

日本標準商品分類番号

873919、872119、871190

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

肝・循環機能改善剤 MELAS脳卒中様発作抑制剤

**タウリン散98%「大正」*****Taurine powder 98% "Taisho"***

タウリン製剤

剤形	散 剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1.02 g 中 日局 タウリン 1 g 含有
一般名	和名：タウリン（JAN） 洋名：taurine（JAN）
製造販売承認年月日	承認年月日：2007年 3月22日（販売名変更による）
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2007年 6月15日（販売名変更による）
発売年月日	発売年月日：1987年12月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.taisho.co.jp/">https://medical.taisho.co.jp/</a>

本IFは2019年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。\*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

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

## I 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

## II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
  - (1) 和名…………… 3
  - (2) 洋名…………… 3
  - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
  - (1) 和名 (命名法)…………… 3
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 3
  - (3) ステム…………… 3
3. 構造式または示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名 (命名法)…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 3

## III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
  - (1) 外観・性状…………… 4
  - (2) 溶解性…………… 4
  - (3) 吸湿性…………… 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 4
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
  - (6) 分配係数…………… 4
  - (7) その他の主な示性値…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 6
  - (2) 製剤の物性…………… 6
  - (3) 識別コード…………… 6
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
  - (2) 添加物…………… 6
  - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 7
7. 溶出性…………… 7
8. 生物学的試験法…………… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 8
14. その他…………… 8

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 用法及び用量…………… 9
3. 臨床成績…………… 9
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
  - (2) 臨床効果…………… 10
  - (3) 臨床薬理試験…………… 10
  - (4) 探索的試験…………… 10
  - (5) 検証的試験…………… 10
  - (6) 治療的使用…………… 12

## VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 13
2. 薬理作用…………… 13
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 13
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 13
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 14

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 15
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 15
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 15
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 15
  - (4) 中毒域…………… 16
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 16
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
  - (1) 解析方法…………… 16
  - (2) 吸収速度定数…………… 16
  - (3) バイオアベイラビリティ…………… 16
  - (4) 消失速度定数…………… 16
  - (5) クリアランス…………… 16
  - (6) 分布容積…………… 16
  - (7) 血漿蛋白結合率…………… 17
3. 吸収…………… 17
4. 分布…………… 17
  - (1) 血液-脳関門通過性…………… 17
  - (2) 血液-胎盤関門通過性…………… 17
  - (3) 乳汁への移行性…………… 17
  - (4) 髄液への移行性…………… 17
  - (5) その他の組織への移行性…………… 17
5. 代謝…………… 18
  - (1) 代謝部位及び代謝経路…………… 18
  - (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種…………… 18
  - (3) 初回通過効果の有無及びその割合…………… 18
  - (4) 代謝物の活性の有無及び比率…………… 18
  - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ…………… 18
6. 排泄…………… 18
  - (1) 排泄部位及び経路…………… 18
  - (2) 排泄率…………… 18
  - (3) 排泄速度…………… 18
7. トランスポーターに関する情報…………… 19
8. 透析等による除去率…………… 19

# 目 次

## Ⅷ 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）… 20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 20
5. 慎重投与内容とその理由…………… 20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法… 20
7. 相互作用…………… 20
  - (1) 併用禁忌とその理由…………… 20
  - (2) 併用注意とその理由…………… 20
8. 副作用…………… 21
  - (1) 副作用の概要…………… 21
  - (2) 重大な副作用と初期症状…………… 21
  - (3) その他の副作用…………… 21
  - (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧…………… 22
  - (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度… 22
  - (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法… 23
9. 高齢者への投与…………… 23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 23
11. 小児等への投与…………… 23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 23
13. 過量投与…………… 23
14. 適用上の注意…………… 23
15. その他の注意…………… 23
16. その他…………… 23

## Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 24
  - (1) 薬効薬理試験…………… 24
  - (2) 副次的薬理試験…………… 24
  - (3) 安全性薬理試験…………… 24
  - (4) その他の薬理試験…………… 24
2. 毒性試験…………… 25
  - (1) 単回投与毒性試験…………… 25
  - (2) 反復投与毒性試験…………… 25
  - (3) 生殖発生毒性試験…………… 26
  - (4) その他の特殊毒性…………… 26

## X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 27
2. 有効期間又は使用期限…………… 27
3. 貯法・保存条件…………… 27
4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 27
  - (1) 薬局での取り扱い上の留意点について… 27
  - (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）…………… 27
  - (3) 調剤時の留意点について…………… 27
5. 承認条件等…………… 27
6. 包装…………… 27
7. 容器の材質…………… 27
8. 同一成分・同効薬…………… 28
9. 国際誕生年月日…………… 28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 28
11. 薬価基準収載年月日…………… 28
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…………… 28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 28
14. 再審査期間…………… 28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 29
16. 各種コード…………… 29
17. 保険給付上の注意…………… 29

## XI 文献

1. 引用文献…………… 30
2. その他の参考文献…………… 31

## XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 31
2. 海外における臨床支援情報…………… 31

## XIII 備考

- その他の関連資料…………… 31

# I 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

タウリン散98%「大正」は生体内物質、タウリン（アミノエチルスルホン酸）を有効成分とした肝・循環機能改善剤である。タウリンの研究の歴史は古く、1827年にTiedemannとGmelinがウシの胆汁中からこの物質を発見したことに始まる。その後、タウリンは含硫アミノ酸であることが判明し、19世紀末に下等動物から高等動物に至るまで、ほとんどすべての動物に含まれていることが明らかになっている。以来、タウリンの研究報告は膨大な数に上り、タウリンの作用は循環系、胆肝系をはじめとして驚くべきほど広きに渡ることが判明している。特に肝臓での胆汁酸抱合、心筋の興奮調節などの薬理作用を有する。

