均血中濃度（152.4 µg/mL）と比較し、ラットで1.8倍、イヌで6.6倍であった。

表 2 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	52 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、125、500、2000	≥125: 嘔吐 ≥500: 流涎、総コレステロール・トリグリセリド・リン脂質の減少 回復性: あり (トリグリセリドの減少を除く)	2000 ^{b)}	4.2.3.2-01
雌雄ラット (SD)	経口	52 週間 (1 回/日) + 休薬 8 週	0 ^{c)} 、125、500、2000	≥500: 好中球数の増加 2000: 白血球数・AST・ALT・ALP・総ビリルビンの増加、血中クロライドの減少、尿量の増加、尿比重の増加、尿 pH の低下、腎臓の相対重量増加、肝臓の凝固壊死巣・小葉周辺性色素沈着マクロファージ、胆管過形成 回復性: あり (白血球数の増加、肝臓の凝固壊死巣、小葉周辺性色素沈着マクロファージを除く)	500 ^{d)}	参考 4.2.3.2-07
雌性ウサギ (NZW)	経口	4 週間	0 ^{e)} 、50、125、300	300: 胸腺の萎縮、骨格筋のマクロファージ浸潤を伴う筋線維の壊死	125	参考 4.2.3.2-02
	経口	2 週間	0 ^{e)} 、500、1000	死亡: 500 (4/6 例)、1000 (6/6 例) ≥500: 下痢、軟便、体重減少、摂餌量減少、好中球数・好塩基球数・血小板数の増加、総コレステロール・トリグリセリド・クレアチニン・リン脂質・無機リン・AST・ALT の増加、胃及び十二指腸の出血、肝小葉の明瞭化、肝細胞での脂肪沈着、胆嚢の膨満、骨格筋における筋線維の壊死、胸腺のリンパ濾胞の萎縮 ^{f)} 1000: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値の減少、肝細胞壊死、脾臓のリンパ濾胞の萎縮、胃体部のびらん	—	参考 4.2.3.2-03
雌雄カニクイザル	経口	13 週間 (4 週間で試験終了) ^{g)}	0 ^{e)} 、50、175、600	≥50: 黒色便、便潜血陽性反応 ≥175: 下痢、活動性低下、うずくまり姿勢、粗毛、体重減少 600: 摂餌量低下、血中カリウム減少等の電解質不均衡、尿蛋白増加	50 ^{b)}	参考 4.2.3.2-06

a) ゼラチンカプセルで投与

b) 嘔吐及び流涎の発現頻度増加については大量の被検物質投与によると考えられること、血中パラメータの変化については関連する病理組織学的変化を伴わないことから、いずれも毒性学的意義に乏しく無毒性量は 2000 mg/kg と判断されている。

c) 水

d) 500 mg/kg 群で認められた好中球の増加については関連する病理組織学的変化を伴わないことから毒性とは判断されず、無毒性量は 500 mg/kg と判断されている。

e) 1%カルボキシルメチルセルロース水溶液

f) ウサギでは、タウリンの消化管吸収に関与するアミノ酸トランスポーターである PAT-1 の発現量がラットやヒトと比べて低く (Gastroenterology 2004; 127: 1410-22)、消化管に留まったタウリンが腸内細菌により代謝を受け生成した分解物 (アンモニア、亜硫酸、無機硫酸等) に起因し毒性が発現したものと考察されている。

g) 下痢、体重減少、摂餌量低下等の一般状態悪化のため投与 25 日目で投与が中止された。それに伴い全群の動物が 29 日目に剖検され、試験が終了された。

h) 50 mg/kg 群で認められた黒色便及び便潜血反応については軽度な所見であったことから、175 mg/kg 以上で認められた所見をもとに無毒性量が判断されている。

5.2 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1-01)、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.3.1-02)、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験 (CTD 4.2.3.3.2-01) が実施され (表 3)、いずれの試験においても陰性を示した。

表 3 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料	
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2、WP2 _{uvrA}	— / +	0 ^{a)} 、50、158、500、1580、5000 ^{b)} (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1-01
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	— (6、24 及び 48 時間) + (6 時間)	0 ^{a)} 、312.5、625、1250、2500、5000 (µg/mL) 0 ^{c)} 、312.5、625、1250、2500、5000 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1-02
in vivo	ラットを用いた小核試験	雄ラット(SD) 骨髄		0 ^{a)} 、250、500、1000、2000 (mg/kg/日) (経口、単回及び2回投与)	陰性	4.2.3.3.2-01

- a) 水
b) 軽微な成育阻害を示した。
c) 生理食塩水

5.3 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）、及びウサギを用いた胚・胎児発生試験が実施され（表 4）、いずれの試験においても催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

表 4 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験	ラット (SD)	経口	雄：交配前 4 週間～交配後 雌：交配前 2 週間～妊娠 19 日又は分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、500、1000	特記所見なし	親動物（一般毒性）：1000 親動物（生殖能）：1000 胚・胎児発生：1000 F1 出生児の発生：1000	4.2.3.5.3-01
胚・胎児発生試験	雌ウサギ ^{b)} (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、50、130、340	死亡：340 (雌 4/14 例) 親動物： ≥130：排糞量の減少、軟便、水様便 340：摂餌量・体重の減少 胎児： 340：胎児体重低値、骨化遅延 ^{c)}	母動物（一般毒性）：50 胚・胎児発生：130	4.2.3.5.2-01

- a) 水
b) 予備試験において、1000 mg/kg の用量で反復経口投与した時、死亡が認められたことから最高用量が設定された。ウサギ 4 週間経口反復投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.2-02）における 300 mg/kg の血中濃度 16.1 µg/ml は、ヒト血中濃度の 0.07 倍に相当し、十分な全身曝露が得られていない。
c) 親動物の体重低下に伴う所見と考察されている。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 消化器系に対する安全性について

機構は、サル 13 週間反復投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.2-06）において、ラット及びイヌでは認められていない下痢、黒色便、便潜血陽性反応が低用量群から認められていることから、当該所見の発現機序及びヒトでの消化器系に対する安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

サルにおいては、投与初日から投与終了時まで頻繁に下痢が観察されており、黒色便及び便潜血反応は下痢を伴う消化管障害を反映した変化と推察されるが、サルでのみ下痢等の所見が発現した理由は明確ではない。しかしながら、KN01-MELAS-01 試験（CTD 5.3.5.2-01）及び KN01-MELAS-03 試験（CTD

5.3.5.2-02) において認められた消化器系の有害事象においては、軽度の下痢の発現は認められているがタウリン投与と関連性のある重篤な有害事象は認められていない(3.R.2)。以上より、ヒトにおける有害事象の発現リスクが現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物動態試験(参考 CTD 5.3.3.1-01: J Amino Acids 2010; 346237)の成績が提出された。血漿中タウリン濃度は平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 健康成人における検討(参考 CTD 5.3.3.1-01: J Amino Acids 2010; 346237)

外国人健康成人(薬物動態評価例数 8 例)を対象に、タウリン 4 g を単回経口投与したとき、血漿中タウリンの C_{max} は $86.1 \pm 19.0 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-8h} は $206.3 \pm 63.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $1.0 \pm 0.3 \text{ h}$ であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 年齢、体重又は腎機能の低下による薬物動態の差異について

