

審議結果報告書

平成 30 年 12 月 4 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] デムサーカプセル250mg
[一 般 名] メチロシン
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 12 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

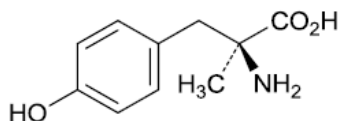
平成 30 年 11 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] デムサーカプセル 250 mg
[一 般 名] メチロシン
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 26 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にメチロシン 250 mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{10}H_{13}NO_3$

分子量: 195.22

化学名:

(日 本 名) (2S)-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) (2S)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (27 薬) 第 360 号、平成 27 年 5 月 25 日付け薬食審査
発 0525 第 1 号)

- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、鎮静、傾眠、錐体外路症状、精神障害等の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[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

[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500 mg 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250 mg 又は500 mg 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4,000 mg、1回最高用量は1,000 mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500 mg は1日2回、1日750 mg は1日3回、1日1,000 mg 以上は1日4回に分割する。

[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。

審査報告（1）

平成 30 年 9 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] デムサーカプセル 250 mg
[一 般 名] メチロシン
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 4 月 26 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にメチロシン 250 mg を含有するカプセル剤

[申請時の効能・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並びにそれに伴う諸症状の改善

[申請時の用法・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 日量 500 mg より開始し、1 日 2 回に分割して経口投与する。

効果が不十分な場合は、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 日量 250 mg 又は 500 mg ずつ漸増し、1 日最高投与量は 4,000 mg までとする。患者の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。

本剤の 1 日量が 750 mg の場合は 1 日 3 回、1 日量が 1,000 mg 以上の場合は 1 日 4 回に分割投与する。できるだけ均等にした投与量に分割し、1 回に投与できる量は 1,000 mg までとする。また、分割した各投与の間隔は 4 時間以上あける。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	49
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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。カテコールアミンの過剰分泌は、高血圧クリーゼ、心不全、不整脈等の致死的な心血管関連事象のリスクを高め、生命維持に著しい悪影響を及ぼす（Biomed Pharmacother 2010; 64: 505-9）。褐色細胞腫に対する治療の第一選択は手術による腫瘍切除であるが、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（褐色細胞腫診療ガイドライン）。既存の交感神経受容体遮断薬では効果が不十分な症例においては、カテコールアミン生合成阻害薬が必要となるが、本邦においては承認されていない。

本薬は、カテコールアミン生合成経路の律速段階であるチロシンから DOPA 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、カテコールアミンの生合成を抑制する。本剤は、米国で Merck Sharp and Dohme Research Laboratories により開発が行われ、1979 年に「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」の効能・効果で承認されている。2018 年 9 月現在、本剤が承認されている国・地域は米国のみである。

本邦では、一般社団法人日本内分泌学会及び一般社団法人日本癌治療学会等より本剤の開発要望が提出され、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、本剤は「医療上の必要性が高い」医薬品であると評価され、2012 年 4 月に厚生労働省から開発企業が募集され、申請者により開発が行われることとなった（平成 24 年 4 月 6 日付け 医政研発 0406 第 2 号、薬食審査発 0406 第 2 号）。以上を踏まえ、20 年 から申請者により本剤の開発が行われ、今般、国内臨床試験の結果等に基づき、「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」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請がなされた。また、本薬は「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）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の結晶性の粉末であり、性状、融点、溶解性、吸湿性、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬の化学構造は、元素分析、IR、UV、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) 及び MS により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [] を出発物質として合成される。

重要工程として、 [] 及び [] を用いる [] 工程が設定されている。また、重要中間体として、 [] [] 及び [] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV-VIS、IR）、旋光度、純度試験 [] []、類縁物質（TLC、HPLC）]、乾燥減量、強熱残分及び定量法（滴定）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1：原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重） ＋褐色高密度ポリエチレン瓶	36 カ月
	実生産 1 ロット ^a				12 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：不純物として、A* を含有するロット

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 250 mg 含有する硬カプセル剤である。製剤には、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、原料、中間体、原料、中間体、原料、中間体及びボトル包装・表示工程により製造される。また、原料工程が重要工程とされ、原料工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC/UV-VIS）、水分、製剤均一性〔質量偏差試験〕、微生物限度、溶出性（UV）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	高密度ポリエチレンボトル	60 カ月
	実生産 1 ロット				36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	実生産 1 ロット				

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレンボトルに包装し、室温保存するとき 60 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 不純物である A* の管理

申請者は、A* の管理について、以下のように説明した。A* は、原薬中間体である [redacted] と、原薬製造工程で [redacted] することにより生成すると考えられる。そこで、反応条件等の検討を行ったが、原薬製造工程中での A* 含量を制御することは難しく、原薬中の A* 含量は最大で [redacted]%と推定される。当該含量は ICH Q3A ガイドラインで示されている安全性確認の必要な閾値（0.05%）を上回るが、A* と本薬との構造類似性、A* の薬理活性に関する情報及び *in silico* QSAR による変異原性評価、並びに本薬の遺伝毒性試験の結果から、安全性上の懸念は小さいと判断した。以上を踏まえ、A* は、原薬の純度試験（4）において [redacted]%以下で管理することとする。また、製剤のロット分析結果及び安定性試験結果等から、A* は製剤の製造工程や保存中に増加しないことを確認しており、製剤の製造工程において、製剤中の原薬量に対する A* 含量は [redacted]%以下（[redacted]）であることを確認することから、製剤における A* に関する管理は妥当である。

機構は、以下のように考える。申請された製造方法では、原薬中の A* 含量を ICH Q3A ガイドラインで示されている安全性確認の必要な閾値（0.05%）以下に制御できないことから、A* の安全性を確認する必要がある。しかしながら、A* を用いた一般毒性試験及び遺伝毒性試験は実施されておらず、また、毒性試験や主な臨床試験には A* を含有しない原薬及び製剤が使用されていることから、A* の安全性が十分確認されているとはいえない。一方で、2 種類の *in silico* QSAR システムによる変異原性評価の結果、A* は陰性であったことに加え、製剤中の A* 含量が ICH Q3B ガイドラインで示されている分解生成物の安全性確認が必要な閾値（0.15%）未満に管理される（管理値：[redacted]%以下）ことを考慮すると、本剤をヒトに投与した場合の A* に起因する安全性の懸念は大きくないと考えられる。以上に加え、本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の必要性に係る基準に該当するものと判断された薬剤であることや本邦において褐色細胞腫に伴うカテコールアミン分泌過剰に対する有効な治療法が限られていること等を踏まえると、申請者の提示した原薬及び製剤中の A* の管理方法は許容可能と判断する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 チロシン水酸化酵素阻害作用（CTD 4.2.1.1-2（参考資料）、*Biochem Pharmacol* 1965; 14: 837-45）

ウシ副腎髄質から精製したチロシン水酸化酵素に、種々の濃度の本薬を添加して 5 分インキュベーションした後、チロシンを添加して 15 分インキュベーションした。本薬は濃度依存的にチロシンの DOPA

への変換を阻害し、IC₅₀ 及び Ki はそれぞれ 25 及び 17 µmol/L であった。

モルモット脳ホモジネートに、本薬 0.1、1 又は 100 µmol/L とチロシンを添加して 30 分～1 時間インキュベーションした。本薬は濃度依存的にチロシンの DOPA への変換を阻害し、本薬非添加時の反応に対する本薬 0.1、1 及び 100 µmol/L 添加時の阻害率は、それぞれ 28、79 及び 93～97%であった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 ラットにおける組織中カテコールアミン減少作用（CTD 4.2.1.1-2（参考資料））

ラットに本薬 200 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与 1、2、4、8、16 及び 32 時間後に脳のノルアドレナリン、ドパミン及びセロトニン量、並びに心房のノルアドレナリン量を測定した。対照として無処置群も設定した（各時点及び無処置群それぞれ 3 組織サンプルから評価）。脳のノルアドレナリン量は投与 16 時間後まで経時的に減少した後、回復し、投与 1、16 及び 32 時間後では無処置群のそれぞれ 78.8、22.7 及び 57.8%であった。脳のドパミン量は投与 8 時間後まで経時的に減少した後、回復し、投与 1、8 及び 32 時間後では無処置群のそれぞれ 71.2、11.3 及び 66.7%であった。心房のノルアドレナリン量は投与 32 時間後まで経時的に減少し、投与 1 及び 32 時間後では無処置群のそれぞれ 110.8 及び 70.3%であった。本薬は脳のセロトニン量に明らかな影響を及ぼさなかった。

ラットに本薬 50～800 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与 16 時間後に脳及び心房のノルアドレナリン量を測定した。対照として本薬非投与群も設定した（各用量及び本薬非投与群それぞれ 3 組織サンプルから評価）。脳及び心房のノルアドレナリン量は本薬の用量依存的に低下し、本薬 800 mg/kg 投与群では本薬非投与群のそれぞれ 7 及び 16%であった。

3.1.2.2 サルにおける組織中カテコールアミン減少作用及び尿中カテコールアミン代謝物減少作用（CTD 4.2.1.1-2（参考資料）、Science 1971; 174: 428-31）

ベニガオザルに本薬 400 mg/kg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与し、最終投与翌日の各組織中ノルアドレナリン（副腎のみアドレナリン）及びドパミン量を測定した。対照として本薬非投与群も設定した（各群 2～3 例）。結果は表 3 のとおりであり、本薬群では本薬非投与群と比較して、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パミン量、心房及び脾臓のノルアドレナリン量、並びに副腎のアドレナリン量が低かった。

表 3：組織中カテコールアミン量（µg/g）

	ノルアドレナリン 又はアドレナリン ^a		ドパミン	
	本薬非投与群 ^b	本薬群 ^c	本薬非投与群 ^b	本薬群 ^c
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 ^b	1.293, 0.889	0.563, 0.732 ^b
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	—	—

—：測定せず

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）

ベニガオザルに本薬 250 mg/kg を 1 日 2 回 4 週間反復経口投与し、投与開始から 2 及び 4 週後並びに最終投与の 3 週後に 24 時間蓄尿中 MHPG 量を測定した（4 例）。本薬投与により 24 時間蓄尿中 MHPG 量は低下し、投与開始から 2 及び 4 週後では投与前値のそれぞれ 29 及び 28%であった。最終投与の 3 週後の 24 時間蓄尿中 MHPG 量は投与前値の 187%であった。

3.1.2.3 ラットにおける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（CTD 4.2.1.1-2（参考資料））

ラットに本薬 400 mg/kg を単回腹腔内投与した後、投与 18～20 時間後にチラミン 6.25～400 µg 又はノルアドレナリン 0.0075～0.125 µg を単回静脈内投与し、麻酔下で血圧を測定した。対照として本薬非投与群も設定した（各群 4～8 例）。チラミンの用量にかかわらず、本薬投与によりチラミン誘発血圧上昇が抑制される傾向が認められ、チラミン 400 µg 投与前後の血圧変化量は、本薬非投与群及び本薬群でそれぞれ 97 及び 48 mmHg であった。本薬はノルアドレナリン誘発血圧上昇に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

3.1.2.4 イヌにおけるフェネチルアミン又はノルアドレナリン誘発血圧上昇、心収縮力増加又は心拍数増加に対する作用（CTD 4.2.1.1-2（参考資料））

イヌに本薬 100 mg/kg を単回静脈内投与した後、投与 24 及び 48 時間後にフェネチルアミン 25～400 µg/kg 又はノルアドレナリン 0.25～4 µg/kg を単回静脈内投与し、麻酔下で血圧、心収縮力及び心拍数を測定した。対照として蒸留水投与群（蒸留水投与 24 時間後にフェネチルアミン又はノルアドレナリンを投与）も設定した（各群 4～8 例）。フェネチルアミンの用量によらず、本薬投与によりフェネチルアミン誘発血圧上昇、心収縮力増加及び心拍数増加が抑制される傾向が認められ、各投与群におけるフェネチルアミン 400 µg/kg 投与前後の血圧変化量は 137、82 及び 104 mmHg（蒸留水投与群、本薬投与 24 時間後群及び 48 時間後群の順、以下同様）、心収縮力変化量は 127、104 及び 106 g、心拍数変化量は 124、74 及び 83 bpm であった。本薬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して明らかな影響を及ぼさなかった。

3.1.2.5 イヌにおける各種刺激誘発血圧変化に対する作用（CTD 4.2.1.1-2（参考資料））

両側性に迷走神経を切断した麻酔下のイヌに、頸動脈閉塞、迷走神経切断部位（中枢側、末梢側）の刺激、メタコリン 1 µg/kg の静脈内投与、アドレナリン 1.5 µg/kg の静脈内投与、ノルアドレナリン 1 µg/kg の静脈内投与又はフェネチルアミン 200 µg/kg の静脈内投与を記載した順に 1 回行い、各処置前後に血圧を測定して血圧変化を評価した（Control 値）。その後、本薬 10、20 又は 50 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬投与 100 分後までに、上記の頸動脈閉塞～フェネチルアミン 200 µg/kg の静脈内投与を記載した順に 2 回行い、各処置前後に血圧を測定して血圧変化を評価し（Test 1 値及び Test 2 値）、Control 値と Test 1 値及び Test 2 値を比較して各処置による血圧変化に対する本薬投与の影響を評価した（各群 1～3 例）。本薬はいずれの処置による血圧変化に対しても明らかな影響を及ぼさなかった。

