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

2.4 非臨床試験の概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験 4
2.4.1.2 毒性試験 5
2.4.2 薬理試験 8
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 8
2.4.2.2 安全性薬理試験 8
2.4.3 薬物動態試験 9
2.4.4 毒性試験 10
2.4.4.1 単回投与 TK 試験 10
2.4.4.2 反復投与毒性試験 10
2.4.4.3 血中曝露量の比較 11
2.4.4.4 遺伝毒性試験 12
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 12
2.4.5 総括及び結論 13
2.4.5.1 薬理試験の総括及び結論 13
2.4.5.2 毒性試験の総括及び結論 13
2.4.6 参考文献 13

表

表 2.4-1 効力を裏付ける試験一覧 4
表 2.4-2 再評価終了後に実施した一般薬理試験の一覧 5
表 2.4-3 再評価に用いた毒性文献情報の要約 6
表 2.4-4 再評価終了後に実施した毒性試験の一覧 6
表 2.4-5 毒性試験の曝露量とヒトにおける曝露量の比較 12

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）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{2h}	2-hour serum concentration	投与後 2 時間の血清中濃度
C_{6h}	6-hour plasma concentration	投与後 6 時間の血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」及び「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」
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
SD	Sprague-Dawley	ー
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

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、医薬品戦略相談（平成 25 年 6 月 14 日・戦 P60）（以下、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・胎児毒性試験などを評価に用いた。

【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。

2.4.1.1　薬理試験

効力を裏付ける試験は、表 2.4-1 に示す公表論文に基づき評価した。安全性薬理試験は再評価に用いた公表論文に基づき評価済みである。しかし、再評価終了後に表 2.4-2 に示す一般薬理試験（GLP 非適用下）を高用量又は高濃度で実施したことから、再評価に用いた公表論文を補完する目的で、一般薬理試験により安全性薬理を評価した。

表 2.4-1　効力を裏付ける試験一覧

試験の種類	試験系／投与方法	投与量又は処理用量	主たる試験結果
MELAS モデル培養細胞におけるミトコンドリア機能改善作用	MELAS モデル培養細胞／*in vitro*	40 mM	40 mM で有意に改善

表 2.4-2　再評価終了後に実施した一般薬理試験の一覧

試験の種類	試験系／投与方法	投与量又は処理用量	主たる試験結果
中枢神経系 一般症状及び行動（Irwin 法）	マウス／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	2000 mg/kg まで影響なし
自発運動量	マウス／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	2000 mg/kg まで影響なし
睡眠作用（ヘキソバルビタール誘発睡眠）	マウス／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	2000 mg/kg まで影響なし
痙攣作用（ペンテトラゾール誘発痙攣）	マウス／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	2000 mg/kg まで影響なし
電撃痙攣	マウス／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	2000 mg/kg まで影響なし
痛覚作用（Haffner 法）	マウス／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	2000 mg/kg まで影響なし
正常体温	ラット／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	300 mg/kg で影響なし 1000 mg/kg 以上で体温上昇を抑制
心血管系及び呼吸器系 血圧、心拍数、心電図、呼吸数、血流量	イヌ／十二指腸内	0、300、1000、2000 mg/kg	血圧、心拍数、心電図及び呼吸数：2000 mg/kg まで影響なし 大腿動脈血流量：300 mg/kg で増加 1000 及び 2000 mg/kg で影響なし
腎・泌尿器系 尿量、尿中電解質排泄	ラット／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	300 mg/kg で影響なし 1000 mg/kg で尿量の減少及びカリウム排泄量の増加 2000 mg/kg で尿量の減少、カリウム、ナトリウム及びクロライド排泄量の増加
消化器系 消化管輸送能	マウス／経口	0、300、1000、2000 mg/kg	2000 mg/kg まで影響なし
自律神経系 摘出回腸収縮（アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム）	モルモット摘出回腸／*in vitro*	1×10^{-4}、1×10^{-3}、1×10^{-2} g/mL	静止張力：1×10^{-2} g/mL まで影響なし アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる薬物誘発収縮：1×10^{-2} g/mL で抑制、1×10^{-4} 及び 1×10^{-3} g/mL で影響なし

