

2024年7月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号

87219

## 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

チロシン水酸化酵素阻害剤  
メチロシンカプセル

# デムサー<sup>®</sup>カプセル 250mg

DEMSE<sup>®</sup> Capsules

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 剤形                                | 硬カプセル剤  |
| 製剤の規制区分                           | 劇薬<br>処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること  |
| 規格・含量                             | 1カプセル中メチロシン 250mg   |
| 一般名                               | 和名：メチロシン（JAN）<br>洋名：Metirosine（JAN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載年月日<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2019年1月8日<br>薬価基準収載年月日：2019年2月26日<br>販売開始年月日：2019年2月26日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名             | 製造販売： <b>小野薬品工業株式会社</b>   |
| 医薬情報担当者の連絡先                       |   |
| 問い合わせ窓口                           | 小野薬品工業株式会社 くすり相談室<br>電話 0120-626-190 FAX 06-6263-5806<br>受付時間 9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br>URL <a href="https://www.ononavi1717.jp">https://www.ononavi1717.jp</a> |

本IFは2024年7月改訂（第2版）の電子添文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（<http://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の利用率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「XII. 参考資料」、「XIII. 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

|                              |    |
|------------------------------|----|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | 1  |
| 1. 開発の経緯 .....               | 1  |
| 2. 製品の治療学的特性 .....           | 1  |
| 3. 製品の製剤学的特性 .....           | 2  |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....     | 2  |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....   | 2  |
| 6. RMP の概要 .....             | 3  |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | 4  |
| 1. 販売名 .....                 | 4  |
| 2. 一般名 .....                 | 4  |
| 3. 構造式又は示性式 .....            | 4  |
| 4. 分子式及び分子量 .....            | 4  |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 .....        | 4  |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....      | 4  |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | 5  |
| 1. 物理化学的性質 .....             | 5  |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....   | 6  |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....      | 6  |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | 7  |
| 1. 剤形 .....                  | 7  |
| 2. 製剤の組成 .....               | 7  |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 .....        | 7  |
| 4. 力価 .....                  | 7  |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 .....       | 8  |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 .....     | 8  |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 .....        | 8  |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....   | 8  |
| 9. 溶出性 .....                 | 8  |
| 10. 容器・包装 .....              | 8  |
| 11. 別途提供される資材類 .....         | 9  |
| 12. その他 .....                | 9  |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | 10 |
| 1. 効能又は効果 .....              | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 .....       | 10 |
| 3. 用法及び用量 .....              | 10 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 .....       | 12 |

|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| 5. 臨床成績.....                          | 16        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目 .....</b>           | <b>27</b> |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....             | 27        |
| 2. 薬理作用.....                          | 27        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目 .....</b>          | <b>32</b> |
| 1. 血中濃度の推移.....                       | 32        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ.....                   | 34        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....               | 34        |
| 4. 吸収.....                            | 35        |
| 5. 分布.....                            | 35        |
| 6. 代謝.....                            | 36        |
| 7. 排泄.....                            | 36        |
| 8. トランスポーターに関する情報.....                | 36        |
| 9. 透析等による除去率.....                     | 36        |
| 10. 特定の背景を有する患者.....                  | 37        |
| 11. その他.....                          | 37        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .....</b> | <b>38</b> |
| 1. 警告内容とその理由.....                     | 38        |
| 2. 禁忌内容とその理由.....                     | 38        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....            | 38        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....            | 38        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由.....                 | 39        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....             | 40        |
| 7. 相互作用.....                          | 42        |
| 8. 副作用.....                           | 43        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....                  | 46        |
| 10. 過量投与.....                         | 46        |
| 11. 適用上の注意.....                       | 46        |
| 12. その他の注意.....                       | 46        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>          | <b>47</b> |
| 1. 薬理試験.....                          | 47        |
| 2. 毒性試験.....                          | 49        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>           | <b>52</b> |
| 1. 規制区分.....                          | 52        |
| 2. 有効期間.....                          | 52        |
| 3. 包装状態での貯法.....                      | 52        |
| 4. 取扱い上の注意.....                       | 52        |
| 5. 患者向け資材.....                        | 52        |

|   |           |
|---|-----------|
| 6. 同一成分・同効薬.....                          | 52        |
| 7. 国際誕生年月日.....                           | 52        |
| 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..... | 52        |
| 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.....    | 52        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....           | 53        |
| 11. 再審査期間.....                            | 53        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報.....                     | 53        |
| 13. 各種コード.....                            | 53        |
| 14. 保険給付上の注意.....                         | 53        |
| <b>XI. 文献</b> .....                       | <b>54</b> |
| 1. 引用文献.....                              | 54        |
| 2. その他の参考文献.....                          | 54        |
| <b>XII. 参考資料</b> .....                    | <b>55</b> |
| 1. 主な外国での発売状況.....                        | 55        |
| 2. 海外における臨床支援情報.....                      | 56        |
| <b>XIII. 備考</b> .....                     | <b>57</b> |
| 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.....      | 57        |
| 2. その他の関連資料.....                          | 57        |

## 略号表

| 略号                  | 内容／日本語名称（英語名称）   |
|---------------------|--|
| AST                 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）  |
| AUC                 | 血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）   |
| AUC <sub>0-∞</sub>  | 投与開始 0 時間から無限大時間までの AUC（area under the concentration-time curve from time 0 hours to infinity）                         |
| AUC <sub>last</sub> | 投与開始 0 時間から最終定量時点までの AUC（area under the concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration） |
| BCRP                | 乳癌耐性蛋白質（breast cancer resistance protein）  |
| cAMP                | 環状アデノシンーリン酸（cyclic adenosine monophosphate）  |
| C <sub>max</sub>    | 最高血漿中濃度（maximum observed concentration）  |
| CK                  | クレアチンキナーゼ（creatine kinase）   |
| CKD                 | 慢性腎臓病（chronic kidney disease）  |
| CL/F                | 見かけのクリアランス（apparent total clearance）   |
| CYP                 | シトクロム P450（cytochrome P450）  |
| ED <sub>50</sub>    | 50%有効用量（50% effective dose）  |
| eGFR                | 推定糸球体濾過率（estimate glomerular filtration rate）  |
| FAS                 | 有効性評価項目における主たる解析対象集団（Full Analysis Set）  |
| IC <sub>50</sub>    | 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）  |
| INN                 | 医薬品国際一般名称（International Nonproprietary Name）   |
| IUPAC               | 国際純正・応用化学連合（International Union of Pure and Applied Chemistry）   |
| JAN                 | 日本医薬品一般名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）   |
| Ki                  | 阻害定数（inhibition constant）  |
| LD <sub>50</sub>    | 半数致死量（lethal dose 50%）   |
| MATE                | 多剤毒性化合物排出蛋白質（multidrug and toxin extrusion）  |
| MHPG                | 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール（3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol）  |
| OAT                 | 有機アニオントランスポーター（organic anion transporter）  |
| OATP                | 有機アニオン輸送ポリペプチド（organic anion transporting polypeptide）   |
| OCT                 | 有機カチオントランスポーター（organic cation transporter）   |
| P-gp                | P-糖蛋白質（P-glycoprotein）   |
| RH                  | 相対湿度（relative humidity）  |
| RMP                 | 医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）   |
| T <sub>1/2</sub>    | 消失半減期（terminal elimination half-life）  |
| T <sub>max</sub>    | 最高血漿中濃度到達時間（time to reach maximum observed concentration）  |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

デムサー®カプセル（一般名：メチロシン、以下本剤）は、米国 Merck Sharp and Dohme Research Laboratories で創製されたチロシン水酸化酵素阻害剤である。本剤は、カテコールアミン生合成の律速段階である L-チロシンから L-ドーパへの変換を触媒するチロシン水酸化酵素を阻害することにより、褐色細胞腫からのカテコールアミンの分泌過剰を抑制し、褐色細胞腫患者においてカテコールアミン分泌過剰に伴う血圧上昇や頻脈等の諸症状を改善する。

褐色細胞腫は、副腎髄質又は副腎外傍神経節のクロム親和性細胞に由来し、カテコールアミンをはじめとする各種生理活性物質を生成・分泌する神経内分泌腫瘍である<sup>参考文献 1)</sup>。褐色細胞腫患者は、腫瘍からのカテコールアミンの分泌過剰により高血圧、頭痛、動悸、発汗、便秘等、多様な臨床症状を呈し、糖代謝異常や脂質代謝異常を合併する<sup>参考文献 2)</sup>。また、カテコールアミン分泌過剰状態が持続することで心血管系臓器に障害を生じ、心血管関連事象のリスクが高まる<sup>参考文献 1,3)</sup>。更に、突発的なカテコールアミン大量放出が誘発され、発作性の血圧上昇（高血圧クライゼ）から致命的な心血管事故が惹起される可能性もある<sup>参考文献 1)</sup>。褐色細胞腫に対する治療の第一選択は手術療法による腫瘍切除であるが、外科的切除が困難な悪性褐色細胞腫に対しては、放射線療法、化学療法による長期的な治療が必要となる<sup>参考文献 1)</sup>。褐色細胞腫の診断後は、周術期及び非手術例の血圧管理と心血管系合併症の予防を目的として、直ちに交感神経受容体遮断薬による治療が開始される。国内では、 $\alpha_1$ 遮断薬から投与開始され、 $\alpha_1$ 遮断薬では降圧不十分な場合又は副作用発現等により $\alpha_1$ 遮断薬を使用できない場合にはカルシウム拮抗薬、頻脈又は不整脈合併時は $\beta$ 遮断薬が投与されている<sup>参考文献 1)</sup>。悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療として、交感神経受容体遮断薬が投与されている<sup>参考文献 1,4)</sup>。

本剤は、カテコールアミンの生合成を抑制することによりカテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状や合併症を改善する薬剤であり、その作用機序が交感神経受容体遮断薬と異なることから、既存薬では十分な治療効果が得られない国内の褐色細胞腫患者の新たな治療薬として期待される。

本剤は、「褐色細胞腫患者における (1) 外科手術前の処置、(2) 外科手術が禁忌の場合の患者管理、及び (3) 悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療」を適応として 1979 年に米国で承認され、現在は、Bausch Health Companies Inc. が製造販売している。国内では厚生労働省が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発企業を募集し、応募した小野薬品工業株式会社が開発に着手した。小野薬品工業株式会社は本剤の希少疾病用医薬品指定を 2015 年 3 月に申請し、同年 5 月に厚生労働大臣の指定を受け、2019 年 1 月に「褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤はチロシン水酸化酵素を阻害し、カテコールアミンの生合成を抑制する。(P.27 参照)
- 2) 褐色細胞腫患者においてカテコールアミン分泌過剰状態を改善した。  
褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰に伴う症状を有する患者を対象とした国内第 I / II 相試験において、尿中メタネフリン又はノルメタネフリンがベースラインから 50%以上減少した患者割合は 31.3%であった。(P.17~25 参照)
- 3) 国内第 I / II 相試験において、本剤が投与された 16 例中 16 例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主なものは傾眠 13 例 (81.3%)、鎮静 2 例 (12.5%)、嘔吐 2 例 (12.5%)、体重増加 2 例 (12.5%) であった。(承認時)  
重大な副作用として、鎮静、傾眠、精神障害、錐体外路障害、下痢、軟便、結晶尿が報告されている。(P.43~44 参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- 1) 本剤は経口投与が可能なカプセル剤（硬カプセル剤）である。  
（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）

### 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材、<br>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<br>作成されている資材  | 有  | ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド<br>（「XIII. 備考」の項参照）<br>・患者向け資材：デムサーによる治療を受けられる患者<br>さんへ<br>（「XIII. 備考」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「褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善」を予定される効能・効果として、2015年5月25日に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（27薬）第360号）。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

- 1) 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) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

#### (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】                     |
| 鎮静、傾眠<br>投与中止時の睡眠障害<br>精神障害 (不安、不眠症、うつ病)<br>錐体外路障害<br>結晶尿<br>下痢、軟便 | 該当なし        | 長期投与時の安全性<br>腎機能障害患者への投与時の安全性 |
| 有効性に関する検討事項  |             |                               |
| 該当なし   |             |                               |

↓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                |
|---------------------------|
| 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<br>特定使用成績調査 |
| 有効性に関する調査・試験の計画           |
| 該当なし                      |

↓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  |
|---|
| 通常のリスク最小化活動   |
| 追加のリスク最小化活動<br>・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、提供<br>・患者向け資材 (デムサーによる治療を受けられる患者さんへ) の作成、提供 |

(提出年月 2023年1月)

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

---

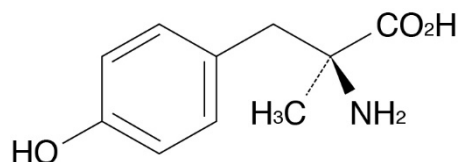
### 1. 販売名

- (1) 和名                    デムサー®カプセル 250mg  
(2) 洋名                    DEMSER® Capsules 250mg  
(3) 名称の由来            海外ブランド名 Demser をカタカナ表記したもの

### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）      メチロシン（JAN）  
(2) 洋名（命名法）      Metirosine（JAN）  
                                 metirosine（INN）  
(3) ステム                該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：195.22

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(2*S*)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-5371

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～灰白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

メチロシンの各種溶媒及び水溶液に対する溶解性

| 対象溶媒    | 溶解性      |
|---------|----------|
| 酸性溶液    | やや溶けやすい  |
| アルカリ性溶液 | やや溶けやすい  |
| 水       | 極めて溶けにくい |
| メタノール   | 極めて溶けにくい |
| アセトン    | 極めて溶けにくい |
| クロロホルム  | ほとんど溶けない |
| ベンゼン    | ほとんど溶けない |

##### (3) 吸湿性

メチロシンを 25℃、75%RH で 7 日間保管し吸湿性を評価した。その結果、7 日間の吸湿量は 1.3% であった。メチロシンは吸湿性ではない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：312.5℃

##### (5) 酸塩基解離定数

25℃での解離定数は 2.7 と 10.1 である。

##### (6) 分配係数

Log P：-1.7

##### (7) その他の主な示性値

該当しない

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験                  | 保存条件            | 保存形態                       | 保存期間  | 試験結果   |
|---------------------|-----------------|----------------------------|---|--|
| 長期保存試験 <sup>a</sup> | 25°C/60%RH      | 二重の低密度ポリエチレン袋/褐色高密度ポリエチレン瓶 | 36 箇月   | 規格内  |
| 加速試験 <sup>a</sup>   | 40°C/75%RH      |                            | 6 箇月  | 乾燥減量の増加が確認され、3 箇月を超える保存期間で規格外となった。それ以外の項目については規格内であった。 |
| 苛酷試験 <sup>b</sup>   | 25°C<br>D65 ランプ | シャーレ                       | 総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上 | 規格内  |

a：測定項目：性状、純度試験（類縁物質、鏡像異性体）、乾燥減量、定量法 等

b：測定項目：性状、純度試験（類縁物質、鏡像異性体）、定量法 等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法

定量法：0.1mol/L 過塩素酸による滴定終点検出法（電位差滴定法）


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

|         |   |        |
|---------|---|--------|
| 外形      |  |        |
| 号数      | 0号  |        |
| 長径 (mm) | 約 21.1  |        |
| 短径 (mm) | 約 7.5   |        |
| 質量 (mg) | 約 357   |        |
| 色調      | 頭部  | 青色不透明  |
|         | 胴部  | 淡青色不透明 |

#### (3) 識別コード

表示部位：カプセル／表示内容：ATON 305

#### (4) 製剤の物性

内容物の性状：白色～灰白色の粉末又は塊

#### (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

|      |   |
|------|---|
| 有効成分 | 1カプセル中<br>メチロシン 250mg   |
| 添加剤  | ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム<br>カプセルにゼラチン、青色 2 号、酸化チタンを含有する。 |

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 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

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物及び有効成分の分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件            | 保存形態                    | 保存期間  | 結果  |
|--------|-----------------|-------------------------|---|---|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH      | 高密度ポリエチレンボトル            | 60 箇月   | 規格内   |
| 加速試験   | 40°C/75%RH      | 高密度ポリエチレンボトル            | 6 箇月  | 規格内   |
| 苛酷試験   | 25°C/60%RH      | 遮光、高密度ポリエチレンボトル<br>(開栓) | 12 箇月   | 規格内   |
|        | 30°C/75%RH      | 遮光、<br>開放シャーレ           | 6 箇月  | 3 箇月を超える保存期間においてカプセルの表面に白い斑点が観察され規格外となった。それ以外の項目については規格内であった。 |
|        | 25°C<br>D65 ランプ | シャーレ                    | 総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外エネルギーとして 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上 | 規格内   |

測定項目：性状、純度試験 類縁物質、溶出性、定量法 等

## 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（物理化学的変化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

方法：溶出試験法 回転バスケット法

結果：規格に適合した。

## 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

28 カプセル [瓶、バラ]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善

### 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

本剤は、以下のいずれも満たす場合に使用すること。

- ・既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない。
- ・外科手術前の処置、外科手術が適応とならない患者の管理、悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする。

(解説)

国内第 I / II 相試験は、米国添付文書の効能・効果と同様の褐色細胞腫患者に対する有効性及び安全性を確認することを目的として実施した。そのため、外科手術前の症状管理に加えて、外科手術が不適応な褐色細胞腫又は悪性褐色細胞腫の慢性的な症状管理が必要な患者を対象とし、交感神経受容体遮断薬（特に  $\alpha_1$  遮断薬）が最大投与量以上投与されているか、最大投与量未満の場合は最大忍容量が投与されているか、又は交感神経受容体遮断薬が忍容性及び安全性の点から投与できない患者を対象とした。加えて、カテコールアミン分泌過剰に起因するいずれかの臨床症状を有する患者を対象とすることで、既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない患者における本剤の有効性及び安全性を確認した。その結果、本剤の投与開始時にはすべての患者で  $\alpha_1$  遮断薬が併用されており、カテコールアミンの分泌過剰に対する有効性が示された。

