タウリン散 98%「大正」に関する資料

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帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

大正製薬株式会社

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 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大正製薬株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1　はじめに 4
1.5.1.2　目標適応症及び現行の治療法 4
1.5.1.3　MELAS 発症の分子機構とタウリン修飾 5
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.2.1　品質に関する試験 5
1.5.2.2　非臨床試験 6
1.5.2.3　臨床試験 7
1.5.3　治験相談の経緯（要約） 8
1.5.4　本剤の臨床的意義 9
1.5.5　まとめ 9
1.5.6　参考文献 10

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	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
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

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　はじめに

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る。本剤は含硫アミノ酸であるタウリン（別名：アミノエチルスルホン酸）を有効成分とした散剤であり、1984 年に医薬品再評価その 23 によって「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」の評価が得られたことから、「タウリン「大正」」として再評価結果に伴う承認事項一部変更承認申請を行い承認を取得している。現在では「タウリン散 98%「大正」」として、成人 1 回 1 g を 1 日 3 回食後に経口投与する用法・用量で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。

1.5.1.2　目標適応症及び現行の治療法

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[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]。

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。

1.5.1.3　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]。

1.5.2　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。

1.5.2.1　品質に関する試験

本申請にあたり、新たな知見はない。

1.5.2.2　非臨床試験

本申請区分は、新効能及び新用量医薬品に該当し、「医薬品の承認申請について」（平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号）では、効力を裏付ける試験、吸収、分布、代謝、排泄に関する試験成績の添付が必要とされる。本申請におけるこれらの試験は、再評価資料及び公表論文をもとに説明することが可能であると判断した。そのため、本申請に際しては新たな薬効薬理試験及び薬物動態試験は実施しなかった。毒性試験に関しては、戦略相談において以下の助言を受けたことから、再評価終了後に実施した試験のうち、TK データ、非げっ歯類の高用量長期投与毒性試験及び胚・胎児毒性試験などについて評価した。

【戦略相談における助言】
本剤の安全性を担保するための非臨床安全性データは十分ではないと考えることから、以下について検討すること。
① 非臨床試験における曝露量を推測するためのトキシコキネティクスデータを承認申請時までに取得すること。
② 本薬を非げっ歯類に高用量で長期間投与したときの安全性及び胚･胎児毒性について十分に安全性を担保できるよう、承認申請時までに準備しておくこと。

1.5.2.2.1　薬理試験

効力を裏付ける試験では､MELAS モデル培養細胞を用いたタウリンのミトコンドリア機能改善作用が認められた。

安全性薬理評価（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への影響）では懸念すべき作用は認められなかった。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

本申請にあたり、新たな知見はない。

1.5.2.2.3　毒性試験

本薬の再評価終了後に実施した毒性試験の中から、戦略相談における助言を踏まえて、TK、非げっ歯類に高用量で長期間投与したときの安全性及び胚・胎児毒性に関する知見などについて記載する。

非げっ歯類の高用量長期毒性試験としてイヌ 52 週間反復経口投与試験を実施した。その結果、2000mg/kg まで明らかな毒性所見は認められず、ラットと同様にイヌの毒性は弱かった。52 週間投与したときの投与 2 時間後の血清中タウリン濃度は 2000 mg/kg の雄で 400～1548 μg/mL、雌で 716～1364 μg/mL であり、MELAS 患者にタウリン 12 g/日又は 9 g/日を 4 週間投与したときの最も高い血中濃度（224.2 μg/mL）と比較すると、雄では 1.8～6.9 倍、雌では 3.2～6.1 倍の安全域が確認された。同様に、雄ラット 52 週間反復投与毒性試験の無毒性量である 500 mg/kg における推定曝露量は､健康成人に 4 g を 3 回投与時の C_{max} 及び AUC と比較して同等以上であると推定された。

一方、ウサギ及びサルでは、タウリンの 500 又は 600 mg/kg をそれぞれ反復経口投与時に死亡を含む毒性が発現し、ラットやイヌとの差異が認められた。このときウサギでは曝露量が明らかに低く、経口投与時に見られた毒性は消化管内における代謝に起因するものと推察された。サルでは TK を実施しなかったため、曝露は不明であった。

ウサギの胚・胎児発生試験では母動物に対する毒性発現及びそれに起因する胎児の骨化遅延が認められ、ラットの妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）では胚・胎児及び出生児に影響は認められなかった。いずれの試験においても再評価に用いたマウスの結果と同様に、催奇形性は認められなかった。また、本薬に遺伝毒性は認められなかった。

1.5.2.3　臨床試験

砂田らは、MELAS 発症の分子機構とタウリン修飾に着目し、MELAS 臨床研究を実施した結果、本剤の MELAS 患者における有効性が確認されたことから、MELAS 患者を対象とした医師主導治験の第Ⅲ相試験を実施した。さらに、これに継続する本剤の長期投与臨床研究並びに 104 週間投与時の安全性と有効性を検討する医師主導治験の長期投与試験を実施した。

本申請では、砂田らが実施した第Ⅲ相試験及び長期投与試験を評価資料とし、MELAS 臨床研究及び健康成人薬物動態試験（いずれも公表論文）を参考資料とした。以下、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の概要を示す。

1.5.2.3.1　第Ⅲ相試験

砂田らは医師主導治験（第Ⅲ相試験）開始前に実施した戦略相談の助言を踏まえ、試験計画を確定させた。

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検証し、安全性を確認することを目的として実施された。本治験に登録された 10 例のうち、主要評価項目である 100%レスポンダー率は 60.0%であり、6 例は脳卒中様発作の完全消失を達成し、有効性が確認された。有害事象は投与された 10 例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ことから、MELAS 患者における本剤の忍容性は高いと考えられた。