2.4.1.2　毒性試験

本申請では、戦略相談における助言に基づき、TK に関するデータ、非げっ歯類の高用量長期投与毒性試験及び胚・胎児毒性試験を資料として加えた。また、げっ歯類の高用量長期投与毒性試験及びラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）についても本申請資料に加えた。そのほか、ウサギ及びサルの短期反復投与毒性試験においてラット及びイヌと比較して強い毒性が認められたことから、これらの試験結果も本申請資料に加えた。さらに、これまで本薬の遺伝毒性は評価されていないことから、再評価終了後に実施した遺伝毒性試験の結果も本申請資料とした。

本薬の再評価に用いた毒性文献情報の要約を表 2.4-3 に、上記を含む再評価終了後に実施した毒性試験の一覧を表 2.4-4 に示した。

表 2.4-3　再評価に用いた毒性文献情報の要約

試験の種類及び期間	投与方法	投与量又は処理用量	主たる試験結果
単回投与毒性試験			
マウス	腹腔内	1000～5000 mg/kg	概略の致死量 > 5000 mg/kg
マウス	経口、皮下、筋肉内、静脈内	7000 mg/kg	概略の致死量 > 7000 mg/kg
ウサギ	静脈内	1000 mg/kg	概略の致死量 > 1000 mg/kg
反復投与毒性試験			
マウス 10 及び 14 週間	混餌	5%	体重又は各種器官重量に異常なし
ラット 6～7 週間	混餌	1～10%	各種器官の病理組織学的検査に異常なし
ラット 8 週間	混餌	4%	各種器官の病理組織学的検査に異常なし
ラット 20 週間	混餌（低蛋白食）	1%	肝臓及び総胆管の病理組織学的検査に異常なし
ラット 18 箇月間	混餌	0.5、5%	5%：体重増加抑制、総胆管のわずかな拡張
ウサギ 20 日間	皮下	10%、5 mL	体重、病理組織学的検査に異常なし
ウサギ 9 週間	混餌	2%	体重、病理組織学的検査に異常なし
ウサギ 6 箇月間	筋肉内	0.5、1、2 g/匹	AST、ALT、コレステロールのわずかな減少
イヌ 8 日間	静脈内	312.5 mg/kg	心電図に異常なし
生殖発生毒性試験			
マウス胎児・新生児に対する影響	経口	4000 mg/kg	胎児、新生児に影響なし
マウス 3 世代試験	混餌	5%	成長、繁殖能力に影響なし

表 2.4-4　再評価終了後に実施した毒性試験の一覧

試験の種類及び期間	投与方法	投与量又は処理用量	主たる試験結果	評価/参考
単回投与毒性試験				
ラット	経口	0、2000 mg/kg	2000 mg/kg：一過性の軟便 概略の致死量 > 2000 mg/kg	－
ラット	静脈内	0、1000 mg/kg	1000 mg/kg:一過性の活動性の低下 概略の致死量 > 1000 mg/kg	－
イヌ	経口	2000 mg/kg	2000 mg/kg:嘔吐及び軟便等 概略の致死量 > 2000 mg/kg	－
ラット（単回投与 TK 試験）	経口	300、1000、2000 mg/kg	TK 測定	参考

表 2.4-4　再評価終了後に実施した毒性試験の一覧（続き）

試験の種類及び期間	投与方法	投与量/処理用量	主たる試験結果	評価/参考
反復投与毒性試験				
ラット 13 週間	経口	0、125、500、2000 mg/kg	明らかな毒性所見なし 無毒性量 雌雄：2000 mg/kg	－
ラット 52 週間	経口	0、125、500、2000 mg/kg	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。 無毒性量 雄：500 mg/kg 雌：2000 mg/kg	参考
イヌ 52 週間	経口	0、125、500、2000 mg/kg	明らかな毒性所見なし 無毒性量 雌雄：2000 mg/kg	評価
ウサギ 4 週間	経口	0、50、125、300 mg/kg	300 mg/kg：胸腺の萎縮、骨格筋の壊死 無毒性量 雌：125 mg/kg	参考
ウサギ 2 週間（高用量追加）	経口	0、500、1000 mg/kg	500 mg/kg 以上：死亡／切迫剖検 無毒性量 雌：< 500 mg/kg	参考
サル 2 週間	経口	0、200、2000/1200 mg/kg	2000/1200 mg/kg：切迫剖検、下痢、体重減少等、尿細管上皮の空胞化、壊死及び再生 200 mg/kg：下痢及び軟便 無毒性量 雄：< 200 mg/kg	参考
サル 4 週間	経口	400/600 mg/kg	400/600 mg/kg：軟便又は水様便、体重減少、摂餌量減少等	参考
サル 13 週間（投与 28 日で終了）	経口	0、50、175、600 mg/kg	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 無毒性量 雌雄：50 mg/kg	参考
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験（ネズミチフス菌、大腸菌）	*in vitro*	50～5000 μg /plate	陰性	評価
染色体異常試験（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞）	*in vitro*	312.5～5000 μg /mL	陰性	評価
ラット小核試験	経口	250、500、1000、2000 mg/kg	陰性	評価