本剤の投与対象は、カテコールアミン分泌過剰に伴う症状が既存の交感神経受容体遮断薬投与でコントロールが不十分な患者、外科手術前のカテコールアミン分泌過剰状態のコントロールが不十分な患者、標準治療で降圧作用が十分得られていない患者等にすべきである。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。

効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。

ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 開始用量の設定根拠

国内第 I 相試験の結果、並びに日本人褐色細胞腫患者に対する本剤の使用経験ではより低用量で開始している場合があることから、安全性を考慮し、国内第 I / II 相試験の開始用量を海外の承認用量よりも低い 1 日 500mg（250mg を 1 日 2 回）と設定した。

国内第 I / II 相試験では、本剤の投与開始時に鎮静、傾眠、食欲減退、下痢及び嘔吐といった副作用が認められたが、いずれも軽度又は中等度の副作用であり、本剤の投与は継続された。また、尿中メタネフリン 2 分画がベースラインから初めて 50% 以上減少した時点の 1 日投与量の分布より、1 日 500mg 以上の投与により、カテコールアミン分泌過剰に対する抑制効果が得られることが示唆された。

以上の結果から、国内臨床試験で有効性及び安全性が確認された 1 日 500mg を開始用量として設定した。

### 増量間隔及び分割投与の設定根拠

米国における本剤の添付文書の情報を踏まえ、国内第 I / II 相試験では、同一の投与量を少なくとも 3 日間投与したうえで被験者の状態に応じて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ増量することを設定した。加えて、1 日投与量に合わせて 1~4 回に分割投与し、各投与の間隔は 4 時間以上あけることとし、1 回投与量ができるだけ均等になる投与手順を設定した。

国内第 I / II 相試験の結果、尿中メタネフリン、ノルメタネフリン又はカテコールアミンの値、カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状を確認したうえで本剤の用量が調節され、副作用の発現状況を踏まえた減量及び休薬の処置がなされたことから、患者の経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、できるだけ均等にした投与量で分割投与すること、各投与の間隔は 4 時間以上あけることにより、患者の安全性を担保して最適な維持用量に増量することが可能と考えて、増量間隔及び分割投与の用法を設定した。

### 最大用量の設定根拠

海外の承認用法・用量では、最大用量として 1 日 4,000mg まで増量することが可能である。

国内第 I 相試験の結果を踏まえ、日本人褐色細胞腫患者においても海外の承認用法・用量と同様に最大用量を設定することが可能と考えた。国内第 I / II 相試験では、本剤の高用量が必要な患者に対して、不利益が生じることがないように最大用量を海外の承認用法・用量と同様に 1 日 4,000mg と設定した。

治療期終了時（慢性例は治験薬投与開始から 84 日目、手術例は手術 1 日前）の本剤の 1 日投与量の分布は、250mg~1,750mg であった。また、12 ヶ月データカットオフ時点までの個々の被験者の最大 1 日投与量は 500~2,500mg/日であった。

以上の結果から、国内臨床試験における最大用量の経験は 1 日 2,500mg までであったが、今後の臨床使用においては、更なる長期間の投与や重症例への適応も考えられ、本剤の高用量が必要な患者に対して不利益が生じることがないように、海外の承認用法・用量と同様に最大用量を 1 日 4,000mg と設定した。

（「V. 5. (2) 臨床薬理試験、(3) 用量反応探索試験」の項参照）

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること。[17.1.1 参照]
- 7.2 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量を測定し、投与開始前の測定値から 50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する。なお、維持用量は、尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、バニルルマンデル酸の測定値、血圧、患者の自覚症状等も参考に、総合的に判断して決定すること。また、本剤の開始時及び用量調節時は特に慎重に患者の状態を観察し、副作用の発現等に注意すること。[8.1 参照]
- 7.3 尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量は、適切に採取された 24 時間蓄尿検体を用いる等、精度の高い評価方法により測定すること。[17.1.1 参照]
- 7.4 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害 (eGFR $\geq$ 30mL/分、<60mL/分) のある患者では、3 日間以上の間隔において 1 日 250mg ずつ慎重に漸増すること。[8.6、9.2.2、16.6.1 参照]
- 7.5 患者の年齢、腎機能、心機能等から、本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は、1 日 500mg より低用量からの投与開始を考慮し、慎重に投与すること。[9.2、9.8 参照]
- 7.6 4 日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法及び用量」の項に従って 1 日 500mg 以下から開始し、休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで、段階的に増量すること。
- 7.7 国内臨床試験では日本人に 1 日 2,500mg を超えて使用した経験はない。[17.1.1 参照]

(解説)

##### 7.1 交感神経受容体遮断薬との併用について

カテコールアミン分泌過剰を認める褐色細胞腫に対しては、通常、手術前に交感神経受容体遮断薬を用いて適切な治療が行われる。選択的 $\alpha_1$ 遮断薬から治療を開始し、降圧目標に到達するまで数日ごとに漸増する。 $\alpha_1$ 遮断薬では降圧不十分な場合又は副作用発現等により $\alpha_1$ 遮断薬を使用できない場合にはカルシウム拮抗薬、頻脈又は不整脈併時は $\beta$ 遮断薬が投与されている。悪性の褐色細胞腫の慢性的な治療についても、術前管理と同様に、カテコールアミン分泌過剰に対して交感神経受容体遮断薬、カルシウム拮抗薬等を併用する。海外においても国内と同様の治療方針であり、交感神経受容体遮断薬等の薬剤による治療効果が十分ではない場合に、血圧の管理やカテコールアミン分泌過剰に伴う症状を改善する目的で本剤を投与することができる。そのため、国内第 I / II 相試験では、交感神経受容体遮断薬、特に $\alpha_1$ 遮断薬を適応症における最大投与量以上が投与されている、最大投与量未満の場合は最大忍容量が投与されている、あるいは忍容性及び安全性の点から投与できない患者を対象として実施した。

国内第 I / II 相試験における本剤の投与開始前の交感神経受容体遮断薬の併用状況は、 $\alpha_1$ 遮断薬が16例 (100%)、 $\beta$ 遮断薬が5例 (31.3%)、 $\alpha\beta$ 遮断薬が3例 (18.8%) に使用されていた。また、本剤投与後に血圧低下に関連する理由により交感神経受容体遮断薬又は降圧薬が減量又は中止された患者が認められた。 $\alpha_1$ 遮断薬を中止した2例の患者ではその後も本剤のみで血圧コントロールがなされた。

以上の結果から、本剤は $\alpha_1$ 遮断薬をはじめとする交感神経受容体遮断薬と併用して投与することを基本とすることとした。一方で、一部の患者では、副作用等によって、本剤若しくは交感神経受容体遮断薬を減量又は中止する可能性があること、並びに臨床使用においては、交感神経受容体遮断薬に忍容性がなく使用できない褐色細胞腫患者が存在する可能性がある。既存治療が使用できない患者に対して本剤の使用を検討することは、ベネフィットとリスクの観点から重要であると考えられる。したがって、本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること。

## 7.2 維持用量の調節について

### 1) 用量調節の指標について

米国における本剤の添付文書において、最適な投与量の設定として「高血圧患者では、血圧の正常化及び臨床症状が管理できる投与量まで漸増すること。血圧が正常の患者では、尿中メタネフリン及び／又はバニルルマンデル酸が50%以上減少する投与量まで漸増すること」と記載されている。加えて、褐色細胞腫の診断において、尿中メタネフリン2分画の測定は日本国内で利用できる標準的な検査方法である。そのため、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、尿中メタネフリン2分画がベースラインから50%以上減少することを治療効果の指標に設定した。また、本剤の維持用量は、尿中メタネフリン2分画のみならず、尿中バニルルマンデル酸又は尿中カテコールアミン3分画のベースラインから50%以上の減少、カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の改善を医師が総合的に判断して決定することとした。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤は尿中メタネフリン、ノルメタネフリン又はカテコールアミンの値、カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状を確認したうえで用量調節され、副作用の発現状況を踏まえた減量及び休薬の処置がなされたことから、適切に維持用量を決定できると考えられた。

以上の結果から、尿中メタネフリン又はノルメタネフリン量の50%以上減少を目安として維持用量を決定することを基本とする。加えて、尿中アドレナリン、ノルアドレナリン、バニルルマンデル酸の測定値、血圧や患者の自覚症状等も参考に総合的に判断すること。

なお、自宅での蓄尿を指示する際は、酸性蓄尿項目の安定化剤として、塩酸の代替となる安全に配慮した製品を使用するよう指導すること。

### 2) 用量調節時の患者管理について

本剤の投与開始時及び増量時には、高齢者等の副作用発現リスクが高いと想定される場合には、患者の状態に応じて、医師が入院管理の必要性を考慮する必要がある。本剤投与開始時から高頻度で発現する鎮静及び傾眠の副作用が投与継続により悪化する可能性があることから、慎重に患者の状態を観察し、副作用の発現等に注意すること。

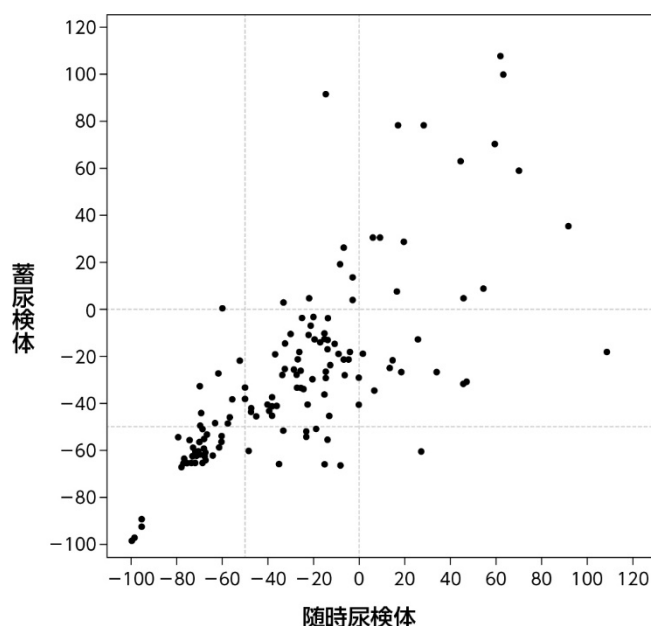
## 7.3 尿検体について

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で収集した24時間蓄尿検体と随時尿検体におけるメタネフリン2分画を比較し、蓄尿検体と随時尿検体の関係性を次頁図に示した。この結果では、両者の測定結果が大きく異なる患者や、蓄尿検体と随時尿検体の間で50%以上減少の判断が異なる結果となった患者が認められた。本剤には、傾眠や鎮静、錐体外路症状、精神症状等の臨床的に重要な副作用の発現リスクがあり、いくつかの副作用は用量依存的であることも示唆されていることから、必要以上の投与量で本剤が投与されることは極力避けるべきである。以上の観点から、自覚症状や他の検査値も参考にして複数の評価指標により、増量や維持用量を決定することが必要であるが、その判断のための最も重要な指標となる尿中メタネフリン2分画については、十分な精度が担保されている必要がある。そのため、本剤の有効性と安全性が確認された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で主な増量や維持用量の判断のための指標として用いられた、24時間蓄尿中メタネフリン2分画を用いることが適切である。

一方で、本剤の副作用として下痢があること等から、患者の状態によっては、医療現場において本剤の投与前後で正確な蓄尿を行い、信頼できる測定値を得ることが困難な場合がある。随時尿検体であっても複数回の測定結果や本剤投与開始前からの測定値の推移を確認することで用量調節に利用することは可能と考えられる。以上を踏まえ、随時尿検体を用いることを含め、患者それぞれにおいて一定の精度が担保されると判断できる検体を用いて測定すること。

## 尿中メタネフリン2分画における蓄尿検体と随時尿検体の関係性

メタネフリン又はノルメタネフリンのうち、主要評価にて採用された項目のベースラインからの変化率 (%)



解析対象集団：FAS

### 7.4 腎機能障害を有する患者の用量調節について

国内第 I 相試験の結果、日本人の軽度及び中等度腎機能障害男性、対照となる腎機能正常男性に本剤250mgを空腹時に単回経口投与したとき、副作用は、腎機能正常男性1例に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各1件であり、その程度はすべて軽度であり、いずれも無処置にて消失した。また、血漿中メチロシン濃度は、軽度腎機能障害男性の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は腎機能正常男性と比較してそれぞれ0.90倍及び1.00倍であり、中等度腎機能障害男性の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は腎機能正常男性と比較してそれぞれ1.14倍及び1.40倍であった。腎機能正常男性、軽度及び中等度腎機能障害男性の $T_{1/2}$ はそれぞれ9.39時間、9.71時間及び11.6時間であった。これらの結果より、国内第 I / II 相試験では、軽度腎機能障害を有する患者においては本剤の投与量の調節は不要とし、中等度腎機能障害を有する患者においては本剤の投与量を調節することとした。中等度腎機能障害を有する患者に対しては、腎機能が正常な患者よりも曝露量が増加することが想定されるため、患者の安全性を考慮して500mgずつの増量は実施せず、250mgずつの増量間隔とした。

国内第 I / II 相試験において、中等度腎機能障害患者5例が1日500mgの開始用量で本剤の投与を開始した。その後、4例では1日750mgへの増量がなされ、1例では開始用量の1日500mgで鎮静の副作用が発現したために増量せず、1日500mgで維持された。それ以降は、患者の副作用の発現や症状の変化を踏まえて用量調節が行われた。しかし、有害事象のために本剤の減量が必要となった患者が複数みられたことから、腎機能障害の程度に応じた本剤の曝露量の増加及びそれに伴う有害事象の発現リスクの増大には十分注意することが重要である。

以上の結果から、中等度腎機能障害の患者においては、本剤の曝露量を緩慢に増加させるために3日間以上の間隔をあけて、1日250mgずつ慎重に漸増すること。

#### 7.5 安全性のリスクが高いと考えられる患者の開始用量について

本剤の開始用量は1日500mgに設定したが、米国で承認されている開始用量よりも低用量の1日500mgで開始されたにもかかわらず、多くの患者で鎮静又は傾眠が発現し、本剤の減量を要した患者もみられたこと、及び初回投与後に傾眠が生じたため1日250mgでの投与開始となった患者もみられた。そのため、本剤250mgの初回投与後に傾眠、鎮静等の有害事象がみられた場合には、同日の2回目の250mg投与を控え、250mg/日からの投与開始とすることも医療現場で選択することが望ましい。患者の年齢、腎機能、心機能等から、本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は、1日500mgより低用量からの投与開始を考慮し、慎重に投与すること。

#### 7.6 休薬後の投与再開について

米国における本剤の添付文書には、尿中カテコールアミン及び代謝物の測定値は、本剤の使用中止後、通常3～4日以内に投与前の測定値に戻り、血圧値も通常2～3日以内に投与前の測定値まで戻ることが記載されている。以上の情報を踏まえ、国内第I/II相試験では休薬期間が3日間以内の場合は、休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量以下から投与を再開すること、休薬期間が3日間を超える場合は、休薬前までの本剤の投与量に応じて、開始用量である1日500mg以下、又は1日1,000mg以下から投与を再開することを設定した。この結果、本剤を休薬した後に投与を再開した患者では、再開時の開始用量は1日500mg以下で行われた。以上より、4日間以上休薬した後に投与を再開する場合には、休薬前の本剤の投与量を考慮したうえで、開始用量である1日500mg以下から開始して段階的に増量すること。

#### 7.7 日本人で経験した本剤の最大投与量

日本人で経験した本剤の最大投与量は、国内第I/II相試験で経験した1日2,500mgであり、日本人において1日2,500mgを超える投与経験がない。しかし、日本人患者において、十分な有効性を得るために、実臨床で1日2,500mgを超える用量が必要となる場合も完全には否定できず、本剤は既存薬では治療効果が不十分な患者に対して新たな治療の選択肢となり得る臨床的位置付けであること、尿中メタネフリン濃度等を有効性の指標として漸増する投与方法であること等を考慮し、最大投与量を1日4,000mgとした。ただし、本剤の安全性の懸念があることから、1日2,500mgを超える用量への増量は、有効性の観点から、臨床的に本剤の増量が必要と判断され、かつ安全性の観点から、その時点で許容できない副作用の発現がみられていない場合にのみ考慮する必要がある。また、増量時には、副作用の新たな発現又は悪化傾向がみられていないことを確認しながら、慎重に経過観察する必要がある。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈2019年1月承認時申請資料〉

| フェーズ             | 試験デザイン<br>(投与期間)   | 対象   | 評価項目                          |
|------------------|--|--|-------------------------------|
| 国内試験             |  |  |                               |
| I<br>(評価資料)      | 非盲検<br>非対照<br>単回経口投与<br>(単回)   | パート A :<br>健康成人男性 18 例<br>(250mg : 6 例、500mg : 6 例、<br>1000mg : 6 例)<br><br>パート B :<br>腎機能障害男性及び腎機能正常男性<br>18 例<br>(軽度腎機能障害男性 : 6 例、<br>中等度腎機能障害男性 : 6 例、<br>腎機能正常男性 : 6 例)                                      | 薬物動態、安全性                      |
| I / II<br>(評価資料) | 多施設共同<br>非盲検<br>非対照<br>継続投与<br>(治療期 : 12 週間、継続投与<br>期 : 製造販売承認取得まで)                | 褐色細胞腫のカテコールアミン分泌<br>過剰に伴う症状を有する患者 16 例   | 有効性、安全性、<br>薬物動態              |
| 海外試験             |  |  |                               |
| I<br>(評価資料)      | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>単回及び反復経口投与<br>(単回、4 日間)                                  | 健康成人男性及び女性 40 例<br>パート 1 : 30 例<br>本剤 : 24 例<br>(250mg : 8 例、500mg : 8 例、<br>1000mg : 8 例)<br>プラセボ : 6 例<br><br>パート 2 : 5 例 <sup>a</sup><br>本剤 : 4 例<br>プラセボ : 1 例<br><br>パート 3 : 10 例<br>本剤 : 8 例<br>プラセボ : 2 例 | 薬物動態、<br>食事の影響、<br>安全性、忍容性    |
| II<br>(参考資料)     | 二重盲検<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>(13 週間、<br>用量漸増期 : 8 週間<br>用量維持期 : 3 週間<br>用量漸減期 : 2 週間) | 口蓋心臓顔面症候群患者 2 例<br>本剤 : 1 例<br>プラセボ : 1 例  | 有効性、薬物動態、<br>安全性 <sup>b</sup> |

a : パート 1 の不完全クロスオーバー

b : 有効性及び薬物動態は評価しなかった。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### 国内第 I 相試験<sup>1)</sup>