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及び安全性が示された。

1.5.2.3.2　長期投与試験

長期投与試験は長期投与臨床研究に参加した MELAS 患者に対し、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ことを目的として実施された。本治験には 9 例が登録されたが、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、MELAS 患者における本剤の長期投与時の忍容性は高いと考えられた。また、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、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 例であったことから、本剤長期投与時の有効性が確認された。

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長期投与時の安全性及び有効性が示された。

1.5.3　治験相談の経緯（要約）

相談内容及び医薬品医療機器総合機構からの助言を以下に記載した。

・相談事項 1 対象とする被験者について

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、アルギニン併用例及び非併用例を対象とすることに異論はない。

・相談事項 2 目標被験者数について

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。

・相談事項 3 用量について

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。

・相談事項 4 脳卒中様発作の判定について

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。

・相談事項 5 副次的評価項目について

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。

・その他

本剤の安全性を担保するための非臨床安全性データは十分ではないと考えることから、以下について検討すること。

① 非臨床試験における曝露量を推測するためのトキシコキネティクスデータを承認申請時までに取得すること。

② 本薬を非げっ歯類に高用量で長期間投与したときの安全性及び胚･胎児毒性について十分に安全性を担保できるよう、承認申請時までに準備しておくこと。

1.5.4　本剤の臨床的意義

(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。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)　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 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。

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。

1.5.5　まとめ

MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療を目的として実施された第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の効能・効果及び用法・用量で承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

＜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

＜用法・用量＞

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

1.5.6　参考文献

[1] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like 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.

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 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大正製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国での許可及び使用状況 3
1.6.2 外国での開発状況 3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での許可及び使用状況

本剤は、外国において承認申請されていない。

なお、外国におけるタウリンの発売状況として、ロシアで医療用医薬品（錠剤）の発売が確認されている。

1.6.2　外国での開発状況

本剤は、外国において開発していない。

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 1 部

1.7 同種同効品一覧表

大正製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

該当なし

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 1 部

1.8.1 添付文書（案）

大正製薬株式会社

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示す。

最新の添付文書を参照すること

** 201●年●月改訂（第6版、効能･効果追加に伴う改訂）
* 2007年6月改訂（販売名の変更）

** 日本標準商品分類番号
873919、872119、871190

貯法：密閉容器・室温保存
使用期限：外箱及び袋に表示

*	承認番号	21900AMX00674000
*	薬価収載	2007年6月
	販売開始	1987年12月
**	効能追加	201●年●月
	再評価結果	1984年9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」

Taurine powder 98%“Taisho”

タウリン製剤

*【組成･性状】

販売名	タウリン散98%「大正」
成分・含量	1.02g中 日局タウリン 1g含有
添加物	軽質無水ケイ酸 タルク
性状	白色の粉末でにおい及び味はない
識別コード	T317（分包）

**【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

＜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。

**【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	1g
15kg以上25kg未満	2g
25kg以上40kg未満	3g
40kg以上	4g

**【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
＜MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制＞
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。］

2. 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＞
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］

	頻度不明 注1)
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＞
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］

	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

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

3. 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。
4. 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。

**【薬物動態】

1. 吸収[1)]

健常人に本剤2 gを空腹時経口投与した場合、投与約1時間後で最高血中濃度84 μg/mLに達し、7時間後には通常の生体内濃度にまで減少した。血中濃度半減期は約2時間であった。

2. 分布[2)]

(参考) 動物による成績：

ラットへの経口投与による検討では、投与後3時間で投与量の約20%が肝臓に取り込まれ、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、骨格筋では経日的に徐々に増加するが、脳・脊髄系にはほとんど取り込まれなかった。

3. 代謝・排泄[3),4)]

(参考) 外国人による成績：

経口投与した場合、一部分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して胆汁中に排泄されるが、かなりの部分はそのままの形で尿中に排泄され、糞中には、投与量の2%以下が排泄されたのみであった。

**【臨床成績】[5),6),7)]

＜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＞

血清ビリルビン5 mg/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＞

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＞

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。

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。

新薬承認情報提供時に訂正した

**【薬効薬理】

1. 胆汁酸排泄促進作用[8)]

家兎に経口投与した場合、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。

2. 実験的肝障害に及ぼす影響[9)]

四塩化炭素及び黄リン投与による肝障害家兎に経口投与し、その肝機能の経過を観察したところ、Al-P、γ-グロブリン、BSP、血清コレステロール/血清コレステロールエステル比を改善させた。

また、病理組織学的検討では、肝の毒性障害を急速に改善し、肝細胞の再生を促進して組織像を改善させた。さらに慢性障害群においては間質の結合織増殖を抑制した。

3. 虚血、低酸素条件下における肝機能の恒常性維持[10)]

ラット灌流肝を用いた実験において、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り、胆汁分泌などの肝細胞機能維持に働いた。

4. 心筋に対する作用[11)～13)]

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。また、摘出モルモット心室筋を用いた実験により低Ca^{2+}状態では陽性変力作用を、また高Ca^{2+}状態では陰性変力作用を示したことから、タウリンは細胞外液中のCa^{2+}濃度に応じて二相性の作用を示しCa^{2+}modulatorとしての役割を果たすと考えられた。

5. 心筋代謝改善作用・心筋保護作用[14),15)]