機構は、年齢及び体重による本剤の薬物動態の差異、並びにミトコンドリア病患者では腎機能障害を有する患者も存在すると考えることから、腎機能障害の有無による本剤の薬物動態の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- ほ乳動物において経口摂取又は生合成されたタウリンは、主に骨格筋に貯留されること(Physiol Rev 1968; 48: 424-511)、18 歳以上ではヒトの筋肉量は体重との一定の相関が認められること(J Appl Physiol 2000; 89: 81-8)、ラットにおいてタウリンの体内貯留と排泄は栄養状態により調節されており、高タウリン食を与えた場合には尿中排泄率は約 60%まで高まることが知られており、ヒトではラットと同様にタウリンの尿中排泄は腎尿細管におけるタウリントランスポーターで調節されていること(Acta Physiol 2006; 187: 61-73)を踏まえると、ヒトにタウリンを反復経口投与した場合にも、腎クリアランスは GFR に近づくと考えられる。GFR は体重と相関することから、以上より、成人では体重に基づいて本剤の用量を設定することで、患者の体格によらず血中濃度は同程度になると考える。
- 小児における薬物動態について、筋肉中タウリン濃度が 1 歳以上 4 歳以下及び 5 歳以上 14 歳以下ではそれぞれ成人の 51.2%及び 66.9%であること(Amino Acids 2010; 39: 359-66)から、小児等においても成人と同様に筋肉内に一定量のタウリンを貯留することが可能と考えられる。また、3 歳以上 5 歳以下の小児では加齢とともに体重及び筋肉量が増加すること(発育発達研究 2007; 35: 1-9)、5 歳以上ではヒトの筋肉量は体重との一定の相関が認められること(J Appl Physiol 2000; 89: 81-8)が報告されている。さらに、タウリンの尿中排泄について、年齢によって差異があるとの報告は認められないこと、測定法のバリデーションは実施されておらず、評価に限界はあるものの、国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験)において、成人と小児で血漿中タ

ウリン濃度に大きな差異は認められなかったこと（表 5）から、小児等においても体重に基づいて本剤の用量を設定することは可能と考える。

表 5 KN01-MELAS-01 試験において、本剤 9 g/日を 1 日 3 回食後に投与された被験者の投与 4 及び 52 週後における血漿中タウリン濃度

例数	成人		小児	
	4	52	4	52
測定時期 (週)	4	52	4	52
血漿中タウリン濃度(μg/mL) ^{a)}	117.0, 140.4	139.4, 146.5	88.0, 99.7	153.6, 75.8

a) 実測値

- なお、体表面積で補正した GFR は 2 歳前後で成人とほぼ同等になることから、2 歳以上の小児では成人と同様に体重に基づいて本剤の用量を設定することにより、曝露量は同程度になると考えられるが、2 歳未満の小児では体表面積で補正した GFR が 2 歳以上の小児及び成人の値を下回ることから（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン. 東京医学社; 2013 p165）、2 歳未満の小児においては、2 歳以上の小児及び成人と同様に体格の大きさを考慮して体重区別に用量を設定しても、2 歳以上の小児及び成人と比較して曝露量が高くなる可能性がある。
- また、腎機能障害患者では GFR が低下することから、本剤投与によりタウリンの曝露量が高まることが懸念される。MELAS 患者では腎症状が認められ、腎症状が認められる成人患者では腎機能が低下していることが報告されていること（日腎会誌 1996; 38: 109-14、糖尿病 2001; 44: 31-7）を踏まえると、当該患者では体重区別に用量を設定しても曝露量が高まることが懸念される。
- 以上より、2 歳未満の患者、腎機能障害を有する患者については、タウリンの曝露量が高まる可能性があることから、添付文書において適切に情報提供する必要がある。

機構は、以上について了承するものの、2 歳未満の患者及び腎機能障害患者は KN01-MELAS-01 試験に組み入れられていないことから、当該患者における本剤投与時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。なお機構は、申請用法・用量の適切性については、7.R.5 において引き続き議論したいと考える。

6.R.2 本剤投与時に体内のタウリン濃度が過剰になる可能性について

機構は、本剤を MELAS 患者に投与したときに、タウリン濃度が健康成人よりも過剰になる可能性が考えられることから、タウリン濃度が過剰になることによるリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、健康成人の血漿中及び髄液中タウリン濃度の平均値±標準偏差は、公表文献において、それぞれ $8.7 \pm 2.7 \sim 18.0 \pm 5.5 \mu\text{g/mL}$ (Psychiatry Res 2013; 210: 819-24、Stroke 1996; 27: 1060-5) 及び $0.4 \sim 3.5 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ (Neurochem Int 2010; 56: 865-70、Anal Bioanal Chem 2017; 409: 295-305) であると報告されていること、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験) において、測定法についてバリデーションは実施されていないが、特殊検査として測定された血漿中及び髄液中タウリン濃度は最も濃度が高かった患者においてそれぞれ 224.2 及び $6.5 \mu\text{g/mL}$ であったことから、本剤投与中の患者では、血漿中及び髄液中タウリン濃度は、健康成人のそれぞれ 12~26 及び 2~16 倍に高まる可能性があることを説明した。また申請者は、タウリンは生体内において心臓、骨格筋、肝臓、脳、網膜等の様々な組織に発現し、胆汁酸の抱合、浸透圧調節、抗酸化作用、神経伝達物質様作用等の機能が報告されており（化学と生物 2007; 45: 273-81）、動物実験で報告された作用を踏まえるとタウリンの作用は、高血圧、糖尿

病、脂肪肝、パーキンソン病、認知症等の予防又は進展抑制効果であることが報告されているものの（Amino Acids 2014; 46: 1-5）、体内で過剰になった際に発現する副作用について予測することは困難であることを説明した。その上で申請者は、KN01-MELAS-01 試験では大きな問題となる有害事象は認められなかったこと（7.R.2 参照）から、申請用法・用量で投与した場合には、体内のタウリン濃度が過剰となることによる副作用について、臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、申請用法・用量で投与した場合、体内のタウリン濃度が健康成人より高くなる可能性があるものの、臨床試験での成績は極めて限られることから、本剤の投与による安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	KN01-MELAS-01 試験 5.3.5.2-01	III	MELAS 患者	10	体重 40 kg 以上では 12 g/日、体重 25 kg 以上 40 kg 未満では 9 g/日、体重 15 kg 以上 25 未満では 6 g/日、体重 15 kg 未満では 3 g/日を 1 日 3 回食後に経口投与	有効性 安全性
	国内	KN01-MELAS-03 試験 (長期投与試験) 5.3.5.2-02	III	MELAS 患者	9	体重 40 kg 以上では 12 g/日、体重 25 kg 以上 40 kg 未満では 9 g/日、体重 15 kg 以上 25 未満では 6 g/日、体重 15 kg 未満では 3 g/日を 1 日 3 回食後に経口投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験＜2013 年 10 月～2014 年 12 月＞）

