

日本標準商品分類番号

87219

市販直後調査

2019年2月～2019年8月

## 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 2013 に準拠して作成

チロシン水酸化酵素阻害剤

デムサー<sup>®</sup>カプセル 250mgDEMSE<sup>®</sup>Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、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	デムサーカプセル 250mg 1カプセル中メチロシンとして 250mg 含有
一般名	和名：メチロシン（JAN） 洋名：Metirosine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2019年1月8日 薬価基準収載年月日：2019年2月26日 発売年月日：2019年2月26日
開発・製造販売（輸入）・ 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 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL <a href="https://www.ono.co.jp/">https://www.ono.co.jp/</a>

本 IF は 2019 年 2 月作成（第 2 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）<sup>注 1)</sup>から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法<sup>注 2)</sup>・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

注 1) 現：(独)医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)

注 2) 現：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

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 3
5. 化学名（命名法） ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3
7. CAS 登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性  
..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 5
4. 有効成分の定量法 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 6
2. 製剤の組成 ..... 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）  
..... 8
7. 溶出性 ..... 8
8. 生物学的試験法 ..... 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 8
11. 力価 ..... 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に  
関する情報 ..... 8
14. その他 ..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績 ..... 14
- (1) 臨床データパッケージ ..... 14

- (2) 臨床効果 ..... 15
- (3) 臨床薬理試験 ..... 16
- (4) 探索的試験 ..... 17
- (5) 検証的試験 ..... 25
- 1) 無作為化並行用量反応試験 ..... 25
- 2) 比較試験 ..... 25
- 3) 安全性試験 ..... 25
- 4) 患者・病態別試験 ..... 25
- (6) 治療的使用 ..... 25

## 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 ..... 26
2. 薬理作用 ..... 26
- (1) 作用部位・作用機序 ..... 26
- (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 26
- (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 30

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 31
- (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 31
- (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 31
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 31
- (4) 中毒域 ..... 33
- (5) 食事・併用薬の影響 ..... 33
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析によ  
り判明した薬物体内動態変動要因 ..... 34
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 34
3. 吸収 ..... 35
4. 分布 ..... 35
5. 代謝 ..... 36
6. 排泄 ..... 36
7. トランスポーターに関する情報 ..... 36
8. 透析等による除去率 ..... 36

## 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 ..... 37
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と  
その理由 ..... 37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と  
その理由 ..... 37

5. 慎重投与内容とその理由	38	14. 再審査期間	50
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
7. 相互作用	39	16. 各種コード	50
(1) 併用禁忌とその理由	39	17. 保険給付上の注意	50
(2) 併用注意とその理由	39	<b>XI. 文献</b>	
8. 副作用	40	1. 引用文献	51
(1) 副作用の概要	40	2. その他の参考文献	51
(2) 重大な副作用と初期症状	40	<b>XII. 参考資料</b>	
(3) その他の副作用	41	1. 主な外国での発売状況	52
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	42	2. 海外における臨床支援情報	54
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	42	<b>XIII. 備考</b>	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	42	その他の関連資料	55
9. 高齢者への投与	43		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43		
11. 小児等への投与	43		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43		
13. 過量投与	44		
14. 適用上の注意	44		
15. その他の注意	44		
16. その他	44		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>			
1. 薬理試験	45		
2. 毒性試験	47		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分	49		
2. 有効期間又は使用期限	49		
3. 貯法・保存条件	49		
4. 薬剤取扱い上の注意点	49		
5. 承認条件等	49		
6. 包装	49		
7. 容器の材質	49		
8. 同一成分・同効薬	50		
9. 国際誕生年月日	50		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50		
11. 薬価基準収載年月日	50		
12. 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	50		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50		

## 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは英語名称（日本語名称）
AMP	adenosine monophosphate（アデノシンーリン酸）
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase) （アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the concentration-timecurve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC <sub>0-∞</sub>	area under the concentration-timecurve from time 0 hours to infinity （投与開始 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC <sub>last</sub>	area under the concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration（投与開始 0 時間から最終定量時点までの血漿中濃 度－時間曲線下面積）
BCRP	breast cancer resistance protein
C <sub>max</sub>	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
CAS	Chemical Abstracts Service
CK (CPK)	creatine kinase (creatine phosphokinase)（クレアチンキナーゼ）
CKD	chronic kidney disease（慢性腎臓病）
CL/F	apparent total clearance（見かけのクリアランス）
CYP	cytochrome P450（シトクロム P450）
ED <sub>50</sub>	50%effective dose（50%有効用量）
eGFR	estimate glomerular filtration rate（推定糸球体濾過率）
FAS	Full Analysis Set（有効性評価項目における主たる解析対象集団）
IC <sub>50</sub>	50%inhibitory concentration（50%阻害濃度）
INN	International Nonproprietary Name（医薬品国際一般名称）
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals（日本医薬品一般名称）
Ki	inhibition constant（阻害定数）
MATE	multidrug and toxin extrusion
MIBG	3(meta)-iodobenzylguanidine（メタヨードベンジルグアニジン）
MHPG	3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol（3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル エチレングリコール）
OAT	organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
QTcF	Fridericia-corrected QT interval（Fridericia 法で補正した QT 間隔）
RH	relative humidity（相対湿度）
T <sub>1/2</sub>	terminal elimination half-life（消失半減期）
T <sub>max</sub>	time to reach maximum observed concentration（最高血漿中濃度到達時間）

---

# 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）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。メチロシンは、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>。

メチロシンは、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。

メチロシンは、「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メチロシン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・製剤学的特性

(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. 26)

(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する。

●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. 17~24) (国内第 I / II 相試験)

(3) 安全性 (主な副作用)

●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. 40~42)



## Ⅱ. 名称に関する項目

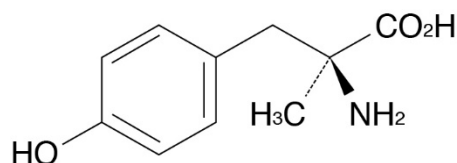
### 1. 販売名

- |           |   |                             |
|-----------|---|-----------------------------|
| (1) 和名    | 名 | デムサーカプセル 250mg              |
| (2) 洋名    | 名 | DEMSEER capsules 250mg      |
| (3) 名称の由来 |   | 海外ブランド名 DEMSEER 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)<br>metirosine (INN) |
| (3) ステム (stem) | 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 :  $C_{10}H_{13}NO_3$   
分子量 : 195.22

### 5. 化学名 (命名法)

日本名 : (2*S*)-2-アミノ-2-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸  
英名 : (2*S*)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社コード : ONO-5371

### 7. CAS 登録番号

672-87-7

### 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	25℃、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 ヶ月	明確な品質の変化を認めなかった。 また、経時的な変化及び変動は確認されなかった。（継続中）
加速試験	40℃、75%RH		6 ヶ月	乾燥減量の増加が確認されたが、それ以外の項目については6 ヶ月まで明確な品質の変化は認められず、経時的な変化及び変動は確認されなかった。
苛酷試験（光）	総照度 120 万 lx・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	シャーレ	—	経時的な変化及び変動は確認されなかった。

測定項目：性状、旋光度、純度試験（類縁物質、鏡像異性体）、乾燥減量、定量法

## 3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法

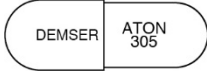
## 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	デムサーカプセル 250mg
剤形	硬カプセル剤
外形	
号数	0号
質量	約 357mg
長径	約 21.1mm
短径	約 7.5mm
色調	頭部：青色不透明 胴部：淡青色不透明

#### (2) 製剤の物性

内容物の性状：白色～灰白色の粉末又は塊

#### (3) 識別コード

ATON 305

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中メチロシンとして 250mg 含有

#### (2) 添加物

添加物	
日局	ヒドロキシプロピルセルロース
日局	軽質無水ケイ酸
日局	ステアリン酸マグネシウム

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 長期保存試験 25°C/60%RH

高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

期間 項目	開始時	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月
外観	淡青色不透明 ／青色不透明 硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	101.2 (100)	101.1 (99.9)	102.3 (101.1)	102.3 (101.1)	102.9 (101.7)	102.1 (100.9)	101.2 (100.0)	101.1 (99.9)

##### (2) 加速試験 40°C/75%RH

高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル

期間 項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観	淡青色不透明 ／青色不透明 硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	101.2 (100)	101.2 (100.0)	99.8 (98.6)	100.1 (98.9)