300 beats/min駆動時の摘出ラット心臓においてATP産生を亢進させた。また、虚血モルモット心筋からの酵素流出を抑制し、虚血からの細胞保護作用を示した。

6. 実験的慢性心不全に対する効果[16)]

家兎を用いた大動脈弁閉鎖不全による慢性うっ血性心不全において死亡率の低下を示した。

7. MELASモデル培養細胞における作用[17)]

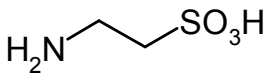
MELASモデル培養細胞において、酸素消費量、膜電位、酸化状態の改善が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タウリン（taurine）（JAN）

化学名：2-Aminoethanesulfonic acid

構造式：



分子式：$C_2H_7NO_3S$

分子量：125.15

性　状：無色又は白色の結晶、若しくは白色の結晶性粉末でにおいはない。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。

本品の水溶液（2→40）のpHは4.1～5.6である。

融点：311～312℃

**【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。

【包装】

1kg、1.02 g×90包、1.02 g×1200包

**【主要文献】

1) 社内資料（薬物動態・吸収に関する資料）
2) 岩田平太郎ほか：応用薬理, 16 (2), 179 (1978)
3) Jacobsen, J. G. et al. : Nature, 214, 1247 (1967)
4) Wainer, A. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 121, 212 (1966)
5) 伊藤　圓ほか：肝胆膵, 10 (5), 819 (1985)
6) 山村雄一ほか：医学のあゆみ, 147 (2), 141 (1988)
7) 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 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, (2015)
8) 三宅　博ほか：福岡医学雑誌, 53, 695 (1962)
9) 松岡武恒：長崎医学会雑誌, 35, 352 (1960)
10) 中島年和ほか：含硫アミノ酸, 10 (2), 259 (1987)
11) Awata, N. et al. : Cardiovascular Res., 21, 241 (1987)
12) Franconi, F. et al. : Biochem. Pharmacol., 31 (20), 3181 (1982)

13) Kramer, J. H. et al. : Am. J. Physiol., 240, H238 (1981)
14) Schaffer, S. W. et al. : Sulfur Amino Acids : Biochemical and Clinical Aspects, Alan R. Liss, Inc., New York, 39 (1983)
15) Franconi, F. et al. : Taurine : Biological Actions and Clinical Prespectives, Alan R. Liss, Inc., New York, 177 (1985)
16) Azuma, J. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm., 45, 261 (1984)
17) Rikimaru M et al. Intern Med. 51(24):3351.(2012)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田 3-25-1

製造販売
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

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 1 部

1.8.2 設定根拠

大正製薬株式会社

目次

1.8.2 設定根拠 3
1.8.2.1 効能・効果（案）及び設定根拠 3
1.8.2.1.1 効能・効果（案） 3
1.8.2.1.2 設定根拠 3
1.8.2.2 用法・用量（案）及び設定根拠 4
1.8.2.2.1 用法・用量（案） 4
1.8.2.2.2 設定根拠 4
1.8.2.3 使用上の注意（案）及び設定根拠 5

1.8.2　設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1.1　効能・効果（案）

今回追加する効能・効果（案）を以下に示した。

○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。

1.8.2.1.2　設定根拠

本剤は含硫アミノ酸であるタウリン（別名：アミノエチルスルホン酸）を有効成分とした散剤であり、1984 年に医薬品再評価 その 23 によって「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」の評価が得られたことから、「タウリン「大正」」として再評価結果に伴う承認事項一部変更承認申請を行い、承認を取得している。現在では「タウリン散 98%「大正」」として、成人 1 回 1 g を 1 日 3 回食後に経口投与する用法・用量で製造販売承認されている。

以下に示す医師主導治験の第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、MELAS 患者におけるタウリンの脳卒中様発作の再発抑制の有効性及び安全性が確認された。本剤は MELAS 症候群に対して適応を有する唯一の薬剤であり、MELAS 症候群患者は脳卒中様発作を繰り返し経験するという MELAS 症候群の病態の特性を鑑み、MELAS 症候群患者が幅広く使用することができるよう、今回追加する本剤の効能・効果を「MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制」とした。

1.8.2.1.2.1　第Ⅲ相試験

本試験では 10 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量（12 g/日：6 例、9 g/日：4 例）のタウリンを 52 週間投与し、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された。

主要評価項目である 100%レスポンダー率（脳卒中様発作が 0 回であった症例の割合）は 60%（6/10 例）であり、有効性が確認された。また、有害事象は投与された 10 例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く、MELAS 患者における本剤の忍容性は高いと考えられた。

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及び安全性が確認された。

1.8.2.1.2.2　長期投与試験

長期投与試験では第Ⅲ相試験に参加した 9 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量（12 g/日：6 例、9 g/日：3 例）のタウリンを 104 週間投与し、長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として実施された。

有害事象は投与された 9 例中 8 例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く、MELAS 患者における本剤長期投与時の忍容性は高いと考えられた。また、脳卒中様発作回数が、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、本剤の長期投与時の有効性が確認された。

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長期投与時の有効性及び安全性が確認された。

1.8.2.2　用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.2.2.1　用法・用量（案）

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

1.8.2.2.2　設定根拠

第Ⅲ相試験及び長期投与試験で有効性・安全性が確認できた用法・用量を設定した。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。いずれの投与量においても、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。また、長期投与試験では、第Ⅲ相試験に参加した 9 例の MELAS 患者に体重区分で規定された用量のタウリンを 104 週間投与した。投与量は、4 g×3 回/日が 6 例、3 g×3 回/日が 3 例であった。有害事象は投与された 9 例中 8 例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く、MELAS 患者における本剤長期投与時の安全性に問題はなかった。脳卒中様発作回数が、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、本剤の長期投与時の有効性が確認された。

