

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

肝・循環機能改善剤 MELAS脳卒中様発作抑制剤
タウリン製剤

タウリン散98%「大正」

Taurine powder 98% “Taisho”

剤形	散剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1.02g中 日局タウリン 1g含有
一般名	和名：タウリン (JAN) 洋名：Taurine (JAN)、taurine (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年 3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年 6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日：1987年12月 1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2023年12月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
1. 開発の経緯.....	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
2. 製品の治療学的特性.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	9. 溶出性.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	10. 容器・包装.....	7
(1) 承認条件.....	2	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	7
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	(2) 包装.....	7
6. RMPの概要.....	2	(3) 予備容量.....	7
		(4) 容器の材質.....	7
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類.....	7
1. 販売名.....	3	12. その他.....	7
(1) 和名.....	3		
(2) 洋名.....	3		
(3) 名称の由来.....	3		
2. 一般名.....	3		
(1) 和名（命名法）.....	3		
(2) 洋名（命名法）.....	3		
(3) ステム（stem）.....	3		
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3		
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3		
III. 有効成分に関する項目	4	V. 治療に関する項目	8
1. 物理化学的性質.....	4	1. 効能又は効果.....	8
(1) 外観・性状.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
(2) 溶解性.....	4	3. 用法及び用量.....	9
(3) 吸湿性.....	4	(1) 用法及び用量の解説.....	9
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	9
(5) 酸塩基解離定数.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
(6) 分配係数.....	4	5. 臨床成績.....	10
(7) その他の主な示性値.....	4	(1) 臨床データパッケージ.....	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	(2) 臨床薬理試験.....	10
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	(3) 用量反応探索試験.....	10
		(4) 検証的試験.....	11
		(5) 患者・病態別試験.....	18
		(6) 治療的使用.....	18
		(7) その他.....	18
IV. 製剤に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 剤形.....	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	19
(1) 剤形の区別.....	6	2. 薬理作用.....	19
(2) 製剤の外観及び性状.....	6	(1) 作用部位・作用機序.....	19
(3) 識別コード.....	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	19
(4) 製剤の物性.....	6	(3) 作用発現時間・持続時間.....	20
(5) その他.....	6		
2. 製剤の組成.....	6	VII. 薬物動態に関する項目	21
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6	1. 血中濃度の推移.....	21
(2) 電解質等の濃度.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度.....	21
(3) 熱量.....	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	21
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	(3) 中毒域.....	22
4. 力価.....	6	(4) 食事・併用薬の影響.....	22
		2. 薬物速度論的パラメータ.....	22
		(1) 解析方法.....	22
		(2) 吸収速度定数.....	22
		(3) 消失速度定数.....	22
		(4) クリアランス.....	22
		(5) 分布容積.....	22
		(6) その他.....	22

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	23	10. 過量投与	29
(1) 解析方法	23	11. 適用上の注意	29
(2) パラメータ変動要因	23	12. その他の注意	29
4. 吸収	23	(1) 臨床使用に基づく情報	29
5. 分布	23	(2) 非臨床試験に基づく情報	29
(1) 血液－脳関門通過性	23	IX. 非臨床試験に関する項目	30
(2) 血液－胎盤関門通過性	23	1. 薬理試験	30
(3) 乳汁への移行性	23	(1) 薬効薬理試験	30
(4) 髄液への移行性	23	(2) 安全性薬理試験	30
(5) その他の組織への移行性	23	(3) その他の薬理試験	30
(6) 血漿蛋白結合率	23	2. 毒性試験	31
6. 代謝	23	(1) 単回投与毒性試験	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	23	(2) 反復投与毒性試験	31
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	24	(3) 遺伝毒性試験	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24	(4) がん原性試験	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	24	(5) 生殖発生毒性試験	32
7. 排泄	24	(6) 局所刺激性試験	32
8. トランスポーターに関する情報	24	(7) その他の特殊毒性	32
9. 透析等による除去率	24	X. 管理的事項に関する項目	33
10. 特定の背景を有する患者	24	1. 規制区分	33
11. その他	24	2. 有効期間	33
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25	3. 包装状態での貯法	33
1. 警告内容とその理由	25	4. 取扱い上の注意	33
2. 禁忌内容とその理由	25	5. 患者向け資材	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25	6. 同一成分・同効薬	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25	7. 国際誕生年月日	33
5. 重要な基本的注意とその理由	25	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	33
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	34
(2) 腎機能障害患者	25	11. 再審査期間	34
(3) 肝機能障害患者	25	12. 投薬期間制限に関する情報	34
(4) 生殖能を有する者	25	13. 各種コード	34
(5) 妊婦	25	14. 保険給付上の注意	34
(6) 授乳婦	25	XI. 文献	35
(7) 小児等	26	1. 引用文献	35
(8) 高齢者	26	2. その他の参考文献	35
7. 相互作用	26	XII. 参考資料	36
(1) 併用禁忌とその理由	26	1. 主な外国での発売状況	36
(2) 併用注意とその理由	26	2. 海外における臨床支援情報	36
8. 副作用	26		
(1) 重大な副作用と初期症状	26		
(2) その他の副作用	27		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29		

目 次

XⅢ. 備考	37
1. 調剤・服薬支援に際して	
臨床判断を行うにあたっての参考情報	37
(1) 粉碎	37
(2) 崩壊・懸濁性及び	
経管投与チューブの通過性	37
2. その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タウリン散98%「大正」は生体内物質、タウリン（アミノエチルスルホン酸）を有効成分とした肝・循環機能改善剤である。タウリンの研究の歴史は古く、1827年にTiedemannとGmelinがウシの胆汁中からこの物質を発見したことに始まる。その後、タウリンは含硫アミノ酸であることが判明し、19世紀末に下等動物から高等動物に至るまで、ほとんどすべての動物に含まれていることが明らかになっている。以来、タウリンの研究報告は膨大な数に上り、タウリンの作用は循環系、胆肝系をはじめとして驚くべきほど広きに渡ることが判明している。特に肝臓での胆汁酸抱合、心筋の興奮調節などの薬理作用を有する。

タウリンは生体中のほとんどすべての組織に存在しており、特に代謝活性の高い組織である心筋、骨格筋中などには多量に分布している。

1984（昭和59）年9月医薬品薬効評価（その23）により「肝臓」及び「心臓」に対して評価が得られたことから、医薬品原料にとどまらず医薬品製剤を意図して開発をすすめた結果、1987（昭和62）年に肝臓及び心臓に対する効能又は効果をもって承認され、同年に発売された。

また、MELAS（Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes）症候群の発症にミトコンドリアの遺伝子変異が関与すること、遺伝子変異を有するとタウリン修飾欠損を引き起こすことが明らかにされている。砂田らは、MELAS症候群の分子機構とタウリン修飾に着目し、MELAS症候群患者を対象とした臨床研究を実施し、本剤のMELAS症候群患者における有効性を明らかにし¹⁾、MELAS症候群患者を対象とした医師主導臨床試験（第Ⅲ相試験）を実施した。その試験で、MELAS症候群患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、一般社団法人日本神経学会より、「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」について、本剤に対する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における脳卒中様発作の再発抑制」を予定される効能又は効果として、2018年3月に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：（30薬）第410号）。