##### (3) 湿度安定性

25°C、60%RH、遮光、高密度ポリエチレン (HDPE) ボトル (開栓)

期間 項目	開始時	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
外観	淡青色不透明 ／青色不透明 硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.3 (100)	99.8 (100.5)	101.6 (102.3)	99.4 (100.1)	99.6 (100.3)

30°C、75%RH、遮光 (開放シャーレ)

期間 項目	開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月*
外観	淡青色不透明 ／青色不透明 硬カプセル	変化なし	変化なし	変化あり
定量 (%)	101.0 (100)	102.8 (101.8)	99.8 (98.8)	101.8 (100.8)

※：カプセルの表面に白い斑点が観察された。

##### (4) 光安定性

2000lx (D65 ランプ)、25°C、シャーレ

期間 項目	開始時	60万 lx・h 以上	120万 lx・h 以上
外観	淡青色不透明 ／青色不透明硬カ プセル	変化なし	変化なし
定量 (%)	99.3 (100)	99.9 (100.6)	99.2 (99.9)

**5. 調製法及び溶解後の安定性**

該当しない

**6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）**

該当しない

**7. 溶出性**

溶出試験法 回転バスケット法

**8. 生物学的試験法**

該当しない

**9. 製剤中の有効成分の確認試験法**

液体クロマトグラフィー

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

本剤の有効成分含量は、化学物質全体（メチロシン）量と同一である。

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

製剤に混在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。

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

該当しない

## 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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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、安全性は許容可能であった。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。

### 2. 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。

.....〈用法・用量に関連する使用上の注意〉.....

- (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。（「臨床成績」の項参照）
- (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。
- (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。（「臨床試験」の項参照）
- (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日間以上の間隔をおいて1日 250mg ずつ慎重に漸増すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
- (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。（「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 4日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・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) 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。（「臨床成績」の項参照）

（解説）

(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、頻脈又は不整脈合併時は $\beta$ 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、特に安全性に問題は生じなかった。

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。



## (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上で用量調節され、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。本剤の安全性に問題はなく忍容であったことから、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

国内第 I / II 相試験の結果、本剤の投与開始時及び増量時に、患者の安全性に大きな問題は認めおらず、緊急的な処置が必要となる可能性は低いと考えられた。一方で、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。

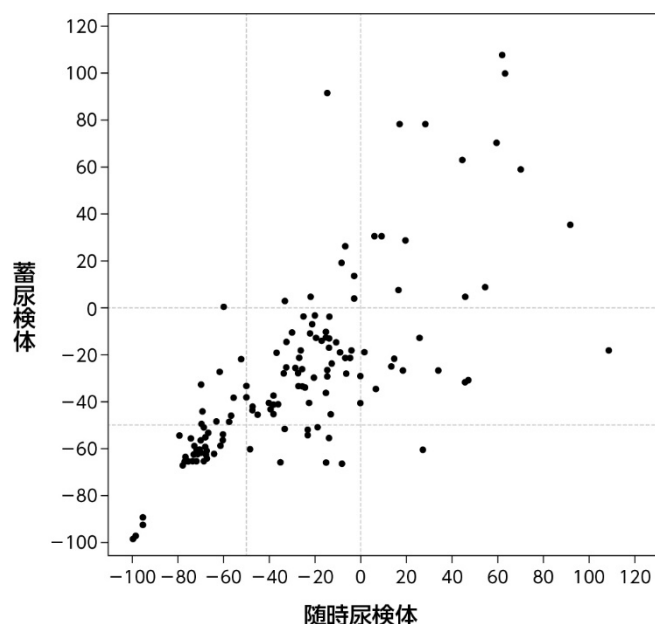
## (3) 尿検体について

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図 V-1 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、本薬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。

図 V-1. 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

(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の安全性に問題がないことを確認した。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 時間であり、 $T_{1/2}$  は中等度腎機能障害男性でわずかに延長した。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。一方、中等度腎機能障害を有する患者に 1 日 500mg を反復投与したときの定常状態の曝露量は、国内第 I 相試験で安全性が確認されている 1000mg を単回投与したときと同等の曝露量と想定された。そのため、中等度腎機能障害を有する患者に開始用量である 1 日 500mg を投与することに問題はないと考えた。ただし、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。したがって、中等度腎機能障害患者が 1 日 500mg の開始用量とすることに特段の安全性の問題はないと考えられた。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。

(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 250 mg 投与を控え、250 mg/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。

(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 1000mg 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、患者の安全性に問題は認められなかった。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) 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 2500mg であり、日本人において 1 日 2500mg 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 2500mg 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 4000mg とした。ただし、本剤の安全性の懸念があることから、1 日 2500mg 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。

### 3. 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 (投与期間)	対象	評価項目
<b>国内試験</b>			
I (評価資料)	非盲検 非対照 単回経口投与 (単回)	パートA： 健康成人男性 18 例 (250mg：6 例、500mg：6 例、 1000mg：6 例)  パートB： 腎機能障害男性及び腎機能正常男性 18 例 (軽度腎機能障害男性：6 例、 中等度腎機能障害男性：6 例、 腎機能正常男性：6 例)	薬物動態、安全性
I / II (評価資料)	多施設共同 非盲検 非対照 継続投与 (治療期：12 週間、 継続投与期：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 過剰に伴う症状を有する患者 16 例	有効性、安全性、 薬物動態
<b>海外試験</b>			
I (評価資料)	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 単回及び反復経口投与 (単回、4 日間)	健康成人男性及び女性 40 例 パート1：30 例 メチロシン：24 例 (250mg：8 例、500mg：8 例、 1000mg：8 例) プラセボ：6 例  パート2：5 例 <sup>a</sup> メチロシン：4 例 プラセボ：1 例  パート3：10 例 メチロシン：8 例 プラセボ：2 例	薬物動態、 食事の影響、 安全性、忍容性
II (参考資料)	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 (13 週間、 用量漸増期：8 週間 用量維持期：3 週間 用量漸減期：2 週間)	口蓋心臓顔面症候群患者 2 例 メチロシン：1 例 プラセボ：1 例	有効性、薬物動態、 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) 臨床効果

### 1) 国内第 I / II 相試験<sup>1)</sup>

成人及び12歳以上の小児で、交感神経受容体遮断薬の治療の効果が不十分な褐色細胞腫患者16例を対象に、本剤を12週間又は手術実施の前日まで投与した。主要評価項目である24時間蓄尿における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5/16例(31.3%)であり、その内訳は、慢性例として12週間投与した患者では3/13例(23.1%)、手術例として手術前日まで投与した患者では2/3例(66.7%)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。

表V-2. 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
<b>尿中メタネフリン (平均値±標準偏差、mg/日)</b>			
ベースライン	4.21±12.8 (16例)	4.56±14.3 (13例)	2.71±3.17 (3例)
最終評価時	0.457±0.641 (12例)	0.264±0.339 (9例)	1.03±1.07 (3例)
<b>尿中メタネフリンの変化率 (%)</b>			
平均値 ±標準偏差	-46.8±24.3 (12例)	-47.0±25.8 (9例)	-46.1±24.4 (3例)
中央値	-52.4 (12例)	-51.5 (9例)	-54.9 (3例)
最小～最大	-76.5～10.0	-76.5～10.0	-64.8～-18.5
<b>尿中ノルメタネフリン (平均値±標準偏差、mg/日)</b>			
ベースライン	16.4±29.9 (16例)	19.9±32.4 (13例)	1.02±0.701 (3例)
最終評価時	9.38±22.3 (12例)	12.3±25.4 (9例)	0.477±0.282 (3例)
<b>尿中ノルメタネフリンの変化率 (%)</b>			
平均値 ±標準偏差	-42.3±17.5 (12例)	-39.1±17.6 (9例)	-52.0±16.2 (3例)
中央値	-40.3 (12例)	-36.3 (9例)	-60.3 (3例)
最小～最大	-66.3～-18.3	-66.3～-18.3	-62.5～-33.3

なお、国内第 I / II 相試験における本剤の1日最高投与量は4000mgまでとしたが、有効性の評価時点において1日投与量2000mgを超えて投与した患者はいなかった。また、12ヵ月の継続投与において1日投与量2500mgを超えて投与した患者はいなかった。

小野薬品工業社内資料 (国内第 I / II 相試験)

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 忍容性試験

##### 国内第 I 相試験<sup>2)</sup>

日本人の健康成人男性を対象に、メチロシンを 250～1000mg 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、メチロシンを 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。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>3)</sup>

健康成人男性及び女性を対象に、本剤を 250～1000mg 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。

