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

2.6.1 緒言

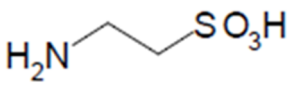
大正製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言 3

2.6.1 緒言

本剤は含硫アミノ酸であるタウリンを有効成分とした散剤である。タウリンの構造式を以下に示す。



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異常の改善作用が認められたことから、本剤は MELAS 発症の分子機構へ関与することで、MELAS 患者における脳卒中様発作の再発抑制治療薬として期待される。今回、以下のとおり、新効能・新用量医薬品として承認事項一部変更承認申請することとした。

【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

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

2.6.2 薬理試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 4
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 4
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.4.1 中枢神経系への影響 8
2.6.2.4.2 心血管系及び呼吸器系への影響 9
2.6.2.4.3 腎・泌尿器系への影響 10
2.6.2.4.4 消化器系への影響 10
2.6.2.4.5 自律神経系への影響 10
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 11
2.6.2.6 考察及び結論 11
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験 11
2.6.2.6.2 安全性薬理試験 11
2.6.2.6.3 結論 12
2.6.2.7 図表 12
2.6.2.8 参考文献 12

図

図 1 MELAS モデル培養細胞におけるタウリンのミトコンドリア酸素消費量及び膜電位改善作用 6
図 2 MELAS モデル培養細胞におけるタウリンのミトコンドリア酸化還元状態改善作用 7

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）
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
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
roGFP	redox-senstive green fluorescent protein	酸化還元状態感受性の緑色蛍光蛋白
SD	Sprague-Dawley	－
QTc	corrected QT interval	QT 間隔の補正値

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

MELAS に対する本薬の薬理試験は、公表論文に基づき評価した。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。

2.6.2.1.2　副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.2.1.3　安全性薬理試験

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）を実施し、安全性薬理を評価した。

中枢神経系の試験項目として、一般症状及び行動、自発運動量、睡眠、痙攣、痛覚並びに体温に及ぼす影響を経口投与にて検討した。タウリン（0、300、1000 及び 2000 mg/kg）はマウスの一般症状及び行動、自発運動量、睡眠、痙攣並びに痛覚に対する影響を与えなかった。ラットにタウリンを投与（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。

心血管系及び呼吸器系の試験項目として、タウリン（0、300、1000 及び 2000 mg/kg）を麻酔下イヌに十二指腸内投与し、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 まで血圧、心拍数、心電図及び呼吸数に本薬の明らかな作用は認められなかった。タウリンの 300 mg/kg で大腿動脈血流量の増加が認められたが、1000 及び 2000 mg/kg において影響は認められなかった。

腎・泌尿器系の試験項目として、タウリン（0、300、1000 及び 2000 mg/kg）をラットに経口投与後に尿量、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。

消化器系の試験項目として、マウスを用いた消化管輸送能（炭末輸送能）に対してタウリン（0、300、1000 及び 2000 mg/kg）は影響を与えなかった。

自律神経系の試験項目として、タウリンは 1×10^{-2} g/mL の濃度までモルモット摘出回腸の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摘出回腸の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。

2.6.2.1.4　薬力学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

公表論文に基づき、本薬の薬理作用を評価した。

(1)　モデル培養細胞を用いた試験

資料番号 4.2.1.1-01（参考）

1）　MELAS モデル培養細胞におけるタウリンのミトコンドリア機能改善作用

MELAS モデル培養細胞でタウリンのミトコンドリア機能改善作用を検討した。

MELAS モデル培養細胞は、MELAS 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 を消失した HeLa 細胞と人工的に融合させることにより作製した（Cybrid 細胞）。なお、正常対照群は、MELAS 患者の皮膚線維芽細胞の代わりに、正常ヒト線維芽細胞を用いて Cybrid 細胞を作成した。

MELAS モデル培養細胞では正常対照群と比較して著明にミトコンドリア酸素消費量が低下しており、タウリン（40 mM）で処置することにより有意に酸素消費量の低下が改善した（図 1A）。一方、正常対照群ではタウリンによる影響は認められなかった（図 1A）。また、培養液中の L-メチオニン（タウリン中間体）及び L-システイン（タウリン前駆体）の量を制限した条件下では、MELAS モデル培養細胞において、タウリンは低下したミトコンドリア酸素消費量を濃度依存的に改善し、0.3 mM で有意な作用を示した（図 1B）。