以上より、2018年4月に承認事項一部変更承認申請を行い、2019年2月に「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」の効能又は効果に関する承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤の有効成分は生体内物質、タウリン（アミノエチルスルホン酸）である。
他の含硫アミノ酸としては、メチオニン、システインがあるが、タウリンはこれらの含硫アミノ酸のようなタンパク質を構成するアミノ酸ではない。
(「I.1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) 肝細胞賦活と胆汁酸分泌促進の両面から、肝機能を改善する。また、臨床検査値（AST、ALT、血清ビリルビン）を正常に維持させる。
(「V.5. (4) 検証的試験」、「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (3) 心筋におけるCa²⁺動態を調節し、心機能の賦活・改善を行う。
(「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (4) MELASモデル培養細胞を用いた*in vitro*試験で、タウリンのミトコンドリア機能異常（酸素消費量、膜電位、酸化状態）の改善作用が認められた。MELAS症候群における脳卒中様発作の再発抑制において、本剤の効果は長期（104週）にわたり持続し、有効性及び安全性が確認された。
(「V.5. (4) 検証的試験」、「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (5) 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、うっ血性心不全に対する再評価終了時において、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、下痢、腹部不快感、発疹であった。
MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制に対する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、口内炎であった。〔承認時〕
(「VIII.8. 副作用」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者用情報提供資料「MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」 (「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の検討結果に基づき、2017年8月31日付けで厚生労働省より大正製薬株式会社に対し「MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) における脳卒中様発作の再発抑制」の開発要請が行われた (医政研発0831第1号、薬生薬審発0831第2号)。なお、本剤は2018年3月20日付けで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、薬食審査発0320第1号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。
(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	腎機能障害患者における安全性	小児等における安全性 低体重患者における安全性
有効性に関する検討事項		
MELAS症候群患者における使用実態下での本剤の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・ 特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・ 医療従事者用情報提供資料「MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために」の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タウリン散98%「大正」

(2) 洋名

Taurine powder 98% “Taisho”

(3) 名称の由来

一般名（タウリン）より由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タウリン（JAN）

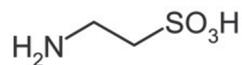
(2) 洋名（命名法）

Taurine（JAN）、taurine（INN）

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂H₇NO₃S

分子量：125.15

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：2-Aminoethanesulfonic acid（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：アミノエチルスルホン酸

記号番号：TS-201

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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。においはない。

(2) 溶解性

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。

溶媒	溶解度 (g/100mL) (測定温度：25±1°C)	日本薬局方の溶解性の表現
水 ^{a)}	15.5	やや溶け易い
メタノール	8.60×10^{-3}	ほとんど溶けない
エタノール (95)	1.57×10^{-3}	ほとんど溶けない
アセトン	0.31×10^{-3}	ほとんど溶けない
酢酸エチル	0.30×10^{-3}	ほとんど溶けない
クロロホルム	0.07×10^{-3}	ほとんど溶けない
ベンゼン	0.06×10^{-3}	ほとんど溶けない

a) 水は12°Cにて測定

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：311～312°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK'_1=1.5$ $pK'_2=8.74$

(6) 分配係数

水-オクタノール系については、該当資料なし

〈参考〉

pH	クロロホルム/Buffer	酢酸エチル/Buffer
3	0.086	0.0111
9	0.010	0.010

(7) その他の主な示性値

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

項目	保存条件		保存期間	外観変化 (残存率%)
室温保存	室温	瓶（密栓）	1年	変化なし (99.9)
		瓶（開放）	1年	変化なし (100.0)
加温保存	40°C	瓶（密栓）	6ヵ月	変化なし (100.2)
		瓶（開放）	6ヵ月	変化なし (100.5)
	50°C	瓶（密栓）	3ヵ月	変化なし (100.1)
		瓶（開放）	3ヵ月	変化なし (100.1)
加温・加湿保存	40°C、80%RH		3ヵ月	変化なし (100.1)
光線照射保存	室内散光（500lx）		3ヵ月	変化なし (100.1)
	キセノン光		8時間	変化なし (100.2)
	直射日光		1ヵ月	変化なし (100.2)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

- ・確認試験法：日本薬局方「タウリン」の確認試験法による。
赤外吸収スペクトル法
- ・定量法：日本薬局方「タウリン」の定量法による。
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別
散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	タウリン散98%「大正」
性状	白色の粉末である

本剤は、におい及び味はない。

(3) 識別コード
T317 (分包)

(4) 製剤の物性
該当資料なし

(5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タウリン散98%「大正」
有効成分	1.02g中 日局タウリン1g含有
添加剤	軽質無水ケイ酸、タルク

(2) 電解質等の濃度
該当しない

(3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

項目	保存条件	保存期間	保存容器	結果
室温保存	室温	6ヵ月	缶包装	変化なし
			ポリセロ包装	変化なし
加温・加湿保存	40°C、75%RH	6ヵ月	缶包装	変化なし
			ポリセロ包装	変化なし

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格アミノエチルスルホン酸980mg/g散溶出試験による。

条件 回転数：50rpm、試験液：水 900mL

溶出率 15分間の溶出率が85%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1kg [500g×2]

分包 1.02g×90包、1.02g×1200包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

500g袋：ポリプロピレン (PP)、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレン (PE)

分包：セロハン、ポリエチレン (PE)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○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

（解説）

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、承認を取得した。

また、本剤は医師主導治験の第Ⅲ相試験（KN01-MELAS-01）及び長期投与試験（KN01-MELAS-03）において、MELAS症候群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、効能又は効果を「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」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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、「17. 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。

（解説）

MELAS症候群は、ミトコンドリアの障害により、ATP産生に異常を来たすミトコンドリア病（ミトコンドリア脳筋症）の一種である。MELAS症候群の原因の一つとして、ミトコンドリアDNAにコードされる2つのロイシン転移RNAの一つ、tRNA^{Leu} (UUR) 内の点変異であることが知られており、A3243G変異、T3271C変異、G3244A変異、T3258C変異、もしくはT3291C変異があると、転移RNAのアンチコドンにおけるタウリン修飾が欠損するため、正確なコドンの翻訳が障害されることが解明された²⁾。

すなわち、これらの遺伝子変異により、ミトコンドリアにおけるタンパク質合成が障害され、ミトコンドリアの機能が低下することによって、中枢神経症状や種々の臓器症状を引き起こすミトコンドリア病を発症すると考えられている。

MELAS症候群患者（10例）に対して行われた医師主導臨床試験においては、A3243G変異が9例、T3271C変異が1例であった。

本剤を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、A3243G変異が55.6%（5/9例）、T3271C変異が100%（1/1例）であった。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

＜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

（解説）

1回量は、有効成分としての量を記載している。

タウリン（有効成分）1gは、タウリン散98%「大正」（製剤）として1.02gである。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜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＞

該当資料なし

＜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＞

第Ⅲ相試験（KN01-MELAS-01）及び長期投与試験（KN01-MELAS-03）で有効性・安全性が確認できた用法及び用量を設定した。

第Ⅲ相試験ではMELAS症候群患者に体重区分で規定された用量のタウリン〔体重40kg以上では1回4gを1日3回食後に経口投与（体重区分規定：体重25kg以上40kg未満では1回3g、15kg以上25kg未満では1回2g、15kg未満では1回1gを、それぞれ1日3回食後に経口投与）〕を52週間投与することとし、エントリーされた10例の投与量は、4g×3回/日が6例、3g×3回/日が4例であった。主要評価項目である脳卒中様発作回数が投与開始9週以降52週までの44週間で0回であった100%レスポンス率は60%（6/10例）であった。いずれの投与量においても、治験中止となる有害事象はなく、安全性に問題は認められなかった。

また、長期投与試験では、第Ⅲ相試験に参加した9例のMELAS症候群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、4g×3回/日が6例、3g×3回/日が3例であった。有害事象は投与された9例中8例に発現したが、中止に至った有害事象の発現はなく、MELAS症候群患者における本剤長期投与時の安全性に問題は認められなかった。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期待できる結果となった。

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、用法及び用量を上記のとおり設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

初回製造販売承認（1987年5月）申請時

＜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＞

該当資料なし

効能又は効果追加承認（2019年2月）申請時

＜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＞

国内臨床試験一覧（評価資料）

試験番号	試験名	対象 (例数)	デザイン	投与期間	試験の目的
KN01-MELAS-01	第Ⅲ相 試験	MELAS 症候群患者 (10例)	非盲検 非対照	52週間	MELAS 症候群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を実施し、その有効性と安全性を確認する。
KN01-MELAS-03	長期投与 試験	MELAS 症候群患者 (9例)	非盲検 非対照	104週間	MELAS 症候群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を実施し、その長期投与時の安全性と有効性を検討する。

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜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＞³⁾