## (4) 探索的試験

試験名	国内第 I / II 相試験 <sup>1)</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。 なお、本治験における「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 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 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><sup>*1</sup>：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  <sup>*2</sup>：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  <sup>*3</sup>：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> <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検査実施 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検査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<sup>*1</sup>]</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><sup>*1</sup>：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>
試験方法	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は 1 日 1000mg へ増量した。腎機能障害が中等度（eGFR ≥ 30mL/分、< 60mL/分）の患者は 1 日 750mg へ増量した。その後、1 日 4000mg 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 <sup>*1</sup> 。なお、投与量の増量中は入院管理とした。

\*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。

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

試験方法  
(続き)

〈増量の基準〉

- ・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
- ・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 $\geq$ 30mL/分、 $<$ 60mL/分) の場合、250mg ずつ]行う
- ・患者の維持用量は、尿中メタネフリン 2 分画のみならず、尿中バニリ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

〈減量の基準〉

- ・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
- ・休薬した場合は、休薬期間に応じて、以下の対応を行う
  - 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
  - 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 2000mg/日未満の場合は 500mg/日以下から、2000mg/日以上の場合は 1000mg/日以下から投与を再開する
  - 28 日間以上：投与を中止する
- ・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
- ・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



評価項目

有効性（主要評価項目）：

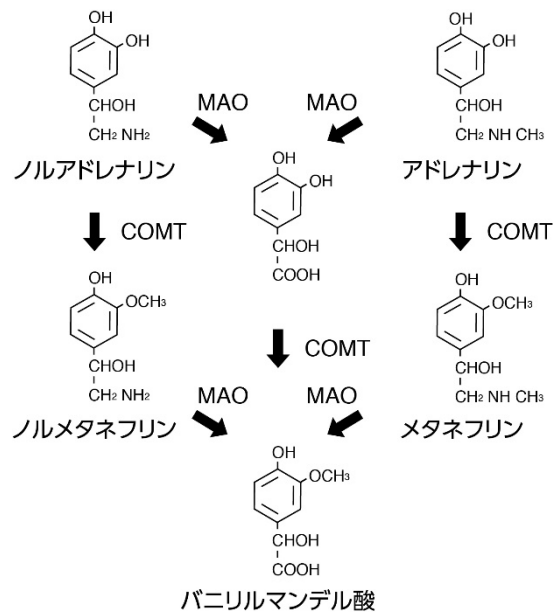
最終評価時における尿中メタネフリン2分画（メタネフリン又はノルメタネフリン）がベースラインから50%以上減少した患者割合

有効性（副次評価項目）：

1. 治験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
2. 治験期間中における尿中バニリ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
3. 治験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
4. 治験期間中における尿中メタネフリン、ノルメタネフリン、バニリルマンデル酸、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
5. 血圧の変化
6. 脈拍数の変化
7. 血糖値の変化
8. カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の変化
9. 交感神経受容体遮断薬の投与量の変化
10. 左室駆出率の変化
11. 手術中の高血圧クリーゼの発現頻度
12. 手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置の頻度
13. 手術後の昇圧処置の有無

〈参考：カテコールアミンの代謝経路〉

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。



COMT：カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ  
MAO：モノアミンオキシダーゼ

安全性：

1. 有害事象発現率及びその内容
2. 副作用発現率及びその内容
3. 一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
4. 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）
5. 12誘導心電図

薬物動態：

1. 血漿中メチロシン濃度
2. 血漿中メチロシンの薬物動態パラメータ

〔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 1000.0mg であり、慢性例（9 例）、手術例（3 例）ともに 1000.0mg 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）1500.0mg 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 500～2500mg であった。

表 V-3. デムサーの投与状況

	全体 (N=16)	慢性例 (N=13)	手術例 (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 (22.8 ~ 100.0)	97.45 (22.8 ~ 100.0)	100.00 (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メチロシンの 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)
治療期終了時のメチロシンの 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メチロシンの 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)

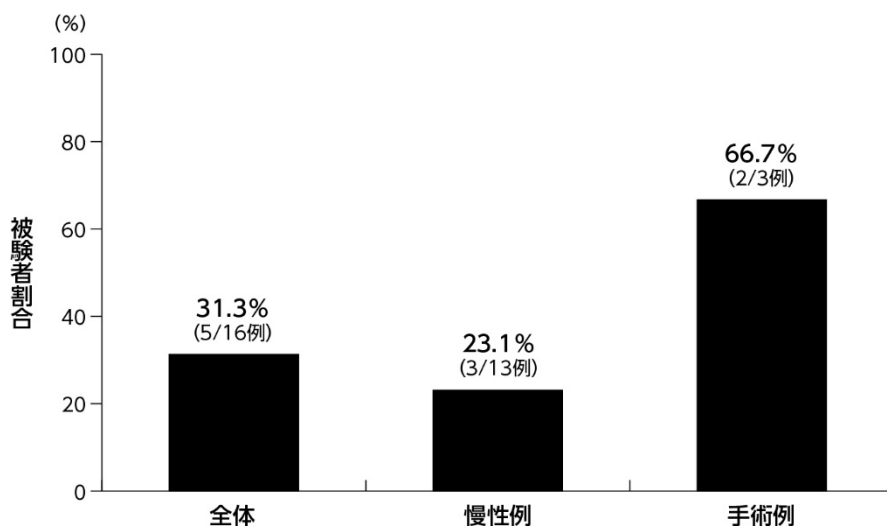
n (%)

- 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）、慢性例で 23.1%（3/13 例）、手術例で 66.7%（2/3 例）であった。

図 V-2. 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）

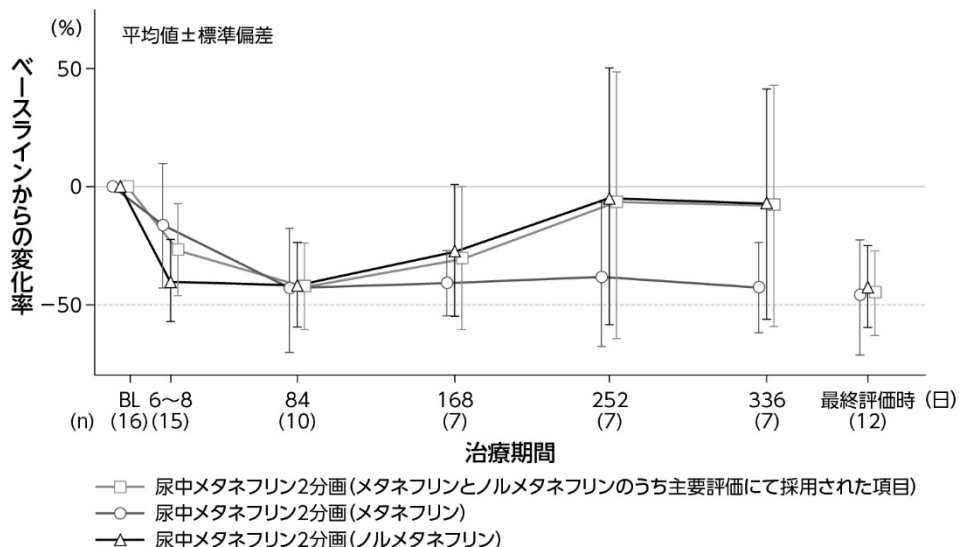


結果  
(続き)

