タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 はじめに 4
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 4
2.5.1.3 診断基準 4
2.5.1.4 治療法 5
2.5.1.5 MELAS 発症の分子機構とタウリン修飾 6
2.5.1.6 臨床開発の経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 7
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 7
2.5.3.1 薬物動態 7
2.5.4 有効性の概括評価 8
2.5.4.1 第Ⅲ相試験 8
2.5.4.2 長期投与試験 11
2.5.4.3 MELAS 臨床研究の要約 12
2.5.4.4 推奨用法・用量 13
2.5.4.5 効果の持続、耐薬性 13
2.5.5 安全性の概括評価 14
2.5.5.1 第Ⅲ相試験 14
2.5.5.2 長期投与試験 14
2.5.5.3 第Ⅲ相試験及び長期投与試験の有害事象の発現状況の比較 15
2.5.5.4 市販後データ 17
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 17
2.5.6.1 治療の背景 17
2.5.6.2 ベネフィット 17
2.5.6.3 リスク 18
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 19
2.5.7 参考文献 19

表

表 2.5-1 第Ⅲ相試験と長期投与試験における有害事象の発現状況 16

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$AUC_{0\text{-}8h}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours	0 時間から 8 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影法
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
JMDRS	Japanese mitochondrial disease rating scale	ミトコンドリア病の重症度スコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
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・脳卒中様発作症候群
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	MedDRA 基本語
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RRF	ragged-red fibers	赤色ぼろ線維
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
SSV	strongly SDH -reactive blood vessels	高 SDH 活性血管
tRNA	transfer ribonucleic acid	転移リボ核酸

試験略名一覧

略名	治験課題名【治験実施計画書番号】又は文献名
第Ⅲ相試験	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【KN01-MELAS-01】
長期投与試験	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-03】
長期投与臨床研究	KN01 のミトコンドリア脳筋症（MELAS）を対象とした多施設共同長期投与試験【KN01-MELAS-02】
MELAS 臨床研究	Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS
健康成人薬物動態試験	Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　はじめに

本剤は含硫アミノ酸であるタウリンを有効成分とした散剤で、現在、「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、製造販売承認されている。今回、砂田らが医師主導治験として行った第Ⅲ相試験において、MELAS 患者におけるタウリン療法の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤を新効能・新用量医薬品として承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）することとした。

2.5.1.2　目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

MELAS は Pavlakis らによって 1984 年に提唱された疾患概念であり、脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病の一つの病型である[1]。ミトコンドリア病はエネルギー産生に関与する重要な小器官であるミトコンドリアの遺伝的異常によって発症する難治性の進行性疾患であり、難病に指定されている。MELAS はミトコンドリア病の中で最も多い病型であり、日本でのコホート研究では、2001 年に国内の 2,236 の神経専門施設（小児神経専門施設 1,474、成人神経専門施設 762）にアンケート調査を実施した結果、1,051 施設（小児 756、成人 295）から回答が得られ、ミトコンドリア病と診断された患者数は 741 名で、そのうち 31.4%の 233 名が MELAS と診断されたことが報告されている[2]。また、MELAS には 18 歳未満の小児で発症する患者とそれ以降の成人で発症する患者がいるが、小児で発症した患者は成人で発症した患者より有意に重症であること、発症率は少なくとも 10 万人当たり 0.18 人以上であることなどが報告されている[2]。MELAS はミトコンドリア DNA の $tRNA^{Leu\ (UUR)}$ 遺伝子領域の点変異（A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C 等）によって発症すると考えられている[3,4,5,6]。MELAS 患者には脳卒中様発作症状として痙攣や意識障害、片麻痺、視野・視力障害、頭痛、嘔吐が見られ、そのほかの症状として筋力低下、低身長、検査所見の変化として高乳酸血症が認められる。MELAS 患者は、脳卒中様発作を繰り返し[7]、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[8]。古賀らが実施した MELAS 患者 6 名に対する L-アルギニン療法の臨床試験では、投与前 1 年間あたりの脳卒中様発作回数は 9.36 回であったと報告されている[9]。国内のコホート研究では、MELAS 患者の 20.8%は診断から平均 7.3±5.0 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±11.5 歳である[2]。死に至らない場合でも 20 歳代で寝たきり又は脳血管性認知症となること知られており、認知症となった場合には、呼吸管理など長期的かつ高度の入院管理が必要となると言われている[10]。また、31 名の MELAS 患者の自然経過を観察した研究では、神経学的検査（Columbia Neurological Score）、Karnofsky の日常生活機能評価は明らかに低下したことが報告されている[11]。

2.5.1.3　診断基準

MELAS の国際的な診断基準は確定していないが、砂田らは第Ⅲ相試験において、厚生労働科学研究での診断基準（古賀班　2005 年 3 月作成）を参考に以下の診断基準を設定した。

MELAS の診断基準（厚生労働科学研究：古賀班　2005 年 3 月作成）

◆認定基準／確実例

下記の A.脳卒中様の臨床所見の 2 項目を満たし、かつ B.ミトコンドリア異常の根拠の 2 項目を満たすもの（計 4 項目以上必要）

A. 脳卒中様の臨床所見

1. 頭痛・嘔吐
2. 痙攣
3. 片麻痺
4. 同名半盲または皮質盲
5. 脳画像上脳の急性局所異常所見[注 1]

B.ミトコンドリア異常の根拠

1. 血中又は髄液の乳酸値がくり返し高いか、またはミトコンドリア関連酵素の欠損[注 2]
2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常[注 3]
3. （MELAS 関連の）既知の遺伝子変異[注 4]

注 1：頭部 CT、MRI などの脳画像検査で、脳の局所病変が存在する。

注 2：安静臥床時の血中乳酸値、もしくは髄液の乳酸値が 2 mmol/L（18 mg/dL）以上か、あるいは、体細胞由来（筋組織が望ましい）の酵素検索で、電子伝達系、ピルビン酸代謝関連及び TCA サイクル関連酵素、脂質代謝系関連酵素などの酵素欠損がある場合。