以上より、本剤は体重区分で用量を設定することが適切と考え、用法・用量を上記のとおり設定した。

1.8.2.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

＜MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制＞

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。］

2. **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＞

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］

<table>
<tr><th></th><th>頻度不明 注 1)</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、下痢、腹部不快感、便秘、軟便、
食欲減退</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>
</table>

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＞

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］

<table>
<tr><th></th><th>20%以上 注 2)</th><th>20%未満 注 2)</th></tr>
<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>
</table>

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

</td><td>

本剤は未変化体で尿中に排泄されることから、腎機能が低下した患者において使用経験がないことを踏まえ、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることを記載することとした。

既承認での効能・効果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いて示しているため、投与総数が不明であることから、「頻度不明」と記載することとした。また、新たな効能・効果における副作用は、10 例の臨床試験 2 試験の結果に基づくものであり、既承認での効能・効果における副作用とその由来が異なること、また、合算により臨床試験で発現した副作用を示すことが出来なくなることから、適応症ごとに別表にて示した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
3. **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。	現行の添付文書から変更なし。
4. **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。	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）ことから、記載することとした。

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 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

大正製薬株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 一般的名称（JAN） 3
1.9.2 国際一般名（INN） 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

本薬は第十七改正日本薬局方に収載されており、その日本名及び英名は以下のとおりである。

日本名　：タウリン
英名　　：Taurine

1.9.2　国際一般名（INN）

本薬の国際一般名は、r-INN List 28（WHO Drug Information、Vol.2、No.3、1988）において以下のとおり掲載されている。

INN：　taurine

標準溶液(1)のダウノルビシンのピーク面積の7 ～ 13%になることを確認する．

システムの性能：本品5 mg及びドキソルビシン塩酸塩5 mgを薄めたアセトニトリル(43→100) 25 mLに溶かす．この液1 mLに薄めたアセトニトリル(43→100)を加えて10 mLとした液5 μLにつき，上記の条件で操作するとき，ドキソルビシン，ダウノルビシンの順に溶出し，その分離度は13以上である．

システムの再現性：標準溶液(1) 5 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，ダウノルビシンのピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である．

乾燥減量 〈2.41〉 7.5%以下(0.1 g，減圧・0.67 kPa以下，60℃，3時間)．

定量法 本品及びダウノルビシン塩酸塩標準品約20 mg(力価)に対応する量を精密に量り，それぞれを移動相に溶かし，内標準溶液4 mLずつを正確に加えた後，移動相を加えて20 mLとし，試料溶液及び標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液5 μLにつき，次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い，内標準物質のピーク面積に対するダウノルビシンのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める．

ダウノルビシン塩酸塩($C_{27}H_{29}NO_{10}$・HCl)の量[μg(力価)]
＝$M_S \times Q_T / Q_S \times 1000$

M_S：ダウノルビシン塩酸塩標準品の秤取量[mg(力価)]

内標準溶液 2－ナフタレンスルホン酸の移動相溶液(1→100)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ30 cmのステンレス管に10 μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充塡する．

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル混液(31：19)にリン酸を加えてpH 2.2に調整する．

流量：ダウノルビシンの保持時間が約9分になるように調整する．

システム適合性

システムの性能：標準溶液5 μLにつき，上記の条件で操作するとき，内標準物質，ダウノルビシンの順に溶出し，その分離度は2.0以上である．

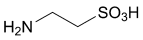
システムの再現性：標準溶液5 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，内標準物質のピーク面積に対するダウノルビシンのピーク面積の比の相対標準偏差は2.0%以下である．

貯法 容器 気密容器．

タウリン

Taurine

アミノエチルスルホン酸



$C_2H_7NO_3S$：125.15

2-Aminoethanesulfonic acid

[*107-35-7*]

本品を乾燥したものは定量するとき，タウリン($C_2H_7NO_3S$) 99.0 ～ 101.0%を含む．

性状 本品は無色又は白色の結晶，若しくは白色の結晶性の粉末である．

本品は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．

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

確認試験 本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める．

純度試験

(1) 溶状 本品1.0 gを水20 mLに溶かすとき，液は無色澄明である．

(2) 塩化物〈1.03〉 本品1.0 gをとり，試験を行う．比較液には0.01 mol/L塩酸0.30 mLを加える(0.011%以下)．

(3) 硫酸塩〈1.14〉 本品2.0 gをとり，試験を行う．比較液には0.005 mol/L硫酸0.40 mLを加える(0.010%以下)．

(4) アンモニウム〈1.02〉 本品0.25 gをとり，試験を行う．比較液にはアンモニウム標準液5.0 mLを用いる(0.02%以下)．

(5) 重金属〈1.07〉 本品2.0 gをとり，第1法により操作し，試験を行う．比較液には鉛標準液2.0 mLを加える(10 ppm以下)．

(6) 鉄〈1.10〉 本品2.0 gをとり，第1法により検液を調製し，A法により試験を行う．比較液には鉄標準液2.0 mLを加える(10 ppm以下)．

(7) 類縁物質 本品1.0 gを水50 mLに溶かし，試料溶液とする．この液1 mLを正確に量り，水を加えて正確に50 mLとする．この液1 mLを正確に量り，水を加えて正確に10 mLとし，標準溶液とする．これらの液につき，薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う．試料溶液及び標準溶液5 μLずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする．次に水／エタノール(99.5)／1－ブタノール／酢酸(100)混液(150：150：100：1)を展開溶媒として約10 cm展開した後，薄層板を風乾する．これにニンヒドリン・ブタノール試液を均等に噴霧し，105℃で5分間加熱するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは1個以下であり，標準溶液から得たスポットより濃くない．