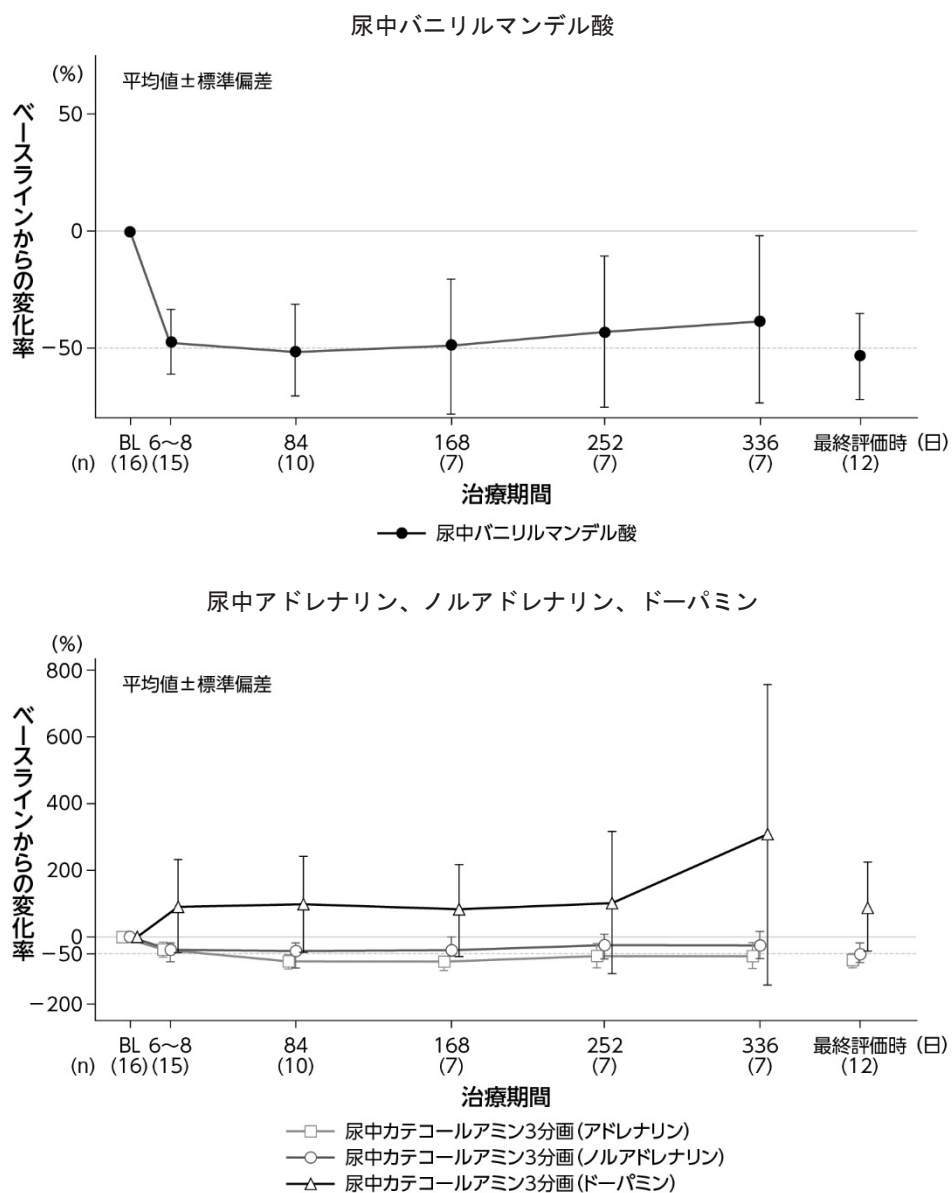
尿中カテコールアミン及び代謝物の経時変化について検討した項目のうち、メタネフリン、ノルメタネフリン、メタネフリンとノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目、バニルルマンデル酸、アドレナリン及びノルアドレナリンの平均値はいずれも、最初の評価時点（6～8 日目）でベースラインからの減少を示し、28～84 日目の評価時点で最も減少した。その後、336 日目までのいずれの評価時点でもこれらの平均値はベースラインから減少していたが、減少の程度は小さかった。ドーパミンの平均値は、最初の評価時点（6～8 日目）でベースラインからの増加を示した。その後、252 日目までの評価時点で増加の程度に大きな変化は認められなかったが、336 日目の評価時点では大幅な増加が認められた。これは、評価対象者 7 例のうち 1 例の変化率の大幅な増加による影響が大きいと考えられた。

図 V-3. 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

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



図V-3. 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（続き）



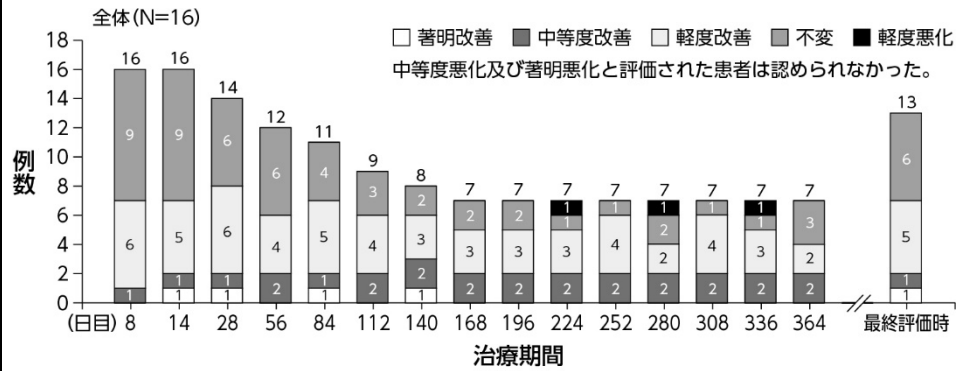
結果  
(続き)

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。

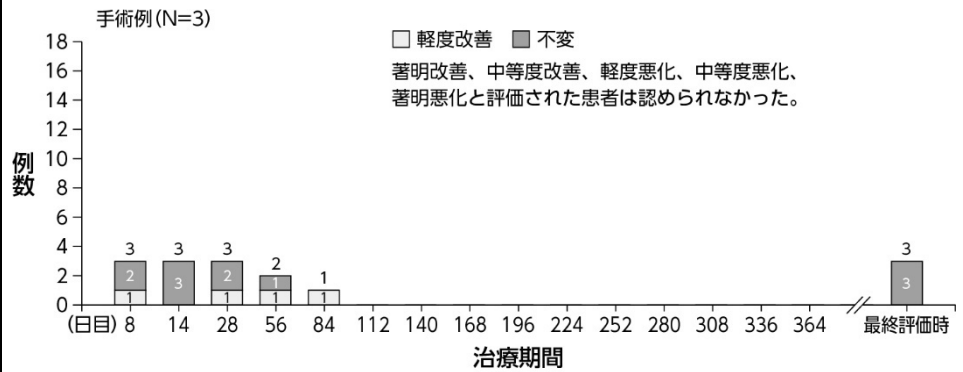
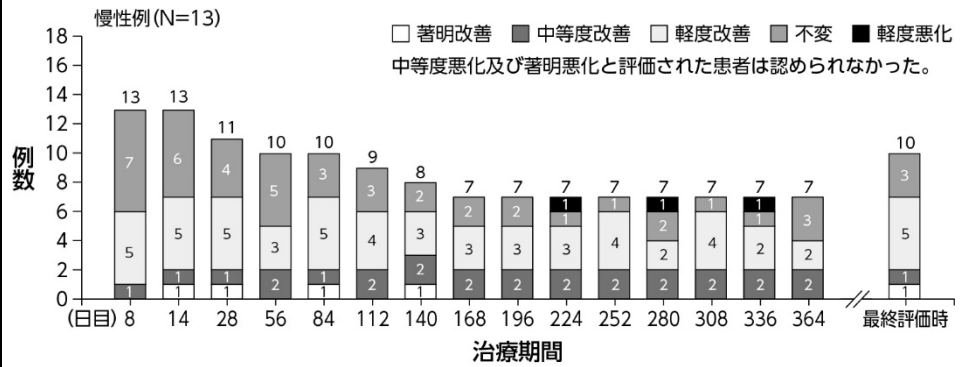
継続投与期へ移行した後、168日目では、医師評価で「中等度改善」が2/7例（28.6%）、「軽度改善」が3/7例（42.9%）及び「不変」が2/7例（28.6%）であり、患者評価で「中等度改善」が1/7例（14.3%）、「軽度改善」が3/7例（42.9%）及び「不変」が3/7例（42.9%）であった。364日目では、医師評価で「中等度改善」及び「軽度改善」が各2/7例（28.6%）並びに「不変」が3/7例（42.9%）であり、患者評価で「中等度改善」が1/7例（14.3%）、「軽度改善」が4/7例（57.1%）及び「不変」が2/7例（28.6%）であった。