両側性に迷走神経を切断したイヌに本薬 25、50 又は 100 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 16～24 時間後にノルアドレナリン 1 µg/kg の静脈内投与、フェネチルアミン 500 µg/kg の静脈内投与、迷走神経切断部位（中枢側）の刺激又はアンフェタミン 500 µg/kg の静脈内投与を、記載した順に 1 回行い、各処置前後に麻酔下で血圧を測定した。対照として蒸留水投与群も設定した（各群 2～10 例）。本薬 100 mg/kg 投与によりフェネチルアミン及びアンフェタミン誘発血圧上昇が抑制される傾向が認められ、蒸留水投

与群及び本薬 100 mg/kg 群のフェネチルアミン投与前後の血圧変化量はそれぞれ 138 及び 67 mmHg、アンフェタミン投与前後の血圧変化量はそれぞれ 110 及び 33 mmHg であった。本薬はノルアドレナリン及び迷走神経切断部位刺激による血圧上昇に明らかな影響を及ぼさなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種酵素に対する作用（CTD 4.2.1.2-1（参考資料））

フェニルエタノールアミン *N*-メチル基転移酵素、グルタミンナーゼ、アデニル酸シクラーゼ、cAMP ホスホジエステラーゼ、C₂₇-C₂₁ デスモラーゼ、インスリナーゼ、キサンチン酸化酵素及びヒスチジン脱炭酸酵素に、本薬 0.02、0.1 又は 1 mmol/L を添加したとき、いずれの酵素でも検討した本薬濃度において 50%以上の阻害は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

ICH S7A ガイドライン及び ICH S7B ガイドラインに準拠した安全性薬理試験は実施されていないが、中枢神経系、心血管系等への影響は一般薬理試験として評価されており、結果は表 4 のとおりであった。

表 4：一般薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	マウス (1 群 5 例)	一般症状及び行動	6、30、150、 450 mg/kg	腹腔内	影響なし	参考 4.2.1.3-1
	イヌ (14 例)		100 mg/kg	静脈内	鎮静、歩行失調及び縮瞳	
	イヌ (2 例)		50 mg/kg 1 日 2 回 4 日 間反復投与	静脈内	鎮静及び注意力喪失	
	アカゲザル (8 例)		50、100、200、 400 mg/kg	経口	400 mg/kg で閉眼を伴 う傾眠及び休息姿勢	
	ベニガオザル (2 例)		400 mg/kg 1 日 1 回 4 日間反復投与	経口	鎮静	
	ネコ (8 例)		35、50、75、150、 200 mg/kg	腹腔内	鎮静及び縮瞳	
	マウス	最大電撃痙攣	12.5、25、50、100、 200 mg/kg	腹腔内	抗痙攣作用なし	
	ラット (1 群 3 例)	コンデンスミ ルクを報酬と するレバー押 し行動	3、12、48 mg/kg	経口	レバー押し行動回数に 影響なし	
	ラット (1 群 6 例)	電撃刺激から の回避するた めのレバー押 し行動	100 mg/kg	腹腔内	レバー押し行動回数減 少	
	イヌ (1 群 4 例)		150 mg/kg	経口		
リスザル (1 群 12 例)	25、50 mg/kg		腹腔内			
	50 mg/kg		経口			
心 血 管 系	イヌ (1 群 1～2 例)	血圧、心拍数 (無麻酔下)	25、50 mg/kg 1 日 2 回 4 日間反復投与	静脈内	影響なし	
	イヌ (1 群 1～3 例)	血圧、心拍数、 心電図(迷走神 経切断、麻酔 下)	10、20、50 mg/kg	静脈内	50 mg/kg の 2 例で顕著 かつ持続的な血圧低下 (1 例死亡) 20 及び 50 mg/kg の各 1 例で一過性の血圧低下	

消化器系	マウス	消化管輸送能 (炭末移動距離)	100 mg/kg	皮下	投与 1 時間後に炭末移動距離が増加、投与 2 時間後以降は影響なし	参考 4.2.1.3-1
	ラット	胃排出能(胃内残留ペレット数)	100、200 mg/kg	経口	200 mg/kg で胃内残留ペレット数増加	
	イヌ	胃液量、胃酸分泌量	100 mg/kg	経口又は静脈内	影響なし	
腎機能	ラット	尿量、尿電解質排泄量	10、100 mg/kg	腹腔内	影響なし	

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける薬理作用について

申請者は、本薬の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験の結果から、本薬はチロシン水酸化酵素に選択的な阻害作用を有し、脳、心房、副腎等の組織中及び尿中カテコールアミン量を低下させることが示された。また、本薬は *in vivo* 試験においてチラミン、フェネチルアミン等の間接型アドレナリン作動薬により誘発した血圧上昇、心拍数増加等を抑制した。間接型アドレナリン作動薬は組織中で産生された内因性ノルアドレナリンを交感神経終末から分泌させることで血圧上昇等を誘発する (Experientia 1960; 16: 376-7、Br J Pharmacol Chemother 1960; 15: 47-55)。以上より、本薬はカテコールアミンの生合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素を選択的に阻害し、褐色細胞腫患者における組織中カテコールアミン量を低下させ、カテコールアミンの分泌量を低下させることで、カテコールアミン分泌過剰に伴う高血圧等の症状を改善すると考える。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験において、本薬による、チロシン水酸化酵素選択的な阻害作用、並びに副腎を含む組織中及び尿中カテコールアミン量の低下が示されていることから、本薬により、褐色細胞腫患者におけるカテコールアミン分泌過剰状態が改善されることが期待できる。ただし、*in vivo* 試験において示唆された、本薬による、カテコールアミン分泌増加に伴う血圧上昇、心拍数増加等に対する抑制効果は、交感神経受容体遮断薬等による前処置のない試験系で認められたものであり、それらによる基礎治療が行われている褐色細胞腫患者においても、さらなるカテコールアミン分泌過剰に伴う症状に対する抑制効果が示されるかは、臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある (「7.R.2.2 カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状、所見に対する有効性について」の項参照)。

3.R.2 一般薬理試験等で認められた安全性コアバッテリー及び消化器系に関連する所見について

申請者は、一般薬理試験等で認められた所見について、以下のように説明した。

中枢神経系で認められた鎮静、傾眠等の所見、消化器系で認められた消化管輸送能の亢進及び胃排出能の低下は、本薬によるカテコールアミン生合成抑制による影響と考えられる。心血管系について、麻酔下のイヌに本薬 50 mg/kg を単回静脈内投与した際に 2 例に顕著かつ持続的な血圧低下が認められ、1 例が死亡したが、ラットを用いた *in vivo* 試験において本薬 200 mg/kg 投与 1 時間後における組織中カテコールアミン量は無処置群と大きな違いはなく (「3.1.2.1 ラットにおける組織中カテコールアミン減少作用」の項参照)、本薬の薬理作用によりカテコールアミンが減少するまでには時間を要すると考えられること、無麻酔下のイヌに本薬 50 mg/kg を 1 日 2 回 4 日間反復静脈内投与した試験では血圧に影響は認められなかったことから、顕著かつ持続的な血圧低下及び死亡は麻酔の影響と考えられる。また、

本薬 20 及び 50 mg/kg を単回静脈内投与した際に各 1 例で認められた血圧低下は一過性であり、平均血圧、心拍数及び心電図に影響は認められなかったことから、本薬が心血管系に臨床上問題となる作用を示す可能性は低いと考える。

本薬が呼吸系に及ぼす影響に関する所見として、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験（「5.1 単回投与毒性試験」の項参照）において呼吸緩徐、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及びイヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において呼吸数増加及び浅速呼吸が認められた。これらの所見は、自発運動減少及び鎮静（呼吸緩徐及び浅速呼吸とともに認められた所見）、又は活動性亢進（呼吸数増加とともに認められた所見）による二次的な変化と考えられ、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において呼吸系への影響を示唆する変化は認められなかった。以上より、本薬が呼吸系に対して臨床上問題となる作用を示す可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。中枢神経系及び消化器系について、本薬の薬理作用によると考えられる鎮静、傾眠、消化管輸送能の亢進等の所見が認められており、ヒトに本薬を投与した際にも同様の副作用を引き起こす可能性がある。また、心血管系について、申請者の説明を踏まえると、ヒトに本薬を投与した際に、イヌで認められたような致死的な血圧低下を引き起こす可能性は低いと判断するが、本薬の薬理作用から、血圧低下や心拍数減少等の副作用を引き起こす可能性はある。したがって、中枢神経系、心血管系及び消化器系に関しては、本薬を安全に使用するために必要な注意喚起等について、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

呼吸系について、毒性試験で認められた呼吸系の所見に対する申請者の説明を踏まえると、臨床使用において、本薬が呼吸系に対して問題となる作用を有する懸念は示されていないと判断できる。

その他の一般薬理試験の結果等から、本薬の臨床使用で問題となるような作用は示唆されていないと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬のラット血漿中濃度は、LC/MS/MS により測定され、定量下限は 50.0 ng/mL であった。イヌにおける本薬の尿中濃度は蛍光分光光度計により測定された。

なお、特に記載のない限り PK パラメータは、平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.3.3.2-2）

雄性ラット（3 例）に本薬 500 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬の t_{max} は 2 時間（中央値）、 C_{max} は $112 \pm 18 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} は $1390 \pm 730 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 17.0 ± 22.7 時間、 CL/F は $427 \pm 320 \text{ mL/h/kg}$ 、 V/F は $3700 \pm 590 \text{ mL/kg}$ であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD 4.2.2.3-1（参考資料））

マウスに本薬 37.5 又は 75.0 mg/kg を単回腹腔内投与し、投与 4 及び 16 時間後における脳及び心臓中の本薬濃度を蛍光分光光度計により測定した。本薬投与 4 時間後における本薬濃度は脳で 5.2 及び $14.5 \mu\text{g/g}$ （37.5 及び 75.0 mg/kg 投与時の値、以下同順）、心臓で 4.4 及び $25.7 \mu\text{g/g}$ であった。本薬投与

16 時間後において、脳中本薬濃度は 0.1 及び 4.6 µg/g であり、投与 4 時間後と比較して低下したが、心臓中本薬濃度は 5.5 及び 23.8 µg/g であり、投与 4 時間後と同程度であった。

4.3 代謝

本申請にあたり、非臨床の代謝に関する資料は提出されていない（ヒト生体試料を用いた本薬の代謝に関する試験成績については、「6.2.1.2.1 本薬の代謝」の項参照）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中排泄（CTD 4.2.2.5-1（参考資料））

イヌに本薬 25、50 又は 100 mg/kg を 13 週間反復経口投与したとき（各群雌雄各 2 例）、投与 4 週目における投与 24 時間後までの尿中排泄率（投与量に対する割合）は、25 mg/kg 群で 99%、50 mg/kg 群で 75%及び 100 mg/kg 群で 73%であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討を踏まえると、非臨床薬物動態試験の成績からは本薬の臨床使用において注意すべき事項は示唆されていないものと判断した。

4.R.1 本薬の反復投与時の PK について

機構は、本薬を反復投与したときの血中濃度推移を評価した非臨床試験成績は提出されていないことについて、海外における本薬の臨床推奨用法・用量での長年にわたる投与経験によりヒトでの安全性情報が集積されている状況等から、反復投与時の PK を非臨床試験にて新たに評価することの必要性は、本申請においては低いと判断する。

4.R.2 本薬の組織分布について

機構は、本薬の組織分布について既存の文献等に基づき説明した上で、本薬の生体組織への滞留や高度な集積により、安全性上の問題が生じる懸念はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。マウスに本薬を単回腹腔内投与し、脳及び心臓中における本薬の分布を確認したところ、心臓において本薬投与 4 時間後から 16 時間後にかけて本薬濃度が維持される傾向が認められたが、心臓中に本薬は最大で 0.156%程度（本薬の投与量に対する割合）検出された。マウスに本薬を投与したときの心血管系に及ぼす影響を含めた安全性は評価していないが、覚醒下のイヌ、及び迷走神経を切断した麻酔下のイヌに本薬を静脈内投与したいずれの試験においても心血管系に対する影響は認められなかった（「3.3 安全性薬理試験」の項参照）。また、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）では、心臓において本薬に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。

本薬の脳及び心臓以外への組織移行を検討した非臨床試験は実施していないが、本薬を ¹²³I で標識した IMT を大脳神経膠腫患者 6 例に静脈内投与したときの投与 90 分後、3 時間後及び 5 時間後における放射能の組織（脳、腎臓、肝臓、肺、脾臓、消化管及び心臓）分布（表 5）が報告されており（Eur J Nucl Med 1997; 24: 1162-6）、本薬の組織分布は IMT の組織分布のデータから推察可能と考える。

表 5：大脳神経膠腫患者に IMT を単回静脈内投与したときの投与放射エネルギーに対する
各組織又は尿中放射エネルギーの割合 (%)

	投与 90 分後	投与 3 時間後	投与 5 時間後
脳	0.95±0.26	0.48±0.17	0.30±0.12
腎臓	1.90±0.46	1.26±0.33	0.88±0.22
肝臓	2.23±0.34	1.49±0.23	1.02±0.21
肺	1.88±0.54	1.42±0.43	1.05±0.34
脾臓	0.47±0.12	0.34±0.11	0.27±0.09
消化管	3.97±1.63	3.22±1.51	2.29±1.07
心臓	0.75±0.24	0.57±0.21	0.42±0.16
尿中	52.78±11.48	62.98±15.73	74.55±9.78