日本人の健康成人男性を対象に、本剤を 250～1,000mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき、並びに日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性を対象に、本剤を 250mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき、副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件発現し、その程度はすべて軽度で、いずれも無処置にて消失した。本試験において、死亡例、その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

小野薬品工業社内資料（国内第 I 相試験）

（参考：海外第 I 相試験）<sup>2)</sup>

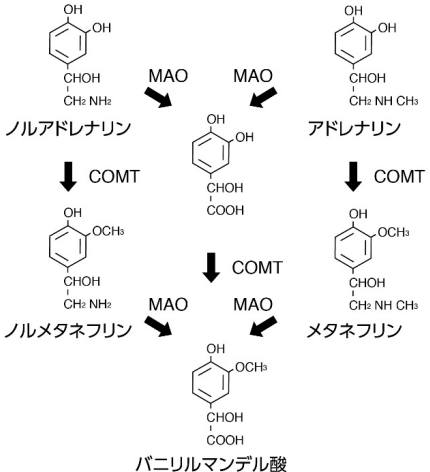
健康成人男性及び女性を対象に、本剤を 250～1,000mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき、まれな又は予測できない治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。臨床検査、心電図及び身体的所見の各項目に臨床的に重要な所見は認められなかった。

（注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔において 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。」である。

## (3) 用量反応探索試験

| 試験名    | 国内第 I/II 相試験 <sup>3)</sup>   |
|--------|--|
| 目的     | 褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰に伴う症状に対する本剤の有効性及び安全性、並びに褐色細胞腫患者における薬物動態を確認する。<br>なお、本試験における「褐色細胞腫」の表記は、副腎性の褐色細胞腫及び副腎外性のパラガングリオーマの総称とした。  |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照、継続投与<br>観察期（4 週間以内）、治療期（12 週間）で構成され、治験責任医師が安全性に問題がないと判断し、治験薬投与の継続を希望する患者は、継続投与期に移行可能とした。   |
| 対象     | 褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰に伴う症状を有する患者 16 例   |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 歳以上の褐色細胞腫と診断<sup>*1</sup>された患者</li> <li>・ 尿中メタネフリン又はノルメタネフリンのいずれかが基準値上限の 3 倍以上（観察期の測定値）の患者</li> <li>・ 交感神経受容体遮断薬による治療が行われている患者<br/>α<sub>1</sub>遮断薬については、適応症における最大投与量以上が投与されている、最大投与量未満の場合は最大忍容量が投与されている、あるいは忍容性及び安全性の点から投与できない患者</li> <li>・ カテコールアミン分泌過剰に起因する以下のいずれかの臨床症状を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血圧が高値の患者（収縮期血圧 140mmHg 以上、又は拡張期血圧 90mmHg 以上）<sup>*2</sup></li> <li>・ 糖代謝異常の糖尿病型又は境界型と判定された患者<sup>*3</sup></li> <li>・ 頭痛、動悸、発汗、便秘、頻脈、振戦などのいずれかの症状を有する患者 等</li> </ul> </li> </ul> <p>*1：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班発行の褐色細胞腫診療指針 2012 に準じた診断<br/>*2：12 歳以上の小児の血圧が高値の患者は、日本高血圧学会発行の高血圧治療ガイドライン 2014 における「小児の年代別、性別高血圧基準」に準じて判断<br/>*3：日本糖尿病学会発行の糖尿病治療ガイド 2014-2015 における「診断方法および診断基準」に準じて判断</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ がん化学療法による治療又は放射線外照射療法を観察期の検査実施前 90 日以内に受けた患者若しくは観察期及び治療期に予定している患者</li> <li>・ 放射線内照射療法を観察期の検査実施前 180 日以内に受けた患者若しくは観察期及び治療期に予定している患者</li> </ul>   |

| <p>主な除外基準<br/>(続き)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期における尿中カテコールアミン及び代謝物測定の実施 7 日 [あるいは該当する薬剤の消失半減期 (活性代謝物が存在する場合はその消失半減期) の 5 倍以上の期間のうち長い期間] から採尿終了までにカテコールアミン及び代謝物測定に影響する可能性のある薬剤 (三環系抗うつ薬等) を新規使用した患者、一時的に使用した患者、あるいは治験薬投与までに用法・用量を変更した患者</li> <li>・観察期における尿中カテコールアミン及び代謝物測定の実施前日から採尿終了までにカテコールアミン及び代謝物測定に影響する可能性のある飲食物 (チラミンを多く含有する飲食物等) 等を摂取した患者</li> <li>・高度及び末期腎不全の腎機能障害を有する患者 [観察期の測定値が推算糸球体濾過率 (eGFR) &lt; 30mL/分*1]</li> <li>・左室駆出率が 40%未満 (観察期の測定値) の患者 等</li> </ul> <p>*1: eGFR は日本腎臓学会発行の CKD 診療ガイド 2012 及び日本小児 CKD 研究グループ発行の小児慢性腎臓病 (小児 CKD) 診断時の腎機能評価の手引きの推算式を用いて算出した。</p>  |        |        |        |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
|------------------------|--|--------|--------|--------|--|--|---|---|---|-----|-------|-------|----|----|----|-------|-------|----|-------|----|-------|-------|-------|-------|----|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <p>試験方法</p>            | <p>本剤の開始用量を 1 日 500mg とし、3 日間投与して安全性に問題のないことを確認した後に 1 日 1,000mg へ増量した。腎機能障害が中等度 (eGFR ≥ 30mL/分、&lt; 60mL/分) の患者は 1 日 750mg へ増量した。その後、1 日 4,000mg を最大とし、適宜用量調節を行い、1 日投与量に合わせて、1~4 回に分割経口投与した*1。なお、投与量の増量中は入院管理とした。</p> <p>*1: 2 回分割は朝・夕、3 回分割は朝・昼・夕、4 回分割は朝・昼・夕・就寝前の治験薬投与とした。①朝、②夕、③昼、④就寝前の順序で 1 回投与量を増量し、以下の該当する 1 日投与量における 1 回投与量を服薬した。朝・昼・夕・就寝前の各投与の間隔を 4 時間以上空けて服薬した。1 回投与量の服薬ができなかった場合に、他の時点で追加して服薬してはならないこととした。</p> <table border="1" data-bbox="518 846 1316 1563"> <thead> <tr> <th rowspan="2">1 日投与量</th> <th colspan="4">1 回投与量</th> </tr> <tr> <th>朝</th> <th>昼</th> <th>夕</th> <th>就寝前</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>250mg</td><td>250mg</td><td>なし</td><td>なし</td><td>なし</td></tr> <tr><td>500mg</td><td>250mg</td><td>なし</td><td>250mg</td><td>なし</td></tr> <tr><td>750mg</td><td>250mg</td><td>250mg</td><td>250mg</td><td>なし</td></tr> <tr><td>1000mg</td><td>250mg</td><td>250mg</td><td>250mg</td><td>250mg</td></tr> <tr><td>1250mg</td><td>500mg</td><td>250mg</td><td>250mg</td><td>250mg</td></tr> <tr><td>1500mg</td><td>500mg</td><td>250mg</td><td>500mg</td><td>250mg</td></tr> <tr><td>1750mg</td><td>500mg</td><td>500mg</td><td>500mg</td><td>250mg</td></tr> <tr><td>2000mg</td><td>500mg</td><td>500mg</td><td>500mg</td><td>500mg</td></tr> <tr><td>2250mg</td><td>750mg</td><td>500mg</td><td>500mg</td><td>500mg</td></tr> <tr><td>2500mg</td><td>750mg</td><td>500mg</td><td>750mg</td><td>500mg</td></tr> <tr><td>2750mg</td><td>750mg</td><td>750mg</td><td>750mg</td><td>500mg</td></tr> <tr><td>3000mg</td><td>750mg</td><td>750mg</td><td>750mg</td><td>750mg</td></tr> <tr><td>3250mg</td><td>1000mg</td><td>750mg</td><td>750mg</td><td>750mg</td></tr> <tr><td>3500mg</td><td>1000mg</td><td>750mg</td><td>1000mg</td><td>750mg</td></tr> <tr><td>3750mg</td><td>1000mg</td><td>1000mg</td><td>1000mg</td><td>750mg</td></tr> <tr><td>4000mg</td><td>1000mg</td><td>1000mg</td><td>1000mg</td><td>1000mg</td></tr> </tbody> </table> <p>〈増量の基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の安全性に問題がなく、尿中メタネフリン 2 分画の測定値がベースラインから 50%以上減少していなかった場合は原則増量する</li> <li>・増量は、同一の投与量を少なくとも 3 日間投与して安全性に問題のないことを確認した後、入院管理下で 250mg あるいは 500mg ずつ [腎機能障害が中等度 (eGFR ≥ 30mL/分、&lt; 60mL/分) の場合、250mg ずつ] 行う</li> <li>・患者の維持用量は、尿中メタネフリン 2 分画のみならず、尿中バニルルマンデル酸又は尿中カテコールアミン 3 分画のベースラインから 50%以上の減少、カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の改善を治験責任医師又は治験分担医師が総合的に判断して決定する</li> </ul> <p>〈減量の基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・高度の副作用が発現した場合は、休薬、あるいは高度の副作用が発現する前の安全性に問題のないことが確認された投与量以下に減量する</li> <li>・休薬した場合は、休薬期間に応じて、以下の対応を行う<br/>3 日間以内: 休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量以下から投与を再開する</li> </ul> | 1 日投与量 | 1 回投与量 |        |  |  | 朝 | 昼 | 夕 | 就寝前 | 250mg | 250mg | なし | なし | なし | 500mg | 250mg | なし | 250mg | なし | 750mg | 250mg | 250mg | 250mg | なし | 1000mg | 250mg | 250mg | 250mg | 250mg | 1250mg | 500mg | 250mg | 250mg | 250mg | 1500mg | 500mg | 250mg | 500mg | 250mg | 1750mg | 500mg | 500mg | 500mg | 250mg | 2000mg | 500mg | 500mg | 500mg | 500mg | 2250mg | 750mg | 500mg | 500mg | 500mg | 2500mg | 750mg | 500mg | 750mg | 500mg | 2750mg | 750mg | 750mg | 750mg | 500mg | 3000mg | 750mg | 750mg | 750mg | 750mg | 3250mg | 1000mg | 750mg | 750mg | 750mg | 3500mg | 1000mg | 750mg | 1000mg | 750mg | 3750mg | 1000mg | 1000mg | 1000mg | 750mg | 4000mg | 1000mg | 1000mg | 1000mg | 1000mg |
| 1 日投与量                 | 1 回投与量   |        |        |        |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
|                        | 朝  | 昼      | 夕      | 就寝前    |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 250mg                  | 250mg  | なし     | なし     | なし     |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 500mg                  | 250mg  | なし     | 250mg  | なし     |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 750mg                  | 250mg  | 250mg  | 250mg  | なし     |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 1000mg                 | 250mg  | 250mg  | 250mg  | 250mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 1250mg                 | 500mg  | 250mg  | 250mg  | 250mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 1500mg                 | 500mg  | 250mg  | 500mg  | 250mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 1750mg                 | 500mg  | 500mg  | 500mg  | 250mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 2000mg                 | 500mg  | 500mg  | 500mg  | 500mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 2250mg                 | 750mg  | 500mg  | 500mg  | 500mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 2500mg                 | 750mg  | 500mg  | 750mg  | 500mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 2750mg                 | 750mg  | 750mg  | 750mg  | 500mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 3000mg                 | 750mg  | 750mg  | 750mg  | 750mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 3250mg                 | 1000mg   | 750mg  | 750mg  | 750mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 3500mg                 | 1000mg   | 750mg  | 1000mg | 750mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 3750mg                 | 1000mg   | 1000mg | 1000mg | 750mg  |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |
| 4000mg                 | 1000mg   | 1000mg | 1000mg | 1000mg |  |  |   |   |   |     |       |       |    |    |    |       |       |    |       |    |       |       |       |       |    |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |       |       |       |       |        |        |       |       |       |        |        |       |        |       |        |        |        |        |       |        |        |        |        |        |

|                      |   |
|----------------------|---|
| <p>試験方法<br/>(続き)</p> | <p>4～27 日間：休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量が 2,000mg/日未満の場合は 500mg/日以下から、2,000mg/日以上の場合は 1,000mg/日以下から投与を再開する</p> <p>28 日間以上：投与を中止する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用を理由に休薬した場合は、副作用の回復又は軽快を確認した後に投与を再開する</li> <li>開始用量である 500mg/日で安全性に問題があった場合には、休薬して副作用の回復又は軽快を確認した後に、250mg/日から投与を再開する、あるいは投与を中止する</li> </ul>   |
| <p>評価項目</p>          | <p><b>有効性（主要評価項目）：</b><br/>最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン又はノルメタネフリン）がベースラインから 50%以上減少した患者割合</p> <p><b>有効性（副次評価項目）：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>治療期間中における尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン又はノルメタネフリン）がベースラインから 50%以上減少した患者割合</li> <li>治療期間中における尿中バニルマンデル酸がベースラインから 50%以上減少した患者割合</li> <li>治療期間中における尿中カテコールアミン 3 分画（アドレナリン、ノルアドレナリン又はドーパミン）がベースラインから 50%以上減少した患者割合</li> <li>治療期間中における尿中メタネフリン、ノルメタネフリン、バニルマンデル酸、アドレナリン、ノルアドレナリン又はドーパミンのベースラインからの変化率</li> <li>血圧の変化</li> <li>脈拍数の変化</li> <li>血糖値への影響</li> <li>カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の変化</li> <li>交感神経受容体遮断薬の投与量の変化</li> <li>左室駆出率への影響</li> <li>手術中の高血圧クリーゼの発現頻度</li> <li>手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置の頻度</li> <li>手術後の昇圧処置の有無</li> </ol> <p><b>＜参考：カテコールアミンの代謝経路＞</b><br/>血中に分泌・放出されたカテコールアミンは主に肝臓でカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ（COMT）及びモノアミンオキシダーゼ（MAO）によって代謝され失活する。尿中にはこれらの代謝産物及び少量のカテコールアミンが排出され、褐色細胞腫の診断に有用とされている。</p>  <p>COMT：カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ<br/>MAO：モノアミンオキシダーゼ</p> <p><b>安全性：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>有害事象発現率及びその内容</li> <li>副作用発現率及びその内容</li> <li>一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）</li> <li>バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）</li> <li>12 誘導心電図</li> </ol> <p><b>薬物動態：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>血漿中メチロシン濃度</li> <li>血漿中メチロシンの薬物動態パラメータ</li> </ol> |

結 果

【投与状況】

治験薬が投与された患者 16 例（慢性例 13 例、手術例 3 例）の服薬率 [予定された薬剤投与の日数（中止例は中止日までの予定された薬剤投与の日数）を分母、患者が処方指示のとおり服薬した日数を分子として算出] の中央値（最小値～最大値）は、患者全体で 98.21%（22.8～100.0%）であり、慢性例の 3 例を除く 13/16 例（81.3%）で服薬率は 80%以上であった。12 ヶ月データカットオフ時点での投与期間の中央値は、全体で 127.5 日であり、慢性例では 357.0 日、手術例では 44.0 日であった。治療期終了時の本剤の 1 日投与量（処方指示量）の中央値は、全体（12 例）で 1,000.0mg であり、慢性例（9 例）、手術例（3 例）ともに 1,000.0mg であった。継続投与期終了時の 1 日投与量の中央値は、全体（9 例、すべて慢性例）1,500.0mg であった。12 ヶ月データカットオフ時点までの個々の患者の最大 1 日投与量は 500～2,500mg であった。