図V-4. カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の全般改善度の推移

医師評価※

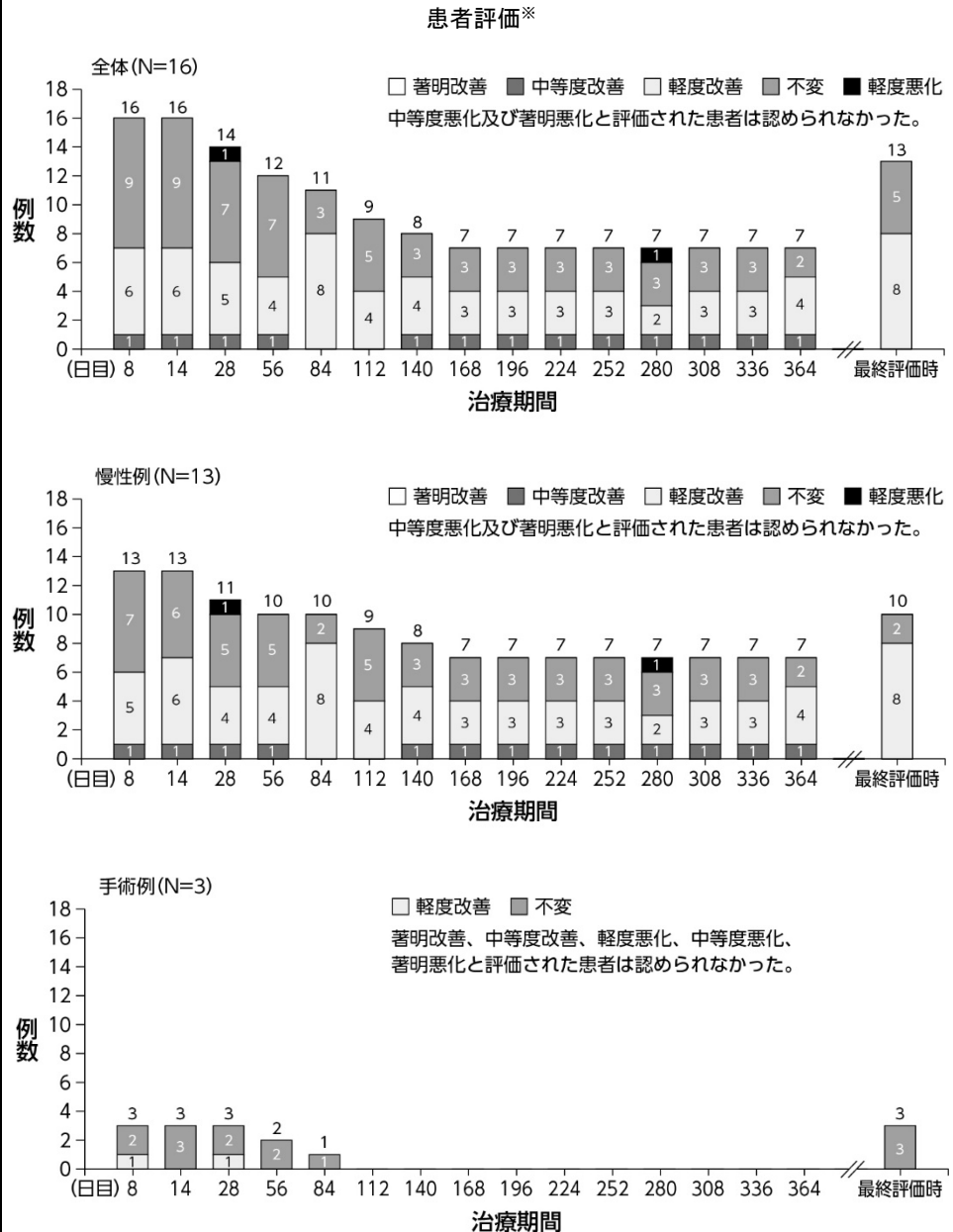


結果  
(続き)



※：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。

図 V-4. カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の全般改善度の推移 (続き)



結 果  
(続き)

※：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。

[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※ (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※2) 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。

まとめ

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に、本剤の開始用量を 500mg/日とし、用量調節基準に従って適宜用量調節した 1 日投与量 (最高投与量 4000mg/日) を 1 日 1~4 回分割経口投与した。本治験で用いた本剤の用法・用量は、褐色細胞腫患者に対して、カテコールアミン分泌過剰の抑制及びカテコールアミン分泌過剰に伴う症状の改善に有効であり、有害事象の多くは患者の安全性担保の上で管理可能なものと考えられた。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

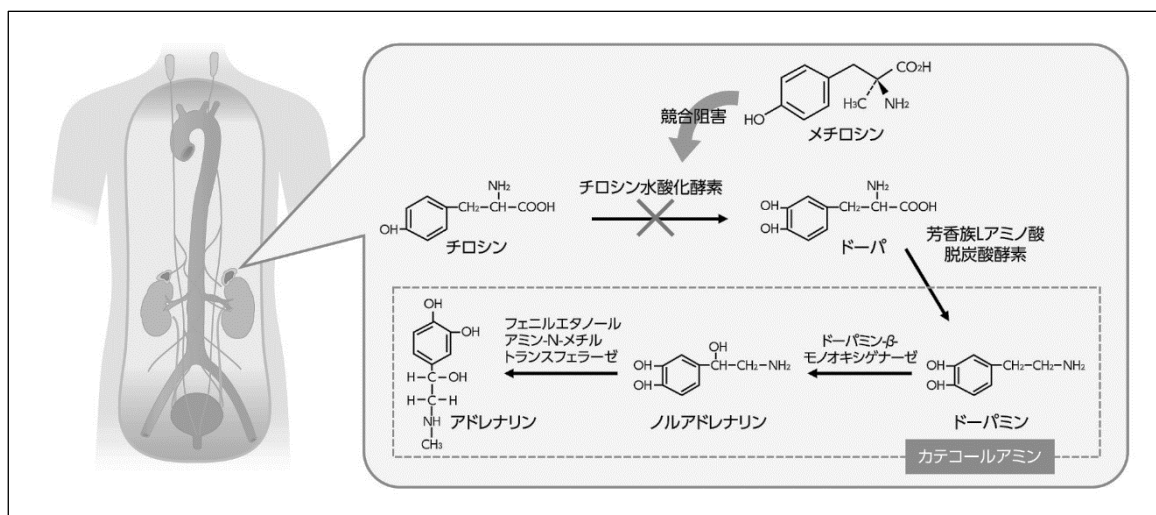
<褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整>

フェントラミンメシル酸塩

### 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>

メチロキシフェンは、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、Ki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%まで減少し、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 時間まで経時的に減少し、投与後 32 時間では正常値の 70.3%であった。脳セロトニン含量に有意な変化はなかった。

また、メチロシンの単回腹腔内投与により、正常ラットの脳及び心房のノルアドレナリン含量は用量に応じて減少した。

表VI-1. 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 時間 (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）

\*:  $p > 0.25$ 、分散分析

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。

表VI-2. 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 投与量 (mg/kg)	脳ノルアドレナリン		心房ノルアドレナリン	
	含量 ( $\mu\text{g/g}$ )	減少率 (%)	含量 ( $\mu\text{g/g}$ )	減少率 (%)
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、尾状核、視床下部及び交感神経鎖のノルアドレナリン及びドーパミン含量は減少した。心房及び脾臓のノルアドレナリン並びに副腎のアドレナリン含量も減少したが、頸動脈のノルアドレナリン並びに心房、脾臓及び頸動脈のドーパミン含量は減少しなかった。

メチロシンを反復経口投与後の 24 時間蓄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。

表VI-3. 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 (μg/g)			
	ノルアドレナリンまたはアドレナリン <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。

表VI-4. 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 <sup>a</sup> (μg/24時間蓄尿)		投与前値に対する割合 (%)
投与前	324±46.3	—	—
投与開始後2週	96±2.99	p<0.025	29.0
投与開始後4週	92±10	p<0.005	28.4
休薬後3週	607±92	p<0.02	187

a：平均値±標準誤差

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時間蓄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）

メチロシンは投与後18～20時間において、チラミン誘発血圧上昇を抑制する傾向が認められたが、ノルアドレナリンによる血圧上昇は抑制しなかった。血圧測定終了後において、心房ノルアドレナリン含量の減少が認められた。

表VI-5. 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 (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 (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

表VI-6. 心房ノルアドレナリン含量減少作用

	投与量 (mg/kg)	例数	心房ノルアドレナリン含量 ( $\mu$ g/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  $\mu$ g) 又はノルアドレナリン (0.0075～0.125  $\mu$ g) 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)

メチロシンは投与後 24 及び 48 時間において、フェネチルアミンによる血圧上昇、心収縮力増加及び心拍数増加を抑制する傾向が認められたが、ノルアドレナリンの作用には影響しなかった。測定終了後において、心房ノルアドレナリン含量の減少が認められた。

表VI-7. 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 時間 (時間)	例数	刺激前 血圧 (mmHg)	血圧変化 (mmHg)				
				フェネチルアミン投与量 ( $\mu$ g/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
				ノルアドレナリン投与量 ( $\mu$ g/kg)				
				0.25	0.5	1	2	4
対照		8	133	+34	+50	+69	+104	+144
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