注 3：筋病理で、赤色ぼろ線維（ゴモリトリクローム変法染色における RRF）、コハク酸脱水素酵素染色における RRF や SSV、チトクローム c 酸化酵素欠損線維、電子顕微鏡によるミトコンドリア形態異常の存在など。

注 4：MELAS の原因遺伝子として報告されている既知の遺伝子異常が存在する（ミトコンドリア tRNA-Leu(UUR) 遺伝子の A3243G、G3244A、A3252G、A3260G、T3271C、T3291C、ミトコンドリア tRNA-Val 遺伝子の G1642A、ミトコンドリア tRNA-Cys 遺伝子の A5814G、ミトコンドリア COX 遺伝子の T9957C、ミトコンドリア ND5 遺伝子の G13513A 変異など）

2.5.1.4　治療法

本邦において MELAS 治療薬として効能・効果を取得した薬剤はない。急性増悪期には脳梗塞急性期に準じた治療が、寛解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、対症療法が主体となり、効果的な治療はいまだ確立されていない[12,13]。このような背景から、MELAS 患者の予後に重要な脳卒中様発作の再発を抑制する治療法の確立が臨床現場より求められている。なお、適応を有していないものの臨床現場では MELAS 患者の脳卒中様症状にアルギニンが使用されている例がある。

2.5.1.5　MELAS 発症の分子機構とタウリン修飾

2000 年に MELAS の変異 $tRNA^{Leu(UUR)}$ においてアンチコドンのタウリン修飾が欠損していることが発見された[4]。すなわち、正常な $tRNA^{Leu(UUR)}$ では、アンチコドン 1 字目はタウリンで修飾されているが、MELAS の変異 $tRNA^{Leu(UUR)}$ ではこのタウリン修飾が欠損している。このタウリン修飾は翻訳におけるコドンの認識に重要な役割を果たし、MELAS 変異では修飾欠損によって UUA コドンは読めるが、UUG コドンは読めなくなるというミトコンドリア蛋白質の翻訳障害が生じることが明らかとされた。とりわけ、UUG コドンを多く含む ND6 蛋白質の合成障害により、この蛋白質が構成する呼吸鎖 complex I の活性低下という MELAS 病態に繋がると推測されている。さらに、MELAS ではタウリン修飾欠損が蛋白質合成障害を惹起することが証明され、基本病態が RNA 修飾異常症であると 2001 年に提唱されている[5]。

2.5.1.6　臨床開発の経緯

MELAS 発症の分子機構とタウリン修飾に着目した基礎研究を参考に、砂田らが実施した MELAS 臨床研究において、2 例の MELAS 患者にタウリン経口投与（12 g/日）を行ったところ、2 例とも反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制された。その成績を踏まえ、砂田らにより医薬品戦略相談（平成 25 年 6 月 14 日・戦 P60）（以下、戦略相談）が実施され、平成 25 年 10 月に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・医師主導治験として、MELAS 患者を対象とした第Ⅲ相試験が開始された。第Ⅲ相試験は MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として、タウリン療法の有効性と安全性について薬事承認を取得することを目的として実施され、MELAS 患者における有効性及び安全性が確認された。その成績を踏まえ、一般社団法人日本神経学会から、本剤に対し、「MELAS における脳卒中様発作の再発抑制の適応拡大及びその用法用量」の開発要望が厚生労働省に提出された。これに関して、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で「医療上の必要性が高い」と判断されたことから、厚生労働省より開発要請が通知された（平成 29 年 8 月 31 日付　医政研発 0831 第 1 号、薬生薬審発 0831 第 2 号）。

なお、タウリンは、MELAS を予定される効能・効果として、2018 年 3 月に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）。

以上より、MELAS を適応症とした本申請に至った。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請にあたり、新たな知見はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MELAS を適応症とした本申請における用法・用量は最大 12 g/日（4 g×3 回）であり現在承認されている用法・用量である 3 g/日（1 g×3 回）を上回ることから、第Ⅲ相試験、長期投与試験及び MELAS 臨床研究並びに健康成人薬物動態試験よりタウリンの薬物動態を評価した。

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は 10 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリン（12 g/日：6 例、9 g/日：4 例）を 1 日 3 回に分け、4 週間投与時の血漿中タウリン濃度、52 週間投与時の血漿中及び髄液中のタウリン濃度を測定した。血漿中タウリン濃度は 10 例、髄液中タウリン濃度は 7 例の結果である。

血漿中タウリン濃度の平均値は投与前 57.6 nmol/mL（7.2 μg/mL）に対し、投与 52 週後に 945.7 nmol/mL（118.4 μg/mL）へ増加した。髄液タウリン濃度の平均値も投与前 11.2 nmol/mL（1.4 μg/mL）に対し、投与 52 週後に 42.1 nmol/mL（5.3 μg/mL）へ増加した。4 週間投与時の血漿中タウリン濃度は、52 週間投与時とほぼ同等であった。

2.5.3.1.2　長期投与試験

第Ⅲ相試験の終了後、これに継続する本剤の 52 週間の長期投与臨床研究を実施し、さらに、継続する長期間の安全性と有効性を検討する長期投与試験を実施した。長期投与試験は 9 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリン（12 g/日：6 例、9 g/日：3 例）を 1 日 3 回に分け、4 週間投与時は、血漿中タウリン濃度、0、60 及び 104 週間投与時は、血漿中及び髄液中のタウリン濃度を測定した。血漿中タウリン濃度は 9 例、髄液中タウリン濃度は 4～7 例の結果である。血漿中タウリン濃度の平均値は投与 0、60 及び 104 週で 857.2～963.7 nmol/mL（107.3～120.6 μg/mL）を示し、髄液中濃度の平均値は 33.3～44.9 nmol/mL（4.2～5.6 μg/mL）であり、上記第Ⅲ相試験の結果とほぼ同等であった。