膜電位感受性の赤色蛍光色素である MitoTracker Red で染色した実験（図 1C～E）では、MELAS モデル培養細胞において、タウリン（40 mM）処置によりミトコンドリア膜電位が増加することが形態学的（図 1C）に示された。また、フローサイトメトリーで解析した結果、ミトコンドリア膜電位はタウリンの処置時間及び濃度依存的に増加することが認められた（図 1D）。培養液中の L-メチオニン（タウリン中間体）及び L-システイン（タウリン前駆体）の量を制限した条件下では、正常対照群と比較して MELAS モデル培養細胞では顕著に膜電位が低下しており、タウリン（0.3 mM）処置により、有意に膜電位の低下が改善した（図 1E）。一方、正常対照群ではタウリンによる影響は認められなかった（図 1E）。

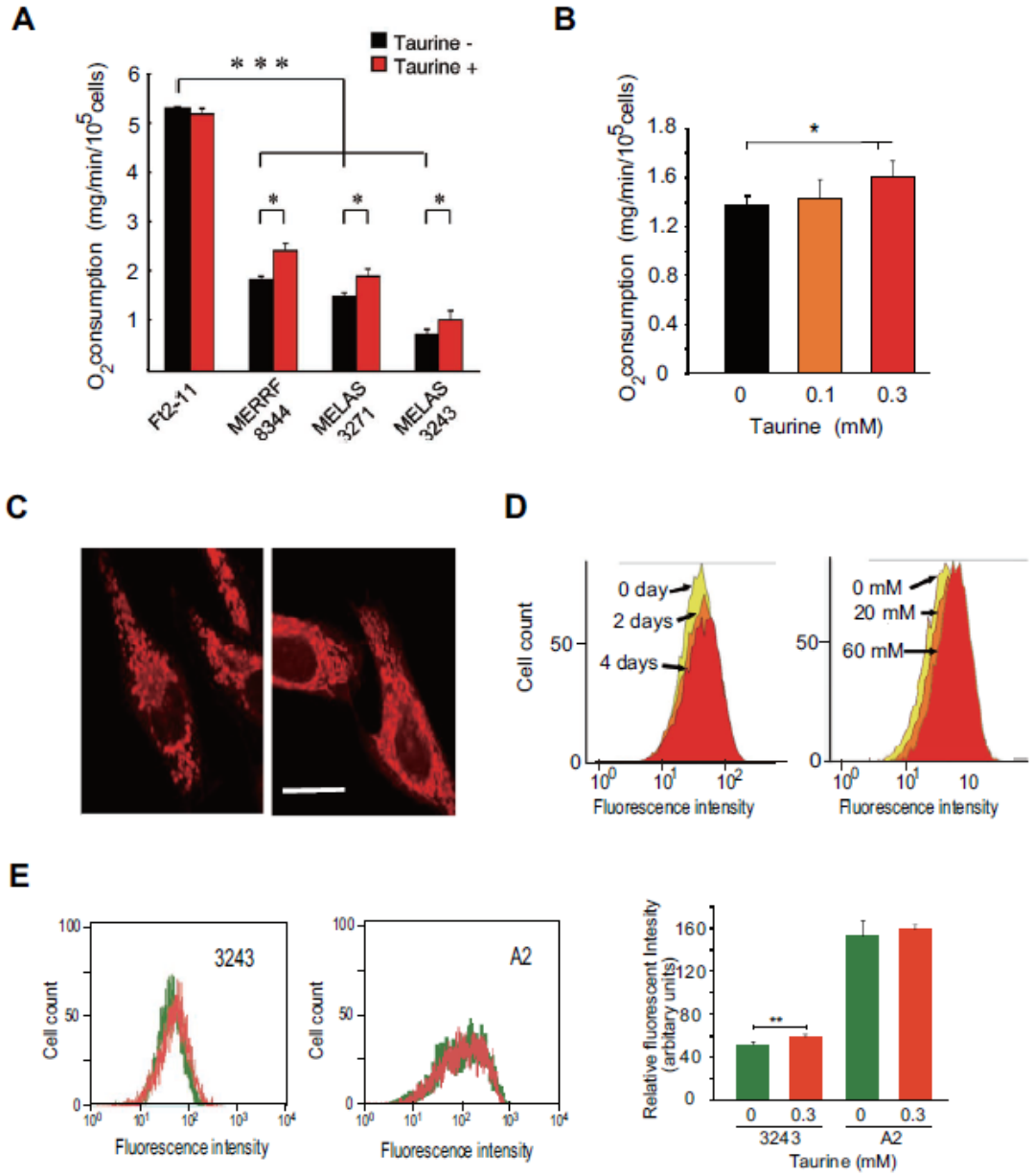


図 1　MELAS モデル培養細胞におけるタウリンのミトコンドリア酸素消費量及び膜電位改善作用

図 1 A　Taurine + : タウリン 40 mM 添加（4 日間），Ft2-11 : 正常対照群，MERRF8344 : A8344G-MERRF 患者由来 Cybrid 細胞，MELAS3271：T3271C-MELAS 患者由来 Cybrid 細胞，
MELAS3243：A3243G-MELAS 患者由来 Cybrid 細胞

図 1 B，C，D　MELAS3243 患者由来 Cybrid 細胞を使用