表VI-8. 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 時間 (時間)	例数	刺激前 心収縮力 (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

表VI-9. 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 時間 (時間)	例数	刺激前 心拍数 (bpm)	心拍数変化 (bpm)				
				フェネチルアミン投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )				
				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 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )				
				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

表VI-10. 心房ノルアドレナリン含量減少作用

	投与後時間 (時間)	例数	心房ノルアドレナリン含量 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 又はノルアドレナリン (0.25~4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

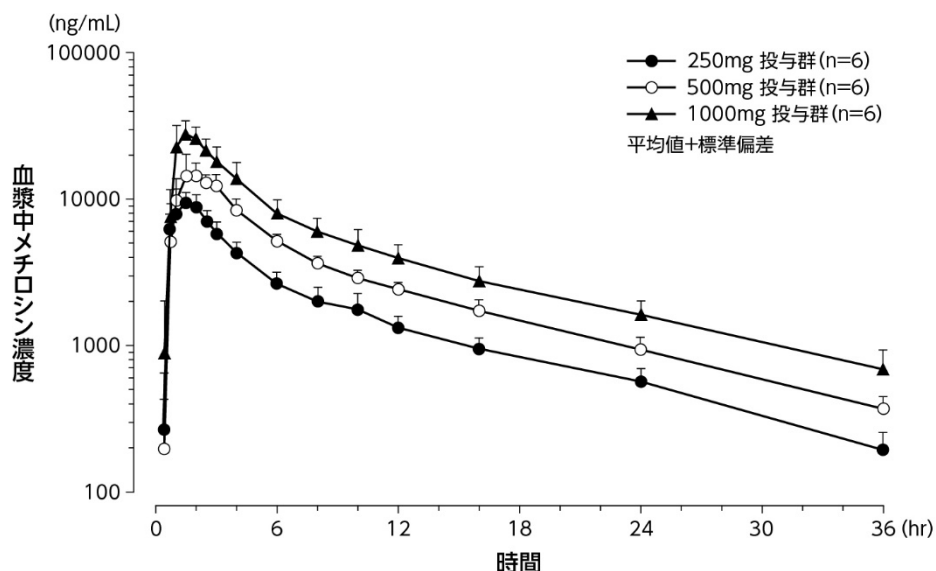
下記の表VII-1 に示した。

(3) 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>2)</sup>

日本人の健康成人に本剤 250、500 又は 1000mg 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。250～1000mg 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。

図VII-1. 単回経口投与時の血漿中濃度推移



表VII-1. 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

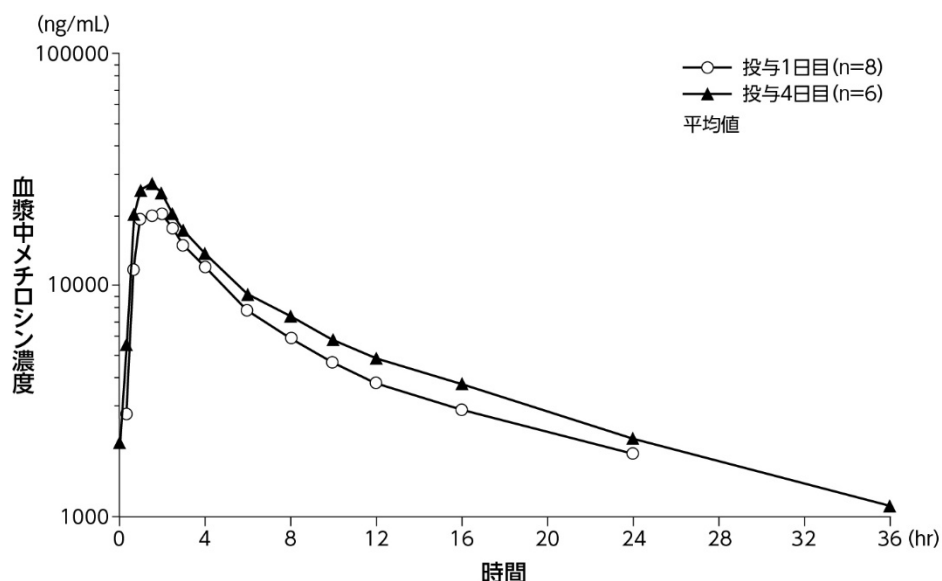
投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-36hr}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
250mg (n=6)	11300±1610	1.25 (0.667, 2.00)	57600±9170	60100±9930	8.71±0.797	4.26±0.680
500mg (n=6)	17100±2570	2.00 (1.50, 3.00)	99300±9420	104000±10400	9.07±0.367	4.84±0.440
1000mg (n=6)	30700±4900	1.50 (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>3)</sup>

健康成人に本剤 1000mg 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。

図VII-2. 反復経口投与時の投与 1 日目及び 4 日目の血漿中濃度推移



表VII-2. 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

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

算術平均値 (標準偏差)

a : 中央値

## 3) 腎機能障害患者 (日本人データ) <sup>2)</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。

表VII-3. 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	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
軽度/正常	6/6	0.90 (0.66, 1.23)	1.00 (0.82, 1.21)	1.04 (0.95, 1.13)
中等度/正常	6/6	1.14 (0.84, 1.55)	1.40 (1.15, 1.70)	1.23 (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。

4) 褐色細胞腫患者（日本人データ）<sup>1)</sup>

日本人の正常腎機能（eGFR $\geq$ 90mL/分）、軽度腎機能障害（eGFR $\geq$ 60mL/分、<90mL/分）又は中等度腎機能障害（eGFR $\geq$ 30mL/分、<60mL/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 1000mg（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。

表VII-4. 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>4hr</sub> (ng·hr/mL)
250mg 単回投与	正常 (n=5)	6310 $\pm$ 2140	1.00 (0.667, 4.00)	13900 $\pm$ 4600
	軽度 (n=6)	7500 $\pm$ 2010	1.24 (0.967, 1.97)	18500 $\pm$ 6090
	中等度 (n=5)	7880 $\pm$ 1730	1.47 (1.00, 1.97)	21000 $\pm$ 2490
反復投与後の 250mg 投与	正常 (n=4)	10400 $\pm$ 1230	1.00 (0.700, 1.03)	26700 $\pm$ 3920
	軽度 (n=5)	11500 $\pm$ 1860	1.03 (0.667, 2.58)	32400 $\pm$ 6940
	中等度 (n=2)	10100, 14500	1.02, 3.00	34600, 44000

平均値 $\pm$ 標準偏差、T<sub>max</sub> 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）<sup>3)</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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>0- $\infty$</sub>  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。

表VII-5. 空腹及び食後条件下の薬物動態パラメータの比較

	n	C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub>
空腹/食後	4/4	114.55% (85.69, 153.13)	102.34% (84.42, 124.06)	98.23% (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

〈参考：in vitro〉

### ①CYP への影響<sup>7)</sup>

メチロシンはほとんど代謝を受けないため、メチロシンの薬物動態は代謝酵素の阻害薬や誘導薬との併用による影響を受けないと考えられた。また、メチロシンは 1000  $\mu\text{mol/L}$  まで CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害せず、500  $\mu\text{mol/L}$  まで CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかったため、CYP 阻害又は誘導作用を介して薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられます。

「5. 代謝 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種」の項 (P. 36) 参照

### ②トランスポーターへの影響<sup>7)</sup>

メチロシンは P-gp 及び BCRP の基質でないため、これらのトランスポーターの阻害薬や誘導薬との併用による影響を受けないと考えられた。また、メチロシンは 500  $\mu\text{mol/L}$  まで P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかったため、当該トランスポーターを介して薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられます。

「7. トランスポーターに関する情報」の項 (P. 36) 参照

## (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

母集団薬物動態解析は実施していない。

## 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) 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>2)</sup>〉

日本人健康成人男性に本剤 250、500 又は 1000mg 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。

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

非日本人健康成人男女に本剤 250、500 又は 1000mg を空腹時単回経口投与したときの消失速度定数は、0.0791~0.1189 $\text{hr}^{-1}$ であった。

### (5) クリアランス (日本人データ)<sup>2)</sup>

日本人の健康成人男性に本剤 250、500 又は 1000mg 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。

### (6) 分布容積 (外国人データ、海外第 I 相試験)<sup>3)</sup>

非日本人健康成人男女に本剤 250、500 又は 1000mg 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。