本剤の投与状況

|   | 全体<br>(N=16)            | 慢性例<br>(N=13)           | 手術例<br>(N=3)              |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 服薬率 (%)   |                         |                         |                           |
| 80%未満   | 3 (18.8)                | 3 (23.1)                | 0 (0.0)                   |
| 80%以上   | 13 (81.3)               | 10 (76.9)               | 3 (100.0)                 |
| 中央値（最小値～最大値）  | 98.21<br>(22.8 ~ 100.0) | 97.45<br>(22.8 ~ 100.0) | 100.00<br>(100.0 ~ 100.0) |
| 投与期間 <sup>a)</sup> (日)  |                         |                         |                           |
| 84 日未満  | 5 (31.3)                | 3 (23.1)                | 2 (66.7)                  |
| 84 日以上  | 11 (68.8)               | 10 (76.9)               | 1 (33.3)                  |
| 中央値（最小値～最大値）  | 127.5 (14 ~ 371)        | 357.0 (14 ~ 371)        | 44.0 (32 ~ 84)            |
| 主要評価項目 <sup>b)</sup> がベースラインから初めて 50%以上減少した時点の本剤の 1 日投与量（処方指示量） <sup>c)</sup> |                         |                         |                           |
| 対象者数 <sup>d)</sup>  | 7                       | 5                       | 2                         |
| 500mg   | 2 (28.6)                | 1 (20.0)                | 1 (50.0)                  |
| 750mg   | 1 (14.3)                | 1 (20.0)                | 0 (0.0)                   |
| 1000mg  | 2 (28.6)                | 2 (40.0)                | 0 (0.0)                   |
| 1250mg  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                   |
| 1500mg  | 1 (14.3)                | 1 (20.0)                | 0 (0.0)                   |
| 1750mg  | 1 (14.3)                | 0 (0.0)                 | 1 (50.0)                  |
| 治療期終了時の本剤の 1 日投与量（処方指示量） <sup>e)</sup>  |                         |                         |                           |
| 対象者数  | 12                      | 9                       | 3                         |
| 250mg   | 1 (8.3)                 | 1 (11.1)                | 0 (0.0)                   |
| 500mg   | 2 (16.7)                | 1 (11.1)                | 1 (33.3)                  |
| 750mg   | 2 (16.7)                | 2 (22.2)                | 0 (0.0)                   |
| 1000mg  | 2 (16.7)                | 1 (11.1)                | 1 (33.3)                  |
| 1250mg  | 1 (8.3)                 | 1 (11.1)                | 0 (0.0)                   |
| 1500mg  | 2 (16.7)                | 2 (22.2)                | 0 (0.0)                   |
| 1750mg  | 2 (16.7)                | 1 (11.1)                | 1 (33.3)                  |
| 継続投与期終了時の本剤の 1 日投与量（処方指示量） <sup>f)</sup>                                      |                         |                         |                           |
| 対象者数  | 9                       | 9                       | 0                         |
| 0mg   | 1 (11.1)                | 1 (11.1)                | 0 (0.0)                   |
| 250mg   | 1 (11.1)                | 1 (11.1)                | 0 (0.0)                   |
| 500mg   | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                   |
| 750mg   | 1 (11.1)                | 1 (11.1)                | 0 (0.0)                   |
| 1000mg  | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                 | 0 (0.0)                   |
| 1250mg  | 1 (11.1)                | 1 (11.1)                | 0 (0.0)                   |
| 1500mg  | 2 (22.2)                | 2 (22.2)                | 0 (0.0)                   |
| 1750mg  | 1 (11.1)                | 1 (11.1)                | 0 (0.0)                   |
| 2000mg  | 2 (22.2)                | 2 (22.2)                | 0 (0.0)                   |

n (%)

有効性の評価時点において 1 日投与量 2,000mg を超えて投与した患者はいなかった。また、12 ヶ月の継続投与において 1 日投与量 2,500mg を超えて投与した患者はいなかった。

a) 投与状況が不明の日付は除外し、最終投与日 - 初回投与日 + 1 で算出

b) 尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン又はノルメタネフリン）

c) 解析時期のみでなく、蓄尿を 2 回実施した時点（蓄尿失敗を含まない、増量時含む）をすべて対象とした。

d) 主要評価項目がベースラインから 50%以上減少した患者数

e) 慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から 84 日目、手術例は手術 1 日前の処方指示量

f) 各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量

〔有効性〕

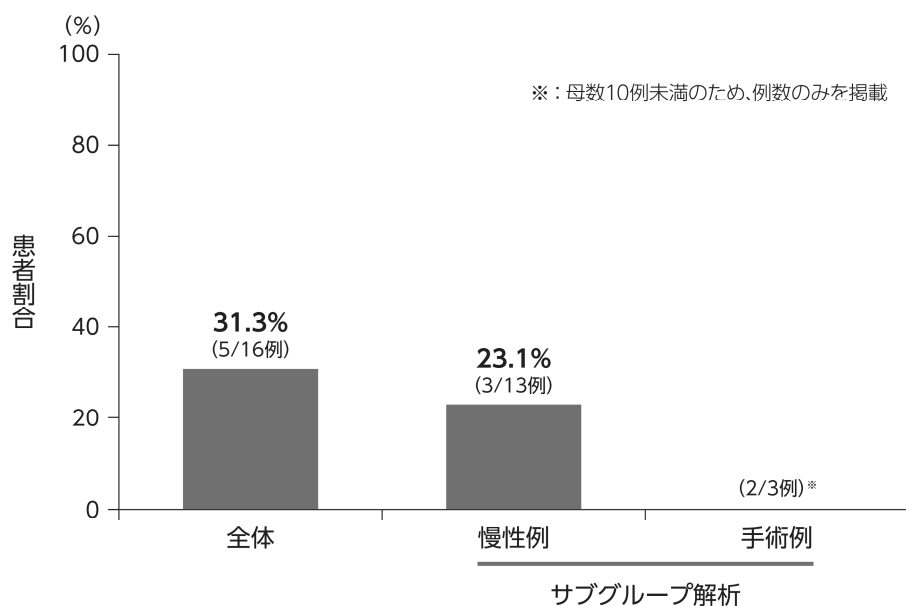
最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目）がベースラインから 50%以上減少した患者割合は、患者全体で 31.3%（5/16 例）であり、その内訳は、サブグループ解析である慢性例として 12 週間投与した患者では 23.1%（3/13 例）、手術例として手術前日まで投与した患者では 2/3 例であった。12 週間又は手術前日まで投与したときの尿中のメタネフリン、ノルメタネフリンのベースライン及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化率は以下のとおりであった。

メタネフリン、ノルメタネフリンのベースラインからの変化率

|                           | 全例                    | 慢性例                  | 手術例                  |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| 尿中メタネフリン（平均値±標準偏差、mg/日）   |                       |                      |                      |
| ベースライン                    | 4.21±12.8<br>(16 例)   | 4.56±14.3<br>(13 例)  | 2.71±3.17<br>(3 例)   |
| 最終評価時                     | 0.457±0.641<br>(12 例) | 0.264±0.339<br>(9 例) | 1.03±1.07<br>(3 例)   |
| 尿中メタネフリンの変化率（%）           |                       |                      |                      |
| 平均値<br>±標準偏差              | -46.8±24.3<br>(12 例)  | -47.0±25.8<br>(9 例)  | -46.1±24.4<br>(3 例)  |
| 中央値                       | -52.4<br>(12 例)       | -51.5<br>(9 例)       | -54.9<br>(3 例)       |
| 最小～最大                     | -76.5～10.0            | -76.5～10.0           | -64.8～-18.5          |
| 尿中ノルメタネフリン（平均値±標準偏差、mg/日） |                       |                      |                      |
| ベースライン                    | 16.4±29.9<br>(16 例)   | 19.9±32.4<br>(13 例)  | 1.02±0.701<br>(3 例)  |
| 最終評価時                     | 9.38±22.3<br>(12 例)   | 12.3±25.4<br>(9 例)   | 0.477±0.282<br>(3 例) |
| 尿中ノルメタネフリンの変化率（%）         |                       |                      |                      |
| 平均値<br>±標準偏差              | -42.3±17.5<br>(12 例)  | -39.1±17.6<br>(9 例)  | -52.0±16.2<br>(3 例)  |
| 中央値                       | -40.3<br>(12 例)       | -36.3<br>(9 例)       | -60.3<br>(3 例)       |
| 最小～最大                     | -66.3～-18.3           | -66.3～-18.3          | -62.5～-33.3          |

結 果  
(続き)

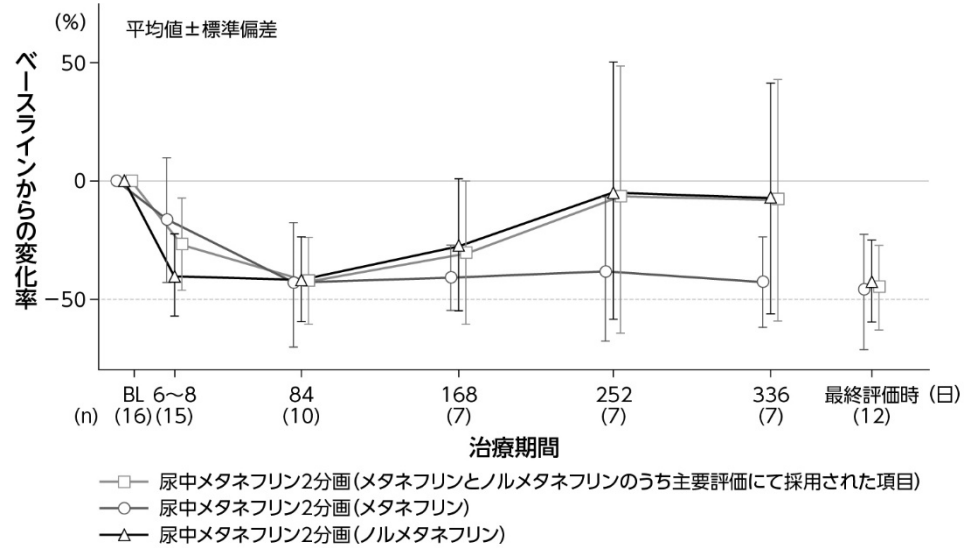
最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目）がベースラインから 50%以上減少した患者割合（解析対象集団：FAS）



尿中カテコールアミン又はその代謝物のベースラインからの変化率の推移は下図のとおりであった。

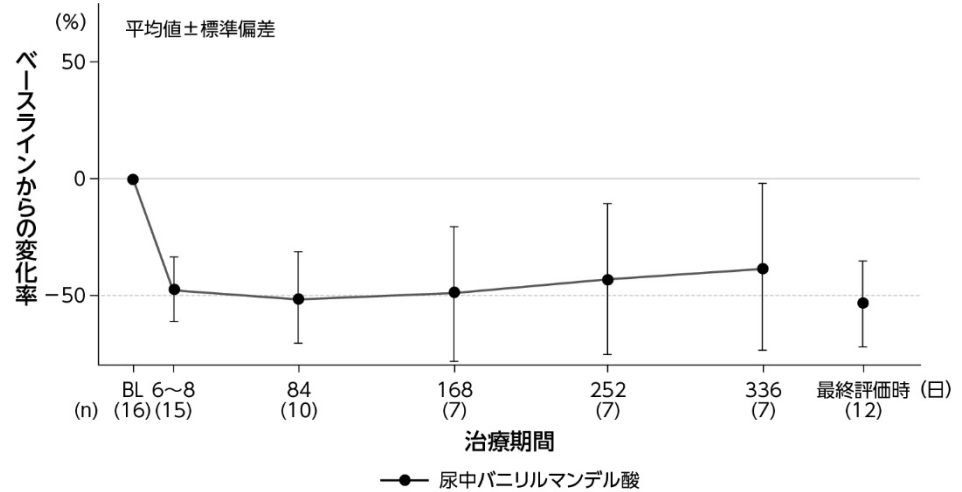
### 治療期間中における尿中カテコールアミン又はその代謝物のベースラインからの変化率

尿中メタネフリン、ノルメタネフリン、メタネフリン又はノルメタネフリンのうち  
主要評価にて採用された項目



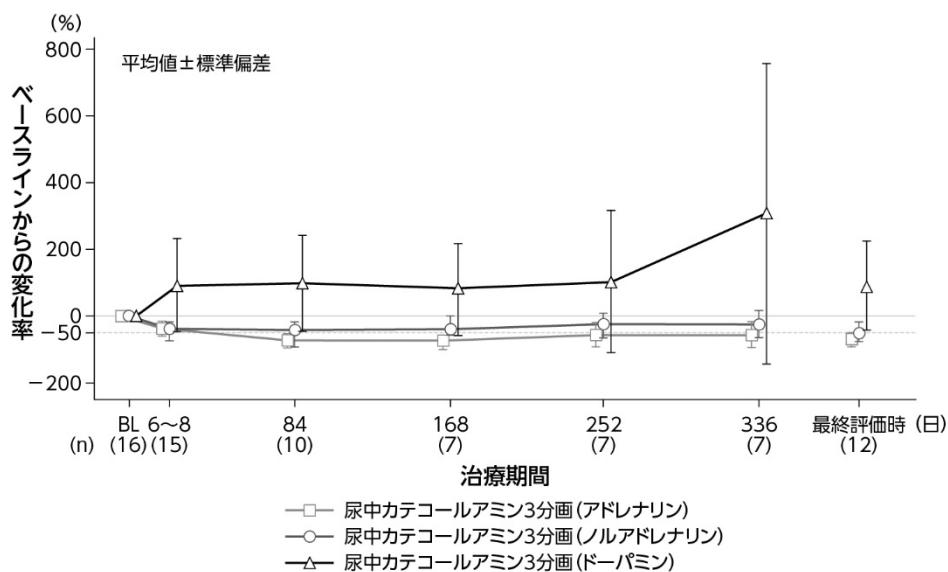
結 果  
(続き)

### 尿中バニリルマンデル酸



治療期間中における尿中カテコールアミン又はその代謝物のベースラインからの  
変化率（続き）

尿中アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン



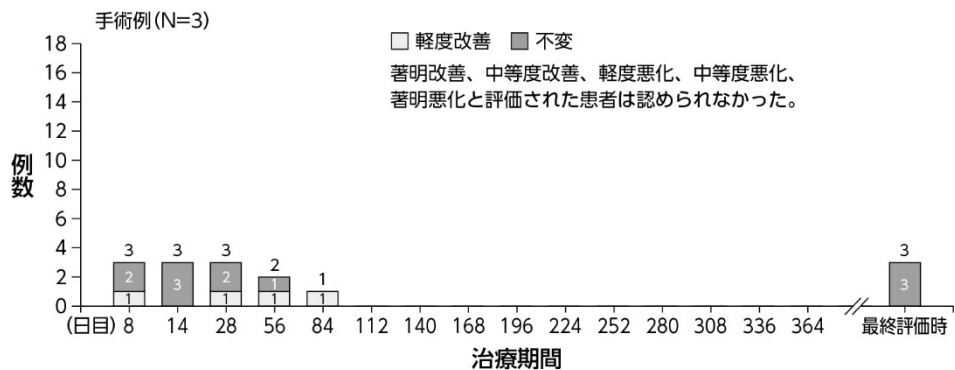
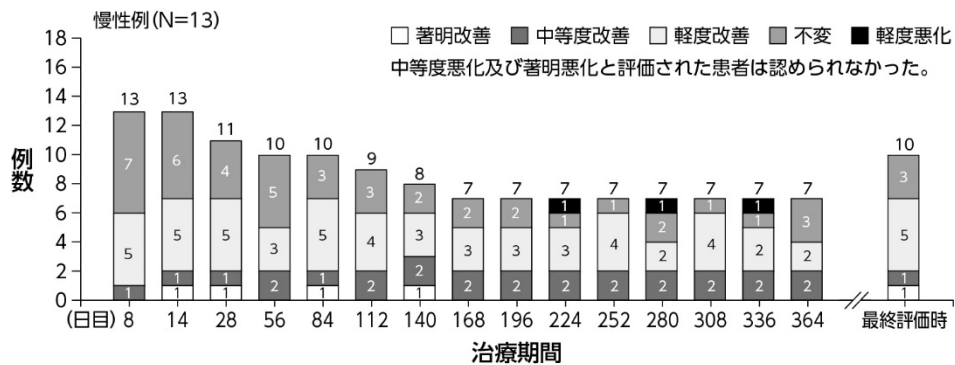
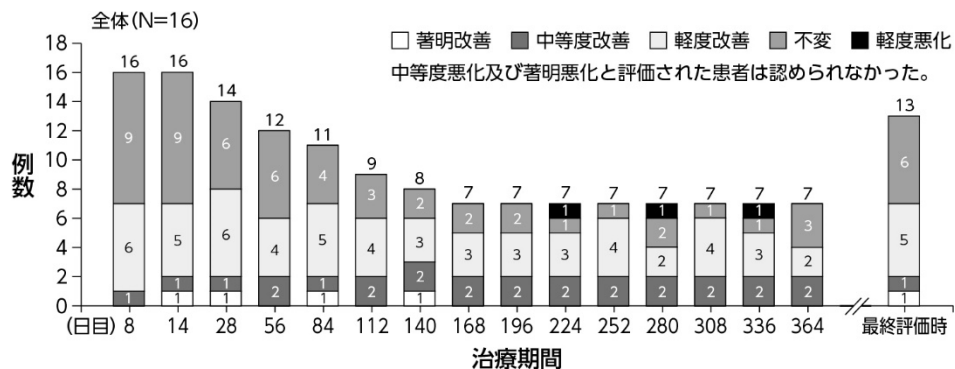
結果  
(続き)

カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の全般改善度は、最終評価時では、医師評価で「著明改善」及び「中等度改善」が各 1/13 例 (7.7%; いずれも慢性例 1 例)、「軽度改善」が 5/13 例 (38.5%; 慢性例 5 例) 並びに「不変」が 6/13 例 (46.2%; 慢性例 3 例、手術例 3 例) であり、患者評価で「軽度改善」が 8/13 例 (61.5%; 慢性例 8 例) 及び「不変」が 5/13 例 (38.5%; 慢性例 2 例、手術例 3 例) であった。医師評価が「著明改善」及び「中等度改善」であった各 1 例はいずれも主要評価項目を達成した慢性例であった。