乾燥減量 〈2.41〉 0.20%以下(1 g，105℃，2時間)．

強熱残分 〈2.44〉 0.1%以下(1 g)．

定量法　本品を乾燥し，その約0.2 gを精密に量り，水50 mLに溶かし，ホルムアルデヒド液5 mLを加え，0.1 mol/L水酸化ナトリウム液で滴定〈2.50〉する(電位差滴定法)．同様の方法で空試験を行い，補正する．

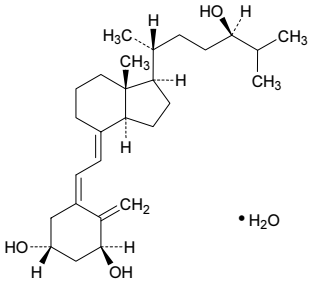
0.1 mol/L水酸化ナトリウム液1 mL＝12.52 mg $C_2H_7NO_3S$

貯法　容器　密閉容器.

タカルシトール水和物

Tacalcitol Hydrate

タカルシトール



$C_{27}H_{44}O_3 \cdot H_2O$：434.65

(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,24*R*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,24-triol monohydrate

[*93129-94-3*]

本品は定量するとき，換算した脱水物に対し，タカルシトール($C_{27}H_{44}O_3$：416.64) 97.0 ～ 103.0%を含む.

性状　本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である.

本品はメタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく，水にほとんど溶けない.

本品は光によって分解する.

融点：約100℃　本品を毛細管に入れ，直ちに融封し，予想した融点の約10℃下の温度に加熱した浴中に入れ，1分間に1℃上昇するように加熱し，測定する.

確認試験

（1）　本品のエタノール(99.5)溶液(1→100000)につき，紫外可視吸光度測定法〈2.24〉により吸収スペクトルを測定し，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はタカルシトール標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める.

（2）　本品につき，赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の臭化カリウム錠剤法により試験を行い，本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はタカルシトール標準品のスペクトルを比較するとき，両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める.

旋光度〈2.49〉　$[\alpha]_D^{20}$：＋58 ～ ＋63°(脱水物に換算したもの25 mg，エタノール(99.5)，5 mL，100 mm).

純度試験

（1）　1α,24(*S*)－ジヒドロキシコレカルシフェロール　本操作はできるだけ空気との接触を避け，遮光容器を用いて行う．本品1 mgをメタノール20 mLに溶かし，試料溶液とする．試料溶液30 μLにつき，次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行う．タカルシトールのピーク面積A_a及びタカルシトールに対する相対保持時間約1.1のピーク面積A_bを自動積分法により測定するとき，$A_b/(A_a+A_b)$は0.02以下である.

試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：265 nm)

カラム：内径4.6 mm，長さ15 cmのステンレス管に3 μmの液体クロマトグラフィー用トリアコンチルシリル化シリカゲルを充塡する.

カラム温度：15℃付近の一定温度

移動相：アセトニトリル／水混液(3：2)

流量：タカルシトールの保持時間が約26分になるように調整する.

システム適合性

検出の確認：試料溶液2 mLにメタノールを加えて20 mLとし，システム適合性試験用溶液とする．システム適合性試験用溶液4 mLを正確に量り，メタノールを加えて正確に20 mLとする．この液30 μLから得たタカルシトールのピーク面積が，システム適合性試験用溶液のタカルシトールのピーク面積の15 ～ 25%になることを確認する.

システムの性能：本品1 mgをエタノール(99.5)に溶かし，20 mLとする．この液1 mLをガラス製アンプルに入れ，融封した後100℃で1時間加熱する．室温まで急冷した後，開封し，窒素を送風しながら蒸発乾固する．残留物をメタノール1 mLに溶かし，この液30 μLにつき，上記の条件で操作するとき，タカルシトールのピークに対する相対保持時間約0.85のプレタカルシトールとタカルシトールの分離度は4以上である.

システムの再現性：システム適合性試験用溶液30 μLにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，タカルシトールのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である.

（2）　類縁物質　本品1 mgをエタノール(99.5) 0.2 mLに溶かし，試料溶液とする．この液50 μLを正確に量り，エタノール(99.5)を加えて正確に5 mLとし，標準溶液とする．これらの液につき，薄層クロマトグラフィー〈2.03〉により試験を行う．試料溶液及び標準溶液20 μLずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする．次にトルエン／アセトン混液(4：3)を展開溶媒として約15 cm展開した後，薄層板を風乾する．これに硫酸／メタノール混液(1：1)を均等に噴霧し，105℃で5分間加熱するとき，試料溶液から得た主スポット以外のスポットは1個以下で，標準溶液から得たスポットより濃くない.

水分〈2.48〉　3.7 ～ 4.6%(10 mg，電量滴定法).