図 1 B　タウリン 4 日間添加

図 1 C　左：タウリン無添加，右：タウリン 40 mM 添加（4 日間），スケールバー：100 μm

図 1 D　右：タウリン 40 mM 添加（4 日間）

図 1 E　3243：MELAS3243 患者由来 Cybrid 細胞，A2：正常対照群　タウリン 4 日間添加

*,**,*** $p<0.05$（一元配置分散分析後のボンフェローニ検定）

酸化還元状態感受性の緑色蛍光蛋白である roGFP をトランスフェクトしてミトコンドリアの酸化還元状態を検討した結果、正常対照群と比較して MELAS モデル培養細胞では酸化ストレスの程度が増加していることが示された（図 2A 上部左右）。MELAS モデル培養細胞ではタウリン（3 mM）処置により、有意に酸化還元状態が改善された（図 2A 下部左）。一方、正常対照群ではタウリンによる影響は認められなかった（図 2A 下部右）。正常対照群と MELAS モデル細胞のグラフを重ね合わせたものを右側に赤枠で、タウリン添加の有無のグラフを重ね合せたものを下側に青枠で示した。正常対照群と比較して MELAS モデル細胞では、グラフが右側にシフトし、酸化ストレスの程度が増加していることが確認できる（図 2 B）。また、タウリン添加により MELAS モデル細胞では、グラフが左側にシフトし、酸化ストレスの程度が軽減していることが確認できる（図 2C）。