2.5.3.1.3　MELAS 臨床研究（公表論文）

本試験では MELAS 患者 2 例に対し、タウリンとして 0.25 g/kg/day を 1 日 3 回に分け経口投与し、血中タウリン濃度を測定した。本投与量は日本人の急性肝炎患者に用いられた最高用量（12 g/日）に該当する。

投与後約 6 年に測定された 2 例の血中タウリン濃度は、それぞれ、481.3 μM（60.2 μg/mL）及び 996.0 μM（124.6 μg/mL）であった。

2.5.3.1.4　健康成人薬物動態試験（公表論文）

本試験では、健康成人男性ボランティアにタウリン 4 g を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態を評価した。

血漿中タウリン濃度は、投与後 1.5 時間で最高濃度に到達し、投与 8 時間後には、ほぼ投与前値に復した。C_{max} は 86.1±19.0 mg/L（μg/mL）、$AUC_{0\text{-}8h}$ は、206.3±63.9 mg·h/L（μg·h /mL）であった。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性は、第Ⅲ相試験、長期投与試験及び MELAS 臨床研究の成績に基づいて評価した。

第Ⅲ相試験の開始に先立ち、日本小児神経学会・日本神経学会専門医が所属する 911 施設にアンケート調査を実施し、日本国内の対象患者を網羅していると考えられる MELAS 患者 291 名が集積された。そのうち、脳卒中様発作を反復する患者は 83 名であり[14]、過去 1 年間で脳卒中様発作が認められた患者は26例以上であったことから、実施可能性及び統計的検討に基づき目標症例数は15例に設定した。しかしながら、第Ⅲ相試験の選択基準などを満たす患者は13例であり、そのうち3例が脱落した結果、10 名を登録し、試験を実施した。再調査による新規対象患者は見込めないこと及び第Ⅲ相試験は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業として実施されており試験期間の延長は困難であったことから、目標症例数未達で終了した。

第Ⅲ相試験は MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法の有効性を確認した。長期投与試験では長期投与臨床研究に参加した 9 名の被験者を対象に継続長期投与治験として 104 週間のタウリン療法を実施し、その有効性を検討した。MELAS 臨床研究は第Ⅲ相試験の用量設定の根拠であり、また、9 年以上にわたり有効性を示した長期投与の結果として用いた。

2.5.4.1　第Ⅲ相試験

(1)　試験概略（対象患者、デザイン）

1)　治験デザイン

本治験は、オープン試験として行った。

【設定根拠】

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治験は、診断からの平均余命がわずか 7.3 ±5.0 年である 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、オープン試験を設定した。

2)　目標被験者数

目標被験者数：15 例（アルギニン非併用例 5 例、アルギニン併用例 10 例）

以下の戦略相談の助言を踏まえて設定した。

> 「今回の治験に登録可能と思われる被験者数（過去 1 年間で脳卒中様発作 2 回以上）の調査結果より、登録可能な被験者数の目標として設定した。アルギニン非併用例の組み入れは難航することが予想されるため、本剤の有効性は計 15 例の結果に基づいて判断したいと考える。」と説明した上で、以下の助言を受けた。
>
> 「本試験の目標症例数を実施可能性に基づき 15 例（アルギニン併用例 10 例及びアルギニン非併用例 5 例）と設定することに、特に異論はない。現時点において MELAS に対するアルギニンの経口投与の有効性に係る知見は限られていることを考慮すると、アルギニン併用例と非併用例を併せて有効性評価を行うことに異論はない。」

3)　対象患者（主な選択基準）

① 「MELAS の診断基準」（厚生労働科学研究班　古賀班．2005 年）に照らし合わせて、総合的に MELAS と確定診断されている全ての年齢の MELAS 患者

② ミトコンドリア DNA に A3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291C のいずれかの点変異を有する患者

③ 同意取得前 78 週間にアルギニンを使用していない患者、又は、使用している場合は同意取得前 26 週間以上継続している患者

a) アルギニンを使用していない患者は、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（アルギニン非併用例）

b) アルギニンを使用している患者は、アルギニン使用期間が 78 週以内の場合はその使用期間で 2 回以上、78 週を超える場合は同意取得前 78 週間で 2 回以上、いずれの場合も、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（アルギニン併用例）

これらの対象患者の選択基準は、以下の戦略相談の助言を踏まえて設定した。

「全ての年齢の MELAS 患者を対象とする妥当性及びアルギニン併用例も治験対象とする妥当性」を説明した上で以下の助言を受けた。

- 被験者の年齢を規定せず、全ての年齢の MELAS 患者を対象とすることに、異論はない。
- アルギニン併用例及び非併用例を対象とすること、アルギニン併用例としてアルギニンが組み入れ前 6 ヶ月間以上投与されている患者を対象とすることに異論はないが、本剤の有効性を適切に評価する観点からは、以下の点に留意することが必要と考える。

i) アルギニンを本剤投与 2 ヶ月後までに漸減、中止し、アルギニン非併用例として取り扱うことは適切ではなく、アルギニンを服用している症例については本剤投与開始後も同一の用法・用量で服用を継続し、併用例として取り扱うことが適切と考える。

ii) アルギニン併用例については、「同意取得前 1 年間で 2 回以上」ではなく、服用期間中（最低で 6 ヶ月）に 2 回以上の脳卒中様発作イベントが認められることを選択基準とすることが適切と考える。

また、対象患者の調査結果を踏まえ、開始前の発作回数の集計期間を 1 年間から 1 年半とすることは許容可能と考えるが、直近の 1 年において MELAS の症状が安定している患者では有効性の評価の解釈が困難と考えることから、本試験の選択基準として「同意取得前 1 年半において 2 回以上の脳卒中様発作があり、かつ同意取得前 1 年において 1 回以上の脳卒中様発作のある患者」とすることが適切と考える。

4）　用法・用量

以下の体重区分により規定されたタウリン 1 日用量を、1 日 3 回食後に経口投与する。

体重（前観察期の体重）	1 日量
40 kg 以上の場合	12 g
25 kg 以上 40 kg 未満の場合	9 g
15 kg 以上 25 kg 未満の場合	6 g
15 kg 未満の場合	3 g