(7) 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 (150~1500 $\mu$ mol/L) の蛋白結合率は 0.5~1.2%であった (*in vitro*)。

### 3. 吸収

該当資料なし

〈参考：イヌ〉<sup>9)</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。

### 4. 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。

表VII-6. 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 ( $\mu$ g/g)		心臓中濃度 ( $\mu$ g/g)	
	投与後 4h	投与後 16h	投与後 4h	投与後 16h
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

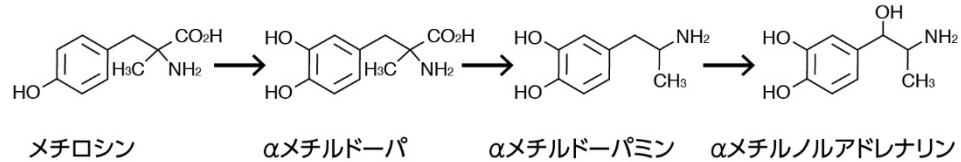
該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

褐色細胞腫患者 21 例にメチロシンを 1 日投与量として 600～4000mg 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<sup>参考文献 6)</sup>。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。代謝経路を以下に示す。

図 VII-3. 代謝経路



### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種（*in vitro*）<sup>7)</sup>

メチロシンは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D 及び CYP3A4 を阻害せず、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比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

尿中

### (2) 排泄率（日本人データ）<sup>2)</sup>

日本人健康成人男性に本剤を 250、500 又は 1000mg 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。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報<sup>7)</sup>

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

「1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項 (P. 34) 参照。

## 8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重度腎機能障害（eGFR<30mL/分）のある患者〔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。〕

（解説）

- (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) 本剤は主に腎排泄により消失すること及び血漿タンパク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使用上の注意とその理由

本剤は、以下のいずれも満たす場合に使用すること。

- (1) 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。
- (2) 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）

V. 治療に関する項目「1. 効能又は効果」の項（P.9）参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (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。（「臨床成績」の項参照）
- (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。
- (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。（「臨床試験」の項参照）
- (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。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
- (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。（「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 4 日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・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) 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。（「臨床成績」の項参照）

(解説)

V. 治療に関する項目「2. 用法及び用量」の項 (P. 9～13) 参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

### 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

腎機能障害のある患者〔主として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。  
(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)〕

(解説)

本剤は主に腎排泄により消失すること及び血漿タンパク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 相試験の成績から、中等度腎機能障害の患者では  $AUC_{0-\infty}$  が上昇し、 $T_{1/2}$  がわずかに延長することが確認されている。

以上より、腎機能障害のある患者に対しては、慎重に本剤を投与すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- (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。(「重大な副作用」の項参照)
- (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。(「重大な副作用」の項参照)
- (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。
- (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。
- (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ため、腎機能を定期的に検査することが望ましい。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)

(解説)

- (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。

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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実施することに留意すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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 (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 (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 (クロルプロマジン、レボメプロマジン、ペルフェナジン、フルフェナジン、プロクロルペラジン、プロペリシアジン) 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

### (1) 副作用の概要

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)

(解説)

国内で実施された臨床試験において発現した、本剤の副作用及び臨床検査値の異常変動を記載した。副作用の一覧を「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」(P. 42)に示す。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 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。

#### 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<sup>※</sup>)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。

#### 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<sup>※</sup>)、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。

#### 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。

#### 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<sup>※</sup>)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。

※：頻度不明は海外での報告による。

(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。

#### 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。

#### 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<sup>※</sup>)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。

#### 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<sup>※</sup>)、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。

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。

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。

※：頻度不明は海外での報告による。

(3) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	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 (CPK) 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 (GOT) 増加

※：頻度不明は海外での報告による。

(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 相試験の発現頻度に基づいて記載した。なお、海外の臨床研究の報告による副作用については頻度不明として記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	全体	慢性例	手術例
安全性評価対象例数	16	13	3
副作用発現例数 (%)	16 (100.0)	13 (100.0)	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。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

手術の有無別副作用発現頻度を「(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に記載した。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」の項 (P. 37) 参照



## 9. 高齢者への投与

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

(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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

(1) 本剤の妊婦、産婦、授乳婦、胎児及び出生児に対する安全性は確立されていない。したがって、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。

(2) 本剤のヒト乳汁中への移行は検討しておらず、安全性が確立されていない。したがって、授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。

## 11. 小児等への投与

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔12 歳未満の小児等に対しては使用経験がない。〕

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児に対する本剤の使用経験はなく、安全性が確立されていない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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 7)</sup> また、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 8), 9)</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。

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

該当しない

### 15. その他の注意

#### 9. その他の注意

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。

### 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 (P. 26~30) 参照)

#### (2) 副次的薬理試験

##### 1) メチロシンの各種酵素に対する作用

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。

表Ⅸ-1. 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
グルタミンナーゼ	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
	ラット副睾丸脂肪細胞	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

#### (3) 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 (性別/動物数)	投与方法	投与量 <sup>a</sup> (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> (雌/各5)	腹腔内	6、30、150、450	影響なし
	イヌ (14)	静脈内	100	鎮静、歩行失調、縮瞳が認められた。
	イヌ (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 (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 (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 (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> (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 (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> (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(各3)	経口	3、12、48	影響なし
	ラット(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(各4)	経口	150	
	リスザル(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(性別/動物数)	投与方法	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)	試験結果
血圧及び心拍数に対する作用	覚醒下イヌ(各1~2)	静脈内	50 <sup>b</sup> 、100 <sup>c</sup> (4日間反復投与)	影響なし
血圧、心拍数及び心電図に対する急性作用	迷走神経切断麻酔イヌ(各1~3)	静脈内	10、20、50	20mg/kg以上で一過性の血圧低下を示す例が認められたが、平均血圧、心拍数及び心電図に対する明らかな急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(性別/動物数)	投与方法	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)	試験結果
消化管輸送能に対する作用	マウス	皮下	100	投与後1時間に炭末移動距離をわずかに亢進した。投与後2時間以降は影響なし。
胃排出能に対する作用	ラット	経口	100、200	200mg/kgで胃排出を抑制した。
胃酸分泌に対する作用	イヌ(雌)	経口/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(性別/動物数)	投与方法	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg/日)	試験結果
腎機能に対する作用	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。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>11)</sup>

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法	投与量範囲	LD <sub>50</sub> * (mg/kg)
マウス/CF <sub>1</sub> (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 (雌/各10)	強制経口	250~960	387
	腹腔内	38.5~143	78
ラット/CRCO (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 (雌雄/各10)	静脈内	90~455	258
ウサギ/New Zealand White (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>9)</sup>

#### 1) 13週間反復投与毒性試験 (ラット)

動物種/系統 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量* (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/CRCO (雌雄/各8)	強制経口/4週間、 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 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット/CRCO (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 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量* (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)
イヌ/ビーグル (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 (性別/動物数)	投与方法/投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)
イヌ/ビーグル (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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 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。

2) がん原性試験

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（5年）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

無包装状態の本剤を高温・高湿度（30℃/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。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

#### 〈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
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。

#### 〈医薬品リスク管理計画について〉

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan） / RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

### 6. 包装

デムサーカプセル 250mg：100 カプセル（バラ）

### 7. 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

## 8. 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

## 9. 国際誕生年月日

1979年10月3日（米国）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

デムサーカプセル 250mg

製造販売承認年月日：2019年1月8日

承認番号：23100AMX00008000

## 11. 薬価基準収載年月日

デムサーカプセル 250mg：2019年2月26日

## 12. 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

## 13. 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

## 14. 再審査期間

10年間（2019年1月8日～2029年1月7日）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）とその一部改正の厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされている。

## 16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
デムサーカプセル 250mg	1266870010101	2190038M1024	622668701

## 17. 保険給付上の注意

該当しない



---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 小野薬品工業社内資料 (国内第 I / II 相試験)  
Naruse M. et al. : Endocr. J., 65 : 359, 2018
- 2) 小野薬品工業社内資料 (国内第 I 相試験)
- 3) 小野薬品工業社内資料 (海外第 I 相試験)
- 4) 小野薬品工業社内資料 (メチロシンのチロシン水酸化酵素阻害)
- 5) 小野薬品工業社内資料 (メチロシンの *in vivo* カテコールアミン含量減少作用)
- 6) 小野薬品工業社内資料 (メチロシンの循環器に対する作用)
- 7) 小野薬品工業社内資料 (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)
- 8) 小野薬品工業社内資料 (血漿蛋白結合率)
- 9) 小野薬品工業社内資料 (ラット/イヌの反復投与毒性試験)
- 10) 小野薬品工業社内資料 (安全性薬理試験)
- 11) 小野薬品工業社内資料 (マウス/ラット/ウサギの単回投与毒性試験)
- 12) 小野薬品工業社内資料 (遺伝毒性試験)

