

タウリン散98%「大正」に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大正製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大正製薬株式会社

タウリン散98%「大正」に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	タウリン散98%「大正」	有効成分	タウリン
製造販売業者	大正製薬株式会社	薬効分類	873919, 872119, 871190
提出年月		令和元年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
該当なし	4	腎機能障害患者における安全性	4	小児等における安全性	5
				低体重患者における安全性	5
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
MELAS 症候群患者における使用実態下での本剤の有効性					6

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		6
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		6
特定使用成績調査		6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査		7

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		8
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		8
医療従事者用情報提供資材「MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」の作成と提供		8

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和元年7月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都豊島区高田三丁目24番1号

氏名：大正製薬株式会社

代表取締役社長 上原 茂 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要													
承認年月日	1987年5月27日	薬効分類	873919, 872119, 871190										
再審査期間	10年	承認番号	21900AMX00674000										
国際誕生日	—												
販売名	タウリン散98%「大正」												
有効成分	タウリン												
含量及び剤形	1.02g中 日局タウリン 1g含有												
用法及び用量	<p>○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</p> <p>○うっ血性心不全</p> <p>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。</p> <p>○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</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">体重</th> <th style="text-align: center;">1回量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">1 g</td> </tr> <tr> <td>15 kg 以上 25 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">2 g</td> </tr> <tr> <td>25 kg 以上 40 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">3 g</td> </tr> <tr> <td>40 kg 以上</td> <td style="text-align: center;">4 g</td> </tr> </tbody> </table>			体重	1回量	15 kg 未満	1 g	15 kg 以上 25 kg 未満	2 g	25 kg 以上 40 kg 未満	3 g	40 kg 以上	4 g
体重	1回量												
15 kg 未満	1 g												
15 kg 以上 25 kg 未満	2 g												
25 kg 以上 40 kg 未満	3 g												
40 kg 以上	4 g												

<p>効能又は効果</p>	<p>○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</p>
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<p>再評価結果公表年月日 医薬品薬効評価（その23）：1984年9月27日 承認年月日 タウリン散「大正」：1987年5月27日 ・販売名変更 タウリン散98%「大正」：2007年3月22日 ・一部変更承認（効能・効果の追加） MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制：2019年2月21日</p>

変更の履歴

前回提出日：平成31年2月21日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の特定使用成績調査の実施計画に「実施期間：調査期間：2019年9月から8年間（登録期間：2019年9月から3年間）」を追加
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の特定使用成績調査の実施状況を「計画中」から「2019年9月開始予定」に変更

変更理由：

1. 「特定使用成績調査実施計画書」を作成し、特定使用成績調査の実施期間を設定
2. 「特定使用成績調査実施計画書」を作成し、特定使用成績調査の開始時期を設定

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
該当なし	
重要な潜在的リスク	
腎機能障害患者における安全性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害を伴う MELAS 症候群患者では血中濃度が上昇するおそれがある。2. ミトコンドリア病では尿細管機能障害、糸球体病変等の腎臓の症状や所見が認められることが知られており、MELAS 症候群患者においても、腎機能障害を有する患者が報告されている。3. 本剤の MELAS 症候群患者に対する用量（1 日最大 12g）は、既承認の効能・効果における用量と比較して高く、MELAS 症候群患者に対する用量を投与した際の曝露量での安全性に関する情報は限られている。 <p>以上を踏まえ、重要な潜在的リスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容およびその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者における安全性への影響をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容およびその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に「腎機能障害のある患者」を記載し、注意喚起する。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<p>医療従事者用情報提供資材「MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」を作成・提供する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>腎機能障害患者における安全性への影響に係る情報を医療従事者に提供し、適正な使用に関する理解を促すとともに安全性の確保を図るため。</p>