用法・用量は、以下の戦略相談の助言を踏まえて設定した。

「投与量については、体重区分を 4 つに分類した投与量を設定する妥当性（体重 10～60kg で 0.2～0.4g/kg/日の範囲）」を説明した上で以下の助言を受けた。

本剤の 1 日あたりの用量を体重 40 kg 以上において 12 g、25 kg 以上 40 kg 未満において 9 g、15 kg 以上 25 kg 未満において 6 g 及び 15 kg 未満において 3 g と設定することに、特に異論はない。

5） 有効性の主要評価項目：100%レスポンダー率

評価期間（治験薬投与開始 9 週以降投与終了まで）における脳卒中様発作回数が 0 回の被験者（100%レスポンダー）の割合。

【設定根拠】

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対象患者の脳卒中様発作回数が 0 回になることはほとんどない[2,8,11]。したがって、治験薬投与後に脳卒中様発作回数が 0 回になることが、治験薬の有効性を示す客観的指標になるため、100%レスポンダー率を採用した。

・脳卒中様発作の判定方法

脳卒中様発作は、次の「MELAS ストローク判定基準」により判定した。

下記①及び②を満たすこと。

① 以下の a) ～f) の発作時突発性局所神経徴候のいずれかを有すること。

a) 片麻痺あるいは単麻痺
b) 皮質性感覚障害（感覚消去）
c) 皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲）
d) 失語
e) 失行
f) 失認

② 頭部 MRI 拡散強調像にて高信号が確認されること。

これらの主要評価項目及び脳卒中様発作の判定方法は、以下の戦略相談の助言を踏まえて設定した。

・本試験の主要評価項目は、本剤投与開始 3 ヶ月以後 12 ヶ月までの脳卒中様発作イベントの有無（100%レスポンダー率）であると理解しており、主要評価項目の設定、評価期間の設定について、特に異論はない。
・脳卒中様発作イベントをより客観的に評価する観点から、本剤投与開始後の脳卒中様発作イベントの判定については、「頭部 MRI 拡散強調法にて高信号が確認されること」を十分条件とすることが適切と考える。

6） 有効性の副次評価項目

1) 臨床症状の改善の有無（JMDRS）
2) 50%レスポンダー率
3) MELAS ストローク判定基準のうち発作時突発性局所神経徴候（頭部 MRI 拡散強調像での高信号の確認を問わない）の発現回数
4) 特殊検査（血中・髄液の乳酸値、ピルビン酸値、乳酸/ピルビン酸比、タウリン値）
5) 画像検査（頭部 MRI 検査）

6) 治験薬投与前後のアルギニン静注製剤が使用された回数
7) 頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害が発現した際に頭部 MRI を実施した場合の高信号の確認回数

これらの副次評価項目は、以下の戦略相談の助言を踏まえて設定した。

主要評価項目での有効性評価には限界があることから、発作時突発性局所神経徴候（必ずしも頭部 MRI 拡散強調法での高信号が確認されていないイベント）の推移も踏まえた議論が重要と考える。以下も副次評価項目として評価することが適切と考える。

① 「頭部 MRI 拡散強調法での高信号の確認を問わないイベント」の回数及び「本剤投与後において頭部 MRI 拡散強調法にて高信号が確認される」を満たすイベントの回数の比較。
② 本剤投与前後にアルギニン静脈内投与が実施された回数。
③ 「MELAS ストロークスケール」において規定された神経徴候（頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣及び意識障害）が局所神経徴候であると強く疑われ、頭部 MRI 画像が撮影された場合には、本剤投与前後の高信号が確認された回数の推移。

(2) 試験結果の要約

第Ⅲ相試験は MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療としてタウリン療法の有効性を検証し、安全性を確認することを目的として実施したものである。本治験に登録された 10 例のうち、FAS 及び PPS 並びに安全性の解析対象集団から除外された被験者はいなかった。内訳はアルギニン非併用例が 1 例、アルギニン併用例が 9 例であった。また、本治験では中止例は認められず、全例が治験を完了した。

本治験に組み入れられた患者は、男性が 7 例、女性が 3 例であり、平均年齢は 29.1（標準偏差±11.49）歳であった。同意取得前 78 週間の脳卒中様発作の発現回数は 2～4 回であった。投与量は、4 g×3 回/日が 6 例、3 g×3 回/日が 4 例であった。

主要評価項目である 100%レスポンダー率は全例で 60.0%であり、10 例中 6 例は脳卒中様発作の完全消失を達成した。95%信頼区間の下限は 26.2%であり、有効性が確認された。副次評価項目である 50%レスポンダー率は全例で 80.0%であり、高い値を示した。発作時突発性局所神経徴候の発現回数及びアルギニン静注製剤の使用回数は減少し、また、治験薬投与 52 週には $tRNA^{Leu(UUR)}$ タウリン修飾率の上昇も認められた。

以上より、MELAS 患者での脳卒中様発作の再発抑制治療における本剤の有効性が確認された。

2.5.4.2 長期投与試験

(1) 試験概略（対象患者、デザイン）

1) 対象

長期投与臨床研究に参加した者

2) デザイン

多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験として行った。

3)　投与量及び投与期間

体重区分により規定された 1 日用量のタウリンを、1 日 3 回食後に 104 週間、経口投与した。体重は観察期の診察時の体重を用いた。原則として減量は行わないこととした。

【投与量の設定根拠】

長期投与臨床研究と同じ設定とし、体重増加に応じた増量を可能とした（減量は行わない）。増量しない判断については、MELAS の病態や、浮腫や便秘などの有害事象により、一時的な体重の増加が考えられることから設定した。