平均値±標準偏差

心臓について、IMT 投与 90 分後に放射エネルギー（投与量に対する割合）は最高値を示し、その後減少していることから、マウスの心臓で認められた本薬濃度の維持傾向がヒトの心臓において認められる可能性は低いと考える。また、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）及び海外第 I 相試験（**■**-MET-**■** 試験）では、最高投与量 1000 mg/日までの単回又は反復（外国人のみ）投与時において、心血管系に関連した有害事象の発現は認められず、バイタルサインにも臨床的に重要な所見は認められていない。国内第 I/II 相試験（ONO-5371-02 試験）では、心血管系に関連した副作用として、血圧低下、徐脈、高血圧クリーゼ及び起立性低血圧が各 1 例に認められたが、いずれの事象も軽度であり、転帰は回復であった。

心臓以外の各組織について、本薬が滞留する可能性は、IMT と同様に低いと考える。

尿路について、IMT 投与 5 時間後まで尿中で他の組織と比較して高い放射エネルギーが検出されており、本薬投与時に尿路が持続的に本薬に曝露されることが示唆されている。非臨床試験では、ラット及びイヌにおける本薬の反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において、泌尿器系に対する影響として、尿中に排出された本薬の析出に基づく尿路結石及びこれに伴う膀胱又は腎臓における出血、炎症、上皮過形成等が認められたが、尿路結石の形成は本薬と炭酸水素ナトリウム又は水を併用投与することにより軽減することが示されている（「5.6.1 反復投与毒性試験で認められた尿路結石の発現機序に関する試験」の項参照）。臨床試験では、腎臓及び尿路障害に関連した副作用として、海外第 I 相試験において、排尿困難が本薬 1000 mg を単回投与した 1 例に認められたが、軽度な事象であった。また、尿沈渣の検査項目のうち本薬結晶尿との関連が疑われる検査項目として、国内第 I/II 相試験において、不明結晶（1 例）及び針状結晶（2 例）の異常値（+）が認められたが、有害事象として報告されておらず、結晶尿に分類される有害事象も認められていない（「7.R.4.3 その他の留意すべき有害事象について」の項参照）。

以上より、本薬投与後に各組織への滞留や高度な集積により安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えるが、本薬の尿路に対する持続的な曝露により、本薬を成分とする結晶尿が発現し、排尿障害や血尿等の症状を呈する可能性が考えられることから、本薬を投与するにあたっては十分な水分摂取及び定期的な尿検査を実施するよう添付文書にて注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬を用いた網羅的な組織分布に関する試験成績は示されていないが、本薬の ¹²³I 標識体である IMT のヒトにおける組織分布の成績を参考に本薬の組織分布を考察することは可能と判断する。マウスにおいて、本薬が心臓に滞留する傾向が認められたが、IMT がヒトの心臓に滞留する傾向は認められておらず、また、IMT が心臓以外の組織に滞留する可能性も示唆されていないこ

とから、ヒトの各組織に本薬が長時間滞留し、臨床的に問題となる可能性は低いと判断する。一方で、本薬は投与後そのほとんどが尿中へ排泄されることから、尿路に対する持続的な曝露が想定される。非臨床試験及び臨床試験の成績からは、本薬を成分とする結晶尿を主因とした泌尿器系への影響は否定できないこと、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験で認められた尿路結石の形成等は本薬と水を併用投与することにより軽減することが示されているとする申請者の説明を踏まえると、結晶尿に対しては十分な水分摂取や尿検査の実施について注意喚起を行うことが適切と考えるが、詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験のうち単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びその他の毒性試験（反復投与毒性試験で認められた尿路結石の機序に関する試験、不純物の安全性評価）については、参考資料として提出された米国での本薬の承認申請時資料及び文献情報により説明されている。本申請に際しては新たに遺伝毒性試験のみが実施された。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1（参考資料））

本薬をマウスに経口、皮下、腹腔内及び静脈内投与したときの LD₅₀ はそれぞれ 387、281、78 及び 227 mg/kg、ラットに経口、腹腔内及び静脈内投与したときの LD₅₀ はそれぞれ 752、137 及び 258 mg/kg、並びにウサギに静脈内投与したときの LD₅₀ は 237 mg/kg であった。

5.2 反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1（参考資料））

ラットを用いた経口投与による 13 週間（4 週間経口：0、20、40、80、160 mg/kg 1 日 1 回、9 週間混餌：0、40、80、160 mg/kg/日）及び 26 週間（混餌：0、50、100、200 mg/kg/日）、並びにイヌを用いた経口投与による 13 週間（0、25、50、100 mg/kg 1 日 1 回）及び 33 週間（0、25、50、150 mg/kg 1 日 1 回、50 mg/kg 1 日 2 回、50 mg/kg 1 日 3 回）の反復投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても本薬の薬理作用に基づくと考えられる鎮静等の中枢神経系及び嘔吐等の消化器系の所見、並びに本薬の析出に基づく尿路結石を伴う泌尿器系に対する影響が認められた。ラット 13 週間試験の 80 mg/kg/日の雌 1 例で死亡が認められ、本薬の薬理作用に伴う鎮静及び尿路結石に伴う泌尿器系への影響により、一般状態が悪化したことが原因と申請者は判断した。無毒性量は、ラット 13 及び 26 週間試験において 40 mg/kg/日未満及び 50 mg/kg/日未満、イヌ 13 及び 33 週間試験においていずれも 25 mg/kg/日未満と申請者は判断した。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表 6）。

表 6：遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	S9（処理）	濃度（ $\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は g/mL ） 用量（ $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537	－／＋	0 ^a 、156、313、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA				
	ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	－／＋（－：3 及び 24 時間） （＋：3 時間）	0 ^b 、100、200、400	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	げっ歯類小核試験	雄ラット（SD）骨髓		0 ^c 、125、250、500 （2 日間反復経口投与）	陰性	4.2.3.3.2-2

a：アセトン

b：50% DMSO

c：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液

5.4 がん原性試験

本申請にあたり、がん原性試験に関する資料は提出されていない。申請者は、本薬のがん原性について、遺伝毒性試験で陰性を示したこと、ラット及びイヌ反復投与毒性試験においていずれの器官にも本薬に起因した発がん性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったこと、並びに海外での 30 年以上の臨床使用経験において、がん及び前がん病変の発現率の上昇等を示す情報は報告されていないことから、本薬ががん原性を示す可能性は低いと判断した。

5.5 生殖発生毒性試験

本申請にあたり、生殖発生毒性試験に関する資料は提出されていない。申請者は、本薬の生殖発生毒性について、本薬の作用機序等に基づき胎児への影響は想定されると判断した（「5.R.1 妊婦等への投与について」の項参照）。

5.6 その他の試験

5.6.1 反復投与毒性試験で認められた尿路結石の発現機序に関する試験（CTD 4.2.3.7.3-1（参考資料））

イヌを用い、尿中における本薬の溶解度を高める目的で、炭酸水素ナトリウム又は水を本薬 150 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ と反復併用投与（炭酸水素ナトリウムは 57 日間、水は 20 又は 22 日間）した結果、膀胱及び腎臓に対する影響は認められたが、尿路結石は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 妊婦等への投与について

機構は、生殖発生毒性が評価されていないにもかかわらず、妊婦又は妊娠している可能性がある女性に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に本薬の投与が可能と考えた理由及びその妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の標的酵素であるチロシン水酸化酵素は胎児でも発現しており、チロシン水酸化酵素欠損患者は進行性脳症やジストニアを発症することが報告されている（Metab

Brain Dis 2016; 31: 705-9) ことから、胎児への影響はあると考えられる。一方、本薬の遺伝毒性試験はいずれも陰性を示したことから、次世代への遺伝的な影響は引き起こさないと考える。

臨床において、本薬の妊婦への投与経験が海外で 1 例報告されている (Obstet Gynecol 1986; 68: 15S-18S)。妊娠 30 週の褐色細胞腫患者に本薬 750~3000 mg が投与され、投与 15 日目に胎児の状態が悪化したため帝王切開により出産となり、新生児は 1450 g の発育遅延児であったが、その後の経過は良好であり、生後 53 日目に退院した。また、妊娠中に早期に褐色細胞腫と診断・治療された場合の死亡率は母体で 5%以下、胎児で 15%であるが、診断・治療がなされなかった場合の死亡率は母体及び胎児ともに 40~50%と報告されている (Eur J Endocrinol 2012; 166: 143-50)。

本薬は α 受容体遮断薬等で効果不十分な場合に使用される薬剤であることから、通常は妊婦に対して本薬を投与することは想定されないが、既存薬では十分な治療効果を得ることができず、患者及び胎児の救命のための処置の一つとして本薬が必要となるような状況を想定し、一律に妊婦に対して本薬の使用を禁忌とすることは適切ではないと判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、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妊婦又は妊娠している可能性がある女性に対する本薬の投与を可能とすることは妥当と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ONO-5371-01 試験) 及び褐色細胞腫患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (ONO-5371-02 試験) で用いられた製剤は、本邦での市販予定製剤と同一である。また、外国人健康成人を対象に本薬の PK に及ぼす食事の影響を評価した試験 (■-MET-■試験) では、本邦での市販予定製剤とは色が異なるカプセルに充填した製剤が使用された。

本薬の血漿中濃度は LC/MS/MS により測定され、定量下限は 50 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響 (■-MET-■試験、CTD 5.3.3.1-2)

外国人健康成人を対象に、パート 1 で本薬 500 mg を空腹時単回経口投与、パート 2 で本薬 500 mg を食後単回経口投与し、空腹時及び食後投与が完了した 4 例の成績から本薬の PK に対する食事の影響を検討した。

本薬 500 mg 単回投与において、空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.1455 [0.8569, 1.5313] 及び 0.9823 [0.8762, 1.1013] であった。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *In vitro* 試験

6.2.1.1 タンパク結合 (CTD 5.3.2.1-1)

ヒト血漿に本薬 150~1500 μ mol/L (最終濃度) を添加したとき、各検討濃度でのタンパク結合率は 0.5~1.2%であり、検討した濃度範囲では、本薬の濃度とタンパク結合率に一定の関係は認められなかった。

6.2.1.2 *In vivo* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝 (J Clin Invest 1968; 47: 568-76)

外国人褐色細胞腫患者 21 例に、本薬を 600～4000 mg/日で反復経口投与したとき、尿中代謝物として α メチルドパ及び α メチルドパミンが検出され、投与量に対する割合はそれぞれ 0.1～0.4%及び 0.004～0.09%であった。

6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 5.3.2.2-1)

ヒト肝ミクロソームに本薬 10～1000 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) と各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の基質を添加し、37°C で 2～30 分インキュベーションしたとき、本薬はいずれの CYP 分子種の酵素活性に対しても阻害作用を示さなかった (IC_{50} は 1000 $\mu\text{mol/L}$ 超)。また、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。

6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2-2)

ヒト肝細胞に本薬 5～500 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 72 時間インキュベーションしたとき、本薬による CYP 分子種の mRNA レベルの誘導倍率はいずれも 2 倍以下であり、本薬添加時の各 CYP 分子種の誘導倍率は、各陽性対照 (CYP1A2: オメプラゾール、CYP2B6: フェノバルビタール、CYP3A4: リファンピシン) 添加時の 20%未満であり、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討

6.2.1.5.1 トランスポーターを介した輸送 (CTD 5.3.2.3-1、5.3.2.3-2)

Caco-2 細胞に、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、本薬の排出比 ($P_{\text{app}} \text{B} \rightarrow \text{A} / P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$) は 0.520 であり、2 未満であったことから、本薬は P-gp の基質ではないと考えられた。

ヒト BCRP を発現させた膜ベシクルに、本薬の ^3H -標識体 0.05 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したときの ATP 依存的な取込みを評価した。添加後 0.5～5 分のいずれの時点においても本薬の ATP 依存的な取込み活性の増加は認められなかった。

6.2.1.5.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 5.3.2.3-1、5.3.2.3-3)

Caco-2 細胞に、ジゴキシシン (P-gp の基質) 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び本薬 5～500 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、P-gp を介したジゴキシシンの輸送に対して本薬は阻害作用を示さなかった (IC_{50} は 500 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト BCRP を発現させた膜ベシクルに、メトトレキサート (BCRP の基質) の ^3H -標識体 100 $\mu\text{mol/L}$ 及び本薬 5～500 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、BCRP を介したメトトレキサートの輸送に対して本薬は阻害作用を示さなかった (IC_{50} は 500 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に、各トランスポーターの基質 (OATP1B1 及び OATP1B3: エストラジオール 17 β -D-グルクロナイド 0.02 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1: パラアミノ馬尿酸 0.02 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT3: エストロン硫酸塩 0.02 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: テトラエチルアンモニウム 3 $\mu\text{mol/L}$) の ^3H -又は ^{14}C -標識体及び本薬 5～500 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、本薬はいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった (IC_{50} は 500 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人健康成人を対象とした単回投与試験（ONO-5371-01 試験、CTD 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性を対象に、本薬 250、500 又は 1000 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	fe ₀₋₃₆ (%)
250	6	11300±1610	1.25	60100±9930	8.71±0.797	4.26±0.680	91.2±6.5
500	6	17100±2570	2.00	104000±10400	9.07±0.367	4.84±0.440	86.3±7.1
1000	6	30700±4900	1.50	179000±35800	9.76±1.19	5.77±1.16	73.9±13.9

a：中央値

6.2.2.2 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（MET-試験、CTD 5.3.3.1-2）

外国人健康成人を対象に、本薬を単回又は反復経口投与したときの血漿中の本薬の PK を検討した。本薬 250、500 又は 1000 mg を単回経口投与（空腹時又は食後）又は本薬 1000 mg を 1 日 1 回反復経口投与（空腹時）したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 8 及び表 9 のとおりであった。