定量法　本操作はできるだけ空気との接触を避け，遮光容器を用いて行う．本品及びタカルシトール標準品(別途本品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく)約1 mgずつを精密に量り，メタノールに溶かし，それぞれ正確に50 mLとする．この液5 mLずつを正確に量り，メタノールを加えて正確に20 mLとし，試料溶液及び標準溶液とする．試料溶液及び標準溶液40 μLずつを正確にとり，次の条件で液体クロマトグ

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,[1] notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 28[2]

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
alaninum alanine	L-alanine $C_3H_7NO_2$
alonacicum alonacic	*N*-[[(2*RS*,4*R*)-2-methyl-4-thiazolidinyl]carbonyl]-β-alanine, methyl ester $C_9H_{16}N_2O_3S$
ansoxetinum ansoxetine	(±)-6-[[α-[2-(dimethylamino)ethyl]benzyl]oxy]flavone $C_{26}H_{25}NO_3$
atipamezolum atipamezole	4-(2-ethyl-2-indanyl)imidazole $C_{14}H_{16}N_2$
azithromycinum azithromycin	(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]-oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
bamaluzolum bamaluzole	4-[(*o*-chlorobenzyl)oxy]-1-methyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine $C_{14}H_{12}ClN_3O$
benafentrinum benafentrine	*cis*-4′-(1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8,9-dimethoxy-2-methylbenzo[*c*][1,6]naphthyridin-6-yl)acetanilide $C_{23}H_{27}N_3O_3$

[1] *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **1973**, 10 (Resolution EB43.R9).
[2] Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Cumulative List No. 6, 1982.*

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formulae*
sornidipinum sornidipine	(+)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(*o*-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid, methyl ester, 5-ester with 1,4: 3,6-dianhydro-D-glucitol $C_{22}H_{24}N_2O_9$
sudismasum sudismase	*N*-acetylsuperoxide dismutase (human clone pS 61-10 copper-zinc subunit protein moiety reduced) $C_{681}H_{1087}N_{203}O_{225}S_4$
taprostenum taprostene	α-[(2*Z*,3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-4-[(1*E*,3*S*)-3-cyclohexyl-3-hydroxypropenyl]hexahydro-5-hydroxy-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-ylidene]-*m*-toluic acid $C_{24}H_{30}O_5$
taurinum taurine	taurine $C_2H_7NO_3S$
tepoxalinum tepoxalin	5-(*p*-chlorophenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-*N*-methylpyrazole-3-propionohydroxamic acid $C_{20}H_{20}ClN_3O_3$
texacromilum texacromil	(±)-5-[2-hydroxy-3-(methylthio)propoxy]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-carboxylic acid $C_{14}H_{14}O_6S$
threoninum threonine	L-threonine $C_4H_9NO_3$
tibenelastum tibenelast	5,6-diethoxybenzo[*b*]thiophene-2-carboxylic acid $C_{13}H_{14}O_4S$
traboxopinum traboxopine	(±)-2-chloro-12-[3-(dimethylamino)-2-methylpropyl]-12*H*-dibenzo[*d*,*g*][1,3,6]-dioxazocine $C_{19}H_{23}ClN_2O_2$
tryptophanum tryptophan	L-tryptophan $C_{11}H_{12}N_2O_2$
tyrosinum tyrosine	L-tyrosine $C_9H_{11}NO_3$
ufiprazolum ufiprazole	5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]thio]benzimidazole $C_{17}H_{19}N_3O_2S$
valinum valine	L-valine $C_5H_{11}NO_2$
zabiciprilum zabicipril	(3*S*)-2-[(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-2-azabicyclo[2.2.2]-octane-3-carboxylic acid, 1-ethyl ester $C_{23}H_{32}N_2O_5$

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 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

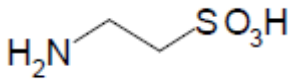
大正製薬株式会社

目次

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3
（現行） 3
（追加） 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>2-Aminoethanesulfonic acid（別名：タウリン）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>〇高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善
〇うっ血性心不全</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>有効成分：タウリン
製剤：タウリン散 98%「大正」（1.02 g 中　日局タウリン　1 g 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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
再評価終了時の副作用発現率： 2.82%（30 例 / 1,064 例）
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">再評価終了時</td></tr>
<tr><td colspan="2">総症例数</td><td colspan="2">1,064 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">副作用発現症例数（%）</td><td>30</td><td>(2.82)</td></tr>
<tr><td colspan="2">副作用発現件数</td><td>38</td><td>(3.57)</td></tr>
<tr><td rowspan="10">消化器系</td><td>嘔気</td><td>5</td><td>(0.47)</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>4</td><td>(0.38)</td></tr>
<tr><td>腹部不快感</td><td>4</td><td>(0.38)</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>3</td><td>(0.28)</td></tr>
<tr><td>軟便</td><td>3</td><td>(0.28)</td></tr>
<tr><td>食欲不振</td><td>3</td><td>(0.28)</td></tr>
<tr><td>消化性潰瘍悪化</td><td>1</td><td>(0.09)</td></tr>
<tr><td>詳細不明</td><td>5</td><td>(0.47)</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>4</td><td>(0.38)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">全身症状</td><td>脱力感</td><td>2</td><td>(0.19)</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>1</td><td>(0.09)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">精神神経系</td><td>眠気</td><td>1</td><td>(0.09)</td></tr>
<tr><td>気分高揚</td><td>1</td><td>(0.09)</td></tr>
<tr><td>中枢神経系</td><td>頭痛</td><td>1</td><td>(0.09)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>大正製薬株式会社</td></tr>
</table>

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（追加）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○ 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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>○ 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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>1 回量</th></tr>
<tr><td>15 kg 未満</td><td>1 g</td></tr>
<tr><td>15 kg 以上 25 kg 未満</td><td>2 g</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上 40 kg 未満</td><td>3 g</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>4 g</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性#</td><td>急性毒性（単回投与毒性試験）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>0、2000</td><td>>2000</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>0、1000</td><td>>1000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>経口</td><td>2000</td><td>>2000</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