4)　計画例数

本治験は、長期投与臨床研究に継続して実施する治験であるため、長期投与臨床研究に登録された症例数である 9 例を目標症例数とした。

5)　有効性の判定・評価項目

a)　脳卒中様発作回数

【設定根拠】

脳卒中様発作回数の判定に用いた MELAS ストローク判定基準の設定根拠を示す。

MELAS の成人の脳卒中様発作の判定基準は存在しないため、新たに「MELAS ストローク判定基準」を設定した。小児ではストロークスケールがあるが（厚生労働省研究班古賀班. 2005 年）、このうち、頭痛、嘔気・嘔吐、痙攣、意識障害等は一般的な脳卒中以外の原因でも生じるため、この判定基準からは除外した。本判定基準は、より脳卒中との因果関係を明確にするため、突発性に局所神経徴候を生じ、かつ頭部 MRI 拡散強調像にて高信号が確認される場合を脳卒中様発作と設定した。

(2)　試験結果の要約

長期投与試験では MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療として長期投与臨床研究に参加した 9 例の被験者を対象に 104 週間のタウリン療法を実施し、その有効性を検討した。本治験に登録された 9 例のうち、FAS、PPS 及び安全性から除外された被験者はいなかった。内訳はアルギニン非併用例が 1 例、アルギニン併用例が 8 例であった。また、本治験ではアルギニン併用例の 1 例で転居に伴う通院困難による中止症例が認められたことから、8 例が治験を完了した。治験に組み入れられた患者は、性別は男性 6 例、女性 3 例であり、平均年齢は 32.8（標準偏差±10.8）歳であった。本治験期間中には 9 例中 6 例では脳卒中様発作が 0 回に抑制されたが、3 例の被験者に計 9 回の脳卒中様発作が発現し、内訳は 2 例の被験者で 4 回、1 例の被験者で 1 回であった。また、脳卒中様発作を発現した被験者は第Ⅲ相試験の治験薬投与前には 9 例全例であったのに対し、第Ⅲ相試験期間中は 3 例、本治験期間中は 3 例と推移した。さらに、第Ⅲ相試験で治験薬投与を開始して以降、本治験終了までの全期間で脳卒中様発作が 0 回に抑制された被験者は 3 例であった。

以上より、MELAS 患者での脳卒中様発作の再発抑制治療における本剤の長期投与時の有効性が確認された。

2.5.4.3　MELAS 臨床研究の要約

MELAS 患者 2 例に対し、タウリンとして 0.25 g/kg/day を 1 日 3 回に分け食後に経口投与した。なお、本投与量は日本人の急性肝炎患者で用いられた最高用量（12 g/日）に該当する。

[症例 1] 29 歳の女性患者が全身性発作を突然発症し、2001 年の 2 月に入院した。脳 MRI 画像から左後頭葉の領域に脳卒中様の障害が認められた。2001 年 8 月の MRI 画像から、右後頭側頭葉の障害が新たに認められた。患者はてんかん性発作が継続し、半側空間失認を伴った脳卒中様発作を発症し

た。2002 年 1 月、タウリン散の経口投与を開始した。タウリン散投与を開始以降 2011 年 6 月時点まで患者のてんかん及び脳卒中様発作は完全に消失した。直近で撮影した MRI 画像では中等度の大脳の萎縮が見られた以外、新たな障害領域は認められなかった。患者は 9 年にわたり経過良好であり、その後もタウリン散投与を継続している。

[症例 2] 21 歳の男性患者が、1991 年 3 月に MELAS と診断された。1994 年 1 月、抗てんかん薬をフェニトインからバルプロ酸（600 mg/日）に変更した。その後 8 年にわたって、患者は複数回にのぼる感覚性失語症や視力障害を伴う脳卒中様発作に苦しんだ。1991 年 10 月及び 1994 年 1 月に撮影した脳 MRI 画像からは両側の後頭葉領域に脳卒中障害の蓄積が認められた。2001 年 12 月、患者は左半盲を伴う脳卒中様発作を発症した。タウリン散の投与を 2002 年 1 月に開始した結果、その後 2011 年 6 月時点まで脳卒中様発作は発症しなかった。直近で撮影した MRI 画像では新たな脳卒中様障害領域は認められなかった。

以上、2 例の MELAS 患者にタウリン経口投与（12 g/日）を行ったところ、2 例とも反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制された。

2.5.4.4　推奨用法・用量

第Ⅲ相試験では 10 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリン［体重 40 kg 以上では 1 回 4 g を 1 日 3 回食後に経口投与（体重区分規定：体重 25 kg 以上 40 kg 未満では 1 回 3 g、15 kg 以上 25 kg 未満では 1 回 2 g、15 kg 未満では 1 回 1 g を、それぞれ 1 日 3 回食後に経口投与）］を 52 週間投与した。投与量は、4 g×3 回/日が 6 例、3 g×3 回/日が 4 例であった。主要評価項目である 100%レスポンダー率が 60%を示し、有効性が確認された。また、長期投与試験でも本治験期間中、6 例では脳卒中様発作が 0 回に抑制され、さらに、第Ⅲ相試験での治験薬投与開始以降、本治験終了時までの全期間で脳卒中様発作が 0 回に抑制された被験者は 3 例であったことから、有効性が確認された。さらに、MELAS 臨床研究では 2 例の MELAS 患者にタウリン経口投与（4 g×3 回/日）を行ったところ、2 例とも反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制された。上記のいずれの試験においても、治験中止となる有害事象もなく、安全性に問題はなかった。

以上より、推奨用法・用量を「タウリンとして、以下の 1 回量を 1 日 3 回食後に経口投与する。

体重 15 kg 未満では 1 回 1 g、体重 15 kg 以上 25 kg 未満では 1 回 2 g、体重 25 kg 以上 40 kg 未満では 1 回 3 g、体重 40 kg 以上では 1 回 4 g。」と判断した。

2.5.4.5　効果の持続、耐薬性

第Ⅲ相試験では 10 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリンを 52 週間投与し、主要評価項目である 100%レスポンダー率は 60%を示し、有効性が確認された。

また、長期投与試験では脳卒中様発作が、本治験期間中 6 例は 0 回に抑制され、さらに、第Ⅲ相試験での治験薬投与開始以降、本治験終了時までの全期間で 3 例は 0 回に抑制された。