タウリンは生体中のほとんどすべての組織に存在しており、特に代謝活性の高い組織—心筋、骨格筋中などには多量に分布している。

1984（昭和59）年9月医薬品薬効評価（その23）により「肝臓」及び「心臓」に対して評価が得られたことから、医薬品原料にとどまらず医薬品製剤を意図して開発をすすめた結果、1987（昭和62）年に肝臓及び心臓に対する効能・効果をもって承認され、同年に発売された。

また、MELAS（Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes）症候群の発症にミトコンドリアの遺伝子変異が関与すること、遺伝子変異を有するとタウリン修飾欠損を引き起こすことが明らかにされている。砂田らは、MELAS症候群の分子機構とタウリン修飾に着目し、MELAS症候群患者を対象とした臨床研究を実施し、本剤のMELAS症候群患者における有効性を明らかにし<sup>1)</sup>、MELAS症候群患者を対象とした医師主導臨床試験（第Ⅲ相試験）を実施した。その試験で、MELAS症候群患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、一般社団法人日本神経学会より、「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」について、本剤に対する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における脳卒中様発作の再発抑制」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た（指定番号：(30薬) 第410号）。

以上より、2018年4月に承認事項一部変更承認申請を行い、2019年2月に「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」の効能・効果に関する承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤の有効成分は生体内物質、タウリン（アミノエチルスルホン酸）である。  
他の含硫アミノ酸としては、メチオニン、システインがあるが、タウリンはこれらの含硫アミノ酸のようなタンパク質を構成するアミノ酸ではない。  
(I-1. 開発の経緯 の項参照)
2. 肝細胞賦活と胆汁酸分泌促進の両面から、肝機能を改善する。また、臨床検査値—AST (GOT)、ALT (GPT)、血清ビリルビンを正常に維持させる。  
(VI-2.(1) 作用部位・作用機序 の項参照)
3. 心筋におけるCa<sup>2+</sup>動態を調節し、心機能の賦活・改善を行う。  
(VI-2.(1) 作用部位・作用機序 の項参照)
4. MELASモデル培養細胞を用いた*in vitro*試験で、タウリンのミトコンドリア機能異常(酸素消費量、膜電位、酸化状態)の改善作用が認められた。MELAS症候群における脳卒中様発作の再発抑制において、本剤の効果は長期(104週)にわたり持続し、有効性及び安全性が確認された。  
(V-3.(5) 検証的試験、VI-2.(1) 作用部位・作用機序 の項参照)
5. 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、うっ血性心不全に対する再評価終了時において、総症例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6件、下痢、腹部不快感、発疹が各5件であった。  
MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制に対する臨床試験において認められた副作用は、10例中6例13件であった。その主なものは、口内炎2件であった。[承認時]  
(VIII-8. 副作用 の項参照)

## II 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

タウリン散98%「大正」

(2) 洋名

Taurine powder 98% “Taisho”

(3) 名称の由来

一般名（タウリン）より由来

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タウリン（JAN）

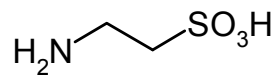
(2) 洋名（命名法）

taurine（JAN）

(3) ステム

不明

### 3. 構造式または示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$

分子量：125.15

### 5. 化学名（命名法）

化学名：2-Aminoethanesulfonic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：アミノエチルスルホン酸

記号番号：TS-201

### 7. CAS登録番号

107-35-7



### Ⅲ 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色又は白色の結晶、若しくは白色の結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

溶媒	溶解度 (g/100mL) (測定温度：25±1℃)	日本薬局方の 溶解度の表現
水*	15.5	やや溶け易い
メタノール	$8.60 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
エタノール (95)	$1.57 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
アセトン	$0.31 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
酢酸エチル	$0.30 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
クロロホルム	$0.07 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない
ベンゼン	$0.06 \times 10^{-3}$	ほとんど溶けない

\* 水は12℃にて測定

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：311～312℃

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK'_1=1.5$   $pK'_2=8.74$

##### (6) 分配係数

水-オクタノール系の該当資料なし

〈参考〉

pH	クロロホルム/Buffer	酢酸エチル/Buffer
3	0.086	0.0111
9	0.010	0.010

##### (7) その他の主な示性値

タウリン1.0gを新たに煮沸して冷却した水20mLに溶かした液のpHは4.1～5.6である。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

項目	保存条件		保存期間	外観変化 (残存率%)
室温保存	室温	瓶 (密栓)	1年	変化なし (99.9)
		瓶 (開放)	1年	変化なし (100.0)
加温保存	40℃	瓶 (密栓)	6ヶ月	変化なし (100.2)
		瓶 (開放)	6ヶ月	変化なし (100.5)
	50℃	瓶 (密栓)	3ヶ月	変化なし (100.1)
		瓶 (開放)	3ヶ月	変化なし (100.1)
加温・加湿 保存	40℃ 80%RH		3ヶ月	変化なし (100.1)
光線照射保存	室内散光 (500ルクス)		3ヶ月	変化なし (100.1)
	キセノン光		8時間	変化なし (100.2)
	直射日光		1ヶ月	変化なし (100.2)

## 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「タウリン」の確認試験法による。

赤外吸収スペクトル法

## 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「タウリン」の定量法による。

電位差滴定法

## IV 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	外観及び性状
タウリン散98%「大正」	散剤	白色の粉末でにおい及び味はない

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

T317 (分包)

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1.02g中 日局 タウリン 1g含有

#### (2) 添加物

軽質無水ケイ酸、タルク

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

室温および加温・加湿（40℃75%RH）保存で6ヶ月間安定であった。

項 目	保存条件	保存期間	保存容器	結 果
室温保存	室 温	6ヶ月	缶包装	変化なし
			ポリセロ包装	変化なし
加温・加湿保存	40℃75%RH	6ヶ月	缶包装	変化なし
			ポリセロ包装	変化なし

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格アミノエチルスルホン酸980mg/g散溶出試験による。