表 8：本薬単回経口投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	食事 条件	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)	fe ₀₋₂₄ (%)
250	空腹時	8	7220±1800	1.50	39270±8009	7.00±3.15	6.701±1.925	65.86±28.25	84.97±35.71
500		8	14100±3960	1.50	79390±9061	8.89±1.14	6.372±0.7455	81.88±14.01	74.28±16.32
	食後	4	11800±2440	2.50	84660±17280	9.23±1.71	6.084±1.173	81.37±22.23	82.77±7.02
1000	空腹時	8	23300±6080	1.50	163500±22810	8.60±1.39	6.212±0.8034	77.05±15.94	72.51±14.59

a：中央値

表 9：本薬反復経口投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/日)	例数	測定 時点	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1000	8	1 日目	23100±5290	1.75	144000±27440	—	—
	6	4 日目	28800±4540	1.50	200700±43700	180800±36170	9.83±2.37

—：算出せず

a：中央値

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 腎機能障害者を対象とした試験（ONO-5371-01 試験、CTD 5.3.3.1-1）

日本人の腎機能正常者（eGFR:90 mL/min 以上）、軽度腎機能障害患者（eGFR:60 mL/min 以上 89 mL/min 以下）及び中等度腎機能障害患者（eGFR:30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）各 6 例に、本薬 250 mg を単回経口投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10：本薬単回投与時の本薬の PK パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/r)	fe ₀₋₇₂ (%)
腎機能正常者	6	11500±3350	1.00	55700±8620	9.39±0.791	4.58±0.736	102.5±11.7
軽度腎機能障害患者	6	10400±3050	1.25	55900±10900	9.71±0.605	4.62±0.900	97.8±9.5
中等度腎機能障害患者	6	12800±2280	1.50	77800±9830	11.6±0.745	3.26±0.433	112.8±20.9

a：中央値

6.2.4 患者における検討

6.2.4.1 日本人褐色細胞腫患者を対象とした反復投与試験（ONO-5371-02 試験、CTD 5.3.5.2-1）

日本人褐色細胞腫患者に本薬 500 mg（250 mg 1 日 2 回）経口投与から開始し、投与 4 日目以降、腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者（eGFR：60 mL/min 以上）では 1000 mg（250 mg 1 日 4 回）、中等度腎機能障害患者（eGFR：30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）では 750 mg（250 mg 1 日 3 回）投与する計画とした。投与 1 日目及び 7 日目に本薬を初回（250 mg）投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11：本薬反復経口投与時の本薬の PK パラメータ

	投与量 ^a (mg/日)	例数	測定 時点	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	AUC ₀₋₉ (ng・h/mL)
腎機能 正常患者	—	5	1 日目	6310±2140	1.00 ^b	13900±4600	22600±4030
	500 ^d	1	7 日目	7310	1.52	16500	—
	1000	4		10400±1230	1.00 ^b	26700±3920	—
軽度腎機能 障害患者	— ^e	6	1 日目	7500±2010	1.24 ^b	18500±6090	30000±11800
	250 ^f	1	7 日目	7820	3.08	22700	—
	1000	5		11500±1860	1.03 ^b	32400±6940	—
中等度腎機能 障害患者	—	5	1 日目	7880±1730	1.47 ^b	21000±2490	38400±3930
	500 ^d	2	7 日目	13500, 19700 ^c	1.08, 2.00 ^c	43600, 61600 ^c	—
	500 ^g	1		9120	1.00	32600	—
	750	2		10100, 14500 ^c	1.02, 3.00 ^c	34600, 44000 ^c	—

—：算出せず

a：投与 4～6 日目の 1 日投与量

b：中央値

c：個別値

d：投与 1 日目から用量が維持された

e：1 例は投与 1 日目から 250 mg/日で用量が維持された

f：投与 4 日目から 6 日目まで 250 mg/日で投与された

g：投与 6 日目に 500 mg/日に減量された

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。国内外の健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）及び海外第 I 相試験（**■**-MET-**■** 試験）における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は表 12 のとおりであった。また、外国人健康成人に対する日本人健康成人の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.24～1.59 及び 1.09～1.55 であった。用量別で比較すると、低用量（250 mg/日）では日本人で本薬の曝露量は外国人と比較して高い傾向が認められたが、高用量（1000 mg/日）では C_{max} 及び AUC_{inf} の外国人に対する日本人の比はそれぞれ 1.35 及び 1.09 であり、大きな違いは認められなかった。したがって、本薬 1000 mg/日以上の高用量で日本人に投与した場合、外国人と比較して曝露量が高くなることはないと考ええる。

表 12：日本人及び外国人における本薬単回経口投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/日)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
250	日本人	6	11300±1610	1.25	60100±9930
	外国人	8	7220±1800	1.50	39270±8009
500	日本人	6	17100±2570	2.00	104000±10400
	外国人	8	14100±3960	1.50	79390±9061
1000	日本人	6	30700±4900	1.50	179000±35800
	外国人	8	23300±6080	1.50	163500±22810

a：中央値

機構は、以下のように考える。国内外の第 I 相試験の結果から、本薬の曝露量は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められている。申請者は高用量（1000 mg/日）においては日本人と外国人で本薬の曝露量に大きな違いは認められない旨説明しているが、本薬の PK に影響を与える要因は明確ではなく、本薬の PK が検討された被験者数も限られていることを踏まえると、現時点では、本薬の PK に国内外差がある可能性は否定できない。本剤の用法・用量を海外での承認用法・用量を参考に設定することの妥当性については、国内第 I/II 相試験（ONO-5371-02 試験）における本薬の有効性及び安全性も踏まえて、引き続き検討する必要がある（「7.R.3 用法・用量について」の項参照）。

6.R.2 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者への本薬の投与について、以下のように説明した。本薬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、本薬の全身クリアランスは eGFR と相関すると考えており、腎機能障害により本薬の血中濃度が増加することを想定している。国内第 I 相試験及び国内第 I/II 相試験の結果、健康成人及び褐色細胞腫患者のそれぞれにおいて、腎機能障害の程度によらず、本薬の C_{max} は同程度であった。一方、AUC_{inf} については、軽度腎機能障害患者では腎機能正常者と同程度であったが、中等度腎機能障害患者の AUC_{inf} は腎機能正常者の 1.40 倍であった。したがって、添付文書等において、中等度腎機能障害患者に対しては本薬の曝露量増加が認められたことを情報提供するとともに、腎機能により本薬の投与量を慎重に決定する必要がある旨注意喚起する。

重度腎機能障害患者への投与について、本薬の曝露量は中等度腎機能障害患者よりもさらに増加する可能性が考えられるが、重度腎機能障害患者における本薬の PK 及び安全性に関する情報は得られていないことから、臨床試験の結果等に基づき当該患者への用法・用量を設定することは困難であると判断し、安全確保の観点から、重度腎機能障害患者への本剤の投与は禁忌とする。

機構は、以下のように考える。国内第 I 相試験では、軽度腎機能障害による本薬の PK に対する影響は認められなかったが（「6.2.3.1 腎機能障害者を対象とした試験」の項参照）、国内第 I/II 相試験では、開始用量を 250 mg/日とされた軽度腎機能障害を有する褐色細胞腫患者（1 例）において高い曝露（投与 1 日目の AUC₀₋₉：52800 ng・h/mL）が示され、その要因は明確ではないこと、及び中等度腎機能障害患者では、本薬の曝露量が腎機能正常者と比較して高いことが示されていることから、添付文書において軽度及び中等度腎機能障害患者における本薬の用量設定に関する注意喚起を行うことが必要と判断する。腎機能障害患者における本剤の開始用量や増量幅に関する注意喚起の詳細については、国内第 I/II 相試験での用量調節基準、及び試験成績も踏まえて検討する必要がある（「7.R.3.1 開始用量について」及び「7.R.4.4 腎機能障害患者における本剤の投与について」の項参照）。

重度腎機能障害患者については、本薬の曝露量が中等度腎機能障害患者と比較してさらに増加することが想定されるが、本薬投与時の曝露量に関するデータはない。また、重度腎機能障害患者に本薬を投与した際の安全性情報もないことから、本薬による鎮静等の有害事象の発現リスク（「7.R.4 安全性について」の項参照）や本剤の投与で期待される効果等を総合的に考慮すると、重度腎機能障害患者に対して本剤の投与は禁忌とする申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.3 本薬の薬物相互作用について

機構は、本薬の申請用法・用量の最大用量（1回 1000 mg を 1 日 4 回）で反復経口投与したときの PK を踏まえ、薬物代謝酵素の阻害及び誘導、並びにトランスポーターの阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第 I 相試験の血漿中本薬濃度の推移から、国内第 I / II 相試験における投与スケジュールに従い、健康成人又は腎機能障害者に本薬 1 回 250 mg を 1 日 3 回又は 4 回反復経口投与したときの投与 7 日目における血漿中本薬濃度を重ね合わせ法により予測した。投与 7 日目における初回投与時の本薬の PK パラメータについて、国内第 I 相試験の結果に基づく予測値と国内第 I / II 相試験で得られた実測値を比較した結果は表 13 のとおりであり、褐色細胞腫患者に本薬を反復投与したときの C_{max} は重ね合わせ法で算出された値よりも低い傾向が示されたが、AUC は概ね予測可能であった。

表 13：投与 7 日目における初回投与時の本薬の PK パラメータ

	投与量 ^a (mg/日)	国内第 I 相試験 ^b		国内第 I / II 相試験 ^c	
		C_{max} ^d (ng/mL)	AUC ₀₋₄ ^d (ng・h/mL)	C_{max} ^d (ng/mL)	AUC ₀₋₄ ^d (ng・h/mL)
腎機能正常者	1000	15500±3430 (6)	36800±4850 (6)	10400±1230 (4)	26700±3920 (4)
軽度腎機能障害患者	1000	14200±3880 (6)	37400±7790 (6)	11500±1860 (5)	32400±6940 (5)
中等度腎機能障害患者	750	16800±2530 (6)	41900±6010 (6)	10100, 14500 ^e	34600, 44000 ^e

平均値±標準偏差（例数）

a：投与開始から 4～6 日目の 1 日用量

b：国内第 I 相試験で得られた単回投与時の PK パラメータに基づき、国内第 I / II 相試験における投与スケジュールで反復経口投与したときの PK パラメータの予測値

c：国内第 I / II 相試験で得られた PK パラメータの実測値

d：投与 7 日目における初回投与時（250 mg）の PK パラメータ

e：個別値

本薬の PK の線形性について、国内第 I 相試験で検討された用量範囲（本薬 250～1000 mg）において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比未満の増加を示し、用量増加に伴い吸収率が低下することが示唆された。投与量の増加に伴い、本薬の曝露量が予期せず上昇する可能性は示されていない。また、本薬が高曝露されることにより、尿細管における本薬の再吸収に飽和が生じたとしても、本薬の尿中排泄が増加するのみであることから、血漿中本薬濃度推移が本予測を上回ることはないと考える。さらに、本薬の腎排泄における尿細管分泌の寄与は小さいと考えており、本薬の用量増加に伴い本薬の腎排泄が飽和することにより、血漿中本薬濃度が予測を上回って上昇する可能性は低いと考える。

以上より、本薬の 1 日最大投与量である 4000 mg を反復経口投与したときの定常状態における本薬の C_{max} 等の PK パラメータを本薬 1000 mg を単回経口投与した際の血漿中濃度推移に基づき重ね合わせ法により予測することは妥当と判断し、薬物相互作用を評価する上で算出が必要となる定常状態における本薬の C_{max} は 52100±8080 ng/mL と予測した。

本薬の CYP 阻害及び誘導作用について、本薬はヒト血漿タンパクにほとんど結合しなかったこと（「6.2.1.1 タンパク結合」の項参照）から、ヒト肝ミクロソームへの結合性は低いと考えられること、及びヒトに本薬の申請用法・用量の 1 日最大投与量を投与したときの予測 $C_{\max}$ (52100 ng/mL、モル濃度換算で 267 $\mu\text{mol/L}$ 、以下同様) よりも高い濃度である 500~1000 $\mu\text{mol/L}$ (最大溶解濃度) でも CYP 阻害又は誘導作用を示さなかったことを踏まえると（「6.2.1.3 酵素阻害」及び「6.2.1.4 酵素誘導」の項参照）、本薬が 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る。

本薬のトランスポーターに対する阻害作用について、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K については、トランスポーターの阻害作用を評価した *in vitro* 試験での反応液中で本薬はほぼ非結合型であったと考えられること、及びヒトに本薬の 1 日最大投与量を投与したときの予測 $C_{\max}$ よりも高い濃度である 500 $\mu\text{mol/L}$ (最大溶解濃度) でも阻害作用を示さなかったことを踏まえると（「6.2.1.5.2 トランスポーターに対する阻害作用」の項参照）、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生じる可能性は低いと考える。また、OATP1B1 及び OATP1B3 については、本薬 500 $\mu\text{mol/L}$ (最大溶解濃度) でも阻害作用を示さなかったこと（「6.2.1.5.2 トランスポーターに対する阻害作用」の項参照）、門脈血中における本薬の非結合型での推定最大濃度（「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 6 号）に基づき算出）は 584 $\mu\text{mol/L}$ であり、*in vitro* 試験で評価された最大濃度よりも高いがほぼ同程度の濃度であることから、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性も低いと考える。