継続投与期へ移行した後、168 日目では、医師評価で「中等度改善」が 2/7 例、「軽度改善」が 3/7 例及び「不変」が 2/7 例であり、患者評価で「中等度改善」が 1/7 例、「軽度改善」が 3/7 例及び「不変」が 3/7 例であった。364 日目では、医師評価で「中等度改善」及び「軽度改善」が各 2/7 例並びに「不変」が 3/7 例であり、患者評価で「中等度改善」が 1/7 例、「軽度改善」が 4/7 例及び「不変」が 2/7 例であった。

カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の変化

医師評価\*



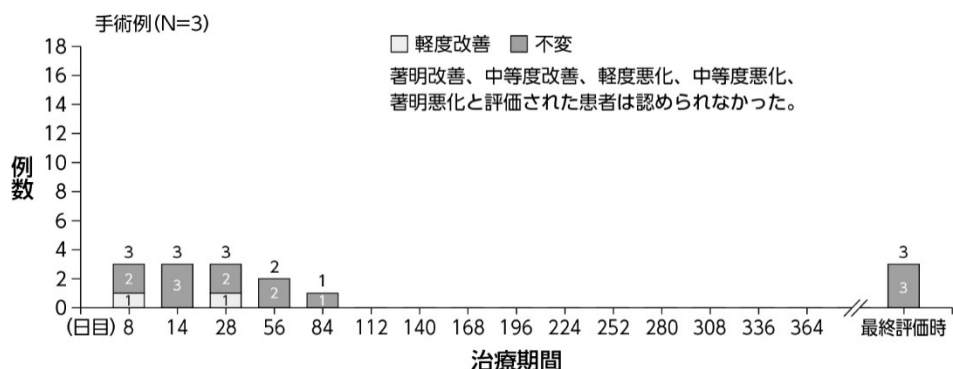
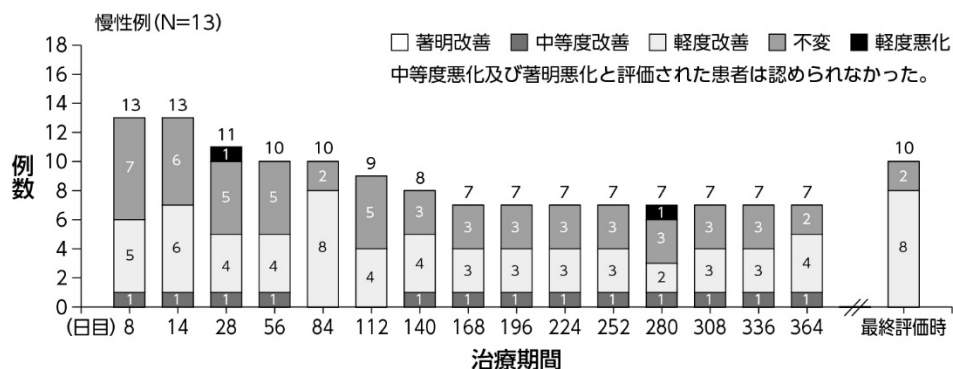
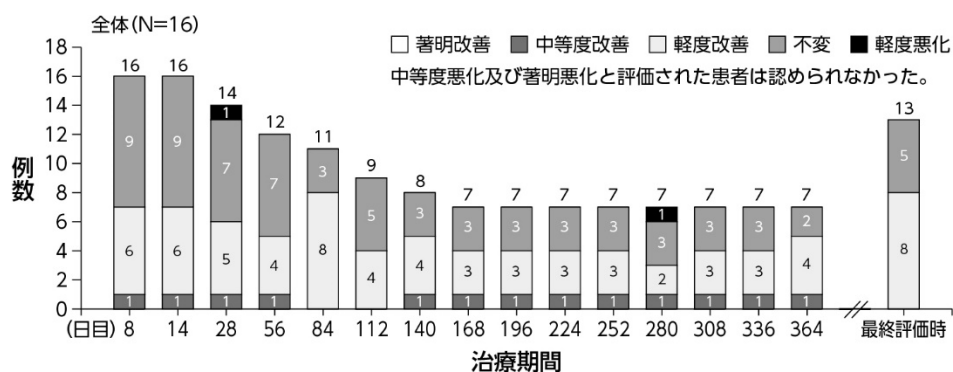
※：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の7段階で評価した。  
慢性例、手術例はサブグループ解析

結果  
(続き)

結果  
(続き)

### カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の変化 (続き)

#### 患者評価\*



※：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。  
慢性例、手術例はサブグループ解析

#### 〔安全性〕

国内第 I / II 相試験において、本剤が投与された 16 例中 16 例 (100%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主なものは傾眠 13 例 (81.3%)、鎮静 2 例 (12.5%)、嘔吐 2 例 (12.5%)、体重増加 2 例 (12.5%) であった。重篤な副作用は 16 例中 3 例<sup>※1</sup> (貧血、嘔吐、死亡、鎮静)、投与中止に至った副作用は 1 例 (鎮静)、死亡に至った副作用は 1 例 (死亡<sup>※2</sup>) に認められた。

※1：貧血及び嘔吐は同一例での発現であった。

※2：褐色細胞腫の自然経過としての死亡の可能性が考えられるが、剖検未実施で治験薬による影響を否定する根拠が得られないため、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

小野薬品工業社内資料 (国内第 I / II 相試験)

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔において 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (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

<製造販売後臨床試験>

| 名称  | 実施状況 |
|---|------|
| 製造販売後臨床試験<br>(褐色細胞腫のカテコールアミン過剰に伴う症状を対象とした多施設共同非盲検非対照試験及び付随する継続投与試験) | 終了   |

内容は RMP の本文でご確認ください。

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。

##### 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

次の承認条件が付され、使用成績調査を実施中である。

『国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。』

<使用成績調査>

| 名称       | 実施状況 |
|----------|------|
| 特定使用成績調査 | 実施中  |

内容は RMP の本文でご確認ください。

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。

#### (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

＜褐色細胞腫による高血圧症＞

日局ドキサゾシンメシル酸塩、ウラピジル、テラゾシン塩酸塩水和物、ブナゾシン塩酸塩、日局アモスラロール塩酸塩、日局ラベタロール塩酸塩

＜褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整＞

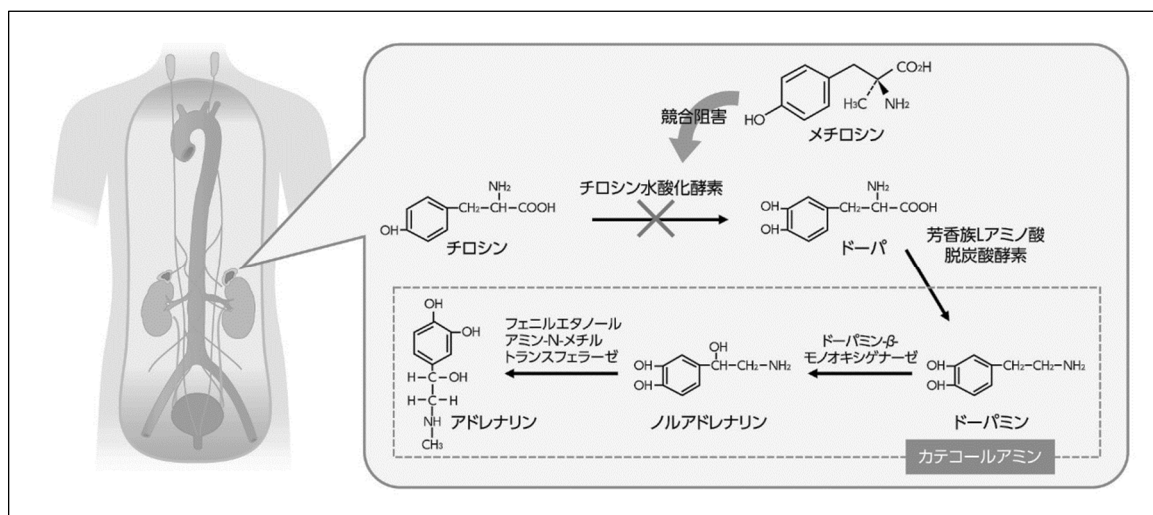
フェントラミンメシル酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4,5)</sup>

本剤は、副腎髄質及び末梢交感神経で合成されるカテコールアミンの生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素を阻害することで、生体内のカテコールアミン含量を減少させる。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) チロシン水酸化酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

メチロシンは、ウシ副腎髄質から精製したチロシン水酸化酵素による L-チロシンから L-ドーパへの変換を競合的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値は 25 μmol/L、K<sub>i</sub> 値は 17 μmol/L であった。

また、モルモット脳組織ホモジネートにおけるチロシン水酸化酵素による L-チロシンから L-ドーパへの変換を競合的に阻害し、このときの阻害率は、0.1 μmol/L では 28%、1 μmol/L では 79%、100 μmol/L では 93~97% であった。

## 2) カテコールアミン含量減少作用<sup>5)</sup>

### ①カテコールアミン含量減少作用（ラット）

メチロシンの単回腹腔内投与により、正常ラットの脳ノルアドレナリンは投与後 16 時間に正常値（無処置群）の 22.7%、脳ドーパミンは投与後 8 時間に 11.3%となり、投与後 32 時間には正常値の 60~70%まで回復した。心房ノルアドレナリン含量は、投与後 32 時間では正常値の 70.3%であった。

#### カテコールアミン含量減少作用：単回腹腔内投与での経時推移

| 投与後<br>時間<br>(時間) | カテコールアミン又はセロトニン含量（無処置群を 1 としたときの比） |        |            |        |
|-------------------|------------------------------------|--------|------------|--------|
|                   | 脳ノルアドレナリン                          | 脳ドーパミン | 心房ノルアドレナリン | 脳セロトニン |
| 1                 | 0.788                              | 0.712  | 1.108      | 1.010  |
| 2                 | 0.677                              | 0.553  | 0.968      | 0.976  |
| 4                 | 0.436                              | 0.310  | 0.893      | 0.873  |
| 8                 | 0.290                              | 0.113  | 0.817      | 0.937  |
| 16                | 0.227                              | 0.199  | 0.748      | 0.953  |
| 32                | 0.578                              | 0.667  | 0.703      | 0.986  |
| s                 | 0.047                              | 0.068  | 0.068      | 0.072  |

平均値及び分散分析の標準偏差（s）（各群 3 例）

**試験方法：**正常ラットにメチロシン 200mg/kg を単回腹腔内投与し、投与後 1~32 時間に脳及び心房のカテコールアミン含量並びに脳セロトニン含量を測定した。

また、メチロシンの単回腹腔内投与により、用量に応じた正常ラットの脳及び心房のノルアドレナリン含量は下表のとおりであった。

#### カテコールアミン含量減少作用：単回腹腔内投与での用量反応性

| メチロシン<br>投与量<br>(mg/kg) | 脳ノルアドレナリン          |            | 心房ノルアドレナリン         |            |
|-------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
|                         | 含量<br>( $\mu$ g/g) | 減少率<br>(%) | 含量<br>( $\mu$ g/g) | 減少率<br>(%) |
| 0                       | 0.30               | —          | 1.53               | —          |
| 50                      | 0.27               | -10        | 1.34               | -12        |
| 100                     | 0.21               | -30        | 1.04               | -33        |
| 200                     | 0.051              | -83        | 0.90               | -42        |
| 400                     | 0.028              | -91        | 0.59               | -62        |
| 800                     | 0.020              | -93        | 0.25               | -84        |

平均値及び対照群（0mg/kg 投与群）に対する減少率（各群 3 例）

800mg/kg 投与群では死亡例が認められたため、生存例のみの結果を示した。

**試験方法：**正常ラットにメチロシン 50~800mg/kg を単回腹腔内投与し、投与後 16 時間に脳及び心房のノルアドレナリン含量を測定した。

## ②カテコールアミン含量減少作用及び尿中カテコールアミン代謝物含量減少作用（サル）

メチロシンの4日間反復経口投与により、各組織におけるカテコールアミン含量は下表のとおりであった。

### カテコールアミン含量減少作用：4日間反復経口投与の作用

| 組織    | カテコールアミン含量 ( $\mu\text{g/g}$ ) |                           |                 |                           |
|-------|--------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|
|       | ノルアドレナリン又はアドレナリン <sup>a</sup>  |                           | ドーパミン           |                           |
|       | 対照 <sup>b</sup>                | メチロシン <sup>c</sup>        | 対照 <sup>b</sup> | メチロシン <sup>c</sup>        |
| 尾状核   | 0.159, 0.179                   | 0.047                     | 1.463, 2.059    | 0.285                     |
| 視床下部  | 0.349, 0.837                   | 0.157                     | 0.260, 0.375    | 0.082                     |
| 交感神経鎖 | 1.440, 1.605                   | 0.670, 1.076 <sup>b</sup> | 1.293, 0.889    | 0.563, 0.732 <sup>b</sup> |
| 心房    | 1.180, 1.290                   | 0.122                     | 0.168, 0.097    | 0.102                     |
| 脾臓    | 0.274, 0.212                   | 0.150                     | 0.089, 0.101    | 0.131                     |
| 頸動脈   | 0.579, 0.874                   | 0.648                     | 0.292, 0.505    | 0.700                     |
| 副腎    | 130, 99                        | 26                        | —               | —                         |

a：副腎のみアドレナリン、その他はノルアドレナリン

b：2例の個別値

c：3例の平均値（交感神経鎖以外）

**試験方法：**正常ベニガオザルにメチロシン 400mg/kg を1日1回4日間反復経口投与し、最終投与翌日のカテコールアミン含量を測定した。

メチロシンを反復経口投与後の24時間畜尿中カテコールアミン代謝物（MHPG）含量は、投与前に比べて投与開始後2及び4週において有意に減少し、その作用は休薬後3週までに消失した。

### 尿中カテコールアミン代謝物含量減少作用：4週間反復経口投与の作用

|         | 尿中 MHPG 含量<br>( $\mu\text{g}/24$ 時間蓄尿) |         | 投与前値に対する割合<br>(%) |
|---------|--|---------|-------------------|
| 投与前     | 324 $\pm$ 46.3                         | —       | —                 |
| 投与開始後2週 | 96 $\pm$ 2.99                          | p<0.025 | 29.0              |
| 投与開始後4週 | 92 $\pm$ 10                            | p<0.005 | 28.4              |
| 休薬後3週   | 607 $\pm$ 92                           | p<0.02  | 187               |

平均値 $\pm$ 標準誤差及び投与前値に対する割合（4例）

p：投与前との比較（Welch 検定）

**試験方法：**正常ベニガオザルにメチロシン 250mg/kg を1日2回4週間反復経口投与し、投与開始後2及び4週並びに休薬後3週の24時間畜尿中カテコールアミン代謝物（MHPG）含量を測定した。

### 3) 間接型アドレナリン作動薬誘発の血圧上昇等に対する作用<sup>6)</sup>

#### ①チラミン又はノルアドレナリン誘発血圧上昇に対する作用（ラット）

メチロシン投与後 18～20 時間において、チラミン（間接型アドレナリン作動薬）又はノルアドレナリン（直接型アドレナリン作動薬）投与によるチラミン又はノルアドレナリン投与前からの血圧変化量は下表のとおりであった。また、血圧測定終了後において、心房ノルアドレナリン含量は下表のとおりであった。

チラミン又はノルアドレナリン誘発血圧上昇に対する作用

|       | 投与量<br>(mg/kg) | 例数 | チラミン投与前からの血圧変化量 (mmHg)     |       |      |      |       |     |     |
|-------|----------------|----|----------------------------|-------|------|------|-------|-----|-----|
|       |                |    | チラミン投与量 (μg)               |       |      |      |       |     |     |
|       |                |    | 6.25                       | 12.5  | 25   | 50   | 100   | 200 | 400 |
| 対照    | 0              | 8  | +17                        | +25   | +34  | +44  | +62   | +83 | +97 |
| メチロシン | 400            | 4  | +9                         | +11   | +15  | +21  | +26   | +35 | +48 |
|       | 投与量<br>(mg/kg) | 例数 | ノルアドレナリン投与前からの血圧変化量 (mmHg) |       |      |      |       |     |     |
|       |                |    | ノルアドレナリン投与量 (μg)           |       |      |      |       |     |     |
|       |                |    | 0.0075                     | 0.015 | 0.03 | 0.06 | 0.125 |     |     |
| 対照    | 0              | 8  | +19                        | +32   | +43  | +57  | +70   |     |     |
| メチロシン | 400            | 4  | +36                        | +47   | +56  | +66  | +79   |     |     |

投与前血圧からの最大変化量の平均値

心房ノルアドレナリン含量減少作用

|       | 投与量<br>(mg/kg) | 例数 | 心房ノルアドレナリン含量<br>(μg/g) |
|-------|----------------|----|------------------------|
| 対照    | 0              | 6  | 1.51                   |
| メチロシン | 400            | 4  | 0.59                   |

平均値

**試験方法：**正常ラットにメチロシンを 400mg/kg で単回腹腔内投与し、投与後 18～20 時間にチラミン（6.25～400 μg）又はノルアドレナリン（0.0075～0.125 μg）を静脈内投与したときの血圧を、麻酔下で観血的に測定した。血圧測定終了後に心房ノルアドレナリン含量を測定した。

#### ②フェネチルアミン又はノルアドレナリン誘発血圧上昇、心収縮力増加及び心拍数増加に対する作用（イヌ）

メチロシン投与後 24 及び 48 時間において、フェネチルアミン（間接型アドレナリン作動薬）又はノルアドレナリン（直接型アドレナリン作動薬）投与による血圧変化、心収縮力変化及び心拍数変化は下表のとおりであった。また、測定終了後において、心房ノルアドレナリン含量は下表のとおりであった。