MELAS と診断¹¹⁾され、ミトコンドリア tRNA^{Leu(UUR)}上のアンチコドン 1 文字目のウラシルのタウリン修飾が欠損することが報告されているミトコンドリア DNA の点変異¹²⁾を有し、同意取得前に脳卒中様発作¹³⁾が認められる患者（目標症例数 15 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、体重¹⁴⁾40 kg 以上では本剤 12 g/日、25 kg 以上 40 kg 未満では本剤 9 g/日、15 kg 以上 25 kg 未満では本剤 6 g/日、15 kg 未満では本剤 3 g/日を 1 日 3 回食後に経口投与するとされた。

総投与症例 10 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は認められなかった。

11) 脳卒中様の臨床所見及びミトコンドリア異常をそれぞれ 2 項目満たす患者

脳卒中様の臨床所見：①頭痛及び嘔吐、②痙攣、③片麻痺、④同名半盲又は皮質盲、⑤脳画像上脳の急性局所異常所見

ミトコンドリア異常：①血中若しくは髄液の乳酸値が高値又はミトコンドリア関連酵素の欠損、②筋生検でのミトコンドリアの形態異常、③MELAS 関連の既知の遺伝子変異

12) A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C のいずれか

13) 同意取得前の脳卒中様発作*回数が次のいずれかを満たす患者

・アルギニン非併用例：同意取得前 78 週間で 2 回以上、かつ同意取得前 52 週間で 1 回以上の脳卒中様発作がある患者

・アルギニン併用例：アルギニン使用期間に応じて次のいずれかを満たす患者

a. アルギニン使用期間 78 週以内：使用期間で 2 回以上、かつ同意取得前 52 週間で 1 回以上の脳卒中様発作がある患者

b. アルギニン使用期間 78 週超：同意取得前 78 週間で 2 回以上、かつ同意取得前 52 週間で 1 回以上の脳卒中様発作がある患者

*選択基準における脳卒中様発作の定義は、以下①～⑥の発作時突発性局所神経徴候のいずれかを有するものとし、頭部 MRI の実施は問わない。

①片麻痺又は単麻痺、②皮質性感覚障害（感覚消失）、③皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲）、④失語、⑤失行、⑥失認

14) 本剤の投与開始前 1 週間以内に測定した体重に基づく

主要評価項目である FAS における脳卒中様発作の 100%レスポナー¹⁵⁾の患者の割合とその 95%信頼区間は 60.0% [26.2, 87.8] (6/10 例) であり、95%信頼区間の下限值が事前に規定した閾値 (5%) を上回った。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は全例 (10 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎 (各 1 例)) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 60.0% (6/10 例) に認められ、認められた事象は、口内炎・胃食道逆流性疾患・裂孔ヘルニア、頻尿・胃腸炎、不眠症・食欲減退、下痢、便秘及び γ -GTP 増加 (各 1 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。なお、心拍数増加及び発熱が各 1 例に認められたが、いずれも本剤との関連は否定された。

以上より申請者は、日本人 MELAS 患者において、本剤の有効性が示され、安全性について大きな問題は無いと考えることを説明した。

7.2 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-02: KN01-MELAS-03 試験<2015 年 10 月~2017 年 12 月>)

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験) に参加した患者を対象とし、本剤の長期投与時の安全性を検討することを目的として、国内長期投与試験 (KN01-MELAS-02 試験) が臨床研究として KN01-MELAS-01 試験に継続して実施された。さらに、KN01-MELAS-02 試験に参加した患者 (目標症例数 9 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が KN01-MELAS-02 試験に継続して実施された。

用法・用量は、体重¹⁶⁾40 kg 以上では本剤 12 g/日、25 kg 以上 40 kg 未満では本剤 9 g/日、15 kg 以上 25 kg 未満では本剤 6 g/日、15 kg 未満では本剤 3 g/日を 1 日 3 回食後に経口投与するとされ、投与期間は 102 週間であった。なお、減量を行わないこととされた。

総投与症例 9 例全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 1 例であり、中止理由は転居に伴う通院困難であった。

有効性評価項目である FAS における 4 週間あたりの脳卒中様発作の回数は、KN01-MELAS-01 試験開始前では 0.163 回、KN01-MELAS-01 試験中では 0.030 回、KN01-MELAS-03 試験中では 0.040 回であった。

有害事象は 88.9% (8/9 例) に認められ、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、4 例 (胃腸炎・血中クレアチンホスホキナーゼ増加・偽性腸閉塞・誤嚥性肺炎・急性呼吸窮迫症候群・上腸間膜動脈症候群・血圧低下・播種性血管内凝固、心停止・乳酸アシドーシス・播種性血管内凝固、自殺企図及び真珠腫 (各 1 例)) に認められ、このうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加については、本剤との因果関係は否定されなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 22.2% (2/9 例) に認められた。認められた事象は、四肢痛・口内炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (各 1 例) であった。

15) 治験期間中の脳卒中様発作の判定基準として MELAS ストローク判定基準が設定され、下記(1)及び(2)を満たすこととされた。

(1) 以下の①~⑥の発作時突発性局所神経徴候のいずれかを有するもの。

①片麻痺又は単麻痺、②皮質性感覚障害 (感覚消去)、③皮質性視覚障害 (閃輝暗点、皮質盲)、④失語、⑤失行、⑥失認

(2) 頭部 MRI 拡散強調像にて高信号が確認されること。

16) 各観察時 (投与 4、12、24、36、48、60、72、84 及び 96 週) に測定した体重に基づく

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に問題となる変動として、血圧低下が 1 例に認められた。なお、脈拍数の異常変動が 1 例で認められたものの、臨床的に問題となる変動とは判断されなかった。

以上より申請者は、日本人 MELAS 患者において、本剤を長期投与したときの安全性について大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験）の試験計画及び本剤の有効性について

7.R.1.1.1 試験デザインについて

機構は、KN01-MELAS-01 試験を非盲検非対照試験として実施したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえ、KN01-MELAS-01 試験を非盲検非対照試験として実施したことを説明した。

- 本邦の自然歴調査の結果、MELAS 患者の診断からの余命の平均値とその標準偏差は 7.3 ± 5.0 年であること、5 年間の調査で死亡した患者の割合は 20.8% (20/96 例) であること (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24)、脳卒中様発作を繰り返すことにより機能障害が悪化すると考えられていること (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/> (最終確認日: 2018 年 8 月 29 日)) が明らかとなっていたことから、倫理的な観点からプラセボ対照試験は実施困難と考えたこと。
- プラセボ対照試験を実施する場合、症例数として約 30 例が必要と考えられたが、国内の小児神経科及び神経専門施設を調査した結果、本邦において特定できた MELAS 患者は 233 名との報告 (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24) があったこと、厚労科研費タウリン療法の開発¹⁷⁾の三次調査¹⁸⁾の結果該当する患者数は 13 例であったことから、試験の実施可能性の観点からも、複数の群を設定する試験の実施は困難と考えたこと。