以上より、本薬が薬物代謝酵素又は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る。

機構は、以下のように考える。国内第 I 相試験の結果に基づく反復投与時の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) の予測値は、国内第 I/II 相試験で得られた実測値と比較してやや高い傾向が認められ、重ね合わせ法による予測精度は高いとはいえないこと、及び本薬 250~1000 mg を単回経口投与したとき、本薬の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は用量比未満の増加を示していることを踏まえると、本薬を反復経口投与したときの $C_{\max}$ を単回投与時の血漿中濃度推移から重ね合わせ法で予測するには限界があり、ヒトにおいて本薬を反復投与したときの $C_{\max}$ を適切に評価できているとは判断できない。しかしながら、本薬の臨床用量範囲において本薬の用量増加に伴い吸収率が低下すると考えられること、及び本薬の主消失経路は腎分泌ではなく、投与量の増加に伴う腎排泄の飽和による血漿中濃度の上昇も起こりにくいとする申請者の説明を踏まえると、本薬の実際の $C_{\max}$ が提示された本薬の予測 $C_{\max}$ よりも高くなる可能性は低いと考えられる。当該予測 $C_{\max}$ と比較して同程度以上の濃度まで検討された *in vitro* 試験において、本薬の CYP 分子種に対する阻害及び誘導作用、並びにトランスポーターに対する阻害作用は認められなかったことを踏まえると、本薬が薬物代謝酵素又は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判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 14 に示す 3 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 14：主な臨床試験の概略

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	ONO-5371-01	I	パート A：健康成人 パート B：腎機能障害患者 及び腎機能正常者	パート A：18 パート B：18	パート A：本薬 250、500 又は 1000 mg を空腹時単回経口投与 パート B：本薬 250 mg を空腹時単回経 口投与	PK 安全性
	海外	■-MET-■	I	健康成人	パート 1：30 パート 2：5 パート 3：10	パート 1：本薬 250、500、1000 mg 又 はプラセボを空腹時単回経口投与 パート 2：本薬 500 mg 又はプラセボを 食後単回経口投与 パート 3：本薬 1000 mg 又はプラセボ を空腹時に 1 日 1 回 4 日間反復経口投 与	PK 安全性
	国内	ONO-5371-02	I/II	カテコールアミン分泌過 剰に伴う症状を有する褐 色細胞腫患者	16	開始用量：本薬 250 mg を 1 日 2 回経 口投与 最大用量：本薬 1000 mg を 1 日 4 回経 口投与	有効性 安全性 PK

7.1 国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

健康成人及び腎機能障害患者における本薬の安全性及び PK を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：36 例（パート A：18 例、パート B：18 例））。

パート A では、健康成人に、本薬 250、500 又は 1000 mg が空腹時単回経口投与された。パート B では、軽度腎機能障害患者（eGFR：60 mL/min 以上 89 mL/min 以下）、中等度腎機能障害患者（eGFR：30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）又は腎機能正常者（eGFR：90 mL/min 以上）に、本薬 250 mg が空腹時単回経口投与された。

治験薬が投与された 36 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、パート A では認められなかった。パート B での有害事象の発現割合は、軽度腎機能障害患者群及び腎機能正常者群各 16.7%（1/6 例）、中等度腎機能障害患者群 0%（0/16 例）であった。試験全体で 2 例以上に認められた有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例であり、そのうち腎機能正常者 1 例で認められた事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第 I 相試験（■-MET-■試験、CTD 5.3.3.1-2、実施期間 20■年■月～20■年■月）

健康成人における本薬の PK 及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された（目標症例数：40 例（パート 1：30 例、パート 2：10 例、パート 3：10 例））。

パート 1 では、本薬 250、500、1000 mg 又はプラセボが空腹時単回経口投与された。パート 2 では、パート 1 の本薬 500 mg 投与コホート（本薬 500 mg 群 8 例、プラセボ群 2 例）に割付けられた被験者に、本薬 500 mg 又はプラセボが食後単回経口投与された。パート 3 では、本薬 1000 mg 又はプラセボが空腹時に 1 日 1 回、4 日間反復経口投与された。

無作為化された 40 例全例に治験薬が 1 回以上投与され、全例（パート 1：30 例、パート 2：5 例、パート 3：10 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は 3 例（パート 2 の本薬群 1 例、パート 3 の本薬群 2 例）あり、中止理由は医師の判断（パート 3 の本薬群 2 例）及び同意撤回（パート 2 の本薬群 1 例）であった。

有害事象の発現割合は、パート1の本薬250 mg 群 12.5% (1/8 例)、500 mg 群 50.0% (4/8 例)、1000 mg 群 87.5% (7/8 例)、プラセボ群 16.7% (1/6 例)、パート2の本薬500 mg 群 25.0% (1/4 例)、プラセボ群 0% (0/1 例)、パート3の本薬1000 mg/日群 62.5% (5/8 例)、プラセボ群 0% (0/2 例)であった。主な有害事象は表15のとおりであった。

表15：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	パート1				パート2		パート3	
	プラセボ群 (6 例)	本薬 250 mg 群 (8 例)	本薬 500 mg 群 (8 例)	本薬 1000 mg 群 (8 例)	プラセボ群 (1 例)	本薬 500 mg 群 (4 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬 1000 mg/日群 (8 例)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
体位性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
傾眠	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	50.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)
接触性皮膚炎 % (例数)	16.7 (1)	0 (0)	25.0 (2)	25.0 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (2)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象として集計された有害事象はなかったが、パート3の本薬1000 mg/日群の2例で体位性めまいが認められ、その後治験医師の判断により治験を中止した。

7.3 国内第I/II相試験（ONO-5371-02 試験、CTD 5.3.3.2-1、実施期間2015年■月～継続中、データカットオフ：20■年■月）

カテコールアミン分泌過剰に伴う症状を有する褐色細胞腫患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内11施設で実施された（目標症例数：10例以上）。

4週間以内の観察期の後、投与開始から12週までが治療期とされ、本薬250 mg 1日2回経口投与から開始し、用量調節基準（表16）に従って、最大1000 mg 1日4回投与まで増量可能とされた。1回投与量は1日投与量に応じて決定された（表17）。治療期終了以降が継続投与期とされ、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被験者は移行可能とされた。なお、褐色細胞腫に対する手術は、治験薬を少なくとも14日間投与した後であれば、時期及び回数に制限なく可能とされた。手術後5～7日目に24時間蓄尿検査を2回実施し、治験責任（分担）医師が尿中メタネフリン2分画の測定結果から、治験薬の継続投与が不要と判断した場合は治験を中止し、継続投与が必要と判断した場合は継続投与期へ移行して開始用量である250 mg 1日2回投与から再開することとされた。

表16：用量調節基準

増量の基準
1. 開始用量は1日500 mgとし、3日間投与して安全性に問題がない場合、投与4日目に1日1000 mg（中等度腎機能障害患者^aは1日750 mg）へ増量し、投与6日目以降に尿中メタネフリン2分画^bを測定する。安全性に問題がなく、尿中メタネフリン2分画のベースラインからの減少率が50%未満の場合は原則増量する。増量する場合は、入院管理下で1日250又は500 mg ずつ（中等度腎機能障害患者^aは1日250 mg ずつ）増量し、同一用量を少なくとも3日間投与して安全性に問題のないことを確認した後に増量する。 2. 同一用量での投与3日目以降に尿中メタネフリン2分画^bを測定する。なお、投与4日目に増量せず、開始用量である1日500 mgを維持用量とした場合は、投与6日目以降に尿中メタネフリン2分画^bを測定する。 3. 維持用量は、2.で測定した尿中メタネフリン2分画に加え、尿中バニ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（分担）医師が総合的に判断して決定する。 4. 増量は治療期及び継続投与期を通じて回数制限なく可能であり、維持用量からの再増量も可能とする。

減量・休薬の基準

治験責任（分担）医師が被験者の安全性を十分に確認し、以下を基準として必要に応じて減量又は休薬を行う。

1. 高度の副作用が発現した場合、休薬、又は高度の副作用発現前に安全性に問題のないことが確認された用量以下に減量する。
2. 減量した場合は、減量後の用量投与 3 日目以降に尿中メタネフリン 2 分画^bを測定する^c。
3. 休薬した場合は、休薬期間に応じて以下の対応を行い、投与を再開した場合、再開後の用量での投与 3 日目以降に尿中メタネフリン 2 分画^bを測定する^c。
 - ・休薬期間 3 日以内：休薬前に安全性に問題のないことが確認された用量以下から投与再開^d
 - ・休薬期間 4 日以上 27 日以内：休薬前に安全性に問題ないことが確認された用量が 1 日 2000 mg 未満の場合、1 日 500 mg 以下、1 日 2000 mg 以上の場合、1 日 1000 mg 以下から投与再開^d
 - ・休薬期間 28 日以上：投与中止
4. 開始用量である 1 日 500 mg で安全性に問題があった場合、休薬し、1 日 250 mg から投与を再開^d、又は投与を中止する。

a：eGFR が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満

b：2 回の 24 時間蓄尿検査（合計 48 時間蓄尿）に基づく

c：減量した用量投与時の尿中メタネフリン 2 分画の測定が完了しており、安全性に問題のない用量であることが確認されていた場合を除く

d：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後、投与再開

表 17：1 日投与量及び 1 回投与量

1 日投与量 (mg)	1 回投与量 (mg) ^a			
	朝	昼	夕	就寝前
250	250	—	—	—
500	250	—	250	—
750	250	250	250	—
1000	250	250	250	250
1250	500	250	250	250
1500	500	250	500	250
1750	500	500	500	250
2000	500	500	500	500
2250	750	500	500	500
2500	750	500	750	500
2750	750	750	750	500
3000	750	750	750	750
3250	1000	750	750	750
3500	1000	750	1000	750
3750	1000	1000	1000	750
4000	1000	1000	1000	1000

—：投与なし

a：各投与の間隔を 4 時間以上空けて服用した

主な選択基準は、以下のとおりとされた。

- ・ 12 歳以上
- ・ 観察期における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
- ・ 交感神経受容体遮断薬による治療が行われており、 α_1 遮断薬については、忍容性及び安全性の点で投与できない場合を除き、適応症における最大投与量以上又は最大忍容量が投与されている
- ・ 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
 - ・ 血圧が高値（収縮期血圧 140 mmHg 以上、又は拡張期血圧 90 mmHg 以上）¹⁾
 - ・ 糖代謝異常の糖尿病型又は境界型と判定されている²⁾

¹⁾ 小学校高学年及び中学校女子：収縮期血圧 135 mmHg 以上、拡張期血圧 80 mmHg 以上、中学校男子及び高等学校：収縮期血圧 140 mmHg 以上、拡張期血圧 85 mmHg 以上（高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版; 2014）

²⁾ 糖尿病治療ガイド 2014-2015（文光堂; 2014）における「診断方法および診断基準」に準じて判断した

・頭痛、動悸、発汗、便秘、頻脈、振戦等のいずれかの症状を有する³⁾

- eGFR⁴⁾ が 30 mL/min 以上

褐色細胞腫の基礎治療薬である降圧剤（ α_1 遮断薬、 β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬等）、及び利尿薬は、観察期の検査実施前 7 日、又は該当する薬剤（活性代謝物が存在する場合は活性代謝物）の消失半減期の 5 倍以上の期間のうち長い期間から、継続投与期を含めた最終検査が終了するまで、原則、用法・用量を一定とすることとされた。なお、降圧剤及び利尿薬の新規使用は、治験責任（分担）医師がやむを得ないと判断した場合のみ可能とされたが、被験者の症状の確認を十分に行うこととされた。褐色細胞腫に対する手術実施後は、降圧剤及び利尿薬の用法・用量に関する規定は設定されなかった。がん化学療法及び放射線外照射療法は観察期の検査実施前 90 日から治療期の最終検査終了まで、放射線内照射療法は観察期の検査実施前 180 日から治療期の最終検査終了まで禁止された。ただし、継続投与期においては、被験者に臨床症状を踏まえ、十分に必要性を検討した上で、がん化学療法、放射線外照射療法及び放射線内照射療法を実施することが許容された。

①治療期

治験薬が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 4 例であり、主な中止理由は治験中止の申し出（3 例）であった。

治療期に褐色細胞腫に対する手術が実施された被験者（手術例）は 3 例、それ以外の被験者（慢性例）は 13 例であった。

治療期終了時（慢性例の投与 84 日目、又は手術例の手術 1 日前）の本薬の 1 日投与量（平均値±標準偏差）は、1041.7±509.4 mg（12 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、最終評価時（慢性例の投与 84 日目、又は手術例の手術 1 日前⁵⁾）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⁶⁾）がベースラインから 50%以上減少した被験者割合は、被験者全体で 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。

その他の有効性に関する結果は、表 18～表 21 のとおりであった。

表 18：最終評価時における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（アドレナリン、ノルアドレナリン又はドパミン）がベースラインから 50%以上減少した被験者割合（FAS）

	全体 (12 例)	慢性例 (9 例)	手術例 (3 例)
尿中バニルルマンデル酸	58.3 (7)	55.6 (5)	66.7 (2)
尿中アドレナリン	83.3 (10)	100.0 (9)	33.3 (1)
尿中ノルアドレナリン	50.0 (6)	44.4 (4)	66.7 (2)
尿中ドパミン	8.3 (1)	11.1 (1)	0 (0)

% (例数)