表 2.4-4　再評価終了後に実施した毒性試験の一覧（続き）

試験の種類及び期間	投与方法	投与量/ 処理用量	主たる試験結果	評価/ 参考
生殖発生毒性試験				
ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）	経口	0、500、 1000 mg/kg	親動物、胎児及び出生児； 明らかな毒性所見なし 無毒性量 親動物、胎児、出生児： 1000 mg/kg	評価
ウサギ胚・胎児発生予備試験	経口	0、300、1000、 3000 mg/kg	母動物；1000 mg/kg 以上：死亡 300 mg/kg：軟便、水様便、体重減少等 胎児：明らかな毒性所見なし	－
ウサギ胚・胎児発生試験	経口	0、50、130、 340 mg/kg	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 無毒性量 母動物：50 mg/kg 生殖能：340 mg/kg 胎児：130 mg/kg	評価

－：該当なし

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

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（酸素消費量低下、膜電位低下、酸化ストレス亢進）の改善が報告されている。

2.4.2.2　安全性薬理試験

2.4.2.2.1　中枢神経系への影響

マウスにタウリンを経口投与し、Irwin 法に準じて一般症状と行動に対する評価及び自発運動量を評価した結果、2000 mg/kg まで本薬投与に起因した変化は認められなかった。睡眠作用としてマウスを用いてヘキソバルビタールによる誘発睡眠に対するタウリンの影響を検討した結果、2000 mg/kg までの経口投与で睡眠誘発作用は認められなかった。痙攣作用としてマウスにタウリンを経口投与した後にペンテトラゾール投与又は電気刺激を行い、本薬による痙攣誘発に対する協力又は拮抗作用を検討した結果、ペントラゾール誘発痙攣又は電気刺激誘発痙攣に対するタウリンの協力作用及び拮抗作用は 2000 mg/kg まで認められなかった。痛覚作用としてマウスにタウリンを経口投与し、Haffner 法に準じて疼痛反応を観察した結果、2000 mg/kg まで疼痛反応に対して影響を及ぼさなかった。正常体温に及ぼす影響の検討では、ラットにタウリンを経口投与（0、300、1000 及び 2000 mg/kg）後に直腸温を測定した結果、300 mg/kg では正常体温に影響を与えなかったが、1000 mg/kg 以上で体温上昇を抑制した。

2.4.2.2.2　心血管系及び呼吸器系への影響

麻酔下イヌにタウリンを十二指腸内投与し、血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図及び呼吸数を測定した結果、2000 mg/kg までいずれの項目にも明らかな作用は認められなかった。

2.4.2.2.3　腎・泌尿器系への影響

ラットにタウリンを経口投与（0、300、1000 及び 2000 mg/kg）後に尿量、尿中ナトリウム、カリウム及びクロライド濃度を測定した。その結果、300 mg/kg では尿量及び尿中電解質量に変化は認められなかったが、1000 mg/kg 以上において尿量が有意に減少し、カリウム排泄量が有意に増加した。また、2000 mg/kg において尿量の減少及びカリウム排泄量の増加に加えナトリウム及びクロライド排泄量の有意な増加が認められた。

2.4.2.2.4　消化器系への影響

マウスを用いた消化管輸送能（炭末輸送能）に対して 2000 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

2.4.2.2.5　自律神経系への影響

モルモット摘出回腸においてタウリンは 1×10^{-2} g/mL の濃度まで静止張力に影響を与えなかったが、1×10^{-2} g/mL の濃度において、アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる薬物誘発収縮に対して抑制作用を示した。1×10^{-4} 及び 1×10^{-3} g/mL の濃度では、いずれの収縮に対しても影響を及ぼさなかった。

2.4.3　薬物動態試験

本申請にあたり、新たな知見はない。

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与 TK 試験

タウリン（300、1000 及び 2000 mg/kg）を雄性 SD ラット（1 群各 3 例）に経口投与したときの血漿中タウリン濃度を測定した。血漿中タウリン濃度は経口投与後約 1 時間で最高に達し、各用量で、C_{max} は 272.55、651.31 及び 613.69 μg/mL、$AUC_{0\text{-}8hr}$ は 571.52、1286.83 及び 1811.38 μg·h/mL であった。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