以上のように、MELAS モデル培養細胞において、タウリンはミトコンドリア機能を改善することが示唆された。

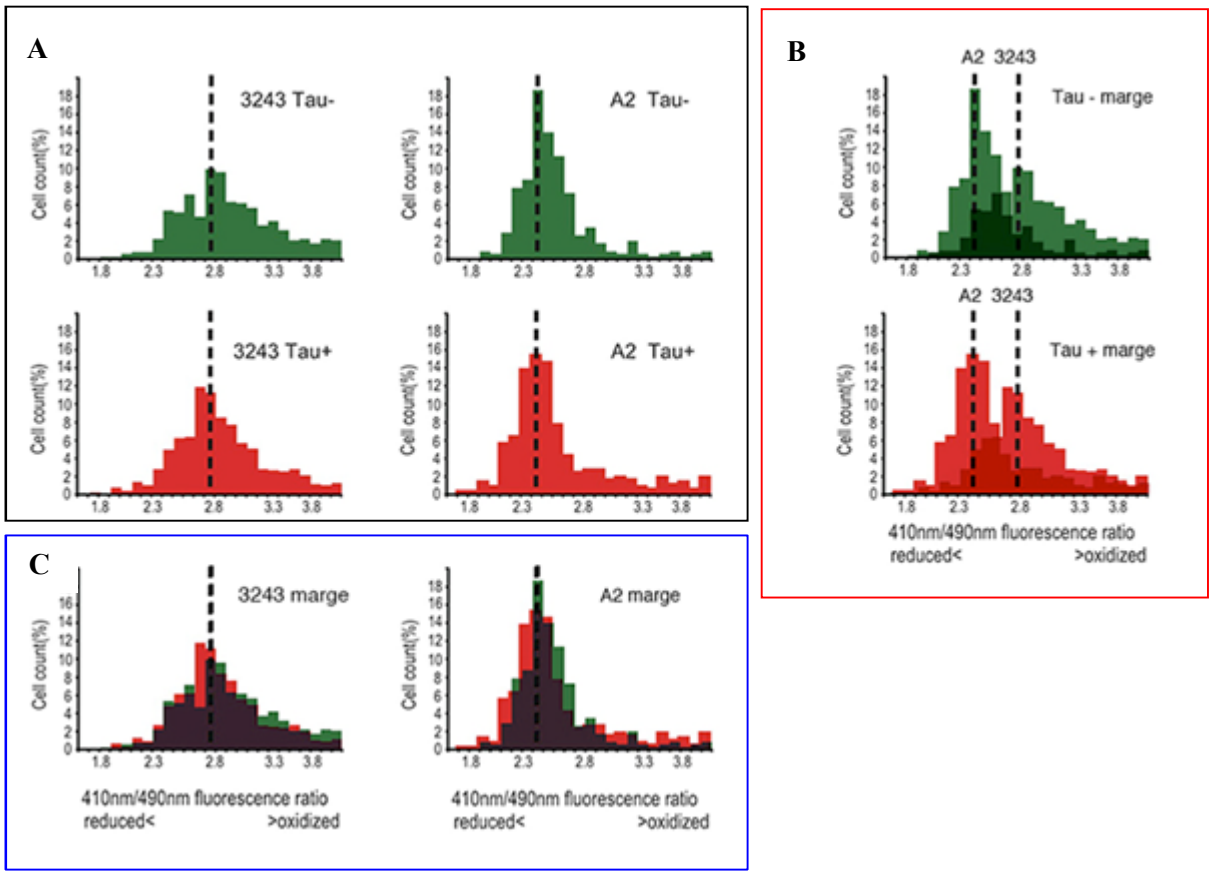


図 2　MELAS モデル培養細胞におけるタウリンのミトコンドリア酸化還元状態改善作用

Tau - : タウリン無添加，Tau + : タウリン 3 mM 添加（4 日間）

3243 : MELAS3243 患者由来 Cybrid 細胞，A2 : 正常対照群

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.2.4　安全性薬理試験

資料番号 4.2.1.3-01（参考）

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）を実施し、安全性薬理を評価した。

2.6.2.4.1　中枢神経系への影響

(1)　一般症状及び行動に対する作用

タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 ICR マウス（1 群 6 例）に単回経口投与し、Irwin の方法に準じて一般症状及び行動に及ぼす影響を検討した。観察は投与前、投与後 0.5、1、2、4 及び 6 時間に行った。

対照群も含め、投与後 6 時間まで断続的な排尿と排便が認められたが、その他の一般症状及び行動に変化は認められなかった。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、一般症状及び行動に対して影響を及ぼさないと考えられた。

(2)　自発運動量に対する作用

タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 ICR マウス（1 群 15 例）に単回経口投与し、自発運動量測定装置を用い、自発運動量に及ぼす影響を検討した。

対照群において、自発運動量は時間とともに減少し、投与後 105～120 分値は投与直後～15 分値の約 5%までに減少した。タウリンの 300、1000 及び 2000 mg/kg においても、自発運動量は対照群と同様に時間とともに減少し、対照群との間に明らかな差は認められなかった。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、自発運動量に対して影響を及ぼさないと考えられた。

(3)　睡眠に対する作用

タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 ICR マウス（1 群 10 例）に単回経口投与し、1 時間後にヘキソバルビタール（80 mg/kg）を腹腔内投与して睡眠時間（仰向け姿勢から自発的に腹位に戻るまでの時間）を測定した。

対照群のヘキソバルビタール誘発睡眠時間は 43 分であった。タウリンの 300、1000 及び 2000 mg/kg の睡眠時間はそれぞれ 43、40 及び 41 分であり、対照群とほぼ同じであった。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、ヘキソバルビタール誘発睡眠に対して影響を及ぼさないと考えられた。

(4)　痙攣に対する作用

ペンテトラゾール誘発痙攣に対するタウリンの協力及び拮抗作用を検討するため、タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 ICR マウス（1 群 10 例）に単回経口投与し、1 時間後にペンテトラゾール（80 又は 120 mg/kg）を腹腔内投与し、ペンテトラゾール投与後 1 時間の間代性痙攣、強直性痙攣及び死亡の有無を観察した。

ペンテトラゾール（80 mg/kg）の投与後、対照群では全例で間代性痙攣が認められたが、強直性痙攣は認められず、全例が生存した。タウリンの 300、1000 及び 2000 mg/kg においても対照群と同様に全例で間代性痙攣が認められたものの、強直性痙攣及び死亡は認められなかった。