³⁾ 嘔気・悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、頭痛、その他の疼痛、発熱・熱感、紅潮、発汗・多汗症、動悸、不安・神経過敏、浮動性めまい・動揺感、立ちくらみ、疲労、振戦、痙攣、呼吸困難、視力障害、その他（試験で実際に「その他」に該当する症状と判断されたのは、両手足末梢の冷感、両前腕から手の皮フ紫色、両足先の冷感）

⁴⁾ CKD 診療ガイド 2012（東京医学社; 2012）及び小児慢性腎臓病（小児 CKD）診断時の腎機能評価の手引き（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班編; 2014）の推算式を用いて算出した

⁵⁾ カテコールアミン及び代謝物の測定については、手術 2 日前～手術当日の手術前

⁶⁾ 基準値と比較した観察期の測定値の倍率が高い項目を主要評価項目に採用した

表 19：最終評価時における尿中カテコールアミン及び代謝物のベースラインからの変化率（FAS）

	ベースライン	最終評価時	変化率
尿中メタネフリン	4.211±12.840 mg/日 (16)	0.457±0.641 mg/日 (12)	-46.76±24.34% (12)
尿中ノルメタネフリン	16.367±29.928 mg/日 (16)	9.378±22.316 mg/日 (12)	-42.33±17.52% (12)
尿中バニルルマンデル酸	48.03±58.93 mg/日 (16)	21.38±42.82 mg/日 (12)	-52.60±18.28% (12)
尿中アドレナリン	200.36±547.18 µg/日 (16)	20.47±24.85 µg/日 (12)	-72.93±20.61% (12)
尿中ノルアドレナリン	3650.75±5923.57 µg/日 (16)	3272.68±7346.15 µg/日 (12)	-46.24±27.25% (12)
尿中ドパミン	1391.88±1339.59 µg/日 (16)	2605.00±2879.98 µg/日 (12)	90.29±130.85% (12)

平均値±標準偏差（例数）

表 20：最終評価時における血圧、脈拍数及び血糖値のベースラインからの変化量（FAS）

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	脈拍数 (回/分)	血糖値 (mg/dL)
ベースライン	126.4±16.6 (16)	71.1±16.1 (16)	70.3±16.1 (16)	112.9±18.5 (16)
最終評価時	120.6±14.5 (13)	69.8±13.8 (13)	67.4±21.3 (13)	111.8±28.7 (13)
変化量	-3.8±22.1 (13)	0.3±13.7 (13)	0.4±15.5 (13)	0.4±20.9 (13)

平均値±標準偏差（例数）

表 21：最終評価時におけるカテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状³⁾の全般改善度（FAS）

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変
医師評価 (13 例)	全体 (% (例数))	7.7 (1)	7.7 (1)	38.5 (5)	46.2 (6)
	慢性例、手術例	1、0	1、0	5、0	3、3
患者評価 (13 例)	全体 (% (例数))	0 (0)	0 (0)	61.5 (8)	38.5 (5)
	慢性例、手術例	0、0	0、0	8、0	2、3

軽度悪化、中等度悪化及び著明悪化であった被験者は認められなかった

安全性について、有害事象の発現割合は 100%（16/16 例）であり、主な事象は表 22 のとおりであった。

表 22：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	全体 (16 例)	慢性例 (13 例)	手術例 (3 例)
傾眠	81.3 (13)	92.3 (12)	33.3 (1)
不眠症	18.8 (3)	0 (0)	100 (3)
血圧低下	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
体重増加	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
鎮静	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
創合併症	12.5 (2)	0 (0)	66.7 (2)
高血圧クリーゼ	12.5 (2)	0 (0)	66.7 (2)

%（例数）

死亡は、慢性例で2例（死亡、脊椎転移各1例）に認められ、脊椎転移は治験薬との因果関係が否定された。死亡は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たが、剖検が未実施で治験薬による影響を否定する根拠が得られなかったため、治験薬との因果関係が否定されなかった。

その他の重篤な有害事象は、慢性例で2例（貧血、鎮静各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の中止に至った有害事象は、慢性例で1例（鎮静）に認められた。

②継続投与期

治療期を完了した慢性例9例全例が継続投与期に移行した。なお、手術例3例はいずれも、手術後に実施した尿中メタネフリン2分画の測定結果が基準値上限の3倍以上には該当せず、治験薬の継続投与が不要であったため、継続投与期に移行しなかった。継続投与期中の中止例は2例であり、中止理由は治験中止の申出、治験責任（分担）医師の判断（死亡したため）各1例であった。

データカットオフ時（継続投与期中の中止例は最終投与日）の本薬の1日投与量（平均値±標準偏差）は、 1222.2 ± 733.6 mg（9例）であった。

有効性に関する結果は、表23～表25のとおりであった。

表23：尿中メタネフリン2分画の推移（FAS）

	尿中メタネフリン		尿中ノルメタネフリン		主要評価項目に採用された項目
	測定値	ベースラインからの変化率	測定値	ベースラインからの変化率	ベースラインからの変化率
ベースライン	4.211 ± 12.840 mg/日 (16)	—	16.367 ± 29.928 mg/日 (16)	—	—
投与6～8日目	3.901 ± 12.249 mg/日 (15)	$-16.89 \pm 26.42\%$ (15)	10.592 ± 18.936 mg/日 (15)	$-39.95 \pm 17.17\%$ (15)	$-27.06 \pm 20.43\%$ (15)
投与168日目	0.290 ± 0.387 mg/日 (7)	$-39.97 \pm 14.25\%$ (7)	4.984 ± 6.256 mg/日 (7)	$-27.00 \pm 27.88\%$ (7)	$-30.41 \pm 30.34\%$ (7)
投与252日目	0.281 ± 0.374 mg/日 (7)	$-37.80 \pm 30.48\%$ (7)	7.409 ± 9.466 mg/日 (7)	$-4.30 \pm 54.32\%$ (7)	$-7.38 \pm 57.09\%$ (7)
投与336日目	0.316 ± 0.454 mg/日 (7)	$-42.75 \pm 19.31\%$ (7)	6.873 ± 8.606 mg/日 (7)	$-7.06 \pm 49.06\%$ (7)	$-8.42 \pm 51.70\%$ (7)

平均値±標準偏差（例数）

表24：血圧、脈拍数及び血糖値の推移（FAS）

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	脈拍数 (回/分)	血糖値 (mg/dL)
ベースライン	126.4 ± 16.6 (16)	71.1 ± 16.1 (16)	70.3 ± 16.1 (16)	112.9 ± 18.5 (16)
投与8日目	121.9 ± 18.4 (16)	71.8 ± 19.2 (16)	71.4 ± 18.8 (16)	111.3 ± 20.1 (16)
投与168日目	116.9 ± 15.8 (7)	65.9 ± 9.4 (7)	66.6 ± 13.2 (7)	128.4 ± 46.8 (7)
投与336日目	127.3 ± 11.7 (7)	68.1 ± 8.4 (7)	71.3 ± 20.3 (7)	135.9 ± 45.2 (7)
投与364日目	121.9 ± 11.0 (7)	66.3 ± 9.5 (7)	66.9 ± 13.4 (7)	113.7 ± 30.5 (7)

平均値±標準偏差（例数）

表 25：治療期開始時（治験薬投与前）から投与 364 日目におけるカテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状³⁾の全般改善度（FAS）

		中等度改善	軽度改善	不変
医師評価（7 例）	全体（%（例数））	28.6（2）	28.6（2）	42.9（3）
患者評価（7 例）	全体（%（例数））	14.3（1）	57.1（4）	28.6（2）

軽度悪化、中等度悪化、著明悪化及び著明改善であった被験者は認められなかった

安全性について、データカットオフ時における有害事象の発現割合（治療期を含む）は 100%（16/16 例）であり、主な事象は表 26 のとおりであった。

表 26：主な有害事象（安全性解析対象集団）

	全体 (16 例)	慢性例 (13 例)	手術例 (3 例)
傾眠	81.3 (13)	92.3 (12)	33.3 (1)
不眠症	25.0 (4)	7.7 (1)	100.0 (3)
嘔吐	18.8 (3)	23.1 (3)	0 (0)
下痢	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
肝機能異常	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
ウイルス性上気道感染	12.5 (2)	15.4 (2)	0 (0)
創合併症	12.5 (2)	0 (0)	66.7 (2)
血圧低下	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
体重増加	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
尿中蛋白陽性	12.5 (2)	15.4 (2)	0 (0)
高尿酸血症	12.5 (2)	15.4 (2)	0 (0)
浮動性めまい	12.5 (2)	15.4 (2)	0 (0)
鎮静	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
高血圧クリーゼ	12.5 (2)	0 (0)	66.7 (2)
起立性低血圧	12.5 (2)	15.4 (2)	0 (0)

%（例数）

継続投与期において、死亡は、慢性例で 1 例（心不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は、慢性例で 2 例（嘔吐、早期放射線障害各 1 例）に認められ、嘔吐は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.4 国内外臨床報告

7.4.1 米国承認申請時資料

米国での承認申請においては、Merck Sharp and Dohme Research Laboratories が FDA に提出した臨床試験実施申請の下で行われた臨床研究報告から得られた本薬の使用経験に基づき、有効性及び安全性が評価された。

上述の臨床研究報告のうち、本薬の有効性の検討に用いられた、褐色細胞腫患者を対象とした報告は以下の 7 報であった。報告された症例は計 37 例（良性 22 例、悪性 15 例）であり、年齢範囲は 12～73 歳、本薬の投与量は 300～4000 mg/日であった。全例で本薬投与前後の尿中カテコールアミン及び／又はその代謝物量の変化が検討され、本薬投与前と比較して尿中カテコールアミン及び／又はその代謝物量が 50%以上減少した患者割合は 64.9%（24/37 例）であった。臨床症状について、非選択的 α 遮断薬であ

る phenoxybenzamine で血圧のコントロールが不十分であった患者 7 例において、本薬追加投与により血圧の低下が認められた。また、本薬投与により、頭痛、発汗、不安、末梢性のチアノーゼ、動悸、便秘、胃腸障害、頻脈等の臨床症状が改善した症例が認められた。

J Clin Invest 1968; 47: 577-94

Pharmacologia Clinica 1969; 1: 174-6

Acta Endocrin Panam 1971; 2: 159-70

Lancet 1968; 23: 1105-9

Ann Med Intern Fenn 1968; 57: 65-73

J Pediatr 1977; 91: 143-7

Postgrad Med J 1976; 52: 653-6

また、本薬の安全性の検討に用いられた報告は、褐色細胞腫患者を対象に含む報告として上記 7 報に 1 報（Am Heart J 1971; 82: 557-67）を加えた 8 報、感情障害又は神経障害患者を対象とした報告 4 報、及びそれ以外の臨床試験実施申請の下で行われた緊急使用における報告であった。文献で報告された副作用は表 27 のとおりであり、その他の緊急使用における副作用として、咽頭浮腫、好酸球増加症、肝酵素異常、結晶尿、急性精神病各 1 例が報告された。

表 27：海外における臨床報告

原著論文	対象患者	副作用
J Clin Invest 1968; 47: 577-94	褐色細胞腫：22 例（良性 15 例、悪性 7 例） 本態性高血圧症：20 例 レイノー現象：6 例 開放隅角緑内障：2 例 甲状腺機能亢進症：1 例 片頭痛：1 例	鎮静：1000 mg/日以上で投与した 46 例中 44 例（数例では 300～600 mg/日で発現） 投与中止後のリバウンド現象：本薬投与を中止した症例のほとんど 不安：8 例、激越性うつ病：数例、ニューロミオパチー：5 例、下痢：5 例、乳汁漏出症：1 例
Pharmacologia Clinica 1969; 1: 174-6	褐色細胞腫：1 例（悪性）	副作用の報告なし
Acta Endocrin Panam 1971; 2: 159-70	褐色細胞腫：4 例（良性）	副作用の報告なし
Lancet 1968; 23: 1105-9	褐色細胞腫：3 例（良性 1 例、悪性 2 例）	傾眠：3 例、振戦：1 例
Ann Med Intern Fenn 1968; 57: 65-73	褐色細胞腫：5 例（悪性）	傾眠：1 例
J Pediatr 1977; 91: 143-7	褐色細胞腫：1 例（良性）	副作用の報告なし
Postgrad Med J 1976; 52: 653-6	褐色細胞腫：1 例（良性）	傾眠、流涎過多、感情不安定、パーキンソニズム
Am Heart J 1971; 82: 557-67	褐色細胞腫：2 例	パーキンソニズム：2 例 （臨床試験実施申請の Progress Report に基づく）
Psychopharmacologia 1967; 11: 422-9	統合失調症：15 例 神経症：2 例 健康成人男性：1 例	鎮静：15 例
Clin Pharmacol Ther 1971; 12: 218-24	躁うつ病：7 例 精神病性うつ病：3 例	鎮静：9 例、うつ病の増悪：3 例、血圧低下：3 例、流涎過多：1 例
Neurology 1970; 20: 122-30	ジストニア：1 例	運動低下、振戦、四肢不快感
Br Med J 1973; 1: 551-2	恐怖症及び不安：1 例	ハロペリドールの錐体外路障害の増強

7.4.2 国内臨床報告

以下の条件で文献検索が行われ（2018 年 1 月 31 日時点）、日本人褐色細胞腫患者に本薬を投与した際の臨床データが記載されている文献 24 報（症例報告文献 17 報、学会抄録 7 報）が得られた。