その上で申請者は、MELAS の脳卒中様発作に対して有効性に関するエビデンスを有する薬剤はないことから、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と考え、KN01-MELAS-01 試験において、脳卒中様発作回数が 0 回の患者の割合が閾値を上回ることをもって本剤の有効性を確認する計画としたこと (7.R.1.1.3 参照) を説明した。

7.R.1.1.2 有効性の評価項目について

機構は、KN01-MELAS-01 試験の有効性評価項目である脳卒中様発作の判定基準として使用した MELAS ストローク判定基準¹⁵⁾の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- MELAS の脳卒中様発作に明確な定義はなく、医師により判断基準等に差異があるものの、KN01-MELAS-01 試験では、客観的な評価が可能となるよう、脳卒中様発作の判定基準を検討した。
- MELAS ストローク判定基準では、KN01-MELAS-01 試験実施以前に本邦で実施された臨床研究 (厚労科研費小児疾患臨床研究事業「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する L-アルギニンおよび

17) 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) として、医師主導治験が実施された。

18) 医師主導治験実施可能性調査の一次調査では過去 2 年間に 2 回以上の脳卒中様発作が認められた患者数、二次調査では過去 1 年間に 2 回以上の脳卒中様発作が認められた患者数、三次調査では二次調査のうち KN01-MELAS-01 試験の選択基準等に合致する患者数について調査された。

ジクロロ酢酸の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究」（古賀班）平成 17 年総括報告書）とは異なり、徴候である頭痛、嘔気、嘔吐、四肢の不全麻痺、痙攣、意識障害は、脳症による非局所神経徴候を脳卒中様発作と判定する可能性があるため基準から除外したこと、慎重に診断することで判定可能等の理由で失語、失行、失認、皮質性感覚障害（感覚消去）及び単麻痺を追加した（表 7）。さらに、各評価者間で統一した評価が行われるよう、治験責任医師及び治験担当者に資材を提供した。

表 7 過去の研究及び KN01-MELAS-01 試験における MELAS ストローク判定基準

古賀班	KN01-MELAS-01 試験
頭痛、嘔気・嘔吐、四肢の不全麻痺、痙攣、意識障害、視覚障害（閃輝暗点、皮質盲）	片麻痺あるいは単麻痺、皮質性感覚障害（感覚消去）、皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲）、失語、失行、失認

7.R.1.1.3 脳卒中様発作の閾値の設定根拠について

機構は、KN01-MELAS-01 試験の主要評価項目である脳卒中様発作の 100%レスポonderについて、有効性の判定の閾値の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- MELAS の自然歴に関する研究（Neurology 2006; 66: 1470-5、Neurology 2011; 77: 1965-71、Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24）では、いずれも経過とともに神経障害が進行し、死亡することが報告されていることから、現行の治療法で MELAS の脳卒中様発作回数が 0 回になることは殆どないと考えた。
- また、KN01-MELAS-01 試験の実施後に報告された MELAS の自然歴に関する他の研究（J Neuro Sci 2018; 385: 151-5）においても神経障害が進行し、死亡することが報告されている。また、試験開始前に治験実施者が調査を行った結果、脳卒中様発作回数が 0 回になったとの公表文献及び症例報告は認められなかった。
- 以上を踏まえ、本剤投与により脳卒中様発作回数が 0 回となった患者の割合（100%レスポonder）の 95%信頼区間の下限値が 5%を上回ることを有効性の基準に設定した。

7.R.1.1.4 KN01-MELAS-01 試験の計画変更が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、KN01-MELAS-01 試験の目標症例数を 15 例と設定したのに対し、総投与症例が 10 例に留まった経緯及び目標症例数未達で試験を終了したことの有効性評価への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- KN01-MELAS-01 試験の実施前に行われた厚労科研費タウリン療法の開発における第二次調査¹⁸⁾の結果、過去 1 年間で脳卒中様発作が認められた患者は本邦で 26 例以上認められたことから、15 例であれば集積可能と考えられ、目標症例数が設定された。しかしながら、厚労科研費タウリン療法の開発における第三次調査の結果、KN01-MELAS-01 試験の対象となる患者は 13 例であった。さらに、そのうち 3 例が脱落したことから、総投与症例が 10 例に留まった。なお、被験者の募集を終了した時点では、本剤投与 24 週までの成績が得られている患者は 5/10 例であったことから、本剤投与 52 週後の成績が得られた後に、意図的に目標症例数未達で試験を終了したわけではない。
- 厚労科研費タウリン療法の開発での実施可能性調査は日本小児神経学会及び日本神経学会の専門医が在籍する 911 施設を対象に調査を行ったことから、日本国内の対象患者を網羅していると考え

え、追加の調査は実施しなかった。また、KN01-MELAS-01 試験は厚労科研費タウリン療法の開発として実施されたことから、試験期間の延長は困難であった。

7.R.1.1.5 KN01-MELAS-01 試験における有効性について

機構は、KN01-MELAS-01 試験成績を踏まえ、本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 現行の治療法で MELAS の脳卒中様発作回数が経過に伴い 0 回になることは殆どないと考え、有効性の閾値を 5%として設定した (7.R.1.1.3)。
- 一方、厚労科研費タウリン療法の開発での実施可能性調査では、明確な定義に基づく脳卒中様発作回数によるものではなく (7.R.1.1.2 参照) 参考情報に留まると考えるものの、過去 2 年間で 2 回以上の脳卒中様発作があった患者のうち、直近の 1 年間で発作回数が 0 回であった患者は 36.3% (28/77 例) であった。また、自然歴調査の結果、脳卒中様発作回数が認められなかった患者の割合が 3.8 年間 (平均値) の観察期間で 15.4% (6/39 例) (Neurology 2011; 77: 1965-71)、5 年間の観察期間で脳卒中様発作が認められた患者は 84.4% (81/96 例) であった (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24)。以上より、現行の治療法でも、MELAS の脳卒中様発作回数が 0 回になる患者は 5%以上認められる可能性も考えられる。
- しかしながら、自然歴調査等の結果とは患者背景等も異なり明確な比較は困難ではあるものの、KN01-MELAS-01 試験では脳卒中様発作の 100%レスポonderの患者の割合は 60.0%、95%信頼区間の下限値は 26.2%であることから、本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の有効性を評価する上で、脳卒中様発作の回数に関連した評価項目を設定することは適切と考えることから、脳卒中様発作が一定回数以上認められる患者を選択することは適切であった。また、MELAS の国内患者数は極めて限られており、試験開始前に実施した調査の結果、KN01-MELAS-01 試験の選択基準である「同意取得前の一定期間内に 2 回以上の脳卒中様発作が認められる患者」に該当する患者はさらに限られることを踏まえると、適切な対照群を設定した臨床試験の実施は困難であることから、実施可能性の観点より、当該試験について閾値を設定した上で、非盲検非対照試験として実施したことは理解できる。
- KN01-MELAS-01 試験の有効性評価項目である脳卒中様発作の判定基準として MELAS ストローク判定基準を設定したことについて、現時点では国内外で MELAS の脳卒中様発作に明確な定義は存在しないこと、より客観的な評価が可能となるよう基準を設定したことを踏まえると、特に問題はない。
- KN01-MELAS-01 試験の有効性の判定基準として、脳卒中様発作の 100%レスポonderの患者の割合の 95%信頼区間の下限値が 5%を上回ることに設定したことについて、試験実施当時においても、本邦の MELAS 患者に対する調査において 5 年間の観察期間で脳卒中様発作が認められた患者は 84.4% (81/96 例) であった (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24) との報告が存在したことから、より慎重に検討すべきであった。
- KN01-MELAS-01 試験を目標症例数未達で試験を終了したことについて、試験計画は十分に調査した上で立案すべきであり、第三次調査の結果が得られた時点で目標症例数について再検討すべきであった。