条件 回転数：50rpm、試験液：水 900mL

溶出率 15分間の溶出率が85%以上

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)本剤0.5g（タウリン0.49gに対応する量）をとり、水10mLを加え、よく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液5mLに希塩酸5滴及び亜硝酸ナトリウム試液5滴を加えるとき、泡立って無色のガスを発生する。
- (2)本剤0.5g（タウリン0.49gに対応する量）をとり、水酸化ナトリウム試液7.5mLを加え、徐々に加熱して蒸発乾固し、更に500°Cで2時間強熱して分解する。残留物に水5mLを加え、振り混ぜた後、ろ過し、ろ液にペンタシアノニトロシル鉄（Ⅲ）酸ナトリウム試液1滴を加えるとき、液は赤紫色を呈する。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

本剤約0.41g（タウリン（ $C_2H_7NO_3S$ ）約0.4gに対応する量）を精密に量り、水30mLを加えて振り混ぜた後、更に水を加えて正確に50mLとする。この液30mLを共栓遠心沈殿管にとり、毎分3000回転で5分間遠心分離し、上澄液25mLを正確に量り、水25mL及びホルムアルデヒド液5mLを加え、0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定する（指示薬：フェノールフタレイン試液3滴）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液 1mL=12.515mg  $C_2H_7NO_3S$

本剤中のタウリン（ $C_2H_7NO_3S$ ）の表示量に対する量（%）

$$= (a-b) \times f \times 12.515 \times (2000 / \text{試料の量 (mg)}) / 980 \times 100$$

ただし、 $a$ ：本試験における0.1mol/L水酸化ナトリウム液の消費量（mL）

$b$ ：空試験における0.1mol/L水酸化ナトリウム液の消費量（mL）

$f$ ：0.1mol/L水酸化ナトリウム液のファクター

注）別に規定するもののほか、規格及び試験方法は日局の通則、製剤総則及び一般試験法による。

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報  
該当しない

14. その他

## V 治療に関する項目

### 1. 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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制においては、臨床試験に組み入れられた患者のミトコンドリア遺伝子の変異型について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### 2. 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。
- 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。

体重	1回量
15kg未満	1 g
15kg以上25kg未満	2 g
25kg以上40kg未満	3 g
40kg以上	4 g

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

初回製造販売承認（1987年5月）申請時  
該当しない

効能効果追加承認（2019年2月）申請時

国内臨床試験一覧（評価資料）

試験番号	試験名	対象 (例数)	デザイン	投与期間	試験の目的
KN01-MELAS-01	第III相試験	MELAS (10例)	非盲検 非対照	52週間	MELAS症候群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を実施し、その有効性と安全性を確認する。
KN01-MELAS-03	長期投与試験	MELAS (9例)	非盲検 非対照	104週間	MELAS症候群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を実施し、その長期投与時の安全性と有効性を検討する。

## (2) 臨床効果

＜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＞<sup>2)</sup>

血清ビリルビン5mg/dL以上の急性肝炎を対象とした二重盲検比較試験を行った結果、肝機能改善度は「改善」以上が75.4%（49/65例）、「軽度改善」以上が100%（65/65例）であり、AST（GOT）、ALT（GPT）の改善が認められた。

＜うっ血性心不全＞<sup>3)</sup>

二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められ、全般改善度において「中等度改善」以上が26.7%（12/45例）、「軽度改善」以上が73.3%（33/45例）であった。

＜MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制＞<sup>4)5)</sup>

MELAS症候群患者<sup>注)</sup>（10例）を対象に、本剤12g/日（体重40kg以上）、9g/日（体重25kg以上40kg未満）、6g/日（体重15kg以上25kg未満）又は3g/日（体重15kg未満）を52週間投与し、主要評価項目である投与開始9週以降52週までの44週間での脳卒中様発作回数が0回であった症例の割合は60%（6/10例）であった。また、変異型別の脳卒中様発作回数が0回であった症例の割合はA3243Gが55.6%（5/9例）、T3271Cが100%（1/1例）であった。

注) 対象とされた変異型は、ミトコンドリアtRNA<sup>Leu</sup> (UUR) 遺伝子領域のA3243G、T3271C、G3244A、T3258C及びT3291C変異型であり、臨床試験に組み入れられた変異型はA3243G（9例）及びT3271C（1例）であった。

2) 伊藤 圓 ほか：肝胆膵,10(5),819(1985)

3) 山村 雄一ほか：医学のあゆみ,147(2),141(1988)

4) 大正製薬（株）社内資料（MELAS症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験）

5) Y.Ohsawa et al. : J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry,2018 Apr 17 [Epub aheads of print]

## (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (4) 探索的試験

該当資料なし

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

### 2) 比較試験

○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<sup>2)</sup>

血清ビリルビン値5mg/dL以上を有する高ビリルビン血症の急性肝炎患者を対象とし、タウリンとして1回1g、1日3回投与群と対照としてプラセボを投与した二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤の有用性が認められた。肝機能改善度において、「改善」以上で本剤投与群：75.4%（49/65例）、プラセボ投与群：58.9%（43/73例）と数値的に本剤投与群が優れていた。また、トランスアミナーゼ値（GOT、GPT）の改善率を比較したところ、本剤投与群において、5週目にプラセボに比し、有意な改善が認められた（ $p < 0.05$ ）。同様に、血清ビリルビンの変動においても、本剤投与群において、5週目に有意な改善が認められた（ $p < 0.01$ ）。

2) 伊藤 圓 ほか：肝胆膵,10(5),819(1985)

○うつ血性心不全<sup>3)</sup>

うつ血性心不全症状を有する患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤はタウリンとして1回1g、1日3回食後に経口投与した。その結果、本剤の有用性が認められた。全般改善度において、「中等度改善」以上で26.7% (12/45例)、「軽度改善」以上で73.3% (33/45例)であった。有用性においては、「有用」以上で33.3% (15/45例)、「やや有用」以上で73.3% (33/45例)であった。