- MEDLINE、BIOSIS、DDFU、EMBASE、HCAPLUS、SCISEARCH
キーワード：「ALPHA-METHYLTYSROSINE」の光学異性体も含めた、CAS 登録番号を含む同義語、統制語、及び「PHEOCHROMOCYTOMA」の統制語、自然語
- JDreamIII の JSTPlus、JMEDPlus、JST7580
キーワード：「褐色細胞腫 or クロム親和性細胞腫 or クロム親和性腫瘍 or クロム親和細胞腫 or 好クロム細胞腫」及び「J9.465J/SN or J244.680D/SN or メチロシン/AL」
- JDreamIII の JAPICDOC
キーワード：「メチロシン/AL」及び「褐色細胞腫/AL」
- 医中誌 Web
キーワード：「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「Alpha-Methyltyrosine/TH or メチロシン/AL or デムセル/AL or Methyltyrosines/TH or メチルチロシン/AL」

報告された症例は計 27 例（全て悪性）であり、年齢範囲は 27～77 歳であった。本薬の投与量に関する報告があった症例は 20 例であり、投与量は 250～2000 mg/日であった。有効性について、本薬投与前後の尿中カテコールアミン及び／又はその代謝物量の変化が検討され、本薬投与前と比較して尿中カテコールアミン及び／又はその代謝物量が 50%以上減少したことが文献から確認できた症例は 21 例であった。臨床症状について、本薬投与により、血圧の低下が複数の症例で報告され、治療抵抗性の頭痛、便秘等の症状が改善した症例が認められた。安全性について、安全性情報が報告されている症例は 14 例であり、そのうち 10 例（無感情、感情不安定、無力症、狭心症・浮動性めまい、筋肉痛・横紋筋融解症、腰痛・動悸・疲労・回転性めまい、悪心・嘔吐・脱毛症・骨髄機能不全、下痢、傾眠、傾眠・錐体外路障害各 1 例）に本薬との関連が疑われる有害事象が報告された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。褐色細胞腫診療ガイドラインでは、手術療法による腫瘍切除が褐色細胞腫治療の第一選択とされている。カテコールアミン産生過剰を認める褐色細胞腫患者では、血圧及び心拍数のコントロール、不整脈治療、減少した循環血漿量の正常化、周術期及び術中の血中カテコールアミンの急激な上昇の結果生じる心血管系の合併症を予防する目的で、交感神経受容体遮断薬を用いた治療が必要とされる。交感神経受容体遮断薬は、選択的 α_1 遮断薬から治療を開始し、 α_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 α_1 遮断薬を使用できない場合には、カルシウムチャネル遮断薬を追加併用又は代替投与する。頻脈・頻脈性不整脈がある場合には α_1 遮断薬の投与開始から数日後に β 遮断薬を併用する。手術適応がない悪性褐色細胞腫患者の慢性的な治療としても、同様の交感神経受容体遮断薬等を用いた治療が必要とされ、国内外で治療薬及び治療介入のタイミングに大きな違いはない。褐色細胞腫の患者では、カテコールアミンの α_2 受容体への作用により腸管の蠕動が抑制され、治療抵抗性で管理に難渋する便秘や麻痺性イレウス等の消化器症状を生じることがある。このような患者に対して、国内では非選択的 α 遮断薬であるフェントラミン注射剤による治療が行われているが、十分な治療効果が得られない患者が報告されている。また、交感神経受容体遮断薬のみでは、病態進行に伴い十分な治療効果が得られなくなる患者や、副作用のために必要な投与量を服用できない患者が存在する。

本剤の米国での承認効能・効果は、「褐色細胞腫患者の治療における（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」とされており、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験は、これらにおけ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 α_1 遮断薬）が最大投与量以上若しくは最大忍容量で投与されている、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薬の有効性及び安全性を検討した。その結果、本薬の投与開始時にはすべての被験者で α_1 遮断薬が併用されており、カテコールアミンの過剰分泌に対する有効性が示され（「7.R.2 有効性について」の項参照）、安全性は許容可能であった（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

以上より、本剤は、褐色細胞腫の外科手術前及び慢性的な症状に対する治療において、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、又はこれら治療薬が忍容性の問題で使用できない患者に対して、カテコールアミンの過剰分泌の抑制及びカテコールアミンの過剰分泌に伴う臨床症状を改善する目的で投与されると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、褐色細胞腫に対する外科手術前又は外科手術が不適応な褐色細胞腫又は悪性褐色細胞腫患者で、最大投与量又は最大忍容量の交感神経受容体遮断薬（特に α_1 遮断薬）が投与されている症例を対象として、本薬により尿中カテコールアミンの減少が示され、カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の改善が得られた患者もみられたこと（「7.R.2 有効性について」の項参照）、及び本薬の作用機序は既存の交感神経受容体遮断薬とは異なることから、褐色細胞腫患者に用いる治療薬の選択肢の一つとして本剤を臨床現場に提供する意義はある。ただし、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果から安全性は許容可能と考えられるが（「7.R.4 安全性について」の項参照）、鎮静、錐体外路症状、精神症状等の中枢神経系の有害事象の発現頻度が比較的高かったこと、及び当該試験では交感神経受容体遮断薬による治療が既に行われている患者が対象とされていたことから、本剤の適応は慎重に判断する必要がある。以上より、本剤の臨床的位置付けとしては、褐色細胞腫患者のうち、交感神経受容体遮断薬（特に α_1 遮断薬）を含む既存治療に併用し、既存薬では十分な治療効果が得られない患者に限定して投与する薬剤とすることが適切と考えるが、詳細については、「7.R.5 効能・効果及び本剤の投与対象について」の項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の項における検討結果を踏まえ、本薬の有効性について、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験は、限られた症例数での検討である上に対照群のない試験であるため、十分な有効性の評価は困難であるが、主要評価項目及び副次評価項目に関する結果に矛盾はなく、それらを総合的に考慮し、カテコールアミン分泌過剰状態の改善に関する本薬の一定の有効性は示唆されていると判断する。さらに、既存薬への上乗せにより、血圧コントロールが改善した症例やカテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の改善が示唆された症例の報告が文献的には複数認められていること、作用機序とも矛盾しない所見と考えられること等から、既存の治療に上乗せした本薬の臨床的な有効性は期待できるものと判断するが、本薬の有効性の評価については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 国内第 I/II 相試験における主要評価項目について

申請者は、国内第 I/II 相試験における主要評価項目の妥当性、及び本薬の有効性について、以下のよう

に説明した。褐色細胞腫患者における有効性の真のエンドポイントは、慢性的治療ではカテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状を改善して患者の生活の質及び生命予後を改善することであるが、慢性的治療及び褐色細胞腫に対する外科手術前の処置のいずれの場合も、カテコールアミン分泌過剰状態の是正によってそれらの治療効果が得られると考える。カテコールアミン量の減少は本剤に求められる臨床的結果であることも踏まえ、カテコールアミン量が治療効果の指標として妥当と考え、カテコールアミンの安定な代謝産物であり、診断に有用とされている尿中メタネフリン 2 分画（褐色細胞腫診療指針）を国内第 I/II 相試験の主要な評価指標とした。また、本剤の米国添付文書において、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旨記載されていること、及び海外の臨床研究において、カテコールアミン量を 50%以上減少させることが褐色細胞腫患者の治療効果を評価する一般的な基準として利用されていること（Surgery 2003; 134: 956-62、Am J Clin Oncol 2010; 33: 79-82 等）から、「最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画がベースラインから 50%以上減少した被験者割合」を国内第 I/II 相試験の主要評価項目とした。その結果、最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画がベースラインから 50%以上減少した被験者割合は、被験者全体で 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。慢性例 13 例のうち、治療期中止例 4 例（被験者識別コード 001001、001005、004001 及び 009002）は、最終評価時の評価が行われていないことから主要評価不完備例とし、主要評価項目を未達として取り扱った。治療期完了例 9 例のうち、主要評価項目を達成した被験者は 3 例（被験者識別コード 005002、009001 及び 011002）であり、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最終評価時におけるベースラインからの変化は、それぞれ 66.3%減少、57.7%減少及び 64.2%減少であった。また、治療期完了例 9 例のうち、主要評価項目が未達であった被験者 6 例（被験者識別コード 003001、005001、006001、006002、006003 及び 007001）では、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最終評価時におけるベースラインからの変化は、それぞれ 43.9%減少、18.5%減少、30.9%減少、36.3%減少、28.5%減少及び 18.3%減少であり、50%には達しなかったが、6 例すべてで減少が認められた。手術例 3 例のうち、1 例（被験者識別コード 004002）は、手術 1 日前の 24 時間蓄尿が「術前処置の下剤使用中の為採尿できないことがあった（2 回）」との理由により規定どおりに実施できなかったため、最終評価時（手術前）の検体が 1 回以上採取できず（主要評価不完備例）、主要評価項目を未達として取り扱った。ただし、当該被験者の手術 2 日前の 1 回の 24 時間蓄尿データを用いて、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を算出した場合、64.8%減少であった。また、手術例 3 例のうち、主要評価項目を達成した 2 例（被験者識別コード 001004 及び 001006）では、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最終評価時におけるベースラインからの変化は、それぞれ 54.9%減少及び 60.3%減少であった。以上より、後述の、カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の全般改善度の結果も含め、国内第 I/II 相試験の結果から、褐色細胞腫患者におけるカテコールアミン分泌過剰状態の改善に関する本剤の有効性が確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。海外には長年にわたる本薬の使用経験があること、国内の褐色細胞腫患者の数は極めて少ないこと等を踏まえると、厳密な有効性の評価は困難であるが、本薬の有効性及び安全性を示す根拠となる試験が非盲検非対照試験として実施されたことはやむを得ない。また、本剤は

カテコールアミンの過剰分泌に伴う高血圧や臨床症状の改善を目的として投与される薬剤であることから、本来であれば、主要評価項目としてこれらに関連したエンドポイントを設定すべきである。しかしながら、対象疾患の臨床症状が多彩であり、すべての患者に共通した適切な評価項目を設定することが困難であることや、対象疾患の患者数及び臨床試験の実施可能性も考慮すると、臨床的意義は必ずしも明確ではない「尿中メタネフリン 2 分画 (メタネフリン及びノルメタネフリン) がベースラインから 50% 以上減少した被験者割合」を主要評価項目と設定したこともやむを得ないと判断する。

国内第 I / II 相試験の結果、慢性例及び手術例のいずれにおいても尿中メタネフリン 2 分画の減少が示されており、目標とされたベースラインからの 50% 以上の減少に到達しなかった症例においても、多くの場合減少傾向が示された。悪性褐色細胞腫や手術が適応とならない患者では、原疾患の性質から自然経過としてカテコールアミン値が持続的に減少することは想定しにくいことから、当該試験で示された尿中メタネフリン 2 分画の最終評価時点での値及び推移は、本薬のカテコールアミン抑制効果を支持する結果であったと判断する。ただし、上述したとおり、国内第 I / II 相試験の試験デザインや主要評価項目を考慮すると、当該試験の主要評価項目の結果のみから本薬の有効性を判断することは困難であり、被験者毎の各種検査値や臨床症状の変化も踏まえて、総合的に判断する必要がある。したがって、本薬の有効性に関して、次項で引き続き検討する。

7.R.2.2 カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状、所見に対する有効性について

申請者は、カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状、所見に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。褐色細胞腫患者のカテコールアミンの分泌過剰による症状は、高血圧をはじめ、頭痛、動悸、発汗及び便秘等、多様に認める。加えて、糖代謝異常や脂質代謝異常を合併し、メタボリックシンドロームと同様の臨床所見を示す。特に、カテコールアミンの作用により腸管の蠕動が抑制され、治療抵抗性で管理に難渋する便秘や麻痺性イレウス等の消化器症状を生じることがある。国内第 I / II 相試験では、全般改善度を指標として医師及び患者によりカテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状の改善が評価された。最終評価時におけるカテコールアミン分泌過剰に伴う症状の全般改善度は、医師評価では「著明改善」及び「中等度改善」が各 7.7% (1/13 例；いずれも慢性例 1 例)、「軽度改善」が 38.5% (5/13 例；慢性例 5 例) 並びに「不変」が 46.2% (6/13 例；慢性例 3 例、手術例 3 例)、患者評価では「軽度改善」が 61.5% (8/13 例；慢性例 8 例) 及び「不変」が 38.5% (5/13 例；慢性例 2 例、手術例 3 例) であり、本薬の投与により 60% 以上の被験者で全般改善度が改善した。本薬の投与期間中を通じて、いずれかの時点で一度でも全般改善度が改善した被験者は 75.0% (12/16 例；慢性例 11 例、手術例 1 例)、悪化した被験者は 25.0% (4/16 例；慢性例 4 例) であった。また、本薬の投与期間中を通じて、全般改善度が「不変」のまま変化がなかった被験者は 25.0% (4/16 例；慢性例 2 例、手術例 2 例) であった。個々の臨床症状の変化において、特に被験者識別コード 006001 の被験者では、本薬投与前に認められていた中等度の嘔吐、高度の嘔気・悪心、中等度の両手足末梢の冷感、両前腕からの手の皮膚紫色、高度の便秘が投与期間中に改善し、最終的には症状が消失、又は軽度へ改善したことが確認され、全般改善度の医師評価でも本薬投与期間中を通じて改善（「軽度改善」～「著明改善」）と報告されている。以上のことから、国内第 I / II 相試験において、本薬による褐色細胞腫患者のカテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状の改善が確認されたと考える。