(1)　ラット

52 週間反復投与毒性試験（0、125、500 及び 2000 mg/kg）では、2000 mg/kg の雄で肝酵素、総ビリルビン、白血球及び好中球の増加を伴った肝臓の病理組織学的変化及び腎臓重量の増加を伴った尿量の増加が認められた。回復性試験（8 週間休薬）では、上記の変化のうち、白血球数の増加傾向、肝臓の凝固壊死巣、小葉周辺性色素沈着マクロファージが認められたが、その他の変化は消失した。以上より、無毒性量は雄で 500 mg/kg、雌で 2000 mg/kg と判断した。ラット 52 週間反復投与毒性試験の無毒性量（500 mg/kg）投与時の血漿中タウリン濃度を、単回投与 TK 試験の結果から推察した結果、無毒性量（500 mg/kg）投与時の血漿中タウリン濃度は、単回投与 TK 試験 300 mg/kg 投与時の C_{max}（272.55 μg/mL）並びに $AUC_{0\text{-}8h}$（571.52 μg·h/mL）と同等以上と考えられた。

(2)　イヌ

52 週間反復投与毒性試験（0、125、500 及び 2000 mg/kg）では、2000 mg/kg の雄 1 例が休薬 2 週目に死亡した。死因は特定できなかったが、明らかに健康な動物に見られたことなどの理由から、本薬投与とは関連のない死亡と考えられた。投与と関連した変化として、2000 mg/kg の雌雄全例と他の投与群の一部に嘔吐、流涎、検体様便が認められたが、投与処置による毒性学的意義のない変化と考えられた。また、500 及び 2000 mg/kg の主として雄に総コレステロール、トリグリセライド及びリン脂質の減少が認められた。しかし、肝臓に関連する他の検査項目に著変はなく、組織変化も認められなかった。これらの変化は、4 週間の休薬により、トリグリセライドの減少を除き、いずれも消失した。いずれの変化も毒性学的意義に乏しいと考えられ、無毒性量は雌雄とも 2000 mg/kg と判断した。

無毒性量（2000 mg/kg）の最終投与日（投与 2 時間後）の血清中タウリン濃度は、雄で 3195～12368 μmol/L（400～1548 μg/mL）、雌で 5723～10895 μmol/L（716～1364 μg/mL）であった。

(3)　ウサギ

4 週間反復投与毒性試験（0、50、125 及び 300 mg/kg）では、300 mg/kg で胸腺の萎縮及び骨格筋の壊死が認められたが、そのほかに明らかな毒性所見は認められなかった。より明確な毒性を見出すため、2 週間反復投与毒性試験を追加実施し、投与量は 0、500 及び 1000 mg/kg とした。その結果、500 mg/kg の 4/6 例と 1000 mg/kg の 6/6 例が死亡した（切迫剖検を含む）。500 mg/kg 以上で下痢、軟便、著しい体重及び摂餌量減少等が見られ、病理組織学的検査において、消化管出血、肝細胞の脂肪沈着、骨格筋の壊死及び胸腺の萎縮が見られた。1000 mg/kg では、さらに肝細胞の壊死、脾臓のリンパ濾胞の萎縮及び胃体部のびらんが認められた。以上より、4 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg と判断した。

再評価資料で示したように、筋肉内投与したウサギの 6 箇月毒性試験ではタウリン 2000 mg/匹でも肝酵素及びコレステロールのわずかな減少以外に異常は認められなかったことから、ウサギでは投与経路の違いにより毒性発現の程度が大きく異なることが示され、経口投与時に毒性が強く発現した。タウリンは主に胆汁酸の抱合[1,2]やイセチオン酸[3,4,5]への代謝のほか、腸内細菌により代謝[6,7]を受けることが知られており、筋肉内投与よりも経口投与時に腸内細菌による代謝を受けやすいと考えられる。したがって、ウサギにタウリンを反復経口投与した場合に発現した毒性は、腸内細菌により生成された分解物（アンモニア、亜硫酸、無機硫酸等）に由来する可能性が推察された。