### 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・パラグ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, 52-53, 2017
- 3) Galetta F. et al. : Biomed. Pharmacother., 64: 505-509, 2010
- 4) 田辺 晶代 ほか：医学のあゆみ, 240: 168-172, 2012
- 5) Holm MB, et al. : PLoS One., 12: e0185760, 2017
- 6) Engelman K. et al. : J. Clin. Invest., 47: 568-576, 1968
- 7) Kuchel O, et al. : J. Lab. Clin. Med., 115: 449-453, 1990
- 8) Engelman K, et al. : Circulation Research, 18: I-104-I-109, 1966
- 9) Pyörälä K, et al. : Ann. Med. Int. fenn., 57: 65-73, 1968

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2019年1月8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：2017年12月）

##### 販売名

DEMSER®

##### 会社名

Valeant Pharmaceuticals North America LLC

##### 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。

##### 禁忌

DEMSERは本化合物に対して過敏症のある患者には禁忌である。

##### 警告

<手術中及び手術後の体液量維持>

DEMSERを手術前に単独で使用する場合又は特に $\alpha$ 遮断薬と併用する場合、手術中（特に腫瘍切除後）及び手術後に十分な循環血液量を維持し、血管拡張及び血管容積拡大による、低血圧及び重要臓器の低灌流を防止すること。腫瘍切除後、血圧及び中心静脈圧を正常範囲内に維持するため大量の血漿を要する場合がある。

また、麻酔中及び手術中に生命を脅かす不整脈が発生することがあり、 $\beta$ 遮断薬又はリドカインによる治療を要する場合がある。手術中、患者の血圧及び心電図の連続モニタリングを行うこと。

<手術中の影響>

褐色細胞腫患者におけるDEMSERの手術前使用は、手術中の血圧コントロールに関する諸問題を

低減すると考えられる。一方で、腫瘍操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈の危険性を排除するわけではなく、 $\alpha$ 遮断薬、フェントラミンを必要とする場合がある。

#### <アルコールとの相互作用>

DEMSEERはアルコール、並びに睡眠薬、鎮静剤及び精神安定剤等他の中枢神経系抑制剤の鎮静作用を増強する可能性がある（「使用上の注意」の<患者向け情報>及び「薬物相互作用」を参照）。

### 使用上の注意

#### <一般的注意>

メチロシン結晶尿：ヒトで用いられる用量とほぼ同じ用量でDEMSEER（メチロシン）を投与したイヌで結晶尿及び尿路結石がみられ、結晶尿は数例の患者でも認められている。結晶尿のリスクを最小化するため、特に1日2gを超える量を投与する場合は1日排尿量が2000mL以上になるよう十分な水分摂取を維持するよう患者に要請すること。定期的な尿検査を実施すること。メチロシンは針状又は棒状に結晶化する。メチロシンによる結晶尿が認められた場合には、水分摂取量を更に増やすこと。結晶尿が持続する場合、減量又は本剤を中止すること。

長期使用に関する比較的少ないデータ：ヒト全体における本剤の使用経験は極めて限られており、長期的に検討された患者はほとんどいない。

慢性動物試験は実施されていない。したがって、DEMSEERの長期使用が必要な患者では適切な臨床検査を定期的に行い、肝機能又は腎機能に障害のある患者では注意を払うこと。

#### <患者向け情報>

DEMSEERを投与する際、患者に自動車の運転又は機械の操作等精神的敏捷性及び運動協調を要する活動への従事に関して警告すること。DEMSEERはアルコール、並びに睡眠薬、鎮静剤及び精神安定剤等他の中枢神経系抑制剤の鎮静作用を増強する可能性がある。

患者に多量の水分摂取を維持するよう勧めること（「使用上の注意」の<一般的注意>を参照）。

#### <臨床検査干渉>

DEMSEERを投与した患者では、本剤の代謝物の存在により尿中カテコールアミンの偽上昇が認められる場合がある。

#### <がん原性、変異原性、受胎能障害>

メチロシンについて、動物を用いた長期がん原性試験、並びに変異原性及び受胎能障害に関する試験は実施されていない。

### 副作用

#### <中枢神経系>

鎮静：最もよくみられるDEMSEERの副作用は中等度～高度の鎮静であり、ほぼ全例の患者で認められた。鎮静は低用量、高用量のいずれでも生じる。鎮静は投与開始後24時間以内に発現し、2～3日後に最大になり、その後数日間で減弱する傾向がある。

通常、鎮静は用量を増量しない限り1週間後には消失するが、2000mg/日を超える用量ではある程度の鎮静又は疲労が持続する可能性がある。

鎮静が認められる多くの患者では、本剤の中止後に睡眠障害が生じる。このような変化として2～3日間持続する場合のある不眠症、並びに過覚醒及び活力増進が認められる。DEMSEERの服用中に鎮静が認められない患者でも、本剤を中止した場合に精神運動亢進の症状を訴える可能性がある。

錐体外路障害：よだれ、会話障害及び振戦等の錐体外路障害が約10%の患者で認められている。これらは時折、開口障害及び明らかなパーキンソンニズムを伴っていた。

不安及び精神障害：不安、並びにうつ病、幻覚、失見当識及び錯乱状態等の精神障害が認められる可能性がある。これらの作用は用量依存性であると思われ、用量の減量に伴い消失する場合がある。

#### <下痢>

下痢は約10%の患者に認められ、高度である場合がある。DEMSERの継続が必要な場合は止瀉薬を要する場合がある。

#### <その他>

まれに、わずかな乳房腫脹、乳汁漏出症、鼻閉、唾液欠乏、口内乾燥、頭痛、悪心、嘔吐、腹痛及び勃起不全又は射精不能が認められる可能性がある。結晶尿（「使用上の注意」を参照）、並びに一過性の排尿困難及び血尿が数例の患者で認められている。血液障害（好酸球増加症、貧血、血小板減少症及び血小板増加症を含む）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、末梢性浮腫、並びに蕁麻疹及び咽頭浮腫等の過敏症がまれに認められている。

### 薬物相互作用

フェノチアジン系薬剤又はハロペリドールを服用している患者にDEMSERを投与する際は、これらの薬剤の錐体外路に対する作用がカテコールアミン合成の阻害によって増強すると予想されるため、注意を払うこと。

DEMSERとアルコール又は他の中枢神経系抑制剤の併用はそれらの鎮静作用を増強するおそれがある（「警告」及び「使用上の注意」の<患者向け情報>を参照）。

### 特定の集団における使用

#### <妊娠>

胎児危険度分類のカテゴリC。DEMSERの動物での生殖発生毒性試験は実施されていない。また、DEMSERを妊婦に投与した場合に胎児障害のおそれがあるか及びDEMSERが生殖能に影響するおそれがあるかは不明である。DEMSERは妊婦には明らかに必要な場合に限り投与すること。

#### <授乳婦>

DEMSERがヒト母乳中に排出されるかは不明である。多くの薬剤がヒト母乳中に排出されるため、DEMSERを授乳婦に投与する際は注意すること。

#### <小児への使用>

12歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

#### <高齢者への使用>

DEMSERの臨床試験に組み入れた65歳以上の患者数が十分ではなかったため、その反応が非高齢患者と異なるかを評価できなかった。その他に報告されている臨床経験から高齢患者と非高齢患者間の反応の差異は確認されていない。一般的に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行わなければならない。肝機能、腎機能又は心機能の低下の頻度及び合併症又は他の薬物療法の頻度の高さを踏まえ、通常は用量範囲の最低用量から開始すること。

### 過量投与

メチロシン過量投与の徴候として、低用量でも一部の患者に認められた中枢神経系への作用がある。

2000mg/日を超える用量では、ある程度の鎮静又は疲労が持続する可能性がある。2000～4000mg/日の用量では、不安又は激越性うつ病、ニューロミオパチー（手の振戦、胴体の振戦、開口障害を伴う筋緊張を含む）、下痢及び口内乾燥を伴う唾液欠乏を引き起こすおそれがある。

減量又は投与の中止により、これらの症状は消失する。

メチロシンの急性毒性量は雌マウス及びラットでそれぞれ442mg/kg及び752mg/kgであった。

## 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

該当資料なし