さらに、MELAS 臨床研究では 2 例の MELAS 患者にタウリン経口投与（12 g/日）を行ったところ、2 例とも反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制されたことより、9 年以上効果は持続した。

以上より、MELAS 患者での脳卒中様発作の再発抑制治療における本剤の効果は第Ⅲ相試験では投与 52 週後まで、長期投与試験では投与 104 週後まで、第Ⅲ相試験開始以降、長期投与試験終了までは 4 年間、MELAS 臨床研究では 9 年以上効果は持続し、耐薬性は認められなかったと判断した。

2.5.5　安全性の概括評価

第Ⅲ相試験及び長期投与試験より本剤の安全性を評価した。

2.5.5.1　第Ⅲ相試験

2.5.5.1.1　第Ⅲ相試験における安全性の評価項目、評価方法

治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とし、有害事象・副作用、臨床検査及び理学検査を安全性の評価項目とした。治験担当医師によって症例報告書に記載された有害事象名を、MedDRA/J Ver.17.1 を用いてコード化し、治験薬との因果関係が否定できないもの（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なしとはいえない」）を副作用として取り扱った。

2.5.5.1.2　第Ⅲ相試験結果の要約

(1)　全般的な曝露状況

第Ⅲ相試験では、登録された 10 例全例に治験薬が投与され、安全性から除外された被験者はいなかった。内訳はアルギニン非併用例が 1 例、アルギニン併用例が 9 例であった。また、本治験では中止例は認められず、全例が治験を完了した。投与量は、4 g×3 回/日が 6 例、3 g×3 回/日が 4 例であり、平均の服薬日数は 363.1 日、服薬率は 99.42%であった。

(2)　有害事象の概要

第Ⅲ相試験に登録され治験薬が投与された 10 例全ての被験者に有害事象が発現し、発現率は 100%であった。死亡例は見られなかったが、重篤な有害事象が 2 例 2 件に発現した。その内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が各 1 例各 1 件で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重症度が高度と判断された有害事象及び中止に至った有害事象の発現はなかった。副作用は 10 例中 6 例に発現し、発現率は 60%であった。

(3)　比較的よく見られる有害事象

2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 5 例、下痢が 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 例、白血球数増加症、耳痛、嘔吐、発熱、インフルエンザ、挫傷、C-反応性蛋白増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球数増加が各 2 例であった。また、副作用は、便秘、下痢、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、不眠症及び頻尿が各 1 例に認められた。

(4)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、2 例 2 件に発現した。内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が各 1 例各 1 件であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、MELAS の脳卒中に伴って発症した非痙攣性てんかんによるものと考えられ、また、胃腸炎は、感染による下痢、MELAS の症状によるもの及び腸管機能の改善の可能性が考えられるとして、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。

2.5.5.2　長期投与試験

2.5.5.2.1　長期投与試験における安全性の評価項目、評価方法

治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団とし、有害事象・副作用、臨床検査及び理学検査を安全性の評価項目とした。治験担当医師によって症例報告書に記載された有害事象

名を、MedDRA/J Ver.20.1 を用いてコード化し、治験薬との因果関係が否定できないもの（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なしとはいえない」）を副作用として取り扱った。

2.5.5.2.2　長期投与試験結果の要約

(1)　全般的な曝露状況

長期投与試験では、登録された 9 例全例に治験薬が投与され、安全性から除外された被験者はいなかった。内訳はアルギニン非併用例が 1 例、アルギニン併用例が 8 例であった。本治験ではアルギニン併用例の 1 例で転居に伴う通院困難による中止症例が認められたことから、8 例が治験を完了した。投与量は、4 g×3 回/日が 6 例、3 g×3 回/日が 3 例であり、平均の服薬日数は 707.6 日、服薬率は 99.56%であった。

(2)　有害事象の概要

長期投与試験に登録され治験薬が投与された被験者 9 例中 8 例に有害事象が発現し、発現率は 88.9%であった。死亡例は見られなかったが、重篤な有害事象が 4 例 13 件に発現した。投与中止に至った有害事象の発現はなかった。副作用は 9 例中 2 例に発現し、発現率は 22.2%であった。

(3)　比較的よく見られる有害事象

長期投与試験で 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎が 4 例、貧血、播種性血管内凝固、口内炎、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻聴、不眠症及び発疹が各 2 例であった。副作用は口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛が各 1 例であった。

(4)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、長期投与試験で 4 例 13 件発現した。内訳は、播種性血管内凝固が 2 件、心停止、乳酸アシドーシス、急性呼吸窮迫症候群、偽性腸閉塞、誤嚥性肺炎、上腸間膜動脈症候群、血圧低下、真珠腫、自殺企図、胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が、各 1 件であった。このうち、偽性腸閉塞と上腸間膜動脈症候群が未回復であった他は全て回復もしくは軽快が確認され、また全例で治験薬の投与も継続した。また、治験薬との関連性については血中クレアチンホスホキナーゼ増加が関連性を否定されなかったほかは、全て関連なしと判断された。

2.5.5.3　第Ⅲ相試験及び長期投与試験の有害事象の発現状況の比較

本剤の長期投与時の安全性について、第Ⅲ相試験と長期投与試験の有害事象の発現状況（発現割合、重篤な有害事象、重症度、器官別有害事象）を MedDRA/J Ver. 20.1 でコード化して比較した（表 2.5-1 参照）。有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、第Ⅲ相試験が投与期間 52 週間で 10 例中 10 例（100%）、84 件に対し、長期投与試験は、投与期間 104 週間で 9 例中 8 例（88.9%）、102 件とほぼ同様であった。2 試験の有害事象の発現例数及び件数は同様であり、本剤の長期投与に伴う有害事象の発現増加は認められなかった。重篤な有害事象の発現例数（発現率）及び発現件数は、第Ⅲ相試験が 10 例中 2 例（20%）、2 件に対し、長期投与試験は、9 例中 4 例（44.4%）、13 件であり、長期投与試験でやや発現例数（発現率）及び件数が増加した。長期投与試験で発現した重篤な有害事象は、13 件中 12 件のほとんどが原疾患または感染症等他疾患に起因しており本剤との関連性はないことから、本剤の長期投与により引き起こされたものではないと考える。死亡及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。有害事象の重症度は、第Ⅲ相試験が、軽度 5 例、中等度 5 例に対し、長期投与試験は、軽度 3 例、中等度 3 例、高度 2 例であり、長期投与試験で高度が発現した。長期投与試験で発現した重症度が高度の有害事象は、2 例とも原疾患または感染症等他疾患に起因しており本剤との