目的	高ビリルビン血症を有する急性肝炎患者に対するタウリンの有効性及び安全性についてプラセボを対照として検討する。																
試験デザイン	多施設共同、二重盲検比較試験																
対象	急性肝炎患者 [タウリン3g/日群：96例、タウリン6g/日群：99例、プラセボ群：101例（いずれも安全性解析対象例数）]																
主な登録基準	高ビリルビン血症（血清ビリルビン値5mg/dL以上）を有する急性肝炎と診断された患者																
試験方法	<p>タウリン3g/日群及びタウリン6g/日群には、それぞれタウリン1g及び2gを1回量として、1日3回食後に経口投与した。</p> <p>投与期間は、原則6週間反復投与とした。ただし、肝機能検査成績が正常化し、自覚症状が消失した場合は、4週以後投与を中止してもよいこととした。</p> <p>補液、ビタミン剤、胃腸薬の使用は特に制限しなかったが、①副腎皮質ホルモン、②グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、③コレステラミン、フェノバルビタール、ブコローム、胆汁酸製剤など、胆汁の組成、排泄量に影響する可能性が考えられる薬剤の使用は禁止した。ただし、症状が悪化した場合、あるいは試験薬剤に効果が認められず、医師が上記薬剤を使用する必要を認めたときは、その理由を記した上で投与することとした。</p>																
評価項目	<p>有効性 肝機能検査：AST、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、γ-GTP、総コレステロール</p> <p style="text-align: center;">肝機能検査における判定基準</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>肝機能改善度</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>著明改善</td> <td>4週以内にすべての肝機能検査値が正常化</td> </tr> <tr> <td>改善</td> <td>6週以内にすべての肝機能検査値が正常化</td> </tr> <tr> <td>軽度改善</td> <td>一部の肝機能検査値を残し6週で正常化</td> </tr> <tr> <td>不変</td> <td></td> </tr> <tr> <td>軽度悪化</td> <td></td> </tr> <tr> <td>悪化</td> <td></td> </tr> <tr> <td>著明悪化</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>肝機能改善度については、実行委員会において、上記表の基準に準じて7段階の判定を行った。</p> <p>安全性 副作用</p>	肝機能改善度	判定基準	著明改善	4週以内にすべての肝機能検査値が正常化	改善	6週以内にすべての肝機能検査値が正常化	軽度改善	一部の肝機能検査値を残し6週で正常化	不変		軽度悪化		悪化		著明悪化	
肝機能改善度	判定基準																
著明改善	4週以内にすべての肝機能検査値が正常化																
改善	6週以内にすべての肝機能検査値が正常化																
軽度改善	一部の肝機能検査値を残し6週で正常化																
不変																	
軽度悪化																	
悪化																	
著明悪化																	
解析方法	t検定、Mann-Whitney U検定																
結果	<p>有効性 タウリン3g/日群、タウリン6g/日群及びプラセボ群における肝機能改善度の「改善」以上は、それぞれ75.4% (49/65例)、70.7% (53/75例) 及び58.9% (43/73例)、「軽度改善」以上はそれぞれ100% (65/65例)、100% (75/75例) 及び100% (73/73例) であった。また、トランスアミナーゼ (AST及びALT) の実測値を比較したところ、投与1及び2週目においてタウリン6g/日群はプラセボ群に比し、有意な改善 (1週目のAST及びALTは$p < 0.05$、2週目のASTは$p < 0.05$、ALTは$p < 0.01$、いずれもt検定) を示した。投与5週目では、タウリン3g/日群でAST及びALT、タウリン6g/日群でALTにおいて、プラセボ群に比し、有意な改善が認められた (いずれも$p < 0.05$、t検定)。血清ビリルビンの実測値については、投与5週目にタウリン3g/日群及びタウリン6g/日群で有意な改善が認められた ($p < 0.05$、t検定)。</p> <p>安全性 副作用は、タウリン3g/日群6.3% (6/96例)、タウリン6g/日群2.0% (2/99例) 及びプラセボ群4.0% (4/101例) に発現し、主な副作用は、本剤群では消化器症状5例 (タウリン3g/日群4例、タウリン6g/日群1例)、発疹3例 (タウリン3g/日群2例、タウリン6g/日群1例)、プラセボ群では発疹3例、好中球減少1例であった。また、消化器症状によりタウリン3g/日群3例、発疹によりタウリン6g/日群1例が投与を中止した。重篤な副作用は認められなかった。</p>																

本剤の承認されている用法及び用量は、

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には、「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。」である。

V. 治療に関する項目

<うっ血性心不全>⁴⁾

目的	うっ血性心不全症状を有する患者に対するタウリンの有効性及び安全性についてユビデカレノン (coenzyme Q ₁₀ : CoQ ₁₀) を対照として検討する。																
試験デザイン	多施設共同、二重盲検比較試験																
対象	うっ血性心不全患者 [タウリン3g/日群: 51例、タウリン6g/日群: 53例、CoQ ₁₀ 群: 50例 (いずれも安全性解析対象例数)]																
主な登録基準	①先天性心疾患、後天性弁膜症、心筋症、虚血性心疾患、高血圧性心疾患などで、うっ血性心不全症状のある患者 ②既治療の有無にかかわらず、少なくとも投与開始前2週間の観察期間中症状が比較的安定しており、主治医の判断により本試験に適すると認められたNYHA (New York Heart Association) 心機能分類Ⅱ度以上の患者																
主な除外基準	新鮮な心筋梗塞患者、コントロールされていない高血圧患者、重篤な肝・腎機能障害を伴う患者、投与前2週間の観察期間中に高度な臨床検査値異常が認められた患者																
試験方法	タウリン3g/日群及びタウリン6g/日群には、それぞれタウリン1g及び2gを1回量として、1日3回食後に経口投与した。 CoQ ₁₀ 群には、CoQ ₁₀ 10mgを1回量として、1日3回食後に経口投与した。 投与期間は、6週間とした。 試験前から投与されていた薬剤 (基礎疾患治療薬) は用法及び用量を変更せず、試験期間中も継続使用することとした。																
評価項目	<p>有効性 全般改善度 自覚症状、重症度及び他覚所見の推移から判断した改善度を、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」の7段階で評価した。</p> <p>①自覚症状 呼吸困難・息切れ (労作時、安静時、夜間)、動悸、浮腫感、疲労感・倦怠感、排尿状態、食欲、咳について、その程度を下表に示す段階に分類し、四肢冷感はその有無を確認した。</p> <p style="text-align: center;">自覚症状の程度分類</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">自覚症状</th> <th>程度分類</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">呼吸困難・息切れ</td> <td>労作時</td> <td>1. 階段をのぼっても息切れしない (50段: 1→3F) 2. ゆっくりなら休まずにのぼれる 3. 途中で1~2度休む 4. しばしば休む 5. ほとんどのぼれない</td> </tr> <tr> <td>安静時</td> <td>1. (ほとんど) 意識しない 2. 軽い (臥位をとれる) 3. ひどい (長く臥位をとれない) 4. 耐えられない</td> </tr> <tr> <td>夜間</td> <td>1. 意識しない 2. ときどきある (回数: 回/2週間) 3. 毎日出現する</td> </tr> <tr> <td colspan="2">動悸</td> <td>1. 階段をのぼったり速く歩いても動悸がしない 2. 階段をのぼったり速く歩くと動悸がする 3. 普通に歩いているときにも動悸がする 4. 安静にしていても動悸がする</td> </tr> <tr> <td colspan="2">浮腫感</td> <td>1. はれぼったい感じはまったくない 2. 夕方になると下半身がはれぼったくなる日がありときどきある 3. ほとんど毎日夕方になると下半身がはれぼったくなる 4. ほとんど毎日夕方になると全身がはれぼったくなる 5. 一日中全身がはれぼったい</td> </tr> </tbody> </table>	自覚症状		程度分類	呼吸困難・息切れ	労作時	1. 階段をのぼっても息切れしない (50段: 1→3F) 2. ゆっくりなら休まずにのぼれる 3. 途中で1~2度休む 4. しばしば休む 5. ほとんどのぼれない	安静時	1. (ほとんど) 意識しない 2. 軽い (臥位をとれる) 3. ひどい (長く臥位をとれない) 4. 耐えられない	夜間	1. 意識しない 2. ときどきある (回数: 回/2週間) 3. 毎日出現する	動悸		1. 階段をのぼったり速く歩いても動悸がしない 2. 階段をのぼったり速く歩くと動悸がする 3. 普通に歩いているときにも動悸がする 4. 安静にしていても動悸がする	浮腫感		1. はれぼったい感じはまったくない 2. 夕方になると下半身がはれぼったくなる日がありときどきある 3. ほとんど毎日夕方になると下半身がはれぼったくなる 4. ほとんど毎日夕方になると全身がはれぼったくなる 5. 一日中全身がはれぼったい
自覚症状		程度分類															
呼吸困難・息切れ	労作時	1. 階段をのぼっても息切れしない (50段: 1→3F) 2. ゆっくりなら休まずにのぼれる 3. 途中で1~2度休む 4. しばしば休む 5. ほとんどのぼれない															
	安静時	1. (ほとんど) 意識しない 2. 軽い (臥位をとれる) 3. ひどい (長く臥位をとれない) 4. 耐えられない															
	夜間	1. 意識しない 2. ときどきある (回数: 回/2週間) 3. 毎日出現する															
動悸		1. 階段をのぼったり速く歩いても動悸がしない 2. 階段をのぼったり速く歩くと動悸がする 3. 普通に歩いているときにも動悸がする 4. 安静にしていても動悸がする															
浮腫感		1. はれぼったい感じはまったくない 2. 夕方になると下半身がはれぼったくなる日がありときどきある 3. ほとんど毎日夕方になると下半身がはれぼったくなる 4. ほとんど毎日夕方になると全身がはれぼったくなる 5. 一日中全身がはれぼったい															