また、国内の文献情報では、交感神経受容体遮断薬と本薬の併用により、高血圧、治療抵抗性の頭痛、便秘といった臨床症状が改善したことが報告されている (Curr Ther Res 1987; 42: 542-50、日本内分泌学会誌 2016; 92 (Suppl) : 48-50 等)。さらに、米国承認申請時資料では、非選択的 α 遮断薬である

phenoxybenzamine と本薬の併用により、高血圧、頭痛、発汗、不安、末梢性のチアノーゼ、動悸、便秘といった臨床症状が改善したことが報告されている（「7.4.1 米国承認申請時資料」の項参照）。

なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における血圧の推移は、表 20 及び表 24 のとおりであり、収縮期及び拡張期血圧の推移に一定の変化は認められなかった。当該試験では、交感神経受容体遮断薬及び降圧薬は、観察期における検査実施前 7 日、又は該当する薬剤の消失半減期 5 倍以上の期間のうち長い期間から、継続投与期を含めた最終検査が終了するまで、原則、用法・用量を変更しないと規定されていた。7/16 例では、治療期に交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の用法・用量が変更され、そのうち 5 例は、血圧の低下に関連する理由（血圧低下 3 例、起立性低血圧の悪化防止及び浮動性めまい各 1 例）により変更されていた。したがって、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、本薬、交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の投与量の調節により、血圧は適切に管理されていたと考える。

以上より、カテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状に対する本薬の有効性は示されていると考える。ただし、これらの諸症状に対する本薬の有効性は、本薬の直接作用であるカテコールアミン分泌過剰状態の改善に伴う間接的な効果であること等から、申請時効能・効果から諸症状の改善に関する記載は削除することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における全般改善度は、主観的な評価であり、対照群の設定がなく、前後比較であること等から、カテコールアミン分泌過剰に伴う自覚症状の変化に関する評価は慎重に行う必要があり、また、試験期間中 1 時点のみでも全般改善度が改善していた症例を、本薬の有効性が認められた症例と判断することも適切ではない。しかしながら、当該試験の個々の症例経過をみると、申請者が説明に挙げた被験者識別コード 006001 の被験者では、便秘、立ちくらみ、両手足末梢の冷感等の症状に関して、本薬投与中持続的に改善したと医師及び患者が評価し、他にも被験者識別コード 004001 の被験者では、浮動性めまい、振戦等の症状に関して、経過中持続的に改善したと医師及び患者が評価していたこと等から、本薬によりカテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の改善が示唆された症例も複数認められている。加えて、国内外の文献報告等でも、本薬により腸管運動改善や発汗の改善が示された例が報告されており、本薬の既存の交感神経受容体遮断薬への上乗せ投与により、カテコールアミン分泌過剰に伴う自覚症状の改善も期待できるものと判断する。

なお、本薬により、既存の交感神経受容体遮断薬では十分な効果の得られなかった臨床症状が改善した例があることは、本薬の臨床的な意義の一つであり、実臨床では臨床症状の改善も期待して本薬を投与する場面があることは理解するが、全般改善度は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の副次評価項目の一つであり、上述のように非盲検非対照試験での主観的な評価であったこと等を踏まえると、それらを根拠とした場合、カテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状の改善を効能・効果に含めることは適切ではないとする申請者の方針は妥当と判断する。効能・効果の詳細については、「7.R.5 効能・効果及び本剤の投与対象について」の項で引き続き検討する。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、本薬投与後の収縮期及び拡張期血圧の変化はほとんどみられなかったことについて、ベースラインの血圧が既に交感神経受容体遮断薬及び降圧薬により良好にコントロールされていた症例が組み入れられていたためと考えられ、本薬の投与目的は主にカテコールアミン分泌過剰に伴う高血圧以外の症状のコントロールであることを反映した結果とも考えられる。なお、当該試験の経過中に、血圧低下を理由として、併用薬である α_1 遮断薬や β 遮断薬が減量された症例が 5 例みられており、本薬による降圧作用も示唆されてはいると考えられる。以上を考慮すると、本薬投与開始後は、血

圧やカテコールアミン分泌過剰に伴う自覚状況、併用されている交感神経受容体遮断薬や降圧薬、本薬の副作用の発現状況等により、本薬及び併用薬の用量調節が行われることが適切と判断する。

7.R.2.3 褐色細胞腫に対する外科手術の前処置としての有効性について

機構は、褐色細胞腫に対する外科手術の前処置として本薬を投与した際の有効性を説明するとともに、米国の添付文書では「手術前の処置に本剤を用いる場合、本剤の最適有効用量を少なくとも5～7日間投与すること」と規定されていることを考慮し、外科手術前の本剤投与に関して本邦の添付文書で注意喚起すべき事項がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。米国の添付文書において、手術前の本剤の投与期間等に関して規定された背景や経緯は、米国承認申請時資料等から確認することができず、不明である。本薬は生体内のカテコールアミン合成を阻害し、カテコールアミンの過剰分泌を抑制する作用を有することから、褐色細胞腫に対する外科手術前に本薬を使用することで、周術期及び手術時の心血管系合併症防止に寄与する可能性があるが、この有効性に関するエビデンスは国内外の文献情報で示されていない。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験にて褐色細胞腫に対する外科手術を実施した被験者3例は、いずれも待機的な手術の状況にある患者であり、緊急手術の状況で本薬を投与した患者はいない。1例目は、本薬500 mg/日で投与開始し、投与4日目に750 mg/日に増量、投与6日目に500 mg/日に減量（患者からの主訴：目のうるみがあり、安全性確保のために減量した）、投与32日目に250 mgを投与して手術を実施した。手術中の高血圧クリーゼは2件認められたが、フェントラミンメシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩等により回復した。2例目は、本薬500 mg/日で投与開始し、投与4日目に1000 mg/日に増量、投与25日目に1500 mg/日に増量、投与53日目に1750 mg/日に増量、投与84日目に500 mgを投与して手術を実施した。手術中の高血圧クリーゼは認められなかった。3例目は、本薬500 mg/日で投与開始し、投与4日目に1000 mg/日に増量、投与44日目に250 mgを投与して手術を実施した。手術中の高血圧クリーゼは3件認められたが、ニカルジピン塩酸塩等で回復した。以上のとおり、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験においては、待機的な手術までの期間（それぞれ32日間、44日間、84日間）に既存薬では治療効果が不十分な患者の症状管理を目的に本薬が投与された結果、手術時に高血圧クリーゼが認められた被験者も存在したが、いずれも軽度で、注射剤の交感神経受容体遮断薬やカルシウムチャネル遮断薬等の処置により回復しており、安全性に大きな問題はなく手術を完了した。本剤は実臨床においても同様に、褐色細胞腫に対する外科手術前の症状管理の目的で使用されることを想定しているため、米国の添付文書にある投与期間等の規定は不要と考えた。

一方、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における手術前の本薬の使用経験は限られており、緊急手術に対しては使用経験がない。また、本剤を投与してい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リスクがある。そのため、これらについて添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。褐色細胞腫に対する外科手術の前処置として本薬を投与した場合の有効性は、国内外の文献報告等からは明確とはいえないが、本薬の作用機序からは有用性が期待される。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験での手術症例は3例とごく限られており、そのうち2例で手術中に高血圧クリーゼが認められ、降圧処置を要したが、臨床経過として許容可能な結果であったと考えられることから、本剤は、手術を予定する患者においても投与可能な薬剤として医療現場に提供する意義がある。ただし、手術前の本薬の使用経験は限られていること、及び本剤投与下においても高血圧クリーゼ等の褐色細胞腫の手術中に一般的に認められるような心血管イベントが生じるリスクは残存することについて、添付文

書において十分注意喚起する必要がある。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、褐色細胞腫に対する緊急手術時の本薬の使用経験はないが、褐色細胞腫に対する手術適応のある症例における本剤の術前投与期間は、患者の状態等から手術時期とともに総合的に判断されるものと考えられることから、手術前の本剤の投与期間に関する添付文書上の規定は不要とした申請者の方針は概ね妥当と判断する。

7.R.3 用法・用量について

7.R.3.1 開始用量について

申請者は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における本薬の開始用量を 250 mg 1 日 2 回とした設定根拠について、以下のように説明した。国内第Ⅰ相試験の結果、日本人と外国人の健康成人における本薬の PK に大きな差異はなく、安全性に問題はなかったことから、日本人褐色細胞腫患者においても米国の承認用法・用量と同じ開始用量（1000 mg/日）を設定することは可能と考えた。一方、日本人褐色細胞腫患者における本薬の使用経験を報告した文献では、開始用量が確認できた 17 例の患者について、開始用量の内訳は、250 mg/日が 4 例、500 mg/日が 4 例、900 mg/日が 1 例、1000 mg/日が 5 例、1500 mg/日が 3 例であり、500 mg/日以下を開始用量とする患者が散見されたことから、安全性を考慮し、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の開始用量は、米国の承認用量よりも低い 500 mg/日（250 mg を 1 日 2 回）と設定した。

また、申請者は、申請用法・用量における本薬の開始用量の妥当性について、以下のように説明した。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、開始用量投与時に、有害事象として、鎮静又は傾眠が 16 例中 14 例で発現し、その程度は軽度が 11 例、中等度が 3 例であり、中等度の傾眠が認められた 3 例はいずれも本薬の減量等で軽快又は回復した。その他の有害事象として、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、本薬の投与は継続された。また、本薬の投与開始時に鎮静又は傾眠が発現したすべての被験者は本薬の投与を継続し、その後退院して外来にて試験を継続可能であったことから、本薬の開始用量の忍容性に問題はなかったと考える。なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の被験者 2 例では、250 mg/日が開始用量とされた。1 例は Fallot 四徴症のために低心機能であり、安全性を考慮し 250 mg/日で投与開始されたが、その後は 500 mg/日に増量された。別の 1 例では、投与開始日の朝の服用後に傾眠が発生したため、開始用量が 250 mg/日となったが、その後は 500 mg/日に増量された。以上のように、開始用量を 500 mg/日とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、安全性に大きな問題はなく、本薬の有効性が確認されたことから、申請用法・用量の開始用量として 500 mg/日を設定することは妥当であると考えた。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の成績からは、心機能が低下している患者や小児患者においては、低用量の 250 mg/日を開始用量とする必要性も示唆されたが、国内の文献情報も含めて臨床情報は十分ではなく、低用量での投与開始を考慮すべき集団を一律に特定することは困難であると考えた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、500 mg/日の開始用量により鎮静又は傾眠等がみられた例でも、ほとんどの症例でその後も本薬の投与が続行可能であったこと、その他の有害事象についても本薬の継続が可能であったこと、本剤は患者毎に有効性も確認しながら用量調節する薬剤であること等から、本薬の開始用量は 500 mg/日に設定することが妥当と判断する。しかしながら、米国で承認されている開始用量（1000 mg/日）よりも低用量の 500 mg/日で開始されたにもかかわらず、16 例中 14 例と大多数の症例で鎮静又は傾眠が発現し、本薬の減量を要した症例もみられたこと、及び初回投与後に傾眠が生じたため 250 mg/日での投与開始となった症例もみられたことは、留意すべき点であり、本薬 250 mg 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可能とすることが望ましいと判断する。ま

た、低心機能例、高齢者、腎機能障害患者等、安全性上のリスクの高いことが想定される症例では、250 mg/日からの投与開始も許容される規定とすべきであると判断する。本薬の開始用量の設定、さらに低用量からの投与開始の必要性、用法・用量とそれに関連する添付文書での具体的な記載等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.2 増量間隔及び分割投与の規定について

申請者は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における増量間隔及び分割投与の設定根拠、並びに申請用法・用量の増量及び分割投与に関する規定の妥当性について、以下のように説明した。米国における本剤の添付文書には、本剤の生化学的な作用は通常2～3日以内に最大となること、最も発現頻度が高い本剤の副作用である鎮静は投与開始後24時間以内に発現し、2～3日後に症状が最大となり、その後の数日間で減弱する傾向があることが示されているため、これら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日間投与した上で、被験者の状態に応じて250又は500 mg/日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。その結果、被験者の安全性に大きな問題はなかった。また、500 mg/日ずつ増量した被験者10例について、500 mg/日の増量幅で増量した日から7日以内に認められた有害事象は、血中トリグリセリド増加、体位性めまい、浮動性めまい、軟便、嘔吐及び血圧低下（各1例）であった。これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも軽度であり、休薬又は投与中止することなく回復した。以上より、申請用法・用量において、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の増量及び分割投与の規定を設定することは妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、9例で500 mg/日から1000 mg/日に、500 mg/日の増量幅で増量され、1000 mg/日以上用量投与時に、さらに500 mg/日の増量幅で増量された症例はこのうち4例あり、また、1例では750 mg/日から1250 mg/日に増量されていた。安全性については、以下の2例を除き、有害事象の発現した3例では処置なく回復しており、増量幅又は増量後の用量が過量であったとまではいえず、500 mg/日の増量幅を承認用量に含めることは可能と判断する。しかしながら、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において500 mg/日ずつ増量した被験者のうち、浮動性めまいが認められた1例（500 mg/日から1000 mg/日に増量後3日目に発現）では併用されたドキサゾシンメシル酸塩が中止され、血圧低下が認められた1例（500 mg/日から1000 mg/日に増量後5日目に発現）ではドキサゾシンメシル酸塩が減量されており、両症例では、他の症例に比べて投与初期より血圧が低めで推移していたことから、本薬の投与前から高血圧のコントロールが比較的良好な症例や、本薬の投与開始後の血圧が低めに推移する症例のように、低血圧に関連した有害事象の発現リスクの高い症例等においては、より増量幅の小さい250 mg/日ずつの増量も考慮すべきである。また、増