関連性はないことから、本剤の長期投与により引き起こされたものではないと考える。SOC 分類での有害事象発現状況は、「血液およびリンパ系障害」、「耳および迷路障害」、「眼障害」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「腎および尿路障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」の発現例数及び発現率は第Ⅲ相試験と長期投与試験において同様であった。「精神障害」は、長期投与試験で第Ⅲ相試験より多く発現し、「心臓障害」、「生殖系および乳房障害」、「血管障害」が長期投与試験のみで各 1 例発現したが、いずれも本剤との関連性はないと治験責任（分担）医師は判断していることから、本剤の長期投与により引き起こされたものではないと考える。

以上より、本剤を長期投与することにより安全性プロファイルに差異は認められないと考える。

表 2.5-1　第Ⅲ相試験と長期投与試験における有害事象の発現状況

	第Ⅲ相試験		長期投与試験	
投与期間	52週間		104週間	
症例数	10	（%）	9	（%）
有害事象発現症例数（%）	10	100	8	88.9
有害事象発現件数	84		102	
重篤な有害事象発現例数	2	20	4	44.4
重篤な有害事象発現件数	2		13	
死亡症例	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
重症度 [1)]				
軽度	5	50	3	33.3
中等度	5	50	3	33.3
高度	0	0	2	22.2
SOC [2)] 分類毎の有害事象発現例数及び発現率				
血液およびリンパ系障害	2	20	3	33.3
心臓障害			1	11.1
耳および迷路障害	2	20	2	22.2
眼障害	1	10	1	11.1
胃腸障害	7	70	6	66.7
一般・全身障害および投与部位の状態	3	30	1	11.1
感染症および寄生虫症	7	70	7	77.8
傷害、中毒および処置合併症	3	30	3	33.3
臨床検査	6	60	3	33.3
代謝および栄養障害	2	20	2	22.2
筋骨格系および結合組織障害	2	20	2	22.2
神経系障害	3	30	2	22.2
精神障害	2	20	5	55.6
腎および尿路障害	1	10	1	11.1
生殖系および乳房障害			1	11.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	20	1	11.1
皮膚および皮下組織障害	3	30	5	55.6
血管障害			1	11.1

1) 同一被験者において複数の有害事象が観察された場合は、重症度が最も重い有害事象をカウントした
2) MedDRA/J Ver. 20.1 を用いた

2.5.5.4　市販後データ

2.5.5.4.1　再評価終了時における副作用

本剤の再評価終了時における副作用の概要を示す。総投与例数 1,064 例中 34 例（3.2%）41 件の副作用が認められた。その主なものは、悪心が 6 件、腹部不快感、下痢及び胃腸障害が各 5 件、発疹が 5 件であった。

2.5.5.4.2　国内の製造販売後の安全性情報における自発報告での重篤でない副作用

国内の製造販売後の安全性情報（1997 年 4 月 1 日～2018 年 6 月 22 日）では、重篤でない副作用が 25 例 25 件に発現した。その内訳は、下痢 6 件、傾眠 3 件、悪心、湿疹各 2 件、動悸、上腹部痛、胃炎、食道痛、無力症、肝機能異常、過敏症、食欲減退、運動失調、着色尿、ざ瘡、発疹、各 1 件であった。

2.5.5.4.3　国内の製造販売後の安全性情報における自発報告での重篤な副作用

国内の製造販売後の安全性情報（1997 年 4 月 1 日～2018 年 6 月 22 日）では、重篤な副作用が 2 例 2 件に発現した。その内訳は、「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」及び「肝障害」各 1 例 1 件ずつであった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

MELAS は脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病の一つの病型である。MELAS は日本でのコホート研究によるとミトコンドリア病全体の約 30%を占め、患者数は約 230 名と報告されている。MELAS 患者の多くは 20 歳以前に発症し、脳卒中様発作を繰り返し、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。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±5.0 年で死亡し、平均死亡年齢は 18.8±11.5 歳である。死に至らない場合でも 20 歳代で寝たきり又は脳血管性認知症となることが知られており、認知症となった場合には、呼吸管理など長期的かつ高度の入院管理が必要となると言われている。

2.5.6.1.2　現行の治療

本邦において MELAS 治療薬として効能・効果を取得した薬剤はない。急性増悪期には脳梗塞急性期に準じた治療が、寛解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、対症療法が主体となり、効果的な治療はいまだ確立されていない。このような背景から、MELAS 患者の予後に重要な脳卒中様発作の再発を抑制する治療法の確立が臨床現場より求められている。なお、適応を有していないものの臨床現場では MELAS 患者の脳卒中様症状にアルギニンが使用されている例がある。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　MELAS の基本病態介入治療が期待される薬剤である。

MELAS の変異 $tRNA^{Leu(UUR)}$ においてアンチコドンのタウリン修飾が欠損し、タウリン修飾欠損が蛋白質合成障害を惹起することが証明され、MELAS の基本病態が RNA 修飾異常症であると提唱され

ている。また、MELAS モデル培養細胞にタウリンを添加すると、MELAS モデル細胞のミトコンドリア機能異常の改善が認められたこと、第Ⅲ相試験及び長期投与試験では MELAS 患者における本剤の有効性が確認されたことより、本剤は MELAS の基本病態介入治療が期待される薬剤である。