- 以上を踏まえ、適切な閾値が設定されているとはいえないこと及び目標症例数未達で試験を終了したことから、事前に計画した統計学的な評価方法に基づき本剤の有効性が示されたとはいえない。しかしながら、本邦の MELAS 患者数を踏まえると、目標症例数の大幅な変更が困難であったことは理解でき、また現時点で追加の臨床試験実施は困難であることから、KN01-MELAS-01 試験成績を基に本剤の有効性及び安全性を評価することはやむを得ない。
- これまでに実施された自然歴調査（Neurology 2011; 77: 1965-71、Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24）は、KN01-MELAS-01 試験のように、ベースライン時に一定回数以上の脳卒中様発作が発現する患者に限定して収集していないことから、これらの調査と KN01-MELAS-01 試験成績を比較することで、本剤の有効性を著しく過大に評価する可能性はないと考えられる。その上で、脳卒中様発作の定義が統一されていないこと、観察期間が異なること、比較可能性が担保されていないこと等から、明確な判断は困難であるが、現時点で情報が得られている自然歴調査と比較して、KN01-MELAS-01 試験における 100%レスポnderの割合は多い傾向であることから、一定の有効性は期待できる。さらに、他に MELAS に対して承認された薬剤は存在しないこと、用法・用量は異なるものの、本剤には既存の効能・効果で長期間の使用経験があり、安全性に懸念は認められておらず、申請用法・用量で投与した場合にも現時点で安全性に大きな懸念は認められていないこと、MELAS は希少かつ重篤な疾患であることを踏まえると、長期的予後も含めた本剤の有効性について製造販売後に十分に検討すること（7.R.6 参照）を前提とすれば、現時点で本剤を医療現場に提供することは可能である。
- 以上の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.2 L-アルギニンの併用について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験）において、L-アルギニンの併用有無別に目標症例数が設定されており、同意取得前の脳卒中様発作の回数が L-アルギニンの使用の有無別に選択基準に設定されていること¹³⁾、KN01-MELAS-01 試験では、FAS の 10 例中 9 例の患者で L-アルギニンが併用されていることを踏まえ、試験計画の適切性及び本剤の有効性に L-アルギニンの併用が及ぼす影響について説明した上で、L-アルギニンの併用を用法・用量等にて規定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 作用機序の観点から、L-アルギニンを投与することで、L-アルギニンを基質として、一酸化窒素合成酵素により血管拡張物質である一酸化窒素が血管内皮において産生され（Nature 1987; 327: 524-6、Nature 1988; 333: 664-6）、産生された一酸化窒素により脳軟膜における小動脈の血管が拡張することで MELAS に対する有効性を示すと考えられている（小児内科 2012; 44: 1653-6）。なお、本剤と L-アルギニンの相互作用については不明である。
- MELAS 患者を対象に、L-アルギニンを経口投与した報告は複数存在するものの、L-アルギニンの経口投与により脳卒中様発作が抑制された旨の報告がある一方、L-アルギニンの経口投与では脳卒中様発作が抑制されなかった旨の報告もあり、L-アルギニンの脳卒中様発作の抑制効果については、現時点では明らかとなっていない（Neurology 2005; 64: 710-2、Pediatr Neurol 2016; 56: 59-61）。しかしながら、本邦、米国及び欧州のいずれにおいても L-アルギニンは MELAS に対する治療の適応は承認されていないものの、Mitochondrial Medicine Society のコンセンサスステートメント及び学術雑誌の総説でエビデンスが徐々に蓄積しているとのことで推奨されていること

(Genet Med 2015; 17: 689-701、JAMA Neurol 2016; 73: 591-4) 及び他に承認された薬剤は存在しないことから、MELAS に対する治療において、L-アルギニンの投与が普及しているものと考えられる。

- 以上を踏まえ、L-アルギニンの併用可否について検討を行ったものの、厚労科研費タウリン療法の開発における第二次調査の結果（調査票回収率 92%時点における結果）、82.2% (37/45 例) の患者で L-アルギニンが併用されており、L-アルギニン非併用例だけを対象とした試験の実施は困難と考えられたことから、L-アルギニンを併用している患者の組入れを可能とし、目標症例数を 15 例 (L-アルギニン併用例 10 例、L-アルギニン非併用例 5 例) とした。なお、実際に組み入れられたのは 10 例 (L-アルギニン併用例 9 例、L-アルギニン非併用例 1 例) であった。
- KN01-MELAS-01 試験の FAS における本剤投与開始 9 週以降 52 週までの脳卒中様発作¹⁵⁾回数が 0 回だった患者の割合とその 95%信頼区間は、L-アルギニン併用集団では 55.6 [21.2, 86.3] (5/9 例)、L-アルギニン非併用集団では 100% [2.5, 100] (1 例) であり、1 例ではあるものの、L-アルギニン非併用でも脳卒中様発作回数が 0 回であることから、L-アルギニンの併用の有無に関わらず本剤の有効性は期待できると考える。
- 以上より、L-アルギニンの併用について現時点で用法・用量等に規定する必要はないと考える。

機構は、L-アルギニンの併用が本剤の有効性又は安全性に影響を及ぼすことは示されていないこと、L-アルギニンの併用の有無に関わらず脳卒中様発作回数が 0 回の患者が認められることから、L-アルギニンの併用について現時点で規定する必要性は乏しいと考える。しかしながら、KN01-MELAS-01 試験では参加した 10 例の被験者のうち 9 例が L-アルギニンを併用していたこと、本剤と L-アルギニンの相互作用については明らかではないことを踏まえると、KN01-MELAS-01 試験の L-アルギニン併用投与例で認められた有効性が L-アルギニンによるものである可能性は否定できないことから、L-アルギニン併用投与の有無別における有効性について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.1.3 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性がある因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験) における 100%レスポンドー及び 50%レスポンドーの該当性別の各背景因子は表 8 のとおりであり、いずれの因子も 100%レスポンドー及び 50%レスポンドーへの該当及び非該当に差異は見られなかったことを説明した。

