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

2.2 緒言

大正製薬株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2　緒言

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。

近年、MELAS 発症の分子機構におけるタウリンの関与が着目されている。MELAS は Pavlakis らによって 1984 年に提唱された疾患概念[1]であり、ミトコンドリア病の中で最も多い病型である。日本でのコホート研究によると患者数は約 230 名で、ミトコンドリア病患者全体の約 30%を占めると報告されている[2]。MELAS 患者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、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[3]。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、平均死亡年齢は 18.8±11.5 歳である [2]。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欠損が報告[4]された後、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]。MELAS 発症の分子機構とタウリンに着目し砂田らが行った基礎研究では、MELAS モデル培養細胞にタウリンを添加するとミトコンドリア機能異常の改善が認められた。本基礎研究を基盤とし、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、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、下記の内容で承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

販売名	タウリン散 98%「大正」
申請区分	(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
成分・含量・剤形	1.02 g 中 日局タウリン 1 g 含有、散剤
効能又は効果	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

<table>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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><td>体重</td><td>1 回量</td></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>
</table>

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 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].

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.