2.5.6.2.2　重篤な疾患である MELAS に対し、初めてエビデンスが実証された薬剤である。

(1)　MELAS の脳卒中様発作再発抑制において有効性が確認された。

第Ⅲ相試験における 100%レスポンダー率は 60%であり、MELAS の脳卒中様発作再発抑制において有効性が確認された。長期投与試験では、脳卒中様発作が、本治験期間中 6 例は 0 回に抑制され、さらに、第Ⅲ相試験での治験薬投与開始以降、本治験終了時までの全期間で 3 例は 0 回に抑制されたことから、MELAS 患者での脳卒中様発作の再発抑制治療における本剤の長期投与時の有効性が確認された。

(2)　MELAS の脳卒中様発作再発抑制効果は長期間にわたり持続する。

第Ⅲ相試験では、本剤の効果は投与 52 週後まで持続し、耐薬性は認められなかった。また、長期投与試験では、第Ⅲ相試験開始以降、長期投与試験終了まで脳卒中様発作が 0 回に抑制された被験者は 3 例であったことから、MELAS 患者での脳卒中様発作の再発抑制治療における本剤の効果は 4 年間持続していると考える。さらに、MELAS 臨床研究では、患者 2 例に本剤を投与し、反復していた脳卒中様発作が 9 年以上にわたって完全に抑制された。MELAS で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から、9 年以上の長期間にわたり脳卒中様発作の再発を抑制できた意義は大きい。

(3)　MELAS 患者における忍容性は高い。

第Ⅲ相試験では投与された 10 例全てに有害事象が発現したが、中止に至った有害事象の発現はなかった。また、長期投与試験でも中止に至った有害事象の発現はなく、第Ⅲ相試験と比較しても有害事象の発現増加は認められなかったことから、本剤の長期投与による安全性プロファイルに差異はなく、4 年間投与時の忍容性は良好である。さらに、MELAS 臨床研究では患者 2 例に中止に至った有害事象の発現はなく、本剤を 9 年以上投与できたことから、本剤の MELAS 患者における忍容性は高い。

2.5.6.3　リスク

第Ⅲ相試験の結果から、比較的よく見られる有害事象として 2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎が 5 例、下痢が 4 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 例、白血球数増加症、耳痛、嘔吐、発熱、インフルエンザ、挫傷、C-反応性蛋白増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球数増加が各 2 例であった。副作用は、便秘、下痢、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、不眠症及び頻尿が各 1 例であった。重篤な有害事象は、2 例 2 件に発現した。内訳は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胃腸炎が各 1 例各 1 件であったが、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。有害事象は全ての被験者に発現したが、中止に至った有害事象の発現はなかった。

長期投与試験の結果から、比較的よく見られる有害事象として 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎が 4 例、貧血、播種性血管内凝固、口内炎、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、幻聴、不眠症及び発疹が各 2 例であった。副作用は口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛が各 1 例であった。重篤な有害事象は、長期投与試験で 4 例 13 件発現した。内訳は、播種性血管内凝固が 2 件、心停止、乳酸アシドーシス、急性呼吸窮迫症候群、偽性腸閉塞、誤嚥性肺炎、上腸間膜動脈

症候群、血圧低下、真珠腫、自殺企図、胃腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が、各 1 件であった。治験薬との関連性については、血中クレアチンホスホキナーゼ増加以外は、全て関連なしと判断された。中止に至った有害事象の発現はなかった。

以上、中止に至った有害事象は発現していないことから、本剤投与に伴うリスクは低いと考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤は MELAS の基本病態介入治療が期待される薬剤であると考える。また、MELAS の脳卒中様発作再発抑制において有効性が確認され、その効果は長期間にわたり持続し、MELAS 患者における忍容性も高いことから、重篤な疾患である MELAS に対し、初めてエビデンスが実証された薬剤である。

以上より、本剤は MELAS の基本病態介入治療を目指す革新的医薬品になりうると考える。

2.5.7　参考文献

[1] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : a distinctive clinical syndrome. Ann Neurol. 1984 Oct;16(4):481-8.

[2] Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. Biochim Biophys Acta. 2012 May;1820(5):619-24.

[3] Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. Nature 1990 Dec 13;348(6302):651-3.

[4] Yasukawa T, Suzuki T, Suzuki T, et al. Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAs(Leu)(UUR) with pathogenic mutations of mitochondrial myopathy, encephalopathy,lactic acidosis, and stroke-like episodes. J Biol Chem. 2000 Feb 11;275(6):4251-7.

[5] Yasukawa T, Suzuki T, Ishii N, et al. Wobble modification defect in tRNA disturbs codon-anticodon interaction in a mitochondrial disease. EMBO J. 2001 Sep 3;20(17):4794-802.

[6] Suzuki T, Nagao A, Suzuki T. Human mitochondrial diseases caused by lack of taurine modification in mitochondrial tRNAs. Wiley Interdiscip Rev RNA 2011 May-Jun;2(3):376-86. doi: 10.1002/wrna.65. Epub 2011 Feb 25.

[7] 村山圭, 小坂仁, 米田誠.　CQ32.　MELASの診断の進め方は？　日本ミトコンドリア学会編集. ミトコンドリア病診療マニュアル2017.　診断と治療社,　p97-100.

[8] DiMauro S, Hirano M. MELAS. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2001 Feb 27 [updated 2013 Nov 21].

[9] 古賀靖敏.　MELASに対するL-アルギニン療法　臨床神経 2008;48:1010-2.

[10] 古賀靖敏.　世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の効果的な治療法の開発.　難病と在宅ケア 2009;15(3):53-7.

[11] Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. Neurology 2011; Nov 29;77(22):1965-71.

[12] 村山圭, 小坂仁, 米田誠.　CQ33.　MELASの特異的な治療は？　日本ミトコンドリア学会編集. ミトコンドリア病診療マニュアル2017.　診断と治療社,　p101-2.

[13] 国立精神・神経医療研究センター病院　遺伝カウンセリング室. ミトコンドリア病の治療. ミトコンドリア病ハンドブック. http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf　2012年5月24日.

[14] 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. Ⅰ.総合研究報告:1-10.