無毒性量（125 mg/kg）の最終投与日（投与 6 時間後）の血漿中タウリン濃度は 87.0 nmol/mL（10.9 μg/mL）であった。死亡が発現した 2 週間試験では血漿中タウリン濃度の測定を行っていないが、最小致死量である 500 mg/kg の血漿中タウリン濃度は 4 週間試験の 300 mg/kg の投与 6 時間後の測定値（128.8 nmol/mL：16.1 μg/mL）と同等以上の濃度を示すと考えられた。

(4)　サル

2 週間反復投与毒性試験（0、200 及び 2000 mg/kg）では 2000 mg/kg で下痢、体重減少等が明らかであったため、投与 6 日から 1200 mg/kg に減量した。しかし、衰弱が激しいことから、投与 11 及び 12 日に全例（2/2 例）を切迫剖検した。同群の病理組織学的検査において、尿細管上皮の空胞化、壊死及び再生等の腎毒性を示唆する変化が認められた。200 mg/kg では下痢及び軟便が認められたが、そのほかに変化は認められなかった。4 週間反復投与毒性試験（2 週間は 400 mg/kg、次の 2 週間は 600 mg/kg に増量）では、投与初期のみに体重減少、摂餌量減少等が見られ、病理組織学的検査において、肝臓（空胞化）及び腎臓（尿細管の拡張）に影響が認められた。13 週間反復投与毒性試験（0、50、175 及び 600 mg/kg）では、600 mg/kg で一般状態の悪化（下痢、体重減少、摂餌量低下）が見られたことから、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、その後全例剖検した。600 mg/kg では血清カリウムの減少、尿蛋白の増加等が認められたが、病理組織学的検査において著変は認められなかった。175 mg/kg では 1 例に体重減少が認められた。また、50 mg/kg 以上で黒色便が見られ、便潜血反応は陽性であった。50 mg/kg の変化は軽度であったことから、無毒性量は 50 mg/kg と判断した。

なお、サル毒性試験では TK を実施しなかったため、曝露量は不明であった。

2.4.4.3　血中曝露量の比較

ラット、イヌ及びウサギ毒性試験における無毒性量又は死亡発現量におけるタウリン曝露量を健康成人又は MELAS 患者にタウリンを投与したときの曝露量と比較した結果を表 2.4-5 に示す。

雄ラットの 52 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 500 mg/kg であり、健康成人に 4 g を 3 回投与時の C_{max} に対して 3.2 倍以上、AUC では同等以上の曝露量であったと考えられる。

イヌの 52 週間反復投与毒性試験における無毒性量は雌雄ともに 2000 mg/kg であり、MELAS 患者における最高濃度（224.2 μg/mL）と比較すると、雄イヌでは 1.8～6.9 倍、雌イヌでは 3.2～6.1 倍の血清中濃度を示した。

ウサギ 2 週間反復投与毒性試験における 500 mg/kg 投与時の血漿中タウリン濃度はラット、イヌ及びヒトと比べて明らかに低かった。

サル毒性試験では TK を実施しなかったため、曝露量は不明であった。

表 2.4-5　毒性試験の曝露量とヒトにおける曝露量の比較

動物種	投与期間	投与量	曝露量	ヒトとの比較	
				C_{max} [a)]	AUC
健康成人	1 日	4 g×3 回	C_{max}：86.1 μg/mL[b)] $AUC_{0\text{-}8h}$：619 μg·h/mL[b)]		
MELAS 患者	52 週間	4 g×3 回/日	704.1～1791.5 nmol/mL （88.1～224.2 μg/mL）[c)]		
雄ラット	52 週間	500 mg/kg	C_{max}：≥ 272.55 μg/mL[d)] $AUC_{0\text{-}8h}$：≥ 571.52 μg·h/mL[d)]	> 3.2 倍[e)]	> 0.9 倍[e)]
イヌ	52 週間	2000 mg/kg	C_{2h}：雄；3195～12368 μmol/L （400～1548 μg/mL） C_{2h}：雌；5723～10895 μmol/L （716～1364 μg/mL）	雄：1.8～6.9 倍[f)] 雌：3.2～6.1 倍[f)]	―
ウサギ	2 週間	500 mg/kg	C_{6h}：≥ 128.8 μmol/L[g)] （≥ 16.1 μg/mL）[g)]	0.07 倍[f)]	―