V. 治療に関する項目

評価項目 (つづき)	自覚症状	程度分類
	疲労感・倦怠感	1. まったく感じない 2. 歩行後、軽い仕事の後に下半身に倦怠感が生じる、又は日常生活外の活動をするやすぐに疲れて回復が遅れる 3. 歩行後、軽い仕事の後に全身に倦怠感が生じる、又は日常生活で非常に疲れる 4. 安静にしても全身に倦怠感がある
	排尿状態 (尿量)	1. 少ない 2. 普通 回数 回/日 3. 多い 夜間尿：なし・あり (回/晩) 4. 非常に多い
	食欲	1. 普段よりよく食べられる 2. 普段と変わりなく食べられる 3. 普段より食欲は落ちているが、ほぼ同量食べている 4. 普段より食欲が落ち、量も少なくなっている 5. ほとんど食べられない
	咳	1. なし 2. たまにある 3. しばしばある 4. 頻繁にあり耐えられない
②重症度 重症度をNYHA心機能分類に従って分類した。		
③他覚所見 胸部ラ音、浮腫、頸静脈怒張はその程度を下表に示す段階に分類し、奔馬調律、交互脈、チアノーゼはその有無を確認し、肝腫大、体重、脈拍数、心拍数、呼吸数、血圧 (収縮期/拡張期) はその値を測定し、記録することとした。		
他覚症状の程度分類		
	他覚症状	程度分類
	胸部ラ音	1. なし 2. 片側肺下後部でわずかに聴取 3. 両側肺下部でわずかに聴取 4. 両肺下部で明瞭に聴取 5. 全肺野で聴取
	肝腫大	右鎖骨中線上肋骨弓下で触知する大きさ (cm) をそのまま評点とする
	浮腫	1. なし 2. 下肢のみ軽度 3. 下肢のみ中等度 4. 下肢のみ高度 5. 全身浮腫
	頸静脈怒張	1. なし 2. 45°半坐位であり 3. 坐位であり 4. 坐位で舌下静脈怒張あり
安全性 随伴症状並びに臨床検査値の異常変動		
有用度 全般改善度及び安全性を考慮した有用度を「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「どちらともいえない」、「やや好ましくない」、「好ましくない」、「まったく好ましくない」の7段階で評価した。		
解析方法	χ ² 検定及びKruskal-WallisのH検定を用い、有意水準は5%とした。	

V. 治療に関する項目

結果	<p>有効性 タウリン3g/日群、タウリン6g/日群及びCoQ10群における全般改善度の「中等度改善」以上は、それぞれ26.7% (12/45例)、32.0% (16/50例) 及び22.7% (10/44例)、「軽度改善」以上はそれぞれ73.3% (33/45例)、64.0% (32/50例) 及び54.5% (24/44例)であったが、3群間に有意差は認められなかった。</p> <p>安全性 タウリン3g/日群では副作用は認められなかった。タウリン6g/日群及びCoQ10群ではそれぞれ3.8% (2/53例) 及び4.0% (2/50例) に副作用が発現し、タウリン6g/日群では食欲不振及び軟便が各1例、CoQ10群では胸やけが1例に、AST、ALT及びγ-GTPの上昇が1例に認められた。</p> <p>有用度 タウリン3g/日群、タウリン6g/日群及びCoQ10群における有用度の「有用」以上は、それぞれ33.3% (15/45例)、30.0% (15/50例) 及び31.8% (14/44例)、「やや有用」以上はそれぞれ73.3% (33/45例)、66.0% (33/50例) 及び56.8% (25/44例)であったが、3群間に有意差は認められなかった。</p>
----	---

本剤の承認されている用法及び用量は、

うっ血性心不全には、「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。」である。

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>

国内第Ⅲ相試験 (KN01-MELAS-01) ^{5)、6)、7)}

目的	MELAS症候群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を実施し、その有効性及び安全性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験
対象	MELAS症候群と診断され、同意取得前に脳卒中様発作が認められる患者10例 年齢14～46歳：小児（14歳）及び若年齢（15歳）の症例各1例、成人症例8例 ミトコンドリアtRNA ^{Leu} (UUR) 遺伝子領域の変異型A3243G：9例、T3271C：1例
登録基準	<p>(1) 臨床所見、筋病理検査、並びに遺伝子検査により、MELASの以下診断基準に照らし合わせて、総合的にMELASと確定診断されている患者</p> <p style="text-align: center;">MELAS診断基準【厚生労働省研究班古賀班、2005年】</p> <p>◆認定基準／確実例 下記のA. 脳卒中様の臨床所見の2項目を満たし、かつB. ミトコンドリア異常の根拠の2項目を満たす患者（計4項目以上必要）</p> <p>A. 脳卒中様の臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 頭痛・嘔吐 2. 痙攣 3. 片麻痺 4. 同名半盲又は皮質盲 5. 脳画像上脳の急性局所異常所見 <p>B. ミトコンドリア異常の根拠</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血中又は髄液の乳酸値がくり返し高いか、又はミトコンドリア関連酵素の欠損 2. 筋生検でミトコンドリアの形態異常 3. (MELAS関連の) 既知の遺伝子変異 <p>(2) ミトコンドリアデオキシリボ核酸 (DNA) にA3243G、T3271C、G3244A、T3258C、T3291Cのいずれかの点変異を有する患者</p> <p>(3) 同意取得時の年齢、性別、入院・外来は不問</p> <p>(4) 同意取得前78週間にアルギニンを使用していない患者、又は、使用している場合は同意取得前26週間以上継続している患者</p>