3) 山村 雄一ほか：医学のあゆみ,147(2),141(1988)

○MELAS症候群患者における脳卒中様発作の再発抑制治療（第Ⅲ相試験）(KN01-MELAS-01)<sup>4)5)</sup>

目的：MELAS症候群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を実施し、その有効性及び安全性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験											
対象	MELAS症候群と診断され、同意取得前に脳卒中様発作*が認められる患者10例 [年齢14～46歳（小児（14歳）及び若年齢（15歳）の症例各1例、成人症例8例）、ミトコンドリアtRNA <sup>Leu</sup> (UUR)遺伝子領域の変異型A3243G：9例、T3271C：1例] ※突発性局所神経徴候 [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] のいずれかを有するものとし、頭部MRIの実施は問わない。											
試験方法	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。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>体重（前観察期の体重）</th> <th>1日量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40kg以上の場合</td> <td>12g</td> </tr> <tr> <td>25kg以上40kg未満の場合</td> <td>9g</td> </tr> <tr> <td>15kg以上25kg未満の場合</td> <td>6g</td> </tr> <tr> <td>15kg未満の場合</td> <td>3g</td> </tr> </tbody> </table> 投与期間：52週間		体重（前観察期の体重）	1日量	40kg以上の場合	12g	25kg以上40kg未満の場合	9g	15kg以上25kg未満の場合	6g	15kg未満の場合	3g
体重（前観察期の体重）	1日量											
40kg以上の場合	12g											
25kg以上40kg未満の場合	9g											
15kg以上25kg未満の場合	6g											
15kg未満の場合	3g											
主要評価項目	100%レスポンド率 [評価期間（投与開始9週以降52週までの44週間）における脳卒中様発作回数が0回の患者の割合]											
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 50%レスポンド率（治験薬投与後の評価期間における4週間あたりの脳卒中様発作回数が治験薬投与前に対して50%以上減少した被験者の割合）</li> <li>・ 特殊検査（血中・髄液、タウリン値等）</li> </ul>											
結果	<p>10例の投与量は、12g/日が6例、9g/日が4例であった。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例であり、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。本治験では中止例は認められず、全例が治験を完了した。</p> <p>主要評価項目である100%レスポンド率は全例で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ことから有効性が確認された。変異型別ではA3243Gが55.6%（5/9例）、T3271Cが100%（1/1例）であった。また、副次評価項目である50%レスポンド率は全例で80.0%であり、高い値を示した。</p> <p>副作用は60.0%（6例/10例）に発現し、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-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例であった。重篤な副作用及び中止に至った副作用の発現はなかった。</p> <p>以上より、MELAS症候群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及び安全性が確認された。</p>											

4) 大正製薬（株）社内資料（MELAS症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験）

5) Y.Ohsawa et al. : J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry,2018 Apr 17 [Epub aheads of print]



### 3) 安全性試験

#### ○MELAS症候群患者における長期投与試験 (KN01-MELAS-03) <sup>6)</sup>

目的：MELAS症候群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を実施し、その長期投与時の安全性と有効性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験	
対象	第Ⅲ相試験に参加した患者9例	
試験方法	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 [観察期（診察時）の体重]	1日量
	40kg以上の場合	12g
	25kg以上40kg未満の場合	9g
	15kg以上25kg未満の場合	6g
	15kg未満の場合	3g
	投与期間：104週間	
主要評価項目	本試験では設定していない	
副次評価項目	脳卒中様発作回数等	
結果	<p>9例の投与量は、12g/日が6例、9g/日が3例であった。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。</p> <p>治験に組み入れられた患者は、本治験期間中には9例中6例で脳卒中様発作が0回に抑制された。また、脳卒中様発作を発現した患者は第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回に抑制された患者は3例であった。</p> <p>副作用は22.2%（2/9例）に発現し、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が各1例であった。重篤な副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1例であり、中止に至った副作用の発現はなかった。</p> <p>以上より、MELAS症候群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安全性及び有効性が確認された。</p>	

6) 大正製薬（株）社内資料（MELAS症候群患者を対象とした長期投与試験）

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Taurocyamine [taurine depleter]

TAG(6-Aminomethyl-3-Methyl-4H,1,2,4-Benzothiadiazine-1,1-Dioxide) [taurine antagonist]

GABA [gamma aminobutylic acid]

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

タウリンは肝臓に対し、胆汁酸の抱合体形成に関与して胆汁酸分泌を亢進させる。さらに、肝細胞保護作用、肝細胞賦活作用（肝細胞の再生促進、肝ATPの増加）を有しており、これらの作用により、肝機能異常を改善する。

また、タウリンは心臓に対し、心筋におけるCa<sup>2+</sup>動態を調節することで心筋の収縮力を調節するとともに、心筋保護・心筋代謝改善作用を合わせ持ち、心機能の低下を包括的に改善させる。

MELAS症候群の原因として54種類の遺伝子変異が同定されており、このうち、ミトコンドリアDNAの変異A3243G及びT3271CでMELAS症候群の90%を占める。A3243G、T3271C等の点変異を有するMELAS症候群患者のミトコンドリアtRNA<sup>Leu(UUR)</sup>ではタウリン修飾が欠損しており、これが翻訳障害を引き起こしミトコンドリアタンパク合成が障害された結果、ミトコンドリア機能の低下が惹起されると考えられる。また、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症候群の特徴とされていること、超急性期MRIでは拡散係数の上昇が認められたことから、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症候群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、タウリン大量投与によりタウリン修飾が改善することでミトコンドリアの機能を改善する機序を考えている。MELASモデル培養細胞<sup>\*</sup>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異常がタウリンにより改善すると考えている。

<sup>\*</sup>MELAS症候群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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 胆汁酸抱合及び胆汁分泌促進作用<sup>7)</sup>