表8 KN01-MELAS-01 試験における 100%レスポnder及び 50%の該当性別の各背景因子

	100%レスポnder		50%レスポnder	
	該当	非該当	該当	非該当
評価例数	6	4	8	2 ^{a)}
年齢	31.7 ± 10.3 30.5 (15, 46)	25.3 ± 13.7 21.0 (14, 45)	28.4 ± 10.9 30.0 (14, 46)	19, 45
体重	40.2 ± 10.4 37.4 (32.0, 59.4)	44.6 ± 3.8 45.6 (39.1, 48.0)	40.7 ± 9.0 40.25 (32.0, 59.4)	46.0, 48.0
発症年齢	26.3 ± 12.5 27.0 (6, 45)	22.3 ± 15.9 17.5 (9, 45)	23.5 ± 12.2 25.0 (6, 45)	14, 45
ミトコンドリア病重症度スコア ^{b)}	14.7 ± 8.6 14.5 (2, 28)	16.0 ± 3.2 15.5 (13, 20)	15.1 ± 7.5 14.5 (2, 28)	14, 17
髄液中乳酸濃度	40.7 ± 15.1 ^{c)} 46.2 (23.6, 56.1)	24.4, 55.8 ^{a, d)}	40.7 ± 15.1 46.2 (23.6, 56.1)	24.4, 55.8
ミトコンドリア遺伝子変異率 ^{e)}	38.1 ± 17.4 ^{e)} 30.9 (21.5, 65.8)	44.9 ± 12.9 46.2 (29.5, 57.8)	41.1 ± 16.0 39.4 (21.5, 65.8)	29.5, 53.0

上段: 平均値±標準偏差 (例数)、下段: 中央値 (最小値, 最大値)

a) 個別値

b) 厚労科研費小児疾患臨床研究事業「小児期発症のミトコンドリア脳筋症に対する L-アルギニンおよびジクロロ酢酸の効果判定と分子病態を踏まえた新しい治療法開発に関する臨床研究」(古賀班)平成 17 年総括報告書

c) 5 例

d) 2 例

e) 変異ミトコンドリア DNA と正常ミトコンドリア DNA の比率のことで、ヘテロプラスミーの度合いを示す。

また申請者は、本邦における自然歴研究において、最も発症頻度が高い年齢は 10 歳であり (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24)、小児においても MELAS を発症するものの、KN01-MELAS-01 試験に組み入れられた小児患者は 2 例 (14 歳及び 15 歳) のみであったことを説明した。その上で申請者は、小児における本剤の有効性について、公表文献において、小児及び成人の MELAS 患者の脳卒中様発作の発症機序が異なるとの報告は認められないこと、複数の医学専門家に聴取を行ったところ、MELAS では小児で発症した患者でより重症になりやすい可能性があるものの、病態は大きく異ならないと考えられることから、本剤投与により有効性が期待できると考えることを説明した。

機構は、以上について了承するものの、KN01-MELAS-01 試験に組み入れられた例数は限られること、14 歳未満の患者及び体重区分 25 kg 未満の患者は組み入れられなかったことから、低年齢又は低体重の患者における有効性並びに患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

機構は、MELAS 患者の自然歴について説明した上で、臨床試験の成績に基づき、本剤の長期投与時の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験)、国内長期投与試験 (KN01-MELAS-02 試験 (臨床研究として実施)) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-02: KN01-MELAS-03 試験) が継続して実施されたことを踏まえ、KN01-MELAS-01 試験、KN01-MELAS-02 試験及び KN01-MELAS-03 試験のいずれの試験でも脳卒中様発作が認められず、本剤投与開始後より約 4 年間脳卒中様発作の再発が抑制された患者は 30% (3/10 例) であったことを説明した。また申請者は、本邦の自然歴研究 (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24) では、約 5 年間の観察期間中に少なくとも 1 回以上の脳卒中様発作の再発が確認された患者が 84.4% (81/96 例) と報告されていることから、約 5 年間で発作の再発が認められなかった患者は 15.6% (15/96 例) であり、4 年間では発作の再発が認められない患者がさらに多く存在する可能性はあると考えることを説明した。その上で申請者は、MELAS は経過とともに神経障害が進行し、死亡することから、今回の試験の対象となった同意取得前の一定期間内に 2 回又は 1 回以上の脳

卒中様発作を認める患者の30%に再発を認めなかったことは、患者の自然経過を反映したものとは考えにくく、本剤の長期投与時の有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、MELAS 患者の自然歴として4年間脳卒中様発作を認めない患者がどの程度存在するかは不明であり、本剤投与後4年間に脳卒中様発作の再発が抑えられた患者の割合が30%であることの意義を評価することは困難と考えることから、本剤の長期投与時の有効性は明確ではないと考える。したがって、本剤の長期投与時の有効性については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、臨床試験で認められた有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、KN01-MELAS-01 試験及びKN01-MELAS-03 試験における有害事象の発現状況(表9)を提示し、重篤な有害事象はKN01-MELAS-01 試験において2例に2件(血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎各1件)、KN01-MELAS-03 試験において4例に13件(胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、偽性腸閉塞、誤嚥性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、上腸間膜動脈症候群、血圧低下、播種性血管内凝固、心停止、乳酸アシドーシス、播種性血管内凝固、自殺企図及び真珠腫各1件)認められたものの、このうち因果関係が否定されていない事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであり、ほとんどの事象が原疾患によるもの又は感染症等、他疾患に起因したものであったことから、本剤投与時に問題となる有害事象は認められなかったことを説明した。

表9 KN01-MELAS-01 試験及びKN01-MELAS-03 試験における有害事象の発現状況

	KN01-MELAS-01 試験	KN01-MELAS-03 試験
評価例数	10	9
全有害事象	10 (100)	8 (88.9)
重篤な有害事象	2 (20)	4 (44.4)
因果関係が否定されなかった有害事象	6 (60.0)	2 (22.2)
主な有害事象		
鼻咽頭炎	5 (50.0)	0
下痢	4 (40.0)	1 (11.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (30.0)	2 (22.2)
白血球増加症	2 (20.0)	0
耳痛	2 (20.0)	1 (11.1)
嘔吐	2 (20.0)	2 (22.2)
発熱	2 (20.0)	1 (11.1)
インフルエンザ	2 (20.0)	0
挫傷	2 (20.0)	1 (11.1)
C-反応性蛋白増加	2 (20.0)	1 (11.1)
γ-GTP 増加	2 (20.0)	0
好中球数増加	2 (20.0)	0
上咽頭炎	0	4 (44.4)
貧血	0	2 (22.2)
播種性血管内凝固	0	2 (22.2)
口内炎	1 (10.0)	2 (22.2)
幻聴	1 (10.0)	2 (22.2)
不眠症	1 (10.0)	2 (22.2)
発疹	1 (10.0)	2 (22.2)

発現例数(発現割合(%))

機構は、以上について了承し、本剤投与による有害事象の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、臨床試験で投与された患者数が極めて限られること、既承認効能・効果における用法・

用量よりも MELAS では高用量になることから、本剤の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MELAS の治療薬として、本邦の診療マニュアル（ミトコンドリア病診療マニュアル 2017. 診断と治療社; 2016. p12-6）には、複数の薬剤が記載されているものの、いずれもミトコンドリア病に関連する適応を有していない薬剤であること、国内外の臨床現場では L-アルギニンが使用されている例があるものの、明確なエビデンスは示されていないこと（7.R.1.2 参照）を説明した。その上で申請者は、本剤は国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験）において MELAS の脳卒中様発作再発抑制作用が認められ（7.R.1.1.5 参照）、安全性に大きな問題はなかったこと（7.R.2 参照）から、本剤は MELAS の治療に新たな選択肢を提供するものと考えていることを説明した。