V. 治療に関する項目

<p>登録基準 (つづき)</p>	<p>(5) 同意取得前の脳卒中様発作*回数が次のいずれかを満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) アルギニンを使用していない患者は、同意取得前78週間で2回以上、かつ同意取得前52週間に1回以上の脳卒中様発作のある患者（アルギニン非併用例） 2) アルギニンを使用している患者は、アルギニン使用期間に応じて次のいずれかを満たす患者（アルギニン併用例） <ol style="list-style-type: none"> a) アルギニン使用期間が78週以内の場合、その使用期間で2回以上、かつ同意取得前52週間に1回以上の脳卒中様発作のある患者 b) アルギニン使用期間が78週を超える場合、同意取得前78週間で2回以上、かつ同意取得前52週間に1回以上の脳卒中様発作のある患者 <p>※選択基準における脳卒中様発作の定義は、以下の①～⑥の発作時突発性局所神経徴候のいずれかを有するものとし、頭部核磁気共鳴画像法（頭部MRI）の実施は問わなかった。</p> <ol style="list-style-type: none"> ①片麻痺あるいは単麻痺 ②皮質性感覚障害（感覚消去） ③皮質性視覚障害（閃輝暗点、皮質盲） ④失語 ⑤失行 ⑥失認 <p>(6) 過去にタウリン経口製剤で治療されたことのない患者</p> <p>(7) 脳卒中様発作の臨床所見の判定が可能な患者</p> <p>(8) 本治験の参加に対し、事前に患者本人から文書による同意が得られた者（未成年の場合は、代諾者から文書同意、患者本人から文書によるアセントが得られた者）</p>										
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> (1) ペースメーカー植え込み等で頭部MRI検査が実施できない患者 (2) 痙攣重積及び重度の昏睡を有する患者 (3) 認知症、寝たきり等の状態にあり、意思の疎通が不可能な患者 (4) 敗血症を合併している患者 (5) 重篤な心機能、肝機能、腎機能障害を有する患者 (6) 長期間（2週間以上）のステロイドの全身投与が必要な患者 (7) 同意取得前12週以内にピルビン酸を使用した患者 (8) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者 (9) 治験薬の成分に過敏症の既往歴を有する患者 (10) 薬物アレルギーの既往歴を有する患者 (11) 同意取得前12週以内に、他の治験に参加した患者 (12) その他、治験責任（分担）医師が対象として不適格と判断した患者 										
<p>試験方法</p>	<p>以下の体重区分により規定されたタウリン1日量を、1日3回食後に経口投与する。</p> <table border="1" data-bbox="459 1339 1099 1525"> <thead> <tr> <th>体重（前観察期の体重）</th> <th>1日量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40kg以上の場合</td> <td>12g</td> </tr> <tr> <td>25kg以上40kg未満の場合</td> <td>9g</td> </tr> <tr> <td>15kg以上25kg未満の場合</td> <td>6g</td> </tr> <tr> <td>15kg未満の場合</td> <td>3g</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与期間：52週間</p>	体重（前観察期の体重）	1日量	40kg以上の場合	12g	25kg以上40kg未満の場合	9g	15kg以上25kg未満の場合	6g	15kg未満の場合	3g
体重（前観察期の体重）	1日量										
40kg以上の場合	12g										
25kg以上40kg未満の場合	9g										
15kg以上25kg未満の場合	6g										
15kg未満の場合	3g										
<p>主要評価項目</p>	<p>100%レスポonder率 評価期間（投与開始9週以降52週までの44週間）における脳卒中様発作回数が0回の患者の割合</p>										
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・50%レスポonder率（治験薬投与後の評価期間における4週間あたりの脳卒中様発作回数が治験薬投与前に対して50%以上減少した患者の割合） ・特殊検査（血中・髄液のタウリン値等） 										
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、副作用、臨床検査及び理学検査</p>										

V. 治療に関する項目

<p>解析手法</p>	<p>有効性 FASを主たる解析対象集団とした。 1) 主要評価項目：100%レスポonder率 a) 100%レスポonderの頻度集計を行い、割合の信頼区間を求めた。 b) 100%レスポonderを応答変数として、ロジスティック回帰分析を行った。 c) 以下の患者を対象として100%レスポonderの頻度集計を行い、割合の信頼区間を求めた。 ・同意取得前78週間に2回以上の脳卒中様発作（MELASストローク判定基準を満たすもの）が認められた患者 ・同意取得前78週間に2回以上の局所神経徴候（頭部MRI画像での高信号の確認を問わない）が認められ、かつ1回以上の局所神経徴候（頭部MRI画像での高信号の確認）が認められた患者 ・同意取得前78週間に2回以上の局所神経徴候（頭部MRI画像での高信号の確認を問わない）が認められた患者 ・同意取得前52週間に2回以上の脳卒中様発作（MELASストローク判定基準を満たすもの）が認められた患者 ・同意取得前52週間に2回以上の局所神経徴候（頭部MRI画像での高信号の確認を問わない）が認められた患者 2) 副次評価項目：50%レスポonder率 a) 50%レスポonderの頻度集計を行い、割合の信頼区間を求めた。 b) 50%レスポonderを応答変数として、ロジスティック回帰分析を行った。 安全性 安全性解析対象集団を対象に解析を実施した。 有害事象及び副作用について、国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.17.1の器官別大分類及び基本語の分類を用いて解析を行い、発現例数、発現割合及び発現件数の頻度集計を行った。</p>
<p>結果</p>	<p>有効性 10例の投与量は、12g/日が6例、9g/日が4例であった。また、10例中アルギニン非併用例が1例、アルギニン併用例が9例であり、同意取得前78週間の脳卒中様発作の発現回数は2～4回であった。本治験では中止例は認められず、全例が治験を完了した。 主要評価項目である100%レスポonder率は全例で60.0%（6/10例、95%信頼区間：26.2～87.8%）であり、アルギニン非併用例で100.0%（1/1例、95%信頼区間：2.5～100.0%）、アルギニン併用例で55.6%（5/9例、95%信頼区間：21.2～86.3%）であった。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。10例中6例は脳卒中様発作の完全消失を達成したことから有効性が確認された。 また、副次評価項目である50%レスポonder率は全例で80.0%（8/10例、95%信頼区間：44.4～97.5%）であり、アルギニン非併用例で100.0%（1/1例、95%信頼区間：2.5～100.0%）、アルギニン併用例で77.8%（7/9例、95%信頼区間：40.0～97.2%）であった。 安全性 副作用は60.0%（6/10例）に発現し、認められた事象は口内炎・胃食道逆流性疾患・裂孔ヘルニア、頻尿・胃腸炎、不眠症・食欲減退、下痢、便秘及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各1例であった。重篤な副作用及び中止に至った副作用の発現はなかった。 以上より、MELAS症候群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。</p>

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

＜MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制＞

長期投与試験（KN01-MELAS-03）⁸⁾

目的	MELAS症候群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を実施し、その長期投与時の安全性と有効性を検討する。										
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検（オープン）試験										
対象	第Ⅲ相試験（KN01-MELAS-01）に継続して長期投与臨床研究に参加した患者9例										
登録基準	(1) タウリンのMELAS症候群を対象とした長期投与臨床研究に参加した患者 (2) 本試験の参加に対し、事前に患者本人から文書による同意が得られた者（未成年の場合は、代諾者から文書同意、患者本人から文書によるアセントが得られた者）										
除外基準	(1) ペースメーカー植え込み等で頭部MRI検査が実施できない患者 (2) 痙攣重積及び重度の昏睡を有する患者 (3) 認知症、寝たきり等の状態にあり、意思の疎通が不可能な患者 (4) 敗血症を合併している患者 (5) 重篤な心機能、肝機能、腎機能障害を有する患者 (6) 長期間（2週間以上）のステロイドの全身投与が必要な患者 (7) 同意取得前12週以内にピルビン酸を使用した患者 (8) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者 (9) 治験薬の成分に過敏症の既往歴を有する患者 (10) 薬物アレルギーの既往歴を有する患者 (11) 同意取得前12週以内に、他の治験に参加した患者 (12) その他、治験責任（分担）医師が対象として不適格と判断した患者										
試験方法	以下の体重区分により規定されたタウリン1日量を、1日3回食後に経口投与する。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>体重 [観察期（診察時）の体重]</th> <th>1日量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40kg以上の場合</td> <td>12g</td> </tr> <tr> <td>25kg以上40kg未満の場合</td> <td>9g</td> </tr> <tr> <td>15kg以上25kg未満の場合</td> <td>6g</td> </tr> <tr> <td>15kg未満の場合</td> <td>3g</td> </tr> </tbody> </table> 投与期間：104週間	体重 [観察期（診察時）の体重]	1日量	40kg以上の場合	12g	25kg以上40kg未満の場合	9g	15kg以上25kg未満の場合	6g	15kg未満の場合	3g
体重 [観察期（診察時）の体重]	1日量										
40kg以上の場合	12g										
25kg以上40kg未満の場合	9g										
15kg以上25kg未満の場合	6g										
15kg未満の場合	3g										
評価項目	有効性 脳卒中様発作回数 等 安全性 有害事象、副作用、臨床検査及び理学検査										
解析手法	有効性 FASを主たる解析対象集団とした。 脳卒中様発作回数は、4週間あたりの回数を算出し、第Ⅲ相試験の治験薬投与前と、第Ⅲ相試験以降における治験薬（試験薬含む）投与後で比較した。 安全性 安全性解析対象集団は登録後、治験薬が1回でも投与された集団とした。 発現した有害事象及び副作用について、発現率、個々の事象の発現率を求めた。										