家兎にタウリンを経口投与すると、肝胆汁量及び総胆汁量は投与後3～6時間で約2倍に増加し、また単位胆汁量中胆汁酸濃度、単位時間内胆汁酸排泄量はともに増加した。

ヒトにタウリンを投与すると、抱合胆汁酸濃度の上昇及び胆汁排泄量の上昇が見られた。

##### 2) 急性・慢性肝障害における再生、正常化作用<sup>8)</sup>

四塩化炭素、黄リンによる肝障害家兎に対し、病理組織学的検討ではタウリンにより肝の毒性障害は急速に改善され、肝細胞の再生を促進し組織像を改善させた。また慢性障害群においては間質の結合組織増殖を抑制した。

- 3) 虚血、低酸素条件下における肝機能の恒常性の維持<sup>9)</sup>  
ラット灌流肝を用いた実験により、タウリンが虚血や低酸素時にみられる肝ATPの低下を軽減することによって、胆汁分泌などの肝細胞機能を維持する上で重要な働きをしている事が示唆された。
- 4) 心筋収縮増強作用<sup>10) 11) 12)</sup>  
ウサギ生体心臓において、心拍数には影響を与えず心拍出量を増加させた<sup>10)</sup>。  
摘出モルモット心室筋を用いた実験により低Ca<sup>2+</sup>状態では陽性変力作用を、また高Ca<sup>2+</sup>状態では陰性変力作用を示すことから、タウリンは細胞外液中のCa<sup>2+</sup>濃度に応じて二相性の作用を示しCa<sup>2+</sup>-modulator的役割を果たすと考えられる<sup>11) 12)</sup>。
- 5) 各種薬剤による心筋障害・心抑制軽減作用<sup>10) 13) 14) 15)</sup>  
β-ブロッカーまたはカルシウム拮抗薬による心抑制、イソプロテレノール又はアドリアマイシンによる心筋障害をタウリンは抑制する。(ウサギ、モルモット、ヒヨコ、マウス)
- 6) 心筋代謝改善作用<sup>16)</sup>・心筋保護作用<sup>17)</sup>  
タウリンは300beats/min駆動時のラット心臓のATP産生を亢進させる。  
また、虚血モルモット心筋からの酵素流出を抑制し、虚血から細胞を保護する作用が認められている。
- 7) 実験的慢性心不全に対する効果<sup>18)</sup>  
家兎大動脈弁閉鎖不全による慢性うっ血性心不全における死亡率に対してタウリン投与群は非投与群に比し有意な低下を示し、延命効果が認められた。
- 8) ストレス負荷による循環パラメータの変動の抑制<sup>19) 20)</sup>  
ストレス負荷したラットにタウリンを経口投与すると、副腎からのエピネフリンの放出が減少し、血糖値の上昇を抑制した。また、自然発症高血圧ラットにタウリンを8週間飲用させた後、ストレス負荷したところタウリン投与によるストレス負荷による平均血圧、心拍数及び総末梢血管抵抗の増加が有意に抑制された。
- 9) ミトコンドリア機能改善作用<sup>1)</sup>  
MELASモデル培養細胞 (MELAS症候群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) 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 (酸素消費量低下、膜電位低下、酸化状態の亢進) の改善が認められた。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

本剤の有効成分であるタウリン1g投与に該当する資料はない。

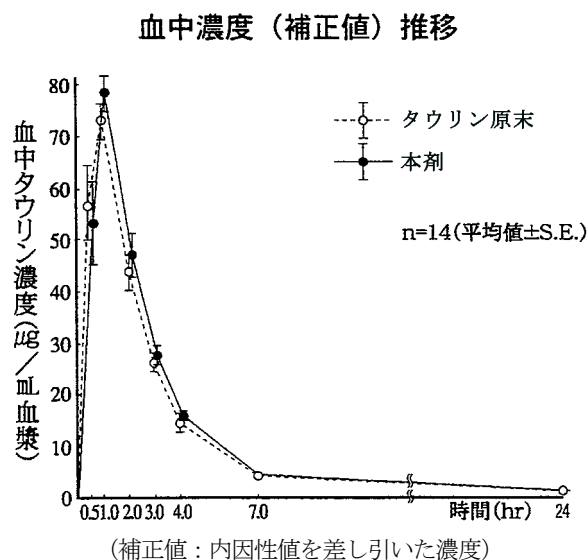
〈参考〉

健康人男子に、タウリンとして2gを空腹時に経口投与したときの最高血中濃度到達時間は、約1時間であった<sup>21)</sup>。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

本剤とタウリン原末の生物学的同等性試験において、健康人男子14名に、それぞれタウリンとして2gを空腹時に経口投与したときの血漿中濃度は下図のように推移し、同等性が確認された。投与約1時間後で最高血中濃度に達し、7時間後には通常の生体内濃度付近にまで減少した<sup>21)</sup>。血中濃度半減期は約2時間であった。



	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
タウリン原末	236 $\pm$ 15	80 $\pm$ 6
本剤	242 $\pm$ 12	84 $\pm$ 2

平均値 $\pm$ 標準誤差

##### 2) MELAS症候群患者<sup>4)5)</sup>

MELAS症候群患者10例に、体重区分で規定された用量のタウリン（12g/日：6例、9g/日：4例）を1日3回に分けて経口投与し、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。血漿中濃度及び髄液中濃度の平均値は、投与開始前に対し52週間投与時では増加したが、髄液中濃度はいずれの時点においても血漿中濃度より低値であった。

MELAS症候群患者における血漿中及び髄液中タウリン濃度

	投与開始前	52週間投与時
血漿中タウリン濃度 (nmol/mL)		
被験者数	10	10
平均値	57.6	945.7
標準偏差	20.29	406.18
中央値	57.7	1071.8
最小値, 最大値	28.8, 102.2	188.9, 1578.7
髄液中タウリン濃度 (nmol/mL)		
被験者数	7	7
平均値	11.2	42.1
標準偏差	2.88	13.77
中央値	9.8	39.6
最小値, 最大値	7.9, 15.8	26.5, 66.3