毒性[#]
（続き）

亜急性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット	13 週間	経口	0、125、500、2000	雄：2000 雌：2000	明らかな毒性所見なし
ラット	52 週間	経口	0、125、500、2000	雄：500 雌：2000	2000 mg/kg：ALT、AST、ビリルビンの増加、尿量増加（雄）
イヌ	52 週間	経口	0、125、500、2000	雄：2000 雌：2000	明らかな毒性所見なし
ウサギ	4 週間	経口	0、50、125、300	雌：125	300 mg/kg：胸腺の萎縮及び骨格筋壊死
ウサギ	2 週間	経口	0、500、1000	雌：<500	500 mg/kg 以上：死亡又は切迫剖検
サル	2 週間	経口	0、200、2000/1200*	雄：<200	2000/1200 mg/kg：切迫剖検 200 mg/kg：下痢又は軟便
サル	4 週間	経口	400/600**	雄：<400 雌：<400	400/600 mg/kg：軟便又は水様便、体重減少、摂餌量減少
サル	13 週間***	経口	0、50、175、600	雄：50 雌：50	175 mg/kg 以上：下痢、体重減少

再評価終了後に実施した毒性試験の結果をもとに作成した。
* 投与 6 日から 1200 mg/kg に減量
** 投与 3 週から 600 mg/kg に増量
*** 600 mg/kg では一般状態の悪化が 3/8 例で認められたことから、それらの個体について投与 25 日以降の投与を中止し、さらに、残りの動物についても投与は 28 日までとし、その後全例を剖検した。

副作用

MELAS 症候群における脳卒中様発作の抑制

第Ⅲ相試験の副作用発現率：60.0%（6/10 例）

副作用の種類	例数（発現率：%）
便秘	1（10.0）
下痢	1（10.0）
胃食道逆流性疾患	1（10.0）
裂孔ヘルニア	1（10.0）
口内炎	1（10.0）
胃腸炎	1（10.0）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（10.0）
食欲減退	1（10.0）
不眠症	1（10.0）
頻尿	1（10.0）

長期投与試験の副作用発現率：22.2%（2/9 例）

副作用の種類	例数（発現率：%）
口内炎	1（11.1）
四肢痛	1（11.1）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（11.1）

会社

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 1 部

1.12 添付資料一覧

大正製薬株式会社

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-01	-	Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS	Rikimaru M, et al.	-	-	-	Intern Med. 2012;51(24):3351-7.	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-01	[redacted]0003	タウリンの一般薬理試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])	国内	大正社内資料	参考

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-01	[redacted]0002	タウリンの一般薬理試験(予備試験)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-01	[redacted]2455-112	52-Week Chronic Oral Toxicity Study in Dogs	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	評価
4.2.3.2-02	T4042	タウリンのウサギにおける4週間経口投与による亜急性毒性試験	大正製薬	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.2-03	T4044	タウリンのウサギにおける2週間経口投与による亜急性毒性試験	大正製薬	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	大正製薬	国内	大正 社内資料	参考
4.2.3.2-04	[redacted]2455-117	2-Week Oral Range-Finding Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	参考
4.2.3.2-05	[redacted] 33-G/[redacted]808	4-Week Preliminary Oral Gavage Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	参考
4.2.3.2-06	[redacted] 35/[redacted]1092	Taurine Toxicity to Cynomolgus Monkeys by Repeated Oral Administration for 13 Weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	参考
4.2.3.2-07	[redacted]450373	Taurine 52 Week Oral Toxicity Study in Rats with 8 Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	大正 社内資料	参考

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1-01	[redacted]/0404	Taurine: Assessment of Mutagenic Potential in Amino-acid Auxotrophs of *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* (the Ames Test)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])	海外	大正社内資料	評価
4.2.3.3.1-02	[redacted]0119	タウリンの哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.3.2-01	[redacted]0219	タウリンの経口投与によるラットを用いる小核試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.2-01	[redacted]/[redacted]010/0541	Taurine: Teratology Study in the Rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])	海外	大正社内資料	評価
4.2.3.5.3-01	[redacted]038	タウリンのラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期経口投与試験　－ 単一試験 －	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	大正社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
4.3 参考文献				
4.3-01	－	動物の進化と胆汁酸	穂下剛彦	胆道 1994;8:311-23.
4.3-02	－	Distribution of radioactivity after administration of taurine-^{35}S in rats	Minato A, et al.	Chem Pharm Bull. 1969;17:1498-504.
4.3-03	－	^{35}S標識Taurineのラットにおける吸収、分布および排泄	岩田平太, 他	応用薬理 1978;16:179-87.
4.3-04	－	Renewal of tissue taurine in rats	Boquet PL, et al.	Biochem Biophys. 1965;97:222-32.
4.3-05	－	^{35}S taurine metabolism in normal and mongoloid individuals	Wainer A, et al.	Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121:212-6.
4.3-06	－	Bilophila wadsworthia, gen. nov. and sp. nov., a unique Gram-negative anaerobic rod recovered from appendicitis specimens and human feces	Baron EJ, et al.	J Gen Microbiol. 1989;135:3405-11.
4.3-07	－	Thiosulfate as a metabolic product: the bacterial fermentation of taurine	Denger K, et al.	Arch Microbiol. 1997;168:297-301.
4.3-08	－	H^+ /Amino Acid Transporter 1 (PAT1) Is the Imino Acid Carrier: An Intestinal Nutrient/Drug Transporter in Human and Rat	Anderson CM, et al.	Gastroenterology 2004;127(5):1410-22.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
5.2 全臨床試験一覧表								
−	−	5.2 全臨床試験一覧表	−	−	−	−	−	−
5.3 臨床試験報告書								
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-01	−	Pharmacokinetics of oral taurine in healthy volunteers	Mohammadreza Ghandforoush-Sattari, et al.	−	−	−	J Amino Acids. 2010;2010:346237.	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-01	KN01-MELAS-01	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	砂田芳秀	2013年10月～2014年12月	川崎医科大学附属病院他計10施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.2-02	KN01-MELAS-03	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	砂田芳秀	2015年10月～2017年12月	川崎医科大学附属病院他計9施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-01	−	Taurine ameliorates impaired the mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS	Rikimaru M, et al.	−	−	−	Intern Med. 2012;51(24):3351-7.	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1 有効性を検討した臨床試験の症例一覧表								
5.3.7.1-01	−	【5.3.5.2-01、5.3.5.2-02参照】	−	−	−	−	−	−
5.3.7.2 有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.2-01	−	【5.3.5.2-01、5.3.5.2-02参照】	−	−	−	−	−	−
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.3-01	−	【5.3.5.2-01、5.3.5.2-02参照】	−	−	−	−	−	−