V. 治療に関する項目

結果	<p>9例の投与量は、12g/日が6例、9g/日が3例であった。また、9例中アルギニン非併用例が1例、アルギニン併用例が8例であった。本治験では1例で転居に伴う通院困難による中止症例が認められたことから、8例が治験を完了した。</p> <p>有効性 治験に組み入れられた患者は、本治験期間中には9例中6例で脳卒中様発作が0回に抑制されたが、3例の患者に9回の脳卒中様発作が発現し、内訳は2例に各4回、1例に1回であった。また、脳卒中様発作を発現した患者は第Ⅲ相試験の治験薬投与前には9例全例であったのに対し、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回に抑制された患者は3例であった。</p> <p>安全性 副作用は22.2%（2/9例）に発現し、認められた事象は四肢痛・口内炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各1例であった。重篤な副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1例であり、中止に至った副作用の発現はなかった。</p> <p>以上より、MELAS症候群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確認された。</p>
----	--

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
特定使用成績調査（実施中）

目的	「MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制」に関する使用実態下でのタウリンの安全性および有効性を検討する。
実施計画	実施期間：調査期間：2019年9月から8年間（登録期間：2019年9月から3年間） 調査方法：中央登録方式 対象患者：MELAS症候群患者 目標症例数：65例 観察期間：本剤投与開始から5年間 調査項目： ①患者背景（年齢、発症年齢、性別、体重、遺伝子検査の有無、点変異の種類、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、合併症の有無等）、併用薬 ②有害事象、本剤投与後の脳卒中様発作の記録（有無および有の場合の頻度）及び脳卒中様発作以外の症状及び所見（知能低下、難聴、筋力低下、心機能障害、末梢神経障害等）、血中タウリン濃度、生存期間、血糖値、糖尿病を合併した患者における糖尿病の転帰
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：該当なし 重要な潜在的リスク：腎機能障害患者における安全性 重要な不足情報：小児等における安全性、低体重患者における安全性

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

<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>

タウリンは肝臓に対し、胆汁酸の抱合体形成に関与して胆汁酸分泌を亢進させる。さらに、肝細胞保護作用、肝細胞賦活作用（肝細胞の再生促進、肝ATPの増加）を有しており、これらの作用により、肝機能異常を改善する。

<うっ血性心不全>

タウリンは心臓に対し、心筋におけるCa²⁺動態を調節することで心筋の収縮力を調節するとともに、心筋保護・心筋代謝改善作用を合わせ持ち、心機能の低下を包括的に改善させる。

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>

MELAS症候群の原因として54種類の遺伝子変異が同定されており、このうち、ミトコンドリアDNAの変異A3243G及びT3271CでMELAS症候群の90%を占める。A3243G、T3271C等の点変異を有するMELAS症候群患者のミトコンドリアtRNA^{Leu}(^{UR})ではタウリン修飾が欠損しており、これが翻訳障害を引き起こしミトコンドリアタンパク合成が障害された結果、ミトコンドリア機能の低下が惹起されると考えられる。また、組織所見から、脳軟膜における小動脈の血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞等において膨化異常ミトコンドリアの過剰増加がMELAS症候群の特徴とされていること、超急性期MRIでは拡散係数の上昇が認められたことから、脳軟膜の小動脈における細胞内浮腫がMELAS脳卒中様発作の原因と考えられる。

MELAS症候群の発症機序と発症における体内のタウリンの関与について、現時点で詳細に解明されていないものの、タウリン大量投与によりタウリン修飾が改善することでミトコンドリアの機能を改善する機序を考えている。MELASモデル培養細胞^{*}をタウリン存在下で培養した結果、酸素消費量及びミトコンドリアの膜電位で改善が認められたことから、脳軟膜における小動脈の血管内皮細胞及び血管平滑筋細胞等におけるミトコンドリアの機能異常がタウリンにより改善すると考えている。

^{*}MELAS症候群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を消失させたHeLa細胞と人工的に融合させた細胞（Cybrid細胞）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 胆汁酸排泄促進作用⁹⁾

ウサギにタウリンを経口投与すると、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。

胆石症患者6例にタウリン0.05g/kgを経口投与すると、抱合胆汁酸濃度の上昇及び胆汁排泄量の上昇が見られた。

2) 実験的肝障害に及ぼす影響¹⁰⁾

四塩化炭素及び黄リン投与による肝障害ウサギにタウリンを経口投与し、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、肝臓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組織増殖を抑制した。

3) 虚血、低酸素条件下における肝機能の恒常性維持¹¹⁾

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

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 心筋に対する作用^{12)、13)、14)}

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¹²⁾。
摘出モルモット心室筋を用いた実験により低Ca²⁺状態では陽性変力作用を、また高Ca²⁺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Ca²⁺濃度に応じて二相性の作用を示しCa²⁺-modulatorとしての役割を果たすと考えられた^{13)、14)}。

5) 心筋代謝改善作用¹⁵⁾・心筋保護作用¹⁶⁾

300beats/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¹⁷⁾

ウサギ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ける死亡率に対してタウリン投与群は非投与群に比し有意な低下を示した。

7) MELASモデル培養細胞における作用¹⁾

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、酸化状態の亢進）の改善が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

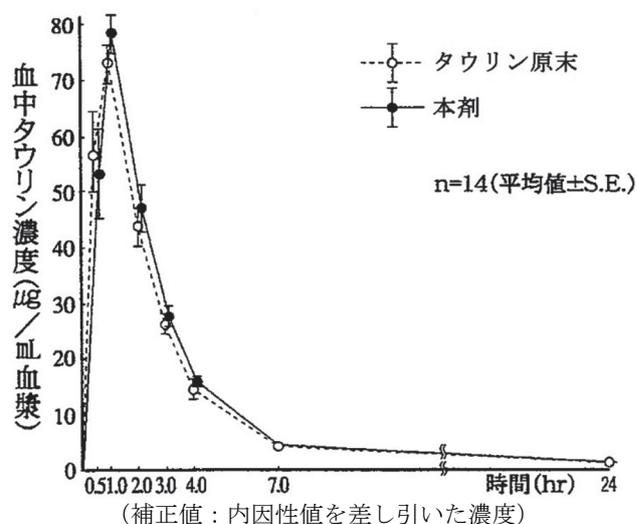
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

本剤とタウリン原末の生物学的同等性試験において、健康成人男子14例に、それぞれタウリンとして2gを空腹時に経口投与したときの血漿中濃度は下図のように推移し、同等性が確認された。投与約1時間後で最高血中濃度に達し、7時間後には通常の生体内濃度にまで減少した^{18), 19)}。血中濃度半減期は約2時間であった。

血中濃度（補正值）推移



	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)
タウリン原末	236 ± 15	80 ± 6
本剤	242 ± 12	84 ± 2

平均値 ± 標準誤差

本剤の承認されている用法及び用量は、

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には、「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。」である。MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制には、「タウリンとして、体重15kg未満では1回1g、体重15kg以上25kg未満では1回2g、体重25kg以上40kg未満では1回3g、体重40kg以上では1回4gを、1日3回食後に経口投与する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) MELAS症候群患者^{5) 6)}