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸収

該当資料なし

〈参考〉ラット

タウリンは、胃及び大腸からは吸収されず、その吸収は小腸に特異的であることが報告されている。又、特殊輸送機構の存在も示唆されている<sup>22)</sup>。

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラット

<sup>35</sup>S-タウリンを経口投与したときの全身オートラジオグラフィにより脳内へ移行することが報告されている<sup>23)</sup>。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉ラット

尾静脈より投与した<sup>14</sup>C-タウリンが胎盤を通過して、臍帯静脈経由で胎児へ移行することが報告されている<sup>24)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

VII-1.(3)臨床試験で確認された血中濃度 2) MELAS症候群患者 の項参照

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉分布

ラットに経口投与された<sup>35</sup>S-タウリンは投与後10分で肝臓に分布し、3時間で投与量の約20%が取り込まれる。腎臓には30分後に約7%が分布し以後急速に低下した。一方、心臓、骨格筋では放射能が経日的に徐々に増大した。ただし、放射能は脳・脊髄系にはほとんど取り込まれなかった。この成績は、静脈内注射による実験成績とほとんど変わらないものであり、タウリンの腸管からの吸収性を示すものである<sup>23)</sup>。

また、ラット<sup>35</sup>S-タウリンを静注した試験において7日後の濃度順位は心臓>脾臓>筋肉>小腸>腎臓>肝臓であった<sup>25)</sup>。

さらに、同じくラットに<sup>35</sup>S-タウリンを静注すると、胎盤内の放射活性は5～30分後までに2倍の上昇を認め、60分後まで高値を維持した<sup>24)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉 外国人<sup>26) 27)</sup>

経口投与した場合、一部分はイセチオン酸などへ代謝分解を受け、また一部は胆汁酸抱合体となるが、主に未変化体のまま尿中へ排泄される。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

〈参考〉 排泄部位及び排泄率

・ 外国人<sup>27)</sup>

<sup>35</sup>S-タウリンを静脈内投与又は経口投与したとき、その大部分は、尿中に排泄され、投与量の2%以下が糞便中に排泄されるとの報告がある。

・ ラット<sup>28)</sup>

<sup>35</sup>S-タウリンを静脈内投与したとき、5日間で尿中へ約45%、糞便中へ約8%排泄されるとの報告がある。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし



## VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

設定されていない

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

<p>&lt;MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制&gt; 腎機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]</p>
--

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、MELAS症候群のうち腎機能障害を伴う患者ではGFR等が低下するため、血中濃度が上昇するおそれがある。本剤のMELAS症候群患者に対する用法・用量（1日最大12g）は、他の効能・効果における用法・用量と比較して高いことから、観察を十分に行い慎重に投与すること。MELAS症候群患者を対象とした臨床試験において、腎・泌尿器系に関連する副作用の発現件数は第Ⅲ相試験で10例中頻尿（軽度）が1例に認められ、その後行われた長期投与試験の9例においては腎・泌尿器系に関連する副作用の発現は認められなかった。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

設定されていない

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

<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>

総症例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6件、下痢、腹部不快感、発疹が各5件であった。[再評価終了時]

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>

臨床試験において認められた副作用は、10例中6例13件であった。その主なものは、口内炎2件であった。[承認時]

### (2) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

### (3) その他の副作用

<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>

	頻度不明 <sup>注1)</sup>
消化器	悪心、下痢、腹部不快感、便秘、軟便、食欲減退
過敏症	発疹
その他	脱力感

注1) 国内文献において報告されている副作用のため頻度不明

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>

	20%以上 <sup>注2)</sup>	20%未満 <sup>注2)</sup>
精神神経系		不眠症
消化器	口内炎	便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、胃腸炎、食欲減退
その他		頻尿、四肢痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

注2) MELAS症候群患者を対象とした国内臨床試験2試験での発現頻度に基づく

(解説)

「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」における副作用は、国内文献において報告されている副作用に基づき示しているため、投与例数が不明であることから、「頻度不明」と記載した。

また、「MELAS症候群における脳卒中様発作の再発抑制」試験で認められた副作用は、10例の臨床試験結果に基づくものであり、他の効能・効果における副作用とは投与量、投与期間等が異なることから、別表にて示した。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	再評価終了時	MELAS症候群における 脳卒中様発作の抑制の 効能・効果承認時*
総症例数	1,064例	10例
1日投与量	1.5～12g	9～12g
副作用発現症例数 (%)	34 (3.2)	6 (60)
副作用発現件数	41	10
胃腸障害	24 (2.3)	4 (40)
腹部不快感	5 (0.5)	
便秘	3 (0.3)	1 (10)
下痢	5 (0.5)	1 (10)
胃腸障害	5 (0.5)	
胃食道逆流性疾患		1 (10)
裂孔ヘルニア		1 (10)
悪心	6 (0.6)	
消化性潰瘍	1 (0.1)	
口内炎		2 (20)
軟便	3 (0.3)	
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.3)	
無力症	3 (0.3)	
感染症および寄生虫症		1 (10)
胃腸炎		1 (10)
臨床検査		2 (20)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (10)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (10)
代謝および栄養障害	3 (0.3)	1 (10)
食欲減退	3 (0.3)	1 (10)
筋骨格系および結合組織障害		1 (10)
四肢痛		1 (10)
神経系障害	1 (0.1)	
傾眠	1 (0.1)	
精神障害	1 (0.1)	1 (10)
多幸気分	1 (0.1)	
不眠症		1 (10)
腎および尿路障害		1 (10)
頻尿		1 (10)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.5)	
発疹	5 (0.5)	