機構は、本剤は MELAS の治療に新たな選択肢を提供するものと考えている。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、疾患名の標記について、「MELAS」は本邦の臨床現場で病名として定着していると考えられたこと、日本名で記載する場合、「ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作」等とされるが、確立した名称が存在しないことから、英名で「Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes」と記載することが適切と考えたことを説明した。しかしながら申請者は、本邦における指定難病の臨床調査個人票において、疾患名はミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群と記載されていることを踏まえて再検討した結果、本剤の効能・効果においても、同様の疾患名とすることが適切と考えることを説明した。

また申請者は、MELAS は脳卒中様発作が発症してから診断されることから、本剤は 2 回目以降の発作を抑制することを目的として使用されることを踏まえ、脳卒中様発作の再発を抑制する旨を明記することが適切と考えたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の効能・効果は以下のように設定することが適切と考えることを説明した。

[効能・効果（変更案）]

ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の再発抑制

機構は、MELAS は脳卒中様発作が繰り返し起こる病態であり、脳卒中様発作の発症は「再発」ではないと考えられることから、「脳卒中様発作の抑制」とすることが適切と考えるが、本剤の効能・効果については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.4.2 本剤の投与対象となる MELAS の遺伝子変異について

機構は、MELAS 患者には 54 種類の遺伝子変異が特定されているものの、臨床試験では、A3243G が 9 例、T3271C が 1 例のみが組み入れられたことを踏まえ、本剤の投与対象を特定の変異型に限定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MELAS におけるミトコンドリア DNA の変異型の種類は、A3243G 及び T3271C がそれぞれ 80%及び 10%を占め、残りの 10%のうち、タウリン修飾が欠損することが明らかとなっているのは、G3244A、T3258C 及び T3291C であること (Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 7127-32)、MELAS の原因遺伝子として同定されている他の遺伝子変異 (3.R.1 参照) について、タウリン修飾の有無は明らかとなっておらず、現時点で作用機序からタウリンが効果を示すのかは明らかではないと考えることを説明した。また申請者は、KN01-MELAS-01 試験では特定の変異¹²⁾を有する患者に組入れを限定したことについて、有効性をミトコンドリア遺伝子変異率でも評価する計画のため、点変異の明らかな患者に限定したことを説明した。その上で申請者は、現時点では A3243G 及び T3271C 以外の変異については遺伝子検査の実施が一般的ではないことを踏まえると、本剤投与前に遺伝学的検査を必須とすることは困難と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- KN01-MELAS-01 試験に組み入れられた変異を有する患者以外について、本剤の有効性及び安全性は明確ではない。
- しかしながら、他に MELAS に対して承認された薬剤は存在しないこと、本剤は、用法・用量は異なるものの、既存の効能・効果で長期間の使用経験があり、安全性に懸念は認められておらず、申請用法・用量で投与した場合にも現時点で安全性に大きな懸念は認められていないこと、MELAS は希少かつ重篤な疾患であることを踏まえると、本剤投与前に遺伝子検査を実施し、原因遺伝子変異を特定することを必須としないことは許容可能である。
- なお、臨床試験に参加した患者の変異型については、添付文書及び情報提供資料において、医療現場に情報提供する必要があると考える。また、ミトコンドリア tRNA^{Leu (UUR)}のタウリン修飾が欠損することが分かっている A3243G、T3271C、G3244A、T3258C 及び T3291C 以外の変異を有する患者における MELAS の発症機序及び当該患者における本剤の有効性について製造販売後において情報収集する必要があると考える。
- 以上の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-01: KN01-MELAS-01 試験) における用法・用量の設定根拠を説明した上で、申請用法・用量として体重別に用量区分を設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、KN01-MELAS-01 試験の用法・用量について、以下のように説明した。

- 2 歳以上の小児及び成人においては、体重により用量を調整することで、年齢及び体重によらず、同様の曝露量が得られると考えられた (6.R.1 参照)。
- 2 例の成人の MELAS 患者にタウリンを 0.25 g/kg/日で反復経口投与した際に脳卒中様発作が抑制された (Intern Med 2012; 51: 3351-7)。なお、当該公表文献において、血中タウリン濃度は 481.3 及び 996.0 nmol/mL (それぞれ 60.2 及び 124.6 µg/mL) であったことから、有効血漿中タウリン濃

度は 60.2 µg/mL と推定された。なお、MELAS モデル細胞において、タウリン 300 nmol/mL (37.5 µg/mL) でミトコンドリア機能の指標とした酸素消費量について改善が認められている (3.1.1 参照)。

- 以上を踏まえ、本剤の MELAS 患者における用量について、0.2~0.4 g/kg/日であれば有効血漿中タウリン濃度に達すると考え、KN01-MELAS-01 試験における用法・用量を体重区別に、表 10 のとおり設定した。なお、KN01-MELAS-01 試験実施施設への調査からは、本剤の投与される年齢の下限は 4 歳と想定されること、症状の一つとして低身長が認められること (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24、Neurology 2006; 66: 1470-5) から、本剤が投与される MELAS 患者の体重は 10~60 kg の範囲に入ると想定された。

表 10 KN01-MELAS-01 試験の用法・用量

体重	1 回用量	1 日用量
40 kg 以上	4 g	12 g
25 kg 以上 40 kg 未満	3 g	9 g
15 kg 以上 25 kg 未満	2 g	6 g
15 kg 未満	1 g	3 g

また申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

- KN01-MELAS-01 試験成績を踏まえ、申請用法・用量において本剤の有効性は期待できる (7.R.1 参照)。
- また、KN01-MELAS-01 試験の本剤投与第 4 週及び第 52 週における血漿中タウリン濃度の最低値¹⁹⁾はそれぞれ 704.1 及び 537.3 nmol/mL であり、いずれも有効血漿中タウリン濃度を上回っていたことから、薬物動態の観点からも、申請用法・用量に問題はない。
- KN01-MELAS-01 試験に参加した小児患者は 2 例のみであったものの、小児と成人で病態は大きく異なると考えられること (7.R.1.3 参照)、小児 (2 例) 及び成人 (8 例) で発症した患者における 4 週間あたりの脳卒中様発作回数の平均値とその標準偏差は、それぞれ本剤投与前 0.21 ± 0 及び 0.16 ± 0.06 、本剤投与開始 9 週以降 52 週まで 0.04 ± 0.06 及び 0.03 ± 0.05 回であり、大きな差異は認められなかった。また、KN01-MELAS-01 試験において、小児及び成人で発症した患者における有害事象の発現割合は、それぞれ 100% (2/2 例) 及び 100% (8/8 例) であり (以下同順)、認められた主な有害事象は上咽頭炎 (100% (2/2 例)、37.5% (3/8 例))、下痢 (100% (2/2 例)、25% (2/8 例))、インフルエンザ (100% (2/2 例)、0 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (50% (1/2 例)、25% (2/8 例))、挫傷 (0 例、25% (2/8 例)) であり、大きな差異は認められなかった。以上より、小児患者についても、申請用法・用量において、有効性は期待でき、安全性に大きな問題はないと考える。
- 体重区分が 25 kg 未満の患者については、KN01-MELAS-01 試験に組み入れられなかったものの、投与量は 0.2 g/kg/日以上であり、血漿中タウリン濃度は有効血漿中タウリン濃度と考えられる 60.2 µg/mL を上回ると想定されることから、有効性は期待できると考える。また、KN01-MELAS-01 試験及び KN01-MELAS-03 試験で問題となる有害事象は認められなかったこと (7.R.2 参照)、体内のタウリン濃度が健康な人より過剰になっても大きな問題となる副作用は現時点で想定できないこと (6.R.2 参照) から、体重が 25 kg 未満の患者について、適切に情報提供することで安全性に大きな問題はないと考える。なお、本邦の自然歴調査の結果、4 歳未満でも MELAS と診断される患者も認められ、体重が 7.5 kg 未満では表 10 の用量では 0.4 g/kg/日を超えるため、当該患者に