MELAS症候群患者10例に、体重区分で規定された用量のタウリン（12g/日：6例、9g/日：4例）を1日3回に分けて経口投与し、52週間投与時の血漿中及び髄液中のタウリン濃度を測定した。血漿中濃度及び髄液中濃度の平均値は、投与開始前に対し52週間投与時では増加したが、髄液中濃度はいずれの時点においても血漿中濃度より低値であった。

MELAS症候群患者における血漿中及び髄液中タウリン濃度

	投与開始前	52週間投与時
血漿中タウリン濃度 (nmol/mL)		
例数	10	10
平均値	57.6	945.7
標準偏差	20.29	406.18
中央値	57.7	1071.8
最小値, 最大値	29, 102	189, 1579
髄液中タウリン濃度 (nmol/mL)		
例数	7	7
平均値	11.2	42.1
標準偏差	2.88	13.77
中央値	9.8	39.6
最小値, 最大値	8, 16	27, 66

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

（ラット）

タウリンは、胃及び大腸からは吸収されず、その吸収は小腸に特異的であることが報告されている。又、特殊輸送機構の存在も示唆されている²⁰⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

（ラット）

³⁵S-タウリンを経口投与したときの全身オートラジオグラフィにより脳内へ移行することが報告されている²¹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

（ラット）

尾静脈より投与した¹⁴C-タウリンが胎盤を通過して、臍帯静脈経由で胎児へ移行することが報告されている²²⁾。ラットに¹⁴C-タウリンを静注すると、胎盤内の放射活性は5～30分後までに2倍の上昇を認め、60分後まで高値を維持した²²⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度 2) MELAS症候群患者」の項参照

(5) その他の組織への移行性

（ラット）

ラットに経口投与された³⁵S-タウリンは投与後10分で肝臓に分布し、投与後3時間で投与量の約20%が取り込まれ、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。この成績は、静脈内注射による実験成績とほとんど変わらないものであり、タウリンの腸管からの吸収性を示すものである²¹⁾。

また、ラットに³⁵S-タウリンを静注した試験において7日後の濃度順位は心臓>脾臓>筋肉>小腸>腎臓>肝臓であった²³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

（外国人データ）^{24)、25)}

経口投与した場合、一部分はイセチオン酸などへ代謝分解を受け、また一部はタウリン抱合型胆汁酸となるが、主に未変化体のまま尿中へ排泄される。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

（外国人データ）²⁵⁾

³⁵S-タウリンを経口投与したとき、その大部分は、尿中に排泄され、投与量の2%以下が糞中に排泄されるとの報告がある。

（ラット）²⁶⁾

³⁵S-タウリンを静脈内投与したとき、5日間で尿中へ約45%、糞中へ約8%排泄されるとの報告がある。

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
該当資料なし

11. その他
該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>

血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、MELAS症候群のうち腎機能障害を伴う患者ではGFR等が低下するため、血中濃度が上昇するおそれがある。本剤のMELAS症候群患者に対する用法及び用量（1日最大12g）は、他の効能又は効果における用法及び用量と比較して高いことから、観察を十分に行い慎重に投与すること。

MELAS症候群患者を対象とした臨床試験において、腎・泌尿器系に関連する副作用の発現件数は第Ⅲ相試験で10例中頻尿（軽度）が1例に認められ、その後行われた長期投与試験の9例においては腎・泌尿器系に関連する副作用の発現は認められなかった。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

<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歳以下の小児を対象とした臨床試験は実施していない。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。

(解説)

MELAS症候群患者を対象とした医師主導試験で投与された最低年齢は14歳、最低体重は33.1kgであり、新生児、乳児、幼児及び13歳以下の小児、ならびに体重25kg未満の小児における本剤の使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない。

2歳未満では、筋肉中タウリン濃度が成人の約1/2で、体内のタウリン貯蔵機構が未発達であること、体表面積あたりの腎糸球体ろ過量（GFR）が小児（2歳以上）及び成人の値を下回るため、タウリンが正常に尿中へ排泄されないことが懸念され、血中タウリン濃度が上昇するおそれがあるので、これらの患者への投与に際しては注意すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

<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>

	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>

	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

(解説)

<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>

国内文献において報告されている副作用に基づき示しているため、投与例数が不明であることから、「頻度不明」と記載した。

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>

認められた副作用は、10例の臨床試験結果に基づくものであり、他の効能又は効果における副作用とは投与量、投与期間等が異なることから、別表にて示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<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]

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、腹部不快感、下痢、胃腸障害、発疹が各5件であった。

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制> [承認時]

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。

	再評価終了時	MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制の 効能又は効果承認時*
総症例数	1,064例	10例
1日投与量	1.5～12g	9～12g
副作用発現症例数（%）	34（3.2）	6（60）
副作用発現件数	41	13
胃腸障害	24（2.3）	4（40）
腹部不快感	5（0.5）	
便秘	3（0.3）	1（10）
下痢	5（0.5）	1（10）
胃腸障害	5（0.5）	
胃食道逆流性疾患		1（10）
裂孔ヘルニア		1（10）
悪心	6（0.6）	
消化性潰瘍	1（0.1）	
口内炎		2（20）
軟便	3（0.3）	
一般・全身障害および投与部位の状態	3（0.3）	
無力症	3（0.3）	
感染症および寄生虫症		1（10）
胃腸炎		1（10）
臨床検査		2（20）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1（10）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1（10）
代謝および栄養障害	3（0.3）	1（10）
食欲減退	3（0.3）	1（10）
筋骨格系および結合組織障害		1（10）
四肢痛		1（10）
神経系障害	1（0.1）	
傾眠	1（0.1）	
精神障害	1（0.1）	1（10）
多幸気分	1（0.1）	
不眠症		1（10）
腎および尿路障害		1（10）
頻尿		1（10）
皮膚および皮下組織障害	5（0.5）	
発疹	5（0.5）	

*：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

本剤の承認されている用法及び用量は、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には、「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。」である。MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制には、「タウリンとして、体重15kg未満では1回1g、体重15kg以上25kg未満では1回2g、体重25kg以上40kg未満では1回3g、体重40kg以上では1回4gを、1日3回食後に経口投与する。」である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

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に対するタウリンの影響を検討した²⁷⁾。

試験項目	動物種 (性別、n)	投与量 (mg/kg) [投与方法]	試験結果	
中枢神経系	一般症状及び行動 (Irwin 法)	マウス (雄、6)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	自発運動量	マウス (雄、15)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	睡眠作用 (ヘキソバルビタール 誘発睡眠)	マウス (雄、10)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	痙攣作用 (①ペンテトラゾール 誘発痙攣法 ②電撃誘発痙攣法)	マウス (雄、10)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	痛覚作用 (Haffner 法)	マウス (雄、10)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
	正常体温 (直腸温)	ラット (雄、10)	300、1000、2000 [単回経口]	300mg/kg : 影響なし 1000mg/kg 以上 : 媒体対照群と比較し、投与 後 1 時間に有意に低値
心血管系	血圧、心拍数、心電 図及び血流量 (麻酔下イヌ)	ビーグル犬 (雄、4)	300、1000、2000 [単回十二指腸内]	300mg/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 1000mg/kg 以上 : 影響なし
呼吸器系	呼吸数 (麻酔下イヌ)	ビーグル犬 (雄、4)	300、1000、2000 [単回十二指腸内]	影響なし
腎・ 泌尿器系	尿量及び尿中電解質 排泄	ラット (雄、10)	300、1000、2000 [単回経口]	300mg/kg : 影響なし 1000mg/kg : 尿量減少、カリウム排泄量増加 2000mg/kg : 尿量減少、カリウム、ナトリウ ム及びクロライドの排泄量増加
消化器系	消化管輸送能 (炭末輸送能)	マウス (雄、10)	300、1000、2000 [単回経口]	影響なし
自律神経系	薬物誘発収縮 [刺激薬 (アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム) 存在下] (摘出回腸)	モルモット (雄、5)	0.1、1、10 mg/mL [in vitro]	静止張力 ; 影響なし 薬物誘発収縮 ; 0.1 及び 1mg/mL : 作用なし 10mg/mL : アセチルコリン、ヒスタミン及 び塩化バリウムによる収縮を抑制