\*：MELAS症候群患者を対象とした国内臨床試験2試験での発現頻度に基づく

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

設定されていない

11. 小児等への投与

< MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制 >

新生児、乳児、幼児及び13歳以下の小児における有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。一般に新生児及び2歳未満の乳児においては体表面積あたりのGFRが低いことから排泄されずに血中濃度が上昇するおそれがある。

（解説）

MELAS症候群患者を対象とした医師主導試験で投与された最低年齢は14歳、最低体重は33.1kgであり、新生児、乳児、幼児及び13歳以下の小児、ならびに体重25kg未満の小児における本剤の使用経験はない。2歳未満では、筋肉中タウリン濃度が成人の約1/2で、体内のタウリン貯蔵機構が未発達であること、体表面積あたりの腎糸球体ろ過量（GFR）が小児（2歳以上）及び成人の値を下回るため、タウリンが正常に尿中へ排泄されないことが懸念され、血中タウリン濃度が上昇するおそれがあるので、これらの患者への投与に際しては注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

13. 過量投与

設定されていない

14. 適用上の注意

設定されていない

15. その他の注意

設定されていない

16. その他

## Ⅸ 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎・泌尿器系、消化器系及び自律神経系に対するタウリンの影響を検討した<sup>29)</sup>。

試験項目	動物種 (性別、n/群)	投与量 (mg/kg) [投与方法]	試験結果	
中枢神経系	一般症状及び行動 (Irwin 法)	マウス (雄、6 例)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	自発運動量	マウス (雄、15 例)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	睡眠作用 (ヘキソバルビタール 誘発睡眠)	マウス (雄、10 例)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	痙攣作用 (①ペンテトラゾール 誘発痙攣法 ②電撃誘 発痙攣法)	マウス (雄、10 例)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	痛覚作用 (Haffner 法)	マウス (雄、10 例)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	正常体温 (直腸温)	ラット (雄、10 例)	300、1000、2000 [単回経口]	300 mg/kg : 影響なし 1000 mg/kg 以上 : 媒体対照群と比較し、投与後 1 時間に有意に低値
心血管系	血圧、心拍数、心電図 及び血流量 (麻酔下イヌ)	ビーグル犬 (雄、4 例)	300、1000、2000 [単回十二指腸内]	300 mg/kg : 投与後 0.25 から 1 時間に大腿動脈 血流量が有意に増加 1000 mg/kg 以上 : 影響なし
呼吸系	呼吸数 (麻酔下イヌ)	ビーグル犬 (雄、4 例)	300、1000、2000 [単回十二指腸内]	影響なし
腎・泌尿器系	尿量及び尿中電解質 排泄	ラット (雄、10 例)	300、1000、2000 [単回経口]	300 mg/kg : 影響なし 1000 mg/kg : 尿量減少、カリウム排泄量増加 2000 mg/kg : 尿量減少、カリウム、ナトリウム 及びクロライド排泄量増加
消化器系	消化管輸送能 (炭末輸送能)	マウス (雄、10 例)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
自律神経系	薬物誘発収縮 [刺激薬 (アセチルコ リン、ヒスタミン、塩 化バリウム) 存在下] (摘出回腸)	モルモット (雄、5 例)	0.1、1、10 mg/mL [in vitro]	静止張力 ; 影響なし 薬物相互作用 ; 0.1 及び 1 mg/mL : 作用なし 10 mg/mL : アセチルコリン、ヒスタミン及び 塩化バリウム収縮を抑制

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>30) 31) 32)</sup>

概略の致死量 (mg/kg)

動物種	経口	腹腔内	皮下・筋肉内	静脈内
マウス	>7000	>5000	>7000	>7000
ラット	>2000	——	——	>1000
イヌ	>2000	——	——	——
ウサギ	——	——	——	>1000

### (2) 反復投与毒性試験<sup>33)</sup>

動物種/系統 (性別、n/群)	投与期間 [回復期間]	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ラット/SD (雌雄、 各10~16例)	13週間 [4週間]	経口 0、125、 500、2000	雌雄：2000	明らかな毒性所見なし
ラット/SD (雌雄、 各15~21例)	52週間 [8週間]	経口 0、125、 500、2000	雄：500 雌：2000	2000 mg/kg (雄のみ) : ALT、AST、ビリルビン増加、肝臓の凝固壊死巣、胆管過形成、尿量増加及び腎重量増加等の肝臓及び腎臓への影響 休薬 (8週間) : 全変化について軽減又は消失。
イヌ/ビーグル (雌雄、各4例)	52週間 [4週間]	経口 0、125、 500、2000	雌雄：2000	明らかな毒性所見なし
ウサギ/NZW (雌、4~6例)	4週間	経口 0、50、 125、300	雌：125	300 mg/kg : 胸腺の萎縮、骨格筋の壊死
ウサギ/NZW (雌、6例)	2週間	経口 0、500、 1000	雌：<500	500 mg/kg以上 : 死亡/切迫剖検
カニクイザル (雄、2例)	2週間	経口 0、200、 2000/ 1200	雄：<200	2000/1200 mg/kg : 切迫剖検、下痢、体重減少等、腎毒性を示唆する病理組織学的変化 200 mg/kg : 下痢及び軟便
カニクイザル (雌雄、各1例)	4週間	経口 400/600	—	400/600 mg/kg : 軟便又は水様便、体重減少、摂餌量減少等
カニクイザル (雌雄、 各3~4例)	13週間 (投与28日 で終了)	経口 0、50、 175、600	雌雄：50	600 mg/kg : 一般状態悪化、血清カリウム減少、尿蛋白増加等 ≥ 175 mg/kg : 体重減少、下痢 ≥ 50 mg/kg : 黒色便、便潜血反応陽性