a) C_{2h}、C_{6h} を含む
b) 健康成人 4 g 単回投与時の結果（資料番号：5.3.3.1-01）からの推定値。1 日に 4 g を 3 回投与した場合、C_{max} は変わらず、AUC は 3 倍になると仮定した。
c) MELAS 患者 12 g/日（6 人）又は 9 g/日（4 人）、投与 4 週に 1 ポイント（服用後 1～4 時間）のみ測定（資料番号：5.3.5.2-01）
d) ラット単回投与 TK 試験（資料番号：4.2.3.1-01）における 300 mg/kg 投与時の結果から推定
e) 健康成人 4 g×3 回の推定濃度との比較
f) MELAS 患者の最高濃度 224.2 μg /mL（資料番号：5.3.5.2-01）との比較
g) ウサギ 4 週間反復投与毒性試験（資料番号：4.2.3.2-02）における 300 mg/kg の結果

2.4.4.4　遺伝毒性試験

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いずれにおいても陰性であり、タウリンは遺伝毒性を有していないと判断した。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

(1)　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

ウサギに経口投与（0、50、130 及び 340 mg/kg）した結果、130 mg/kg 以上で排糞量の減少、軟便、水様便が発現した。340 mg/kg では更に投与初期に摂餌量及び体重の減少が認められ、4 匹が死亡した（切迫剖検を含む）。また、胎児では、340 mg/kg で着床後死亡の増加が認められ、同群の母動物 1 例において胎児体重の低値及び骨化遅延が認められた。他の投与群では胎児に変化は認められなかった。無毒性量は母動物に対して 50 mg/kg、生殖能に対して 340 mg/kg、胎児に対して 130 mg/kg と判断した。

(2)　ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）

ラットに経口投与（0、500 及び 1000 mg/kg）した結果、親動物に一般毒性学的影響並びに生殖機能への影響は見られず、胚・胎児及び出生児にも発育異常、催奇形性、生殖能、胎児（F2）の発生に異常は認めらなかった。以上より、無毒性量は親動物、胚・胎児、出生児とも 1000 mg/kg と判断した。

2.4.5　総括及び結論

2.4.5.1　薬理試験の総括及び結論

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。

一般薬理試験（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への影響）では懸念すべき作用は認められなかった。

2.4.5.2　毒性試験の総括及び結論

本薬の再評価終了後に実施した毒性試験の中から、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総括する。

非げっ歯類の高用量長期投与毒性試験としてイヌ 52 週間反復投与毒性試験を実施した。その結果、2000 mg/kg まで明らかな毒性所見は認められず、再評価に用いた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（表 2.4-5）。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。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。ウサギでは下痢又は軟便、胃及び十二指腸の出血、並びに全身状態悪化が見られたが、曝露量が明らかに低かった。経口投与時に見られた毒性はこの下痢又は軟便に関連して生じた変化、あるいは腸内細菌により生成した分解物（アンモニア、亜硫酸、無機硫酸等）に由来するものと推察され、ウサギに強く発現し、ヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた。サルでは TK を実施しなかったため、曝露量は不明であった。腎臓及び消化管への影響は、いずれも大量のタウリン投与による消化管の高浸透圧状態に起因したものと考えられ、ヒトにおいても下痢及び頻尿の発現が認められているが、全身状態の悪化や腎機能障害は報告されていないことから、外挿性に乏しい変化と考えられた。

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。

2.4.6　参考文献

[1] 穂下剛彦. 動物の進化と胆汁酸. 胆道, 1994; 8: 311-23.

[2] Minato A, Hirose S, Ogiso T, et al. Distribution of radioactivity after administration of taurine-^{35}S in rats. Chem Pharm Bull. 1969;17:1498-504.

[3] 岩田平太郎, 栗山欣弥, 青柳忠雄, 他. ^{35}S標識Taurineのラットにおける吸収、分布および排泄. 応用薬理. 1978;16:179-87.

[4] Boquet PL, Fromageot P. Renewal of tissue taurine in rats. Biochim Biophys Acta. 1965;97:222-32.

[5] Wainer A, King JS, Goodman HO, et al. ^{35}S taurine metabolism in normal and mongoloid individuals. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121:212-6.

[6] Baron EJ, Summanen P, Downes J, et al. Bilophila wadsworthia, gen.nov., and sp. nov., a unique Gram-negative anaerobic rod recovered from appendicitis specimens and human faeces. J Gen Microbiol. 1989;135:3405-11.

[7] Denger K, Laue H, Cook AM. Thiosulfate as a metabolic product: the bacterial fermentation of taurine. Arch Microbiol. 1997;168:297-301.