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁸⁾、²⁹⁾、³⁰⁾

概略の致死量 (mg/kg)

動物種	経口	腹腔内	皮下・筋肉内	静脈内
マウス	>7000	>5000	>7000	>7000
ラット	>2000	—	—	>1000
イヌ	>2000	—	—	—
ウサギ	—	—	—	>1000

(2) 反復投与毒性試験³¹⁾

動物種／系統 (性別、n)	投与期間 〔回復期間〕	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ラット／SD (雌雄、 各10～16)	13週間 〔4週間〕	経口 0、125、 500、2000	雌雄：2000	明らかな毒性所見なし
ラット／SD (雌雄、 各15～21)	52週間 〔8週間〕	経口 0、125、 500、2000	雄：500 雌：2000	2000mg/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
イヌ／ビーグル (雌雄、各4)	52週間 〔4週間〕	経口 0、125、 500、2000	雌雄：2000	明らかな毒性所見なし
ウサギ／NZW (雌、4～6)	4週間	経口 0、50、 125、300	雌：125	300mg/kg：胸腺の萎縮、骨格筋の壊死
ウサギ／NZW (雌、6)	2週間	経口 0、500、1000	雌：<500	500mg/kg以上：死亡／切迫剖検
カニクイザル (雄、2)	2週間	経口 0、200、 2000/1200	雄：<200	2000/1200mg/kg：切迫剖検、下痢、体重減少等、腎毒性を示唆する病理組織学的変化 200mg/kg：下痢及び軟便
カニクイザル (雌雄、各1)	4週間	経口 400/600	—	400/600mg/kg：軟便又は水様便、体重減少、摂餌量減少等
カニクイザル (雌雄、 各3～4)	13週間 (投与28日 で終了)	経口 0、50、 175、600	雌雄：50	600mg/kg：一般状態悪化、血清カリウム減少、尿蛋白増加等 175mg/kg以上：体重減少、下痢 50mg/kg以上：黒色便、便潜血反応陽性

—：算出せず

(3) 遺伝毒性試験³²⁾

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3つの試験を実施したところ、いずれの試験においても陰性であり、タウリンに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験³³⁾

動物種／系統 (性別、n)	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）				
ラット／SD (雌雄、各20)	雄：交配前4週間～解剖 前日 雌：交配前2週間～妊娠 19日（帝王切開群） ～分娩後20日（自然 分娩群）	経口 0、500、 1000	<親動物> 1000 <胎児> 1000 <出生児> 1000	<親動物、胎児及び出生児> 明らかな毒性所見なし
胚・胎児発生に関する試験				
ウサギ／NZW (雌、12～15)	妊娠6～18日	経口 0、50、 130、340	<母動物> 一般毒性：50 生殖能：340 <胚・胎児> 130	<母動物> 340mg/kg：死亡／切迫剖検 130mg/kg以上：軟便又は水様便等 <胎児> 340mg/kg：胎児体重減少、骨化遅延

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない
有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タウリン散98%「大正」	2007年 3月22日 (販売名変更による)	21900AMX00674000	2007年 6月15日 (販売名変更による)	1987年12月 1日

旧販売名：タウリン散「大正」

承認年月日：1987年 5月27日、承認番号：62AM-792、薬価基準収載年月日：1987年10月 1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2019年2月21日 以下の内容を追加承認

【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

【用法及び用量】

<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

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<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>
再評価結果：1984年9月27日

11. 再審査期間

<MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制>
10年：2019年2月21日～2029年2月20日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
タウリン散98%「大正」	3919006B1034	3919006B1034	108449801	620005034

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Rikimaru M, et al. : Intern Med. 2012 ; 51 (24) : 3351-3357 (PMID : 23257519)
- 2) Yasukawa T, et al. : J Biol Chem. 2000 ; 275 (6) : 4251-4257 (PMID : 10660592)
- 3) 伊藤 圓ほか：肝胆膵. 1985 ; 10 (5) : 819-833
- 4) 山村 雄一ほか：医学のあゆみ. 1988 ; 147 (2) : 141-158
- 5) 社内資料：MELAS症候群患者を対象とした第Ⅲ相試験（2019年2月21日承認、CTD2.5.5.1）
- 6) Ohsawa Y, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 ; 90 (5) : 529-536 (PMID : 29666206)
- 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) 社内資料：MELAS症候群患者を対象とした長期投与試験
- 9) 三宅 博ほか：福岡医学雑誌. 1962 ; 53 (9) : 695-702
- 10) 松岡 武恒：長崎医学会雑誌. 1960 ; 35 (2) : 352-365
- 11) 中島 年和ほか：含硫アミノ酸. 1987 ; 10 (2) : 259-264
- 12) Awata N, et al. : Cardiovasc Res. 1987 ; 21 (4) : 241-247 (PMID : 3652090)
- 13) Franconi F, et al. : Biochem Pharmacol. 1982 ; 31 (20) : 3181-3185 (PMID : 7150346)
- 14) Kramer JH, et al. : Am J Physiol. 1981 ; 240 (2) : H238-H246 (PMID : 6451184)
- 15) Schaffer SW, et al. : Sulfur Amino Acids : Biochemical and Clinical Aspects, Alan R. Liss, Inc., New York. 1983 ; 39-50
- 16) Franconi F, et al. : Taurine : Biological Actions and Clinical Perspectives, Alan R. Liss, Inc., New York. 1985 ; 177-182
- 17) Azuma J, et al. : Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1984 ; 45 (2) : 261-270 (PMID : 6484312)
- 18) 社内資料：薬物動態・吸収に関する資料
- 19) 社内資料：生物学的同等性
- 20) 木村 聰城郎ほか：含硫アミノ酸. 1984 ; 7 (2) : 389-393
- 21) 岩田 平太郎ほか：応用薬理. 1978 ; 16 (2) : 179-187
- 22) 森山 郁子ほか：含硫アミノ酸. 1983 ; 6 (2) : 301-308
- 23) Awapara J. : J Biol Chem. 1957 ; 225 (2) : 877-882 (PMID : 13416290)
- 24) Jacobsen JG, et al. : Nature. 1967 ; 214 (5094) : 1247-1248 (PMID : 6066118)
- 25) Wainer A, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1966 ; 121 (1) : 212-216 (PMID : 4221751)
- 26) Minato A, et al. : Chem Pharm Bull. 1969 ; 17 (7) : 1498-1504 (PMID : 5347216)
- 27) 社内資料：一般薬理試験
- 28) 酒井 健：再評価資料
- 29) 杉原 仁彦ほか：帝国女子医学雑誌. 1936 ; 4 : 65-95
- 30) 社内資料：単回投与毒性試験
- 31) 社内資料：反復投与毒性試験
- 32) 社内資料：遺伝毒性試験
- 33) 社内資料：生殖発生毒性試験

2. その他の参考文献

「VI. 2. 薬理作用」に関する参考資料 MELAS症候群における遺伝子変異及び所見

- 参1) GENE Reviews :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>
- 参2) MITOMAP (A human mitochondrial genome database) :
<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/MutationsRNA>
<https://www.mitomap.org/foswiki/bin/view/MITOMAP/MutationsCodingControl>
- 参3) Suzuki T, et al. : Annu Rev Genet. 2011 ; 45 : 299-329 (PMID : 21910628)
- 参4) Ohara E, et al. : Acta Neuropathol. 1987 ; 74 (3) : 226-233 (PMID : 3673514)
- 参5) Kolb SJ, et al. : J Neurol Sci. 2003 ; 216 (1) : 11-15 (PMID : 14607297)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、外国において承認申請されていない。(2023年12月現在)

なお、ロシアでライセンス関係のない企業による医療用医薬品（錠剤）の発売が確認されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

<追加のリスク最小化活動として作成されている資料>

- ・医療従事者用情報提供資料：MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制 適正使用のために

大正製薬株式会社 医療関係者向けホームページ参照：

<https://medical.taisho.co.jp/di/brand/tap98/product.php?bdname=tap98&brand=tap98>



大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>

2023年12月改訂