— : 算出せず

(3) 生殖発生毒性試験<sup>34)</sup>

動物種／系統 (性別、n/群)	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）				
ラット／SD (雌雄、各20例)	雄：交配前4週間～解剖前日 雌：交配前2週間～妊娠19日 (帝王切開群) ～分娩後20日(自然分娩群)	経口 0、500、 1000	<親動物> 1000 <胎児> 1000 <出生児> 1000	親動物、胎児及び出生児； 明らかな毒性所見なし
胚・胎児発生に関する試験				
ウサギ／NZW (雌、12～15例)	妊娠6～18日	経口 0、50、 130、340	<母動物> 一般毒性：50 生殖能：340 <胚・胎児> 130	母動物；340 mg/kg：死亡／切迫剖検 130 mg/kg 以上：軟便又は水様便等 胎児；340 mg/kg：胎児体重減少、骨化 遅延

(4) その他の特殊毒性<sup>35)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びラットを用いる骨髄小核試験の3つの試験を実施したところ、いずれの試験においても陰性であり、タウリンに遺伝毒性は認められなかった。

## X 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年

### 3. 貯法・保存条件

密閉容器・室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「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」を予定効能・効果として2018年3月20日に希少疾病用医薬品の指定 [指定番号：(30薬) 第410号] を受けている。

<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。

### 6. 包装

1kg、1.02g×90包、1.02g×1,200包

### 7. 容器の材質

分包品：セロハン、ポリエチレン（分包）

バ ラ：ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン（袋）



## 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし  
同効薬：なし

## 9. 国際誕生年月日

不明

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

タウリン散98%「大正」 承認年月日：2007年3月22日 承認番号：21900AMX00674000

<旧販売名>

タウリン散「大正」 承認年月日：1987年5月27日 承認番号：62AM-792

## 11. 薬価基準収載年月日

タウリン散98%「大正」 2007年6月15日

<旧販売名>

タウリン散「大正」 1987年10月1日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2019年2月21日 以下の内容を追加承認

### 【効能・効果】

○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

### 【用法・用量】

○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。

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

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果：1984年9月27日

## 14. 再審査期間

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>

10年：2019年2月21日～2029年2月20日（希少疾病用医薬品）

#### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

#### 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
タウリン散98%「大正」	108449801	3919006B1034	620005034

#### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI 文献

### 1. 引用文献

- 1) M.Rikimaru et al. : Intern.Med.,51(24),3351(2012)
- 2) 伊藤 圓 ほか：肝胆膵,10(5),819(1985)
- 3) 山村 雄一ほか：医学のあゆみ,147(2),141(1988)
- 4) 大正製薬（株）社内資料（MELAS症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験）
- 5) Y.Ohsawa et al. : J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry,2018 Apr 17 [Epub aheads of print]
- 6) 大正製薬（株）社内資料（MELAS症候群患者を対象とした長期投与試験）
- 7) 三宅 博 ほか：福岡医学雑誌,53,695(1962)
- 8) 松岡 武恒：長崎医学会雑誌,35(2),352(1960)
- 9) 中島 年和ほか：含硫アミノ酸,10(2),259(1987)
- 10) N.Awata et al. : Cardiovascular Res.,21,241(1987)
- 11) F.Franconi et al. : Biochem.Pharmacol.,31(20),3181(1982)
- 12) J.H.Kramer et al. : Am.J.Physiol.,240,H238(1981)
- 13) F.Franconi et al. : J.Pharm.Pharmacol.,34,329(1982)
- 14) H.Ohta et al. : Basic Res.Cardiol.,81,473(1986)
- 15) T.Hamaguchi et al. : Res.Commun.Chem.Pathol.Pharm.,59(1),21(1988)
- 16) S.W.Schaffer et al. : Sulfur Amino Acids:Biochemical and Clinical Aspects,Alan R.Liss,Inc., New York,39(1983)
- 17) F.Franconi et al. : Taurine:Biological Actions and Clinical Perspectives, Alan R.Liss,Inc., New York,177(1985)
- 18) 東 純一：含硫アミノ酸,6,179(1983)
- 19) K.Nakagawa et al. : Japan.J.Pharmacol.,25,737(1975)
- 20) 山本 仁 ほか：含硫アミノ酸,8,373(1985)
- 21) 渡辺 暉邦ほか：社内資料
- 22) 木村 聰城郎ほか：含硫アミノ酸,7,389(1984)
- 23) 岩田 平太郎ほか：応用薬理,16(2),179(1978)
- 24) 森山 郁子ほか：含硫アミノ酸,6,301(1983)
- 25) J.Awapara : J.Biol.Chem.,225,877(1957)
- 26) J.G.Jacobsen et al. : Nature 214,1247(1967)
- 27) A.Wainer et al. : Proc.Soc.Exp.Biol.Med.,121(1),212(1966)
- 28) A.Minato et al. : Chem.Pharm.Bull.,17(7),1498(1969)
- 29) 大正製薬（株）社内資料（一般薬理試験）
- 30) 酒井 健：再評価資料
- 31) 杉原 仁彦ほか：帝国女子医誌,4,65(1936)
- 32) 大正製薬（株）社内資料（単回投与毒性試験）
- 33) 大正製薬（株）社内資料（反復投与毒性試験）
- 34) 大正製薬（株）社内資料（生殖発生毒性試験）
- 35) 大正製薬（株）社内資料（遺伝毒性試験）

## 2. その他の参考文献

「VI-2.薬理作用」に関する参考資料 MELAS症候群における遺伝子変異及び所見

参1) GENE Reviews :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>

参2) MITOMAP (A human mitochondrial genome database) :

<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/MutationsRNA>

<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/MutationsCodingControl>

参3) T.Suzuki et al. : Annu.Rev.Genet.,45,299(2011)

参4) E.Ohara et al. : Acta. Neuropathol.,74(3),226(1987)

参5) S.J.Kolb et al. : J.Neurol.Sci.,216(1),11(2003)

## XII 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国において承認申請されていない。(2019年2月現在)

なお、ロシアでライセンス関係のない企業による医療用医薬品（錠剤）の発売が確認されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII 備考

その他の関連資料