フェネチルアミン又はノルアドレナリン誘発血圧上昇に対する作用

|       | 投与後<br>時間<br>(時間) | 例数 | 刺激前<br>血圧<br>(mmHg) | 血圧変化 (mmHg)         |     |     |      |      |
|-------|-------------------|----|---------------------|---------------------|-----|-----|------|------|
|       |                   |    |                     | フェネチルアミン投与量 (μg/kg) |     |     |      |      |
|       |                   |    |                     | 25                  | 50  | 100 | 200  | 400  |
| 対照    |                   | 8  | 133                 | +21                 | +40 | +64 | +96  | +137 |
| メチロシン | 24                | 4  | 81                  | +14                 | +22 | +41 | +67  | +82  |
|       | 48                | 4  | 89                  | +14                 | +20 | +35 | +63  | +104 |
|       |                   | 例数 | 刺激前<br>血圧<br>(mmHg) | ノルアドレナリン投与量 (μg/kg) |     |     |      |      |
|       |                   |    |                     | 0.25                | 0.5 | 1   | 2    | 4    |
|       |                   |    |                     | 対照                  | 8   | 133 | +34  | +50  |
| メチロシン | 24                | 4  | 81                  | +27                 | +43 | +69 | +102 | +139 |
|       | 48                | 4  | 89                  | +34                 | +48 | +72 | +105 | +152 |

刺激前の値は血圧の実測値の平均値。フェネチルアミン又はノルアドレナリン投与後の値は刺激前からの血圧変化量の平均値

### フェネチルアミン又はノルアドレナリン誘発心収縮力増加に対する作用

|       | 投与後<br>時間<br>(時間) | 例数 | 刺激前<br>心収縮力<br>(g) | 心収縮力変化 (g)                |     |     |      |      |
|-------|-------------------|----|--------------------|---------------------------|-----|-----|------|------|
|       |                   |    |                    | フェネチルアミン投与量 ( $\mu$ g/kg) |     |     |      |      |
|       |                   |    |                    | 25                        | 50  | 100 | 200  | 400  |
| 対照    |                   | 8  | 59                 | +18                       | +49 | +79 | +113 | +127 |
| メチロシン | 24                | 4  | 58                 | +6                        | +20 | +38 | +69  | +104 |
|       | 48                | 4  | 61                 | +7                        | +10 | +28 | +59  | +106 |
|       |                   |    |                    | ノルアドレナリン投与量 ( $\mu$ g/kg) |     |     |      |      |
|       |                   |    |                    | 0.25                      | 0.5 | 1   | 2    | 4    |
| 対照    |                   | 8  | 59                 | +38                       | +60 | +93 | +115 | +130 |
| メチロシン | 24                | 4  | 58                 | +29                       | +45 | +79 | +101 | +120 |
|       | 48                | 4  | 61                 | +32                       | +41 | +94 | +131 | +158 |

刺激前の値は心収縮力の実測値の平均値。フェネチルアミン又はノルアドレナリン投与後の値は刺激前からの心収縮力変化量の平均値

### フェネチルアミン又はノルアドレナリン誘発心拍数増加に対する作用

|       | 投与後<br>時間<br>(時間) | 例数 | 刺激前<br>心拍数<br>(bpm) | 心拍数変化 (bpm)               |     |     |      |      |
|-------|-------------------|----|---------------------|---------------------------|-----|-----|------|------|
|       |                   |    |                     | フェネチルアミン投与量 ( $\mu$ g/kg) |     |     |      |      |
|       |                   |    |                     | 25                        | 50  | 100 | 200  | 400  |
| 対照    |                   | 8  | 161                 | +6                        | +20 | +57 | +100 | +124 |
| メチロシン | 24                | 4  | 149                 | +5                        | 0   | +8  | +45  | +74  |
|       | 48                | 4  | 149                 | +8                        | +9  | +17 | +33  | +83  |
|       |                   |    |                     | ノルアドレナリン投与量 ( $\mu$ g/kg) |     |     |      |      |
|       |                   |    |                     | 0.25                      | 0.5 | 1   | 2    | 4    |
| 対照    |                   | 8  | 161                 | +3                        | +20 | +41 | +68  | +91  |
| メチロシン | 24                | 4  | 149                 | +6                        | +10 | +24 | +42  | +57  |
|       | 48                | 4  | 149                 | +20                       | +22 | +39 | +66  | +92  |

刺激前の値は心拍数の実測値の平均値。フェネチルアミン又はノルアドレナリン投与後の値は刺激前からの心拍数変化量の平均値

### 心房ノルアドレナリン含量減少作用

|       | 投与後時間<br>(時間) | 例数 | 心房ノルアドレナリン含量 ( $\mu$ g/g) |
|-------|---------------|----|---------------------------|
| 対照    |               | 8  | 2.00                      |
| メチロシン | 24            | 4  | 1.01                      |
|       | 48            | 4  | 0.78                      |

平均値

**試験方法：**イヌにメチロシンを 100mg/kg で単回静脈内投与し、投与後 24 及び 48 時間にフェネチルアミン (25~400  $\mu$  g/kg) 又はノルアドレナリン (0.25~4  $\mu$  g/kg) を静脈内投与したときの血圧、心収縮力及び心拍数を、麻酔下で測定。その後、心房ノルアドレナリン含量を測定した。対照群には蒸留水をフェネチルアミン又はノルアドレナリン投与前 24 時間に投与した。

### (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

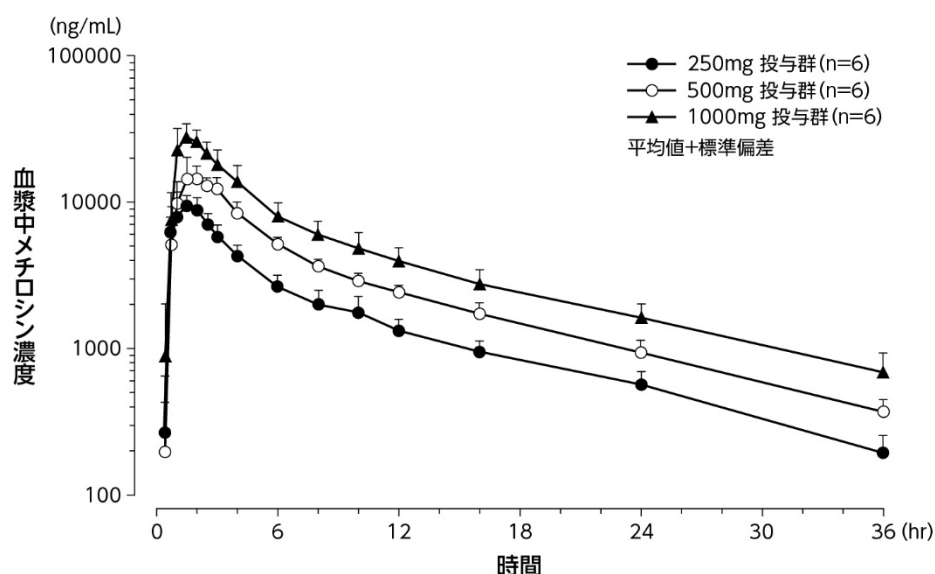
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（日本人データ）<sup>1)</sup>

日本人の健康成人に本剤 250、500 又は 1,000mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。250～1,000mg の投与量範囲において  $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  はいずれの投与量でも同程度であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は用量比未満の増加であった。

単回経口投与時の血漿中濃度推移



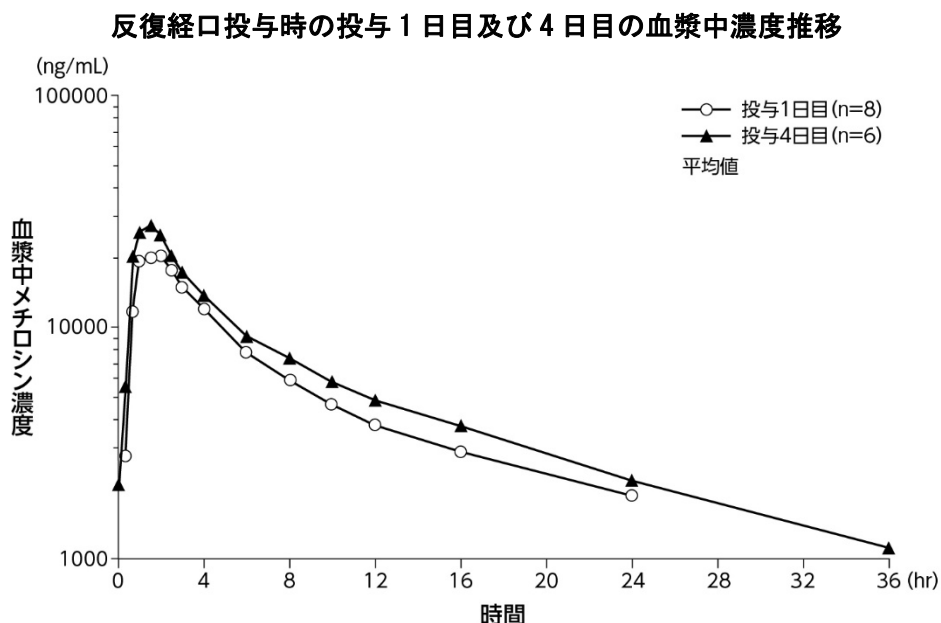
単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量             | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(hr)     | $AUC_{0-36hr}$<br>(ng · hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng · hr/mL) | $T_{1/2}$<br>(hr) | CL/F<br>(L/hr) |
|-----------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------|
| 250mg<br>(n=6)  | 11300 ± 1610         | 1.25<br>(0.667, 2.00) | 57600 ± 9170                   | 60100 ± 9930                     | 8.71 ± 0.797      | 4.26 ± 0.680   |
| 500mg<br>(n=6)  | 17100 ± 2570         | 2.00<br>(1.50, 3.00)  | 99300 ± 9420                   | 104000 ± 10400                   | 9.07 ± 0.367      | 4.84 ± 0.440   |
| 1000mg<br>(n=6) | 30700 ± 4900         | 1.50<br>(1.00, 2.00)  | 169000 ± 32300                 | 179000 ± 35800                   | 9.76 ± 1.19       | 5.77 ± 1.16    |

平均値 ± 標準偏差、 $T_{max}$  は中央値（最小値，最大値）

## 2) 反復投与（外国人データ）<sup>2)</sup>

健康成人に本剤 1,000mg を 1 日 1 回 4 日間空腹時反復経口投与したときのメチロシンの血漿中濃度は、投与 3 日目までに定常状態に達した。



**反復経口投与時の投与 1 日目及び 4 日目の薬物動態パラメータ**

|               | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}^a$<br>(hr) | $AUC_{24hr}$<br>(ng·hr/mL) |
|---------------|----------------------|---------------------|----------------------------|
| 1 日目<br>(n=8) | 23100<br>(5290)      | 1.75                | 144000<br>(27440)          |
| 4 日目<br>(n=6) | 28800<br>(4540)      | 1.50                | 180800<br>(36170)          |

算術平均値（標準偏差）

a：中央値

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>2)</sup>

健康成人（4 例）に本剤 500mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与で  $T_{max}$  が約 1 時間遅延した。食後投与に対する空腹時投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、 $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  でそれぞれ 114.55（85.69～153.13）、102.34（84.42～124.06）及び 98.23（87.62～110.13）%であった。食事の摂取は本剤の薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった。

**空腹及び食後条件下の薬物動態パラメータの比較**

|       | n   | $C_{max}$                  | $AUC_{last}$               | $AUC_{0-\infty}$          |
|-------|-----|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 空腹／食後 | 4/4 | 114.55%<br>(85.69, 153.13) | 102.34%<br>(84.42, 124.06) | 98.23%<br>(87.62, 110.13) |

幾何平均値の比（90%信頼区間）

## 2) 併用薬の影響

該当資料なし

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び12歳以上の小児にはメチロシンとして1日500mgから経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら3日間以上の間隔をおいて1日250mg又は500mgずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1日最高用量は4,000mg、1回最高用量は1,000mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500mgは1日2回、1日750mgは1日3回、1日1,000mg以上は1日4回に分割する。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメント解析を用いた。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数（外国人データ、海外第I相試験）<sup>2)</sup>

非日本人健康成人男女に本剤250、500又は1,000mgを空腹時単回経口投与したときの消失速度定数は、0.0791~0.1189hr<sup>-1</sup>であった。

### (4) クリアランス（日本人データ）<sup>1)</sup>

日本人の健康成人男性に本剤250、500又は1,000mgを空腹時単回経口投与したときの見かけのクリアランス（CL/F）は、4.26~5.77L/hrであった。

### (5) 分布容積（外国人データ、海外第I相試験）<sup>2)</sup>

非日本人健康成人男女に本剤250、500又は1,000mgを空腹時単回経口投与したときの見かけの分布容積（平均値）は、65.86~81.88Lであった。

### (6) その他

該当資料なし

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び12歳以上の小児にはメチロシンとして1日500mgから経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら3日間以上の間隔をおいて1日250mg又は500mgずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1日最高用量は4,000mg、1回最高用量は1,000mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500mgは1日2回、1日750mgは1日3回、1日1,000mg以上は1日4回に分割する。」である。

## 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

該当資料なし

〈参考：イヌ〉<sup>7)</sup>

イヌ（雌雄各 2 例/群）を用いた 13 週間反復投与毒性試験において、メチロシンを 25、50 及び 100mg/kg で経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中に投与量の 73～99%のメチロシンが回収され、イヌにおけるメチロシンの吸収率は 73%以上と考えられた。

## バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考：日本人データ〉<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性に本剤 250、500 又は 1,000mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 36 時間までに投与量の 73.9～91.2%が尿中に未変化体として排泄されたことから、メチロシンのバイオアベイラビリティは良好である。

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。」である。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：マウス〉

マウス（雌雄及び例数不明）を用いた薬理試験において、メチロシンを 37.5 及び 75.0mg/kg で単回腹腔内投与したときの脳及び心臓中メチロシン濃度を以下の表に示した。メチロシンは脳及び心臓に分布した。

マウスにメチロシンを 37.5 及び 75.0mg/kg で単回腹腔内投与したときの脳及び心臓中メチロシン濃度

| 投与量 (mg/kg) | 脳中濃度 (µg/g) |          | 心臓中濃度 (µg/g) |          |
|-------------|-------------|----------|--------------|----------|
|             | 投与後 4hr     | 投与後 16hr | 投与後 4hr      | 投与後 16hr |
| 37.5        | 5.2         | 0.1      | 4.4          | 5.5      |
| 75.0        | 14.5        | 4.6      | 25.7         | 23.8     |

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ヒト血漿における蛋白結合を限外濾過法により評価した。メチロシン (150～1,500 µmol/L) の蛋白結合率は 0.5～1.2%であった (*in vitro*)。

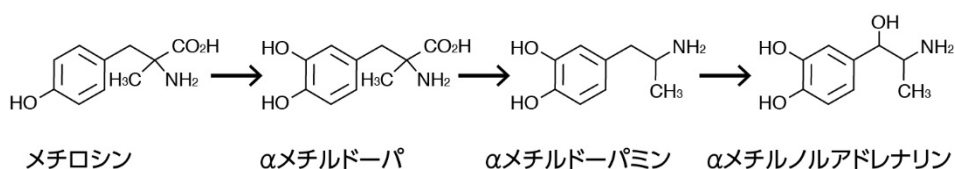
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ) 参考文献 5)

本剤はほとんど代謝を受けない。

褐色細胞腫患者 21 例にメチロシンを 1 日投与量として 600~4,000mg で反復経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中に投与量の 53~88% のメチロシンが排泄された。代謝物として、 $\alpha$ メチルドーパあるいは  $\alpha$ メチルドーパミンが尿中に排泄された。尿中排泄率は  $\alpha$ メチルドーパで 0.1~0.4%、 $\alpha$ メチルドーパミンで 0.004~0.09% であった。代謝経路を以下に示す。

#### 代謝経路



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 (*in vitro*) <sup>9)</sup>

メチロシンは 1,000  $\mu$ mol/L まで CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害せず、500  $\mu$ mol/L まで CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかった。

### (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

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。」である。

## 7. 排泄

日本人健康成人男性に本剤を 250、500 又は 1,000mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 36 時間までに投与量の 73.9~91.2% が尿中に未変化体として排泄された <sup>1)</sup>。

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報 <sup>9)</sup>

メチロシンは P-gp 及び BCRP の基質ではなく、500  $\mu$ mol/L まで P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかった (*in vitro*)。

## 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

### (1) 腎機能障害患者（日本人データ）<sup>1)</sup>

日本人の腎機能障害男性又は腎機能正常男性に本剤 250mg を空腹時単回経口投与したときの、腎機能正常男性に対する軽度腎機能障害男性及び中等度腎機能障害男性の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び  $T_{1/2}$ ) の幾何平均値の比 (90%信頼区間) を以下に示す。腎機能正常男性に比べて中等度腎機能障害男性では曝露量が上昇した。「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照)

腎機能障害男性と腎機能正常男性の薬物動態パラメータの比較

|        | n   | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·hr/mL) | $T_{1/2}$<br>(hr)    |
|--------|-----|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| 軽度/正常  | 6/6 | 0.90<br>(0.66, 1.23) | 1.00<br>(0.82, 1.21)           | 1.04<br>(0.95, 1.13) |
| 中等度/正常 | 6/6 | 1.14<br>(0.84, 1.55) | 1.40<br>(1.15, 1.70)           | 1.23<br>(1.13, 1.34) |