ペンテトラゾール（120 mg/kg）の投与後、対照群では全例が間代性痙攣に引き続いて強直性痙攣が認められ、全例がペンテトラゾール投与後 60 分以内に死亡した。タウリンの 300、1000 及び 2000 mg/kg のいずれにおいても、対照群と同様に全例で間代性痙攣に引き続き強直性痙攣が認められたのち、死亡した。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、ペンテトラゾール誘発痙攣に対して協力及び拮抗作用を示さないと考えられた。

電気刺激誘発痙攣に対する作用を検討するため、タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 ICR マウス（1 群 10 例）に単回経口投与し、1 時間後に電気刺激装置を用いて、電気刺激（間隔：1 sec、周波数：100 Hz、刺激時間：5 msec）を 0.5 mA ずつ段階的に両耳に加えて間代性及び強直性痙攣を誘発し、痙攣発現時の電流値を記録した。タウリンの 300、1000 及び 2000 mg/kg 投与後の痙攣誘発電流閾値は、いずれにおいても対照群とほぼ同じであった。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、電撃誘発痙攣に対して協力及び拮抗作用を示さないと考えられた。

(5)　痛覚に対する作用

タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 ICR マウス（1 群 10 例）に単回経口投与し、Haffner 法に準じて 0.5、1、2、4 及び 6 時間後にクレンメで尾根部を挟み、疼痛反応を観察した。

タウリンの 300、1000 及び 2000 mg/kg のいずれにおいても、対照と同等に疼痛反応を示した。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、疼痛反応に対して影響を及ぼさないと考えられた。

(6)　正常体温に対する作用

タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 SD ラット（1 群 10 例）に単回経口投与し、0.5、1、2、4 及び 6 時間後に携帯用温度計を用いて直腸温を測定した。

タウリンの 1000 mg/kg 以上で、投与後 1 時間における体温が対照群と比較し有意に低値を示したが、投与前値との比較では変化が認められなかった。300 mg/kg では対照群と比較し、変化は認められなかった。

以上より、タウリンは 300 mg/kg では正常体温に影響を与えず、1000 mg/kg 以上で体温上昇を抑制した。

2.6.2.4.2　心血管系及び呼吸器系への影響

タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を、ペントバルビタールナトリウム（25 mg/kg、静脈内投与、持続麻酔 3～6 mg/kg/hr）麻酔下の雄性ビーグル犬（1 群 4 例）に十二指腸内投与し、呼吸数、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数、大腿動脈血流量及び心電図（第Ⅱ誘導：PR 時間、QRS 間隔、QT 時間及び QTc）について、投与前、投与直後並びに投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5 及び 3 時間に解析を行った。QTc の算出には Bazett の補正式を用いた。

呼吸数、血圧、心拍数及び各心電図パラメーターに対して、300、1000 及び 2000 mg/kg のいずれにおいても影響は認められなかった。

タウリンの 300 mg/kg において投与後 0.25 から 1 時間に大腿動脈血流量の有意な増加が認められたが、1000 及び 2000 mg/kg では有意な変化は認められなかった。300 mg/kg の 1 例で投与前から高値を示したが、残りの 3 例では対照群とほぼ同じ値を示した。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量及び各心電図パラメーターに対して明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.4.3　腎・泌尿器系への影響

タウリン［0（媒体：注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 SD ラット（1 群 10 例）に単回経口投与後、ただちに生理食塩液（2.5 mL/100 g）を単回経口投与し、投与後 6 時間の自然排泄尿を採取して尿量、ナトリウム、カリウム及びクロライド濃度を測定し、排泄量を算出した。ナトリウム、カリウム及びクロライド排泄量は尿量で補正した。

タウリンの 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。

以上より、タウリンは 300 mg/kg まで尿量及び尿中電解質量に影響を与えず、1000 mg/kg 以上で尿排泄の抑制及び電解質の排泄促進作用を示すと考えられた。

2.6.2.4.4　消化器系への影響

タウリン［0（注射用水）、300、1000 及び 2000 mg/kg］を雄性 ICR マウス（1 群 10 例）に単回経口投与し、1 時間後に 5%活性炭素懸濁液（10%アラビアゴム水溶液）を 0.2 mL 経口投与して、小腸炭末輸送能に与える影響を検討した。活性炭素投与 20 分後に小腸を摘出して、小腸全長（幽門から回盲部）及び活性炭素移行距離を測定し、これを基に移行率を算出した。