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌名	評価/参考
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表								
5.3.7.4-01	-	【5.3.5.2-01、5.3.5.2-02参照】	-	-	-	-	-	-
5.3.7.5 臨床検査値の変動図								
5.3.7.5-01	-	【5.3.5.2-01、5.3.5.2-02参照】	-	-	-	-	-	-

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4 参考文献				
5.4-01	-	Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : a distinctive clinical syndrome	Pavlakis SG, et al.	Ann Neurol. 1984 Oct;16(4):481-8.
5.4-02	-	MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan	Yatsuga S, et al.	Biochim Biophys Acta. 2012 May;1820(5):619-24.
5.4-03	-	A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies	Goto Y, et al.	Nature 1990 Dec 13;348(6302):651-3.
5.4-04	-	Modification defect at anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNAs(Leu)(UUR) with pathogenic mutations of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	Yasukawa T, et al.	J Biol Chem. 2000 Feb 11;275(6):4251-7.
5.4-05	-	Wobble modification defect in tRNA disturbs codon-anticodon interaction in a mitochondrial disease	Yasukawa T, et al.	EMBO J. 2001 Sep 3;20(17):4794-802.
5.4-06	-	Human mitochondrial diseases caused by lack of taurine modification in mitochondrial tRNAs	Suzuki T, et al.	Wiley Interdiscip Rev RNA 2011 May-Jun;2(3):376-86. doi: 10.1002/wrna.65. Epub 2011 Feb 25.
5.4-07	-	CQ32. MELASの診断の進め方は？	村山圭, 他	ミトコンドリア病診療マニュアル2017. 診断と治療社, p97-100.
5.4-08	-	MELAS	DiMauro S, et al.	GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1933-2016. 2001 Feb 27 [updated 2013 Nov 21].
5.4-09	-	MELASに対するL-アルギニン療法	古賀靖敏	臨床神経 2008;48:1010-2.
5.4-10	-	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	古賀靖敏	難病と在宅ケア 2009;15(3):53-7.
5.4-11	-	Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype	Kaufmann P, et al.	Neurology 2011;Nov 29;77(22):1965-71.
5.4-12	-	CQ33. MELASの特異的な治療は？	村山圭, 他	ミトコンドリア病診療マニュアル2017. 診断と治療社, p101-2.
5.4-13	-	ミトコンドリア病の治療	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	ミトコンドリア病ハンドブック http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/mt_handbook.pdf 2012年5月24日.
5.4-14	-	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)	砂田芳秀	平成24～26 年度総合研究報告書. Ⅰ.総合研究報告:1-10.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4-15	-	急性肝炎に対するTaurineの二重盲検比較試験法による臨床評価	鎌田武信, 他	含硫アミノ酸 1980;3:223-35.
5.4-16	-	Is taurine effective for treatment of painful muscle cramps in liver cirrhosis?	Matsuzaki Y, et al.	Am J Gastroenterol. 1993 Sep;88(9):1466-7.
5.4-17	-	遅発性ジスキネジアおよび本態性振戦に対するTaurineの効果	野元 正弘, 他	含硫アミノ酸 1983.11;6(1):47-51.
5.4-18	-	過栄養性脂肪肝に対するタウリン投与;補助療法としての有用性について	大日方薫, 他	第22回日本小児栄養消化器病学会講演抄録集. 1995.22:87.
5.4-19	-	術後胆道閉鎖症におけるUDCAおよびタウリンの長期投与について	石川明道, 他	第19回日本小児栄養消化器病学会講演抄録集. 1992.19:39.
5.4-20	-	脂肪肝におけるタウリンの有用性について	大日方薫, 他	埼玉県医学会雑誌 1994.28(4):419-22.
5.4-21	-	薬剤性PILBD(paucity of interlobular bile duct)が疑われた1例	松隈義則, 他	Minophagen Medical Review 1995.40(1):28-30.
5.4-22	-	タウリンと肝疾患	入戸野博, 他	小児科 1985.26(1):79-87.
5.4-23	-	小児の単純性肥満に伴う脂肪肝におけるTaurineの効果	林泉彦, 他	含硫アミノ酸 1986.9(2):267-73.

添付しない資料一覧

第3部(モジュール3):品質に関する文書

3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書