数値は各薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (90%信頼区間) を示す。

### (2) 褐色細胞腫患者（日本人データ）<sup>3)</sup>

日本人の正常腎機能 ( $eGFR \geq 90\text{mL/分}$ )、軽度腎機能障害 ( $eGFR \geq 60\text{mL/分}$ 、 $< 90\text{mL/分}$ ) 又は中等度腎機能障害 ( $eGFR \geq 30\text{mL/分}$ 、 $< 60\text{mL/分}$ ) を有する褐色細胞腫患者に本剤 250mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ、本剤投与 1~3 日目に 1 日 500mg、4~6 日目に 1 日 1,000mg (正常腎機能及び軽度腎機能障害) 又は 1 日 750mg (中等度腎機能障害) を反復経口投与した後、7 日目に 250mg を投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。

単回投与時及び反復投与後 (7 日目) の腎機能別薬物動態パラメータ

| 投与量                | 腎機能          | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr)        | $AUC_{4hr}$ (ng·hr/mL) |
|--------------------|--------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
| 250mg<br>単回投与      | 正常<br>(n=5)  | 6310±2140         | 1.00<br>(0.667, 4.00) | 13900±4600             |
|                    | 軽度<br>(n=6)  | 7500±2010         | 1.24<br>(0.967, 1.97) | 18500±6090             |
|                    | 中等度<br>(n=5) | 7880±1730         | 1.47<br>(1.00, 1.97)  | 21000±2490             |
| 反復投与後の<br>250mg 投与 | 正常<br>(n=4)  | 10400±1230        | 1.00<br>(0.700, 1.03) | 26700±3920             |
|                    | 軽度<br>(n=5)  | 11500±1860        | 1.03<br>(0.667, 2.58) | 32400±6940             |
|                    | 中等度<br>(n=2) | 10100, 14500      | 1.02, 3.00            | 34600, 44000           |

平均値±標準偏差、 $T_{max}$  は中央値 (最小値, 最大値)

(注) すべての被験者に朝投与として本剤 250mg が経口投与された。

2 例のデータのみ得られたパラメータに関しては個別値を示した。

(注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び 12 歳以上の小児にはメチロシンとして 1 日 500mg から経口投与を開始する。効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg 又は 500mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 4,000mg、1 回最高用量は 1,000mg、投与間隔は 4 時間以上とし、1 日 500mg は 1 日 2 回、1 日 750mg は 1 日 3 回、1 日 1,000mg 以上は 1 日 4 回に分割する。」である。

## 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

#### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度腎機能障害 (eGFR<30mL/分) のある患者 [9.2.1参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、本剤の投与は行わないこと。
- 2.2 本剤は主に腎排泄により消失すること及び血漿蛋白結合率が低いことから、本剤の全身クリアランスはeGFRと相関すると考えられ、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において重度腎機能障害患者 (eGFR<30mL/分) に対して本剤の投与を開始した経験はなく、安全性及び薬物動態に関するデータがないため、患者の安全確保の観点から、重度腎機能障害者に投与しないこと。

### 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

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため、血圧低下があらわれることがある。本剤投与中は用量調節時等、定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと。また、血圧低下のおそれがある場合には、交感神経受容体遮断薬、その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること。[7.2参照]
- 8.2 鎮静、傾眠、錐体外路障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。[11.1.1、11.1.3参照]
- 8.3 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので、1日1Lを目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し、定期的に尿検査を実施すること。本剤の1日量が2,000mgを超える場合は1日の排尿量が2L以上になるよう患者に指導すること。本剤による結晶尿があらわれた場合には、水分摂取量をさらに増やすこと。[11.1.5参照]
- 8.4 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため、注意すること。
- 8.5 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症、過覚醒、活力増進、精神運動亢進）があらわれることがあるので、これらの症状の発現に注意すること。
- 8.6 本剤の長期使用が必要な患者では、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査、肝機能検査及び腎機能検査等）を実施すること。特に、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。[7.4、9.2、16.6.1参照]

### (解説)

- 8.1 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による降圧作用により、本剤投与後に血圧低下が発現することがある。本剤投与中、特に用量調節時等は、定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに、血圧測定を行うこと。また、本剤投与後に必要以上の血圧低下が生じた場合や、そのおそれがある場合には、交感神経受容体遮断薬、その他の降圧薬又は本剤の用量調節を行う等、適切な処置を行うこと。
- 8.2 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による中枢神経系の抑制作用により、本剤投与後に鎮静や傾眠、錐体外路障害等が発現することがあるため、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。
- 8.3 本剤投与後に結晶尿が発現することがあるため、患者に積極的な水分摂取を行うよう指導し、定期的な尿検査を実施すること。
- 8.4 臨床試験における褐色細胞腫の手術前の使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤投与後であっても、手術に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈が発現する可能性があるため、留意すること。
- 8.5 本剤の投与中止後に睡眠障害が発現する報告があるため、これらの症状の発現に留意すること。
- 8.6 本剤は長期間投与される可能性があり、その間に患者の原疾患が進行する等、全身状態の変化が起こりえるため、定期的な検査の実施を行うこと。特に腎機能障害のある患者では、腎機能検査を定期的に実施することに留意すること。

## 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

本剤は主に腎臓で排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、8.6参照]

##### 9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFR<30mL/分）

投与しないこと。使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2参照]

##### 9.2.2 中等度の腎機能障害患者（eGFR≥30mL/分、<60mL/分）

[7.4、16.6.1参照]

(解説)

本剤は主に腎排泄により消失すること及び血漿蛋白結合率が低いことから、本剤の全身クリアランスはeGFRと相関すると考えられ、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」及び「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

### (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

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、以下の内容を説明すること。[9.5参照]

- ・本剤投与中及び投与終了3日後まで避妊する必要性及び適切な避妊法。
- ・妊娠を計画する場合には、医師に相談すること。

(解説)

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本剤の遺伝毒性リスクはないものの消失半減期の 5 倍が約 3 日間となることを鑑み、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定した。本剤を服用中の患者において、患者が妊娠を希望した際に自己判断により服薬を中断するなど治療上の不利益が生じないように考慮する必要があることから、妊娠する可能性のある女性には、「本剤投与中及び投与終了3日後まで避妊する必要性及び適切な避妊法」及び「妊娠を計画する場合には、医師に相談すること」等、計画的な妊娠を促す内容を追記した。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、作用機序から胎児に影響を及ぼす可能性がある。[9.4参照]

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠する可能性のある女性が、本剤が胎児に及ぼすリスクを判断できるよう、「本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、作用機序から胎児に影響を及ぼす可能性がある」ことを追記した。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

授乳婦に投与する場合には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.5参照]

(解説)

高齢者では一般的に腎機能や心機能といった生理機能が低下していることが多く、他の併存症や薬剤の併用も多いことから、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられる。本剤の投与にあたっては、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

## 7. 相互作用

### (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

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）   |                                |                         |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法                      | 機序・危険因子                 |
| 降圧剤  | 血圧低下を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。 | 相互に降圧作用を増強することがある。      |
| アルコール<br>（飲酒）  | 鎮静作用を増強するおそれがある。               | 相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。 |
| 中枢神経系抑制剤<br>（睡眠剤、麻酔剤、鎮静剤等）   | 鎮静作用を増強するおそれがある。               | 相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。 |
| フェノチアジン系抗精神病薬<br>クロルプロマジン、<br>レボメプロマジン、<br>ペルフェナジン、<br>フルフェナジン、<br>プロクロルペラジン、<br>プロペリシアジン<br>ハロペリドール | 錐体外路障害を増強するおそれがある。             | 相互に錐体外路障害を増強するおそれがある。   |

（解説）

#### ①降圧剤

交感神経受容体遮断薬及びその他の降圧剤との併用により降圧作用が増強される可能性がある。

#### ②アルコール（飲酒）

アルコール（飲酒）により中枢神経系が抑制され、相加的に鎮静作用を増強する可能性がある。

#### ③中枢神経系抑制剤（睡眠剤、麻酔剤、鎮静剤等）

中枢神経系抑制剤との併用により中枢神経抑制作用が増強され、相加的に鎮静作用を増強する可能性がある。

#### ④フェノチアジン系抗精神病薬、ハロペリドール

これら薬剤との併用により錐体外路障害が増強される可能性がある。

## 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

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 鎮静（12.5%）、傾眠（81.3%）

[8.2参照]

###### 11.1.2 精神障害

不安、不眠症、うつ病（いずれも6.3%）、幻覚、失見当識、錯乱状態（いずれも頻度不明）等の精神障害があらわれることがある。

###### 11.1.3 錐体外路障害

流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム（いずれも頻度不明）、振戦、運動緩慢、表情減少（いずれも6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.2参照]

###### 11.1.4 下痢、軟便

下痢、軟便（いずれも6.3%）があらわれることがあり重症化する可能性がある。

###### 11.1.5 結晶尿

本剤を成分とする結晶尿があらわれ、排尿障害、血尿（いずれも頻度不明）の症状があらわれることがある。結晶尿があらわれた場合には、十分な水分摂取を指示するとともに、本剤の減量、休薬又は投与中止等を考慮すること。[8.3参照]

(解説)

国内外の臨床試験成績に基づき、特に注意を要する副作用を設定した。

###### 11.1.1 鎮静、傾眠

鎮静（12.5%）、傾眠（81.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。また、本剤のカテコールアミン合成阻害作用による中枢神経系の抑制作用により、本剤投与後にこのような症状があらわれることがあるため、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。

###### 11.1.2 精神障害

不安、不眠症、うつ病（いずれも6.3%）、幻覚、失見当識、錯乱状態（いずれも頻度不明）等の精神障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

###### 11.1.3 錐体外路障害

流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム（いずれも頻度不明）、振戦、運動緩慢、表情減少（いずれも6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。また、本剤のカテコールアミン合成阻害作用による中枢神経系の抑制作用により、本剤投与後にこのような症状があらわれることがあるので、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。

###### 11.1.4 下痢、軟便

下痢、軟便（いずれも6.3%）があらわれることがあり重症化する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

###### 11.1.5 結晶尿

本剤を成分とする結晶尿があらわれ、排尿障害、血尿（いずれも頻度不明）の症状があらわれることがある。結晶尿があらわれた場合には、1日1Lを目安に、患者に積極的な水分摂取を行うよう指導し、本剤の減量、休薬又は投与中止等を考慮すること。また、定期的な尿

検査を実施すること。本剤の1日量が2,000mgを超える場合は1日の排尿量が2L以上になるよう患者に指導すること。本剤による結晶尿があらわれた場合には、水分摂取量をさらに増やすよう指導すること。

## (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |       |  |                      |
|--------------|-------|--|----------------------|
|              | 10%以上 | 10%未満                                      | 頻度不明                 |
| 血液及びリンパ系障害   |       | 貧血   | 好酸球増加症、血小板減少症、血小板増加症 |
| 心臓障害         |       | 徐脈   |                      |
| 胃腸障害         | 嘔吐    |  | 悪心、腹痛、唾液欠乏、口内乾燥      |
| 全身障害         |       | 発熱   | 末梢性浮腫                |
| 代謝及び栄養障害     |       | 食欲減退、アシドーシス、低カリウム血症                        |                      |
| 神経系障害        |       | 体位性めまい、浮動性めまい                              | 過覚醒、頭痛               |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 |       |  | 鼻閉、咽頭浮腫              |
| 皮膚及び皮下組織障害   |       |  | 蕁麻疹                  |
| 血管障害         |       | 高血圧クリーゼ、起立性低血圧                             |                      |
| その他          |       |  | 乳房腫脹、乳汁漏出症、勃起不全、射精不能 |
| 臨床検査         | 体重増加  | 血中CK増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、血圧低下 | AST増加                |

(解説)

国内で実施した褐色細胞腫患者を対象とした国内第I/II相試験の発現頻度及び海外の臨床研究の報告に基づいて記載した。

◆副作用頻度一覧表等

|                          | 全体                | 慢性例               | 手術例              |
|--------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 安全性評価対象例数<br>副作用発現例数 (%) | 16<br>16 (100.0)  | 13<br>13 (100.0)  | 3<br>3 (100.0)   |
| 副作用の種類                   | 例数 (%)            | 例数 (%)            | 例数 (%)           |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>       | <b>1 (6.3)</b>    | <b>1 (7.7)</b>    |                  |
| 貧血                       | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| <b>心臓障害</b>              | <b>1 (6.3)</b>    | <b>1 (7.7)</b>    |                  |
| 徐脈                       | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| <b>胃腸障害</b>              | <b>4 (25.0)</b>   | <b>3 (23.1)</b>   | <b>1 (33.3)</b>  |
| 下痢                       | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| 嘔吐                       | 2 (12.5)          | 2 (15.4)          |                  |
| 軟便                       | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> | <b>2 (12.5)</b>   | <b>1 (7.7)</b>    | <b>1 (33.3)</b>  |
| 死亡                       | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 発熱                       | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| <b>臨床検査</b>              | <b>5 (31.3)</b>   | <b>4 (30.8)</b>   | <b>1 (33.3)</b>  |
| 血中コレステロール増加              | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加         | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 血圧低下                     | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 血中トリグリセリド増加              | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 体重増加                     | 2 (12.5)          | 1 (7.7)           | 1 (33.3)         |
| 尿中蛋白陽性                   | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| <b>代謝および栄養障害</b>         | <b>2 (12.5)</b>   | <b>1 (7.7)</b>    | <b>1 (33.3)</b>  |
| アシドーシス                   | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| 低カリウム血症                  | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| 食欲減退                     | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| <b>神経系障害</b>             | <b>16 (100.0)</b> | <b>13 (100.0)</b> | <b>3 (100.0)</b> |
| 運動緩慢                     | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 浮動性めまい                   | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 体位性めまい                   | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| 鎮静                       | 2 (12.5)          | 1 (7.7)           | 1 (33.3)         |
| 傾眠                       | 13 (81.3)         | 12 (92.3)         | 1 (33.3)         |
| 動作時振戦                    | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 表情減少                     | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| <b>精神障害</b>              | <b>2 (12.5)</b>   | <b>1 (7.7)</b>    | <b>1 (33.3)</b>  |
| 不安                       | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| うつ病                      | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |
| 不眠症                      | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| <b>血管障害</b>              | <b>2 (12.5)</b>   | <b>1 (7.7)</b>    | <b>1 (33.3)</b>  |
| 高血圧クリーゼ                  | 1 (6.3)           |                   | 1 (33.3)         |
| 起立性低血圧                   | 1 (6.3)           | 1 (7.7)           |                  |

(注) MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.20.0 を用いて読み替えた。各副作用名は PT (基本語) で示した。

(承認時集計)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 12.1 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により、血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが、尿中のドーパミンの高値が認められることがある<sup>参考文献6)</sup>。
- 12.2 本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある<sup>参考文献7,8)</sup>。

(解説)

本剤の投与により、尿中ドーパミンが高値を示すこと、尿中カテコールアミンの偽高値が認められることが海外の臨床研究で報告されている。

## 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

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤のがん原性試験は実施されていない。

(解説)

本剤のがん原性試験は実施されていないことから、本項に記載した。

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>10)</sup>

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

| 試験項目                      | 動物種/系統<br>(性別/動物数)            | 投与方法   | 投与量 <sup>a</sup><br>(mg/kg/日) | 試験結果   |
|---------------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--|
| 一般症状及び行動に対する作用            | マウス/CF <sub>1</sub><br>(雌/各5) | 腹腔内    | 6、30、150、450                  | 影響なし   |
|                           | イヌ<br>(14)                    | 静脈内    | 100                           | 鎮静、歩行失調、縮瞳が認められた。  |
|                           | イヌ<br>(2)                     | 静脈内    | 100 <sup>b</sup> (4日間反復投与)    | 注意力喪失、鎮静が認められた。  |
|                           | アカゲザル<br>(8)                  | 経口     | 50、100、200、400                | 400mg/kg で閉眼を伴う傾眠、休息姿勢が認められた。  |
|                           | ベニガオザル<br>(2)                 | 経口     | 400 (4日間反復投与)                 | メチロシンによる鎮静作用はドーパにより完全に拮抗され、拮抗作用はドーパの投与後3又は4時間まで持続した。   |
|                           | ネコ<br>(雌雄/8)                  | 腹腔内    | 35、50、75、150、200              | 鎮静、縮瞳が認められた。   |
| 脳内カテコールアミン及びセロトニン含量に対する作用 | マウス/CF <sub>1</sub><br>(雌/各3) | 腹腔内    | 15、45、135                     | 15、45、135mg/kg でそれぞれ脳内ノルアドレナリン含量を36.2、49.9、71.0%減少、脳内ドーパミン含量を27.7、47.5、75.9%減少、脳内セロトニン含量には影響しなかった。         |
| ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に対する作用     | マウス<br>(雌)                    | 腹腔内    | 50、75、112、169、253             | 253mg/kg でヘキソバルビタール誘発睡眠時間を2.4倍延長した。  |
| 痙攣に対する作用                  | マウス                           | 腹腔内    | 12.5、25、50、100、200            | 影響なし   |
| 抗痙攣薬の薬効に対する作用             | マウス/CF <sub>1</sub><br>(雌)    | 腹腔内    | 15、45、135                     | メタゾラミド、ジフェニルヒダントイン及びフェノバルビタールの抗痙攣作用のED <sub>50</sub> 値に対して影響せず、アセタゾラミドの抗痙攣作用のED <sub>50</sub> 値をわずかに低下させた。 |
|                           |                               | 経口     | 50、100 (6時間ごとに2日間反復投与)        | メタゾラミドのED <sub>50</sub> 値を上昇させ、メタゾラミドの抗痙攣作用に対して拮抗的に作用した。   |
|                           |                               | 腹腔内    | 150                           | メチルドーパ及びアンフェタミンは、レセルピン投与によるメタゾラミドのED <sub>50</sub> 値上昇を抑制した。   |
| オペラント行動に対する作用             | ラット<br>(各3)                   | 経口     | 3、12、48                       | 影響なし   |
|                           | ラット<br>(各6)                   | 腹腔内    | 100                           | 電撃刺激回避のレバー押し行動回数を減少させ、メチロシンの電撃刺激回避のレバー押し行動に対する抑制作用は、抗コリン薬のベンツトロピンにより拮抗した。                                  |
|                           | イヌ<br>(各4)                    | 経口     | 150                           |  |
|                           | リスザル<br>(各12)                 | 腹腔内/経口 | 25、50/50                      |  |