重要な不足情報	
小児等における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本剤の MELAS 症候群患者への本試験での投与は 10 例で、そのうち小児は 1 例（14 歳）であり、小児等への使用経験が限られていることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容およびその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査 【選択理由】 小児等の MELAS 症候群患者における副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容およびその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「小児等への投与」の項にて注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者用情報提供資材「MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」を作成・提供する。 【選択理由】 小児等の MELAS 症候群患者における副作用の発現状況に関する状況を医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促すとともに安全性の確保を図るため。</p>
低体重患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 本剤は低体重の MELAS 症候群患者の使用も想定されるものの、25 kg 未満の患者への使用経験がないことから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容およびその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査 【選択理由】 低体重の MELAS 症候群患者における副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容およびその選択理由： 【内容】 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者用情報提供資材「MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」を作成・提供する。</p>

	<p>【選択理由】 低体重の MELAS 症候群患者における治療にあたっては、経過を十分に観察するよう医療従事者に注意を促すため。</p>
--	---

1.2 有効性に関する検討事項

MELAS 症候群患者における使用実態下での本剤の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： MELAS 症候群患者における使用実態下での本剤の有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容および手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する評価を行うとともに、安全性に関する情報も収集する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施時期：追加承認から 6 ヶ月間 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：該当なし 重要な潜在的リスク：腎機能障害患者における安全性 重要な不足情報：小児等における安全性、低体重患者における安全性</p> <p>【目的】 「MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制」に関する使用実態下でのタウリンの安全性および有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間：2019 年 9 月から 8 年間（登録期間：2019 年 9 月から 3 年間）</p>

	<p>調査方法 : 中央登録方式</p> <p>対象患者 : MELAS 症候群患者</p> <p>目標症例数 : 65 例</p> <p>観察期間 : 本剤投与開始から 5 年間</p> <p>調査項目 :</p> <p>① 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、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、合併症の有無等)、併用薬</p> <p>② 有害事象、本剤投与後の脳卒中様発作の記録 (有無および有の場合の頻度) および脳卒中様発作以外の症状及び所見 (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</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本邦における MELAS の自然歴調査 (Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 619-24) の結果より、5 年間に脳卒中様発作が発生しない割合は 15.6%であった。</p> <p>一方、本剤の継続長期投与試験 (KN01-MELAS-03 試験) までの結果より、4 年間脳卒中様発作が発生しなかった患者は 30% (3/10 名) であり、その患者が引き続き 5 年目も脳卒中様発作が発生しないと仮定し、期待値を 30%と設定した。</p> <p>この場合、統計学的な評価 (有意水準 5%、検出力 80%) に必要な症例数は 59 例となり、1 割程度の観察中止などによる評価不能例を考慮し、目標症例数を 65 例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始後から随時有害事象の発現状況を把握する。 ・安全性情報について包括的な検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書 (RMP) の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

	特定使用成績調査
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 「添付文書」による情報提供（使用上の注意改訂を含む）	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間 : 一部変更承認から6ヵ月間 報告の予定時期 : 調査終了から2ヵ月以内
医療従事者用情報提供資材「MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 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</p> <p>【目的】 対象患者の選択（診断基準）、MELAS の発症機序、タウリンの作用機序などに関して解説し、本剤を MELAS 症候群治療に適正にご使用いただくため。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者に提供、説明し、本剤の適正使用に関し注意喚起を行う。</p> <p>【節目となる予定の時期および実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 原則、安全性定期報告書提出時、再審査申請時に、各安全性検討事項の発現状況から、更新について検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	一部変更承認から6ヵ月後	実施中	一部変更承認から8ヵ月後
特定使用成績調査	65例	安全性定期報告時調査終了時(全症例固定時)	<u>2019年9月</u> 開始予定	安全性定期報告時調査終了後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	65例	安全性定期報告時調査終了時(全症例固定時)	<u>2019年9月</u> 開始予定	安全性定期報告時調査終了後

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
「添付文書」による情報提供（使用上の注意改訂を含む）		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	一部変更承認から6ヵ月後	実施中
医療従事者用情報提供資材「MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」の作成と提供	安全性定期報告提出時 再審査申請時	実施中