19) 服薬して 12 時間以上経過してから採血した 1 例を除く。

については、タウリンの曝露量が高まる可能性があることから、添付文書において適切に情報提供する必要がある。

機構は、以下のように考える。

- KN01-MELAS-01 試験において有効性及び安全性が評価された年齢及び体重の範囲において、申請用法・用量に大きな問題はない。
- KN01-MELAS-01 試験に組み入れられなかった 14 歳未満の患者及び体重区分が 25 kg 未満の患者について、現時点で有効性及び安全性は明らかではないものの、血漿中タウリン濃度は有効血漿中濃度を上回ると想定されることから、有効性は期待できると考えること、現時点で安全性に大きな問題は想定されないこと、MELAS 患者に対して他に承認された薬剤は存在しないことを踏まえ、以上について了承するものの、14 歳未満の患者及び体重区分が 25 kg 未満の患者について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。
- 以上の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の対応について

申請者は、本申請に係る国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-01:KN01-MELAS-01 試験）が実施された施設及び厚労科研費タウリン療法の開発における第一次調査¹⁸⁾において患者が認められた 65 施設のうち 3 例以上の患者が認められた施設（合計で 32 施設）を対象として、特定使用成績調査を実施することを説明した。また申請者は、登録期間は承認日から 1 年間、観察期間は投与開始から 1 年間とすることを説明した。なお申請者は、当該施設には、厚労科研費タウリン療法の開発における第一次調査¹⁸⁾によると 120 名以上の患者がいたことを説明した。

機構は、KN01-MELAS-01 試験で組み入れられなかったミトコンドリア DNA 変異を有する患者における有効性、体重区分が 25 kg 未満の患者における安全性及び有効性、14 歳未満の患者における安全性及び有効性、L-アルギニン非併用時の有効性、長期投与時の安全性及び有効性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、KN01-MELAS-01 試験に組み入れられた患者が極めて限られていること、製造販売後に本剤が投与される患者の背景因子も明らかではなく、提示された試験計画でそれぞれの背景の患者がどの程度収集されるのかは不明であることから、必要な情報を収集するため、可能な限り多くの患者を対象とし、調査を実施する必要があると考える。なお機構は、製造販売後の検討事項については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-01、CTD 5.3.5.2-02）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体

としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び自ら治験を実施する者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び自ら治験を実施する者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・実施医療機関の長は、あらかじめ治験審査委員会に監査計画書を提出していなかった
- ・実施医療機関の長は、モニターから受け取ったモニタリング報告書の一部に関し、当該実施医療機関において治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴いていなかった
- ・治験審査委員会は監査計画書が提出されないまま治験の実施の可否にかかる審査を実施していた

自ら治験を実施する者

- ・実施医療機関の長への文書の事前提出のうち一部の試験で監査計画書を提出していなかった

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、MELAS における脳卒中様発作に対する本剤の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。なお、本剤の有効性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 1 月 17 日

申請品目

[販 売 名] タウリン散 98%「大正」
[一 般 名] タウリン
[申 請 者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 16 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員に支持された。
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の 7.R.6 における検討及び専門協議における専門委員からの以下の意見等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

- 本剤の有効性については製造販売後に十分な検討が必要である。
- 本邦の自然歴調査（Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24）において、5 年間の観察期間における脳卒中様発作の発現状況が検討されていることを踏まえ、製造販売後調査の観察期間は 5 年間とすることが適切と考える。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
なし	・腎機能障害患者における安全性	・小児等における安全性 ・低体重患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での有効性		

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・適正使用のための資材（医療従事者用情報提供資材）の作成及び配布 ・市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、MELAS 症候群患者を対象として、表 13 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 13 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	MELAS 症候群患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	MELAS 症候群患者
観察期間	5 年間
予定症例数	65 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、発症年齢、性別、体重、遺伝子検査の有無、点変異の種類、腎機能障害の有無、合併症等） ・併用薬 ・有害事象の発現状況 ・脳卒中様発作の発現状況（発現の有無、有の場合は頻度） ・脳卒中様発作以外のミトコンドリア病に関連する所見（知能低下、難聴、筋力低下、心機能障害、末梢神経障害等） ・血中タウリン濃度 ・生存期間 ・血糖値、糖尿病を合併した患者における糖尿病の転帰

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本申請は希少疾病用医薬品としての申請であることから、今回追加される効能・効果に対する再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

- [効能・効果] ○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
○ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制

（下線部追加）

- [用法・用量] ○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
 タウリンとして、成人 1 回 1 g を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお、うっ血性心不全に用いる場合、本剤は強心利尿剤で十分な効果が認められないときに、それと併用すること。
○ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制
タウリンとして、下表の 1 回量を 1 日 3 回食後に経口投与する。

<u>体重</u>	<u>1回量</u>
<u>15 kg未満</u>	<u>1 g</u>
<u>15 kg以上25 kg未満</u>	<u>2 g</u>
<u>25 kg以上40 kg未満</u>	<u>3 g</u>
<u>40 kg以上</u>	<u>4 g</u>

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular Filtration Rate	糸球体ろ過量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
Leu	Leucine	ロイシン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MELAS	Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作
MERRF	Myoclonus Epilepsy Associated with Ragged-red Fibers	ミトコンドリア異常を伴うミオクローヌステんかん
MRI	Magnetic resonance Imaging	核磁気共鳴画像
MTO1	Mitochondrial Optimization 1	ミトコンドリア翻訳適化酵素 1
MT-TL1	Mitochondrially Encoded tRNA Leucine 1	
NZW	New Zealand White	
SD	Sprague Dawley	
SOC	System Organ Class	器官別大分類
tRNA	Transfer Ribonucleic Acid	転移リボ核酸
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
厚労科研費		厚生労働科学研究費補助金
本剤		タウリン散 98%「大正」
100%レスポナー		本剤投与開始 9 週以降 52 週までの脳卒中様発作回数が 0 回だった患者
50%レスポナー		本剤投与開始 9 週以降 52 週までの脳卒中様発作回数が本剤投与前に対して 50%以上減少した患者