a : 特に断りがない限り単回投与 b : 50mg/kg の1日2回投与

## 2) 心血管系に及ぼす影響

| 試験項目                        | 動物種/系統<br>(性別/動物数)        | 投与方法 | 投与量 <sup>a</sup><br>(mg/kg/日)                  | 試験結果   |
|-----------------------------|---------------------------|------|--|--|
| 血圧及び心拍数<br>に対する作用           | 覚醒下イヌ<br>(各 1~2)          | 静脈内  | 50 <sup>b</sup> 、100 <sup>c</sup><br>(4日間反復投与) | 影響なし   |
| 血圧、心拍数及び<br>心電図に対する<br>急性作用 | 迷走神経切断<br>麻酔イヌ<br>(各 1~3) | 静脈内  | 10、20、50                                       | 20mg/kg 以上で一過性の血圧低下を<br>示す例が認められたが、平均血圧、心<br>拍数及び心電図に対する明らかな急<br>性作用を示さなかった。 |

a : 特に断りがない限り単回投与 b : 25mg/kg の 1 日 2 回投与 c : 50mg/kg の 1 日 2 回投与

## 3) 消化器系に及ぼす影響

| 試験項目             | 動物種/系統<br>(性別/動物数) | 投与方法       | 投与量 <sup>a</sup><br>(mg/kg/日) | 試験結果  |
|------------------|--------------------|------------|-------------------------------|---|
| 消化管輸送能<br>に対する作用 | マウス                | 皮下         | 100                           | 投与後 1 時間に炭末移動距離をわずかに充<br>進した。投与後 2 時間以降は影響なし。 |
| 胃排出能に対<br>する作用   | ラット                | 経口         | 100、200                       | 200mg/kg で胃排出を抑制した。                           |
| 胃酸分泌に対<br>する作用   | イヌ<br>(雌)          | 経口/<br>静脈内 | 100                           | 影響なし  |

a : 特に断りがない限り単回投与

## 4) 腎機能に及ぼす影響

| 試験項目          | 動物種/系統<br>(性別/動物数) | 投与方法 | 投与量 <sup>a</sup><br>(mg/kg/日) | 試験結果 |
|---------------|--------------------|------|-------------------------------|------|
| 腎機能に対す<br>る作用 | ラット                | 腹腔内  | 10、100                        | 影響なし |

a : 特に断りがない限り単回投与

## 5) 呼吸に及ぼす影響

呼吸系に対する安全性薬理試験として独立した試験は実施していない。

〈参考〉

マウス及びラットにおける単回投与毒性試験において呼吸緩徐、ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験において呼吸数増加、イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験において浅速呼吸が認められた。これらの呼吸器症状は、これらとともに認められた自発運動減少及び鎮静又は活動性亢進に付随した変化と考えられ、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において器官重量、剖検及び病理組織学的検査で呼吸系に対する影響を示唆する変化は認められなかった。

### (3) その他の薬理試験

#### 1) メチロシンの各種酵素に対する作用（参考情報）

メチロシンを 0.02、0.1 又は 1mmol/L で処置したとき、いずれの酵素に対しても 50%以上の阻害活性を示さなかった。

各種酵素に対するメチロシンの作用

| 酵素                      | 動物種及び組織    | メチロシン処置濃度  | 結果                    |
|-------------------------|------------|------------|-----------------------|
| フェニルエタノールアミン N-メチル基転移酵素 | ウシ副腎組織     | 0.1mmol/L  | 10～13%阻害              |
| グルタミナーゼ                 | イヌ腎組織      | 1mmol/L    | 阻害作用なし                |
| アデニル酸シクラーゼ              | ウシ大脳皮質組織   | 1mmol/L    | 阻害作用なし                |
|                         | ラット副腎丸脂肪細胞 | 0.1mmol/L  | 阻害作用なし                |
| cAMP ホスホジエステラーゼ         | ウシ心臓組織     | 1mmol/L    | 阻害作用なし                |
| C27-C21 デスマラーゼ          | ウシ黄体由来酵素   | 0.1mmol/L  | 19%阻害                 |
| インスリナーゼ                 | ラット肝組織     | 1mmol/L    | 陽性対照阻害剤と比べて明らかな阻害作用なし |
| キサンチン酸化酵素               | 精製酵素       | 0.02mmol/L | 阻害作用なし                |
| ヒスチジン脱炭酸酵素              | ラット胃組織     | 0.1mmol/L  | 阻害作用なし                |

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>11)</sup>

| 動物種／系統<br>(性別／動物数)                | 投与方法 | 投与量範囲    | LD <sub>50</sub> *<br>(mg/kg) |
|-----------------------------------|------|----------|-------------------------------|
| マウス／CF <sub>1</sub><br>(雌／各 10)   | 強制経口 | 250～715  | 442                           |
|                                   | 静脈内  | 130～484  | 227                           |
|                                   | 皮下   | 200～572  | 281                           |
| マウス／CF <sub>1</sub> S<br>(雌／各 10) | 強制経口 | 250～960  | 387                           |
|                                   | 腹腔内  | 38.5～143 | 78                            |
| ラット／CRCD<br>(雌雄／各 10)             | 強制経口 | 385～1100 | 845 (雄)、752 (雌)               |
|                                   | 腹腔内  | 91～338   | 146 (雄)、137 (雌)               |
| ラット／Camm SD<br>(雌雄／各 10)          | 静脈内  | 90～455   | 258                           |
| ウサギ／New Zealand White<br>(雌雄／各 5) | 静脈内  | 66.6～338 | 237                           |

\*: マウス及びラットは投与後 14 日までの LD<sub>50</sub>、ウサギは投与後 7 日までの LD<sub>50</sub> を示した。

マウス、ラット及びウサギに強制経口、静脈内、皮下又は腹腔内単回投与した。一般状態変化として、マウス及びラットでは易刺激性、自発運動減少、呼吸緩徐、眼瞼下垂及び流涙が、ウサギでは縮瞳が認められた。経口投与による LD<sub>50</sub> はマウスで 387～442mg/kg、ラットで 752～845mg/kg であった。

## (2) 反復投与毒性試験<sup>7)</sup>

### 1) 13週間反復投与毒性試験 (ラット)

| 動物種/系統<br>(性別/動物数)  | 投与方法/投与期間                   | 投与量*<br>(mg/kg) | 無毒性量<br>(mg/kg/日) |
|---------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|
| ラット/CRCO<br>(雌雄/各8) | 強制経口/4週間、<br>混餌/9週間 (計13週間) | 20、40、80、160    | <40               |

\*: 20、40、80及び160mg/kgを4週間反復強制経口投与した後、20mg/kg群を各群に振り分け、以降は40、80及び160mg/kgを9週間反復混餌投与した。

強制経口投与時に80mg/kg以上で活動性亢進及び呼吸数増加、混餌投与時に80mg/kg以上で鎮静及び160mg/kgで筋弛緩が認められた。また、80mg/kg以上で体重増加抑制が認められたが、摂餌量の変動は認められなかった。なお、80mg/kgの雌1例が投与開始後8週に死亡し、メチロシンの薬理作用に伴う鎮静及び尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響により、一般状態が悪化したことが死因と考えられた。40mg/kg以上で脾臓重量の高値、80mg/kg以上で副腎重量の低値が認められた。しかし、いずれの器官も病理組織学的変化は認められなかった。160mg/kgで膀胱内に結石が認められたが、膀胱や腎臓に病理組織学的変化は認められなかった。以上、最低用量である40mg/kgで脾臓重量の高値が認められたことから、無毒性量は40mg/kg/日未満と判断した。

### 2) 26週間反復投与毒性試験 (ラット)

| 動物種/系統<br>(性別/動物数)   | 投与方法/投与期間 | 投与量<br>(mg/kg) | 無毒性量<br>(mg/kg/日) |
|----------------------|-----------|----------------|-------------------|
| ラット/CRCO<br>(雌雄/各15) | 混餌/26週間   | 50、100、200     | <50               |

50mg/kg以上で体重及び摂餌量の低値、100mg/kg以上で易刺激性及び充血が認められた。また、200mg/kgで副腎重量の低値、脾臓重量の高値及び脾臓のうっ血が認められた。以上、最低用量である50mg/kgで体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は50mg/kg/日未満と判断した。

### 3) 13週間反復投与毒性試験 (イヌ)

| 動物種/系統<br>(性別/動物数) | 投与方法/投与期間 | 投与量*<br>(mg/kg) | 無毒性量<br>(mg/kg/日) |
|--------------------|-----------|-----------------|-------------------|
| イヌ/ビーグル<br>(雌雄/各2) | 強制経口/13週間 | 25、50、100、200   | <25               |

\*: 50、100及び200mg/kgを反復強制経口投与したところ、200mg/kgで重篤な毒性が認められたため、投与2週から、25、50及び100mg/kgを12週間反復強制経口投与した。

25mg/kg以上で鎮静、振戦、縮瞳、嘔吐、下痢及び脱毛が認められた。50mg/kg以上では瞬膜の弛緩及び尿中の白色沈殿物が、100mg/kgでは出血性下痢が認められた。尿中の白色沈殿物は、メチロシンと同定され、尿中に排泄されたメチロシンが析出したと考えられた。100mg/kgでは尿道内腔の砂状沈着物(病理組織学的検査では層板状好酸性非晶質物質)が認められたが、膀胱や腎臓に病理組織学的変化は認められなかった。以上、最低用量である25mg/kgで中枢神経及び消化器症状が認められたことから、無毒性量は25mg/kg/日未満と判断した。

#### 4) 33 週間反復投与毒性試験 (イヌ)

| 動物種／系統<br>(性別、動物数)    | 投与方法／投与期間  | 投与量<br>(mg/kg) | 無毒性量<br>(mg/kg/日) |
|-----------------------|------------|----------------|-------------------|
| イヌ／ビーグル<br>(雌雄／各 2～3) | 強制経口／33 週間 | 25、50、100、150  | <25               |

25mg/kg 以上で振戦、縮瞳、瞬膜の弛緩及び嘔吐等の一般状態変化が、50mg/kg 以上で尿中の白色沈殿物及び尿潜血並びに副腎束状帯の泡沫細胞の集簇巣（散在性）が、100mg/kg で膀胱にメチロシンの析出に基づく結石が認められた。また、100mg/kg の雄 1/3 例及び 150mg/kg の全例で自発運動減少や鎮静、体重及び摂餌量の減少等が認められ、一般状態の悪化により切迫剖検した。これらの例では、膀胱及び腎臓に結石が認められ、これに伴う膀胱及び腎臓の病理組織学的変化が認められた。以上、最低用量である 25mg/kg で中枢神経症状及び消化器症状が認められたことから、無毒性量は 25mg/kg/日未満と判断した。

#### (3) 遺伝毒性試験<sup>12)</sup>

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験の結果はいずれも陰性であり、メチロシンは遺伝毒性を示さないと判断した。

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (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：デムサー®カプセル 250mg

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メチロシン 劇薬

### 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

#### 20. 取扱い上の注意

無包装状態の本剤を高温・高湿度（30°C/75%）の条件下で保存したとき、外観変化が認められているので、開封後は高温、多湿を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

デムサーによる治療を受けられる患者さんへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：＜褐色細胞腫による高血圧症＞

日局ドキサゾシンメシル酸塩、ウラピジル、テラゾシン塩酸塩水和物、ブナゾシン塩酸塩、日局アモスラロール塩酸塩、日局ラベタロール塩酸塩

＜褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整＞

フェントラミンメシル酸塩

### 7. 国際誕生年月日

1979年10月3日（米国）

### 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

製造販売承認年月日：2019年1月8日

承認番号：23100AMX00008000

薬価基準収載年月日：2019年2月26日

販売開始年月日：2019年2月26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

該当しない

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 11. 再審査期間

10年間（2019年1月8日～2029年1月7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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

#### 13. 各種コード

| 販売名                | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（13桁）番号    | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------------|-----------------------|---------------------|---------------|----------------------|
| デムサー®カプセル<br>250mg | 2190038M1024          | 2190038M1024        | 1266870010201 | 622668701            |

#### 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 小野薬品工業: 国内第 I 相試験成績 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.1)
- 2) 小野薬品工業: 海外第 I 相試験成績 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.2)
- 3) 小野薬品工業: 国内第 I / II 相試験成績 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.3)  
Naruse M. et al.: *Endocr. J.*, 2018; 65: 359-371 (PMID : 29353821)
- 4) 小野薬品工業: メチロシンのチロシン水酸化酵素阻害 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2)
- 5) 小野薬品工業: メチロシンの *in vivo* カテコールアミン含量減少作用 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2)
- 6) 小野薬品工業: メチロシンの循環器に対する作用 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2)
- 7) 小野薬品工業: ラット/イヌの反復投与毒性試験 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.3)
- 8) 小野薬品工業: 血漿蛋白結合率 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.1.1)
- 9) 小野薬品工業: 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 (*in vitro*)、トランスポーターへの影響 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 10) 小野薬品工業: 安全性薬理試験 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.4)
- 11) 小野薬品工業: マウス/ラット/ウサギの単回投与毒性試験 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.2)
- 12) 小野薬品工業: 遺伝毒性試験 (社内資料; 2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.4)

### 2. その他の参考文献

- 1) 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会: 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018, 診断と治療社, 2018
- 2) 成瀬 光栄 ほか: 褐色細胞腫診療マニュアル 改訂第 3 版, 診断と治療社, 2017, 52-53
- 3) Galetta F. et al.: *Biomed. Pharmacother.*, 2010; 64: 505-509 (PMID : 20580187)
- 4) 田辺 晶代 ほか: *医学のあゆみ*, 2012; 240: 168-172
- 5) Engelman K. et al.: *J. Clin. Invest.*, 1968; 47: 568-576 (PMID : 5637144)
- 6) Kuchel O. et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, 1990; 115: 449-453 (PMID : 1969915)
- 7) Engelman K. et al.: *Circulation Research*, 1966; 18: I-104-I-109
- 8) Pyörälä K. et al.: *Ann. Med. Int. fenn.*, 1968; 57: 65-73 (PMID : 5706389)

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2023年10月2日現在、褐色細胞腫を適応として米国で承認されている（承認日：1979年10月3日）。

#### 米国添付文書の概要（改訂：2021年7月）

##### 販売名

DEMSER®

##### 会社名

Bausch Health Companies Inc.

##### 剤形・含量

1カプセル中、メチロシン250mgを含有する。添加物としてコロイド状二酸化ケイ素、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、FD&C Blue 2及び食用黒インクを含有する。

##### 効能・効果

DEMSERは褐色細胞腫の治療に用いられ、以下の適応を持つ。

1. 外科手術前の処置
2. 外科手術が禁忌の場合の患者管理
3. 悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療

DEMSERは本態性高血圧症の症状管理には推奨されない。

##### 用法・用量

成人及び12歳以上の小児におけるDEMSERの推奨初回用量は経口で250mg 1日4回である。これは分割投与で連日250～500mgずつ最大4.0g/日まで増量することができる。本剤を手術前の処置に用いる場合、DEMSERの最適有効用量を少なくとも5～7日間投与すること。

DEMSERの最適有効用量は通常2.0～3.0g/日であり、臨床症状及びカテコールアミン排泄量のモニタリングにより用量を漸増すること。高血圧患者では、血圧の正常化及び臨床症状が管理できる用量まで漸増すること。血圧正常の患者では、尿中メタネフリン/バニルルマンデル酸の両方又はいずれか一方が50%以上減少する用量まで漸増すること。

DEMSERの使用により患者が十分にコントロールされない場合は、 $\alpha$ 遮断薬（phenoxybenzamine）を追加すること。

12歳未満の小児におけるDEMSERの使用は限られており、この年齢集団に対する投与計画を示すことはできない。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 4. 効能又は効果

褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善

### 6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはメチロシンとして1日500mgから経口投与を開始する。

効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら3日間以上の間隔をおいて1日250mg又は500mgずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。

ただし、1日最高用量は4,000mg、1回最高用量は1,000mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500mgは1日2回、1日750mgは1日3回、1日1,000mg以上は1日4回に分割する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、以下の内容を説明すること。[9.5 参照]

- ・本剤投与中及び投与終了3日後まで避妊する必要性及び適切な避妊法。
- ・妊娠を計画する場合には、医師に相談すること。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、作用機序から胎児に影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

#### 米国添付文書（2021年7月改訂）

##### **Pregnancy**

***Pregnancy:*** Animal reproduction studies have not been conducted with DEMSER. It is also not known whether DEMSER can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. DEMSER should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

##### **Nursing Mothers**

It is not known whether DEMSER is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when DEMSER is administered to a nursing woman.

### (2) 小児等に対する海外情報

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書の記載とは異なる。

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 米国添付文書（2021年7月改訂）

##### **Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 years have not been established.

---

## 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

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

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については、表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

RMP の追加のリスク最小化活動として作成した資材

- ・ 医療従事者向け資材：適正使用ガイド
- ・ 患者向け資材：デムサーによる治療を受けられる患者さんへ

関連資料掲載ページ

参照先 URL <https://www.ononavi1717.jp>

専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」でGS1コードを読み取ることで、  
最新の電子添文を閲覧できます。



(01)14987039487121

DMS-I001D