

効能・効果追加に伴う添付文書改訂のお知らせ

2019年2月

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」

タウリン製剤



製造販売
大正製薬株式会社



発売
大正富山医薬品株式会社
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
お問い合わせ先: ☎0120-591-818
メディカルインフォメーションセンター

この度、標記製品の「効能・効果」につきまして、2019年2月21日付で「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」が追加承認されましたので、ご案内申し上げます。また、「添付文書」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 効能・効果追加に伴う改訂の概要

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」を追記し、関連する使用上の注意として、適応患者の選択に関する留意事項を記載しました
効能・効果に関連する使用上の注意	
用 法 ・ 用 量	新効能・効果に係る用法・用量を追記しました
慎 重 投 与	MELAS 症候群患者への使用に際しての慎重投与として「腎機能障害のある患者」を追記しました
副 作 用	「MELAS 症候群患者を対象とした国内臨床試験」で認められた副作用を追記しました
小 児 等 へ の 投 与	MELAS 症候群患者への使用において「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」は確立していないこと、新生児及び2歳未満の乳児について血中濃度が上昇するおそれがあることを記載しました
臨 床 成 績	MELAS 症候群患者を対象とした国内臨床試験の成績について追記しました

2. その他の改訂の概要 (自主改訂)

副 作 用	既効能・効果に係る副作用の概要について記載整備しました
-------	-----------------------------

3. 改訂内容

改 訂 後 (_____ : 改訂箇所)	改 訂 前																								
<p>【効能・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</p> <p>○うっ血性心不全</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 style="border: 1px dashed black; padding: 5px;">〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p style="border: 1px dashed black; padding: 5px;">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。</p> <p>【用法・用量】</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</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 style="text-align: center;">15 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">1 g</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15 kg 以上 25 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">2 g</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">25 kg 以上 40 kg 未満</td> <td style="text-align: center;">3 g</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">40 kg 以上</td> <td style="text-align: center;">4 g</td> </tr> </tbody> </table> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p style="border: 1px dashed black; padding: 2px;">〈MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制〉</p> <p style="border: 1px dashed black; padding: 2px;">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> <p>2. 副作用</p> <p style="border: 1px dashed black; padding: 2px;">〈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〉</p> <p>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〕</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、下痢、腹部不快感、便秘、軟便、<u>食欲減退</u></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>脱力感</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">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</p>	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		頻度不明 ^{注1)}	消化器	悪心、下痢、腹部不快感、便秘、軟便、 <u>食欲減退</u>	過敏症	発疹	その他	脱力感	<p>【効能・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</p> <p>○うっ血性心不全</p> <p>【用法・用量】</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>【使用上の注意】</p> <p>1. 副作用</p> <p>総症例 1,064 例中 30 例（2.82%）38 件の副作用が認められた。その主なものは、嘔気 5 件、下痢 4 件であった。〔再評価終了時〕</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">0.5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気、下痢、腹部不快感、便秘、食欲不振</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> </tr> </tbody> </table>		0.5%未満	消化器	嘔気、下痢、腹部不快感、便秘、食欲不振	過敏症	発疹
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																								
	頻度不明 ^{注1)}																								
消化器	悪心、下痢、腹部不快感、便秘、軟便、 <u>食欲減退</u>																								
過敏症	発疹																								
その他	脱力感																								
	0.5%未満																								
消化器	嘔気、下痢、腹部不快感、便秘、食欲不振																								
過敏症	発疹																								

（次ページに続く）

3. 改訂内容（続き）

改 訂 後（_____：改訂箇所）	改 訂 前												
<p>2. 副作用</p> <p>〈MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制〉</p> <p>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〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>20%以上^{注2)}</th> <th>20%未満^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>不眠症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内炎</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>3. 高齢者への投与</p> <p>現行通り（省略）</p> <p>4. 小児等への投与</p> <p>〈MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制〉</p> <p>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。</p> <p>【臨床成績】</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〉</p> <p>現行通り（省略）</p> <p>〈うっ血性心不全〉</p> <p>現行通り（省略）</p> <p>〈MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制〉</p> <p>MELAS 症候群患者^{注)}（10 例）を対象に、本剤 12 g/日（体重 40 kg 以上）、9 g/日（体重 25 kg 以上 40 kg 未満）、6 g/日（体重 15 kg 以上 25 kg 未満）又は 3 g/日（体重 15 kg 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。</p> <p>注) 対象とされた変異型は、ミトコンドリア tRNA^{Leu} (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。</p>		20%以上 ^{注2)}	20%未満 ^{注2)}	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	<p>2. 高齢者への投与</p> <p>（省略）</p> <p>【臨床成績】</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：</p> <p>（省略）</p> <p>○うっ血性心不全：</p> <p>（省略）</p>
	20%以上 ^{注2)}	20%未満 ^{注2)}											
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											

4. 改訂理由（効能・効果追加に伴う改訂）

（1）「効能・効果」「効能・効果に関連する使用上の注意」「用法・用量」の項

2019年2月21日付で追加承認された効能・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」とその用法及び用量を記載しました。

また、「効能・効果に関連する使用上の注意」として、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を選択することについて記載しました。

（2）「慎重投与」の項

腎機能障害患者へ本剤を投与した場合、血中濃度が上昇するおそれがあるため、既効能・効果に対する用量に比して高用量で投与される MELAS 症候群患者へ使用する際の注意喚起として「腎機能障害のある患者」を追記しました。

（3）「副作用」の項

MELAS 症候群患者に対し行われた国内臨床試験で認められた副作用を追記しました。

（4）「小児等への投与」の項

MELAS 症候群患者への使用について、新生児、乳児、幼児及び 13 歳以下の小児における本剤の有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）こと、新生児及び 2 歳未満の乳児においては一般に体表面積あたりの GFR が低いことから、高用量が投与される MELAS 症候群患者の使用に際しては、本剤が排泄されずに血中濃度が上昇するおそれがあることを記載しました。

（5）「臨床成績」の項

MELAS 症候群患者に対し第Ⅲ相試験として行われた国内臨床試験（医師主導臨床試験）の成績を記載しました。

5. 改訂理由（その他の改訂）

既効能・効果に係る副作用の概要について記載整備しました。

《今回の「使用上の注意」改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No. 278（2019年4月）に掲載される予定です。》

医薬品添付文書改訂情報として、
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
改訂指示内容、最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。併せてご利用下さい。