タウリンの 300、1000 及び 2000 mg/kg のいずれの群においても、小腸炭末輸送能に変化は認められなかった。

以上より、タウリンは 2000 mg/kg まで、小腸炭末輸送能に対して影響を及ぼさないと考えられた。

2.6.2.4.5　自律神経系への影響

タウリン［0（注射用水）、1.0×10^{-4}、1.0×10^{-3} 及び 1.0×10^{-2} g/mL］を雄性 Hartley モルモット（1 群 5 例）から摘出した回腸に曝露して、摘出回腸の薬物誘発収縮に与える影響について検討した。1 群内の 5 標本はそれぞれ別の動物から摘出したものを使用した。評価方法は、標本に 1 g の負荷をかけて標本の緊張が安定したのち、アセチルコリン（1.4×10^{-6} mol/L）、ヒスタミン（5.4×10^{-7} mol/L）並びに塩化バリウム（1.5×10^{-3} mol/L）をそれぞれ曝露させて標本の収縮を惹起させたのち、対照又は本薬を曝露させ、筋緊張の変化をトランスデューサーで測定した。

タウリンは 1×10^{-2} g/mL の濃度まで、対照群と同様に摘出回腸の静止張力には影響を及ぼさなかった。また、1×10^{-3} g/mL の濃度までアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによるモルモット摘出回腸の薬物誘発収縮に対して影響を及ぼさなかったが、1×10^{-2} g/mL の濃度ではいずれの薬物誘発収縮を有意に抑制した。

以上より、タウリンは 1×10^{-2} g/mL までモルモット摘出回腸の静止張力に影響を与えなかったが、1×10^{-2} g/mL 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摘出回腸の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。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

(1) モデル培養細胞を用いた試験

MELAS モデル培養細胞でタウリンのミトコンドリア機能改善作用を検討した。MELAS モデル培養細胞（ミトコンドリア DNA を除去した Hela 細胞由来細胞と、核を除去したミトコンドリア脳筋症患者由来の線維芽細胞とを培養して作成したサイブリッドクローン）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）の改善が認められたことから、MELAS モデル培養細胞において、タウリンはミトコンドリア機能を改善することが示唆された。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

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）を実施し、安全性薬理を評価した。

(1) 中枢神経系

2000 mg/kg までマウスの一般症状及び行動、自発運動量、睡眠、痙攣並びに痛覚に対して影響を与えなかった。ラットにタウリンを投与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する可能性が示唆された。

(2) 心血管系及び呼吸器系

2000 mg/kg まで麻酔下イヌの血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図及び呼吸数に明らかな影響を与えなかった。

(3) 腎・泌尿器系

ラットにタウリンを投与後に尿量、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。タウリンは 300 mg/kg まで、尿量及び尿中電解質量に影響を与えず、1000 mg/kg 以上で尿量の減少及び電解質の排泄増加を示した。

(4) 消化器系

マウスを用いた消化管輸送能（炭末輸送能）に対してタウリンの 2000 mg/kg まで影響は認められなかった。

(5) 自律神経系

タウリンは 1×10^{-2} g/mL の濃度までモルモット摘出回腸の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摘出回腸の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。

2.6.2.6.3 結論

MELAS 患者由来の人工融合細胞を用いた MELAS モデル培養細胞試験において、タウリンは傷害されたミトコンドリアの酸素消費量、膜電位及び酸化還元状態を有意に改善したことから、MELAS 患者におけるミトコンドリア機能の改善が期待できる。

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。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.2.8 参考文献

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 2 部

2.6.3 薬理試験概要表

大正製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 8
2.6.3.3 副次的薬理試験 9
2.6.3.4 安全性薬理試験 10
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 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）
SD	Sprague Dawley	－
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
QTc	corrected QT interval	QT 間隔の補正値

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

2.6.3.1.1　効力を裏付ける試験

被験物質：タウリン

試験の種類	試験系／投与方法	資料番号
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*	4.2.1.1-01（参考）

2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

2.6.3.1.2 安全性薬理試験

被験物質：タウリン

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設*	試験番号	資料番号
中枢神経系への影響						
一般症状及び行動（Irwin 法）	マウス	経口	非適用	[redacted]	[redacted]0003	4.2.1.3-01（参考）
自発運動量	マウス	経口				
睡眠作用（ヘキソバルビタール誘発）	マウス	経口				
痙攣作用（ペンテトラゾール誘発、協力及び拮抗作用）	マウス	経口				
痙攣作用（電撃誘発、協力及び拮抗作用）	マウス	経口				
痛覚作用（Haffner 法）	マウス	経口				
正常体温	ラット	経口				
心血管系及び呼吸器系への影響						
血圧、心拍数、心電図、血流量及び呼吸数（麻酔下イヌ）	イヌ	十二指腸内	非適用	[redacted]	[redacted]0003	4.2.1.3-01（参考）
腎・泌尿器系への影響						
尿量及び尿中電解質排泄量	ラット	経口	非適用	[redacted]	[redacted]0003	4.2.1.3-01 (参考)

*：実施施設

[redacted]

2.6.3.1　薬理試験：一覧表（続き）

2.6.3.1.2　安全性薬理試験（続き）

被験物質：タウリン

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設*	試験番号	資料番号
消化器系への影響						
消化管輸送能（炭末輸送能）	マウス	経口	非適用	[redacted]	[redacted]0003	4.2.1.3-01（参考）
自律神経系への影響						
薬物誘発収縮（摘出回腸） ・アセチルコリン収縮 ・ヒスタミン収縮 ・塩化バリウム収縮	モルモット摘出回腸	*in vitro*	非適用	[redacted]	[redacted]0003	4.2.1.3-01（参考）

*：実施施設

[redacted]

2.6.3.1　薬理試験：一覧表（続き）

2.6.3.1.3　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

試験の種類	試験成績			資料番号
	試験系／投与方法	投与量又は処理濃度	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	4.2.1.1-01（参考）

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.3.4　安全性薬理試験

被験物質：タウリン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 （投与期間）	濃度／用量	結果	
中枢神経系への影響					
一般症状及び行動（Irwin 法）	雄性 ICR マウス	経口 （単回）	0、300、1000、 2000 mg/kg	影響なし	4.2.1.3-01 （参考）
自発運動量	雄性 ICR マウス	経口 （単回）	0、300、1000、 2000 mg/kg	影響なし	
睡眠作用 （ヘキソバルビタール誘発）	雄性 ICR マウス	経口 （単回）	0、300、1000、 2000 mg/kg	影響なし	
痙攣作用 （ペンテトラゾール誘発、協力及び拮抗作用）	雄性 ICR マウス	経口 （単回）	0、300、1000、 2000 mg/kg	影響なし	
痙攣作用 （電撃誘発、協力及び拮抗作用）	雄性 ICR マウス	経口 （単回）	0、300、1000、 2000 mg/kg	影響なし	
痛覚作用 （Haffner 法）	雄性 ICR マウス	経口 （単回）	0、300、1000、 2000 mg/kg	影響なし	
正常体温 （直腸温）	雄性 SD ラット	経口 （単回）	0、300、1000、 2000 mg/kg	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	

2.6.3.4　安全性薬理試験（続き）

被験物質：タウリン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 （投与期間）	濃度／用量	結果	
心血管系及び呼吸器系への影響					
血圧（収縮期、拡張期、平均）、心拍数、心電図（PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、QTc）、呼吸数及び大腿動脈血流量 （麻酔下イヌ）	雄性 ビーグル犬	十二指腸内 （単回）	0、300、1000、2000 mg/kg	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	4.2.1.3-01 （参考）
腎・泌尿器系への影響					
尿量及び尿中電解質排泄量	雄性 SD ラット	経口 （単回）	0、300、1000、2000 mg/kg	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	4.2.1.3-01 （参考）
消化器系への影響					
消化管輸送能 （炭末輸送能）	雄性 ICR マウス	経口 （単回）	0、300、1000、2000 mg/kg	影響なし	4.2.1.3-01 （参考）
自律神経系への影響					
薬物誘発収縮 （摘出回腸、相互作用）	雄性 Hartley モルモット 摘出回腸	*in vitro* 刺激薬（アセチルコリン、ヒスタミン又は塩化バリウム）存在下	1×10^{-4}、 1×10^{-3}、 1×10^{-2} g/mL	静止張力；影響なし 薬物相互作用； 1×10^{-4} 及び 1×10^{-3} g/mL：作用なし 1×10^{-2} g/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	4.2.1.3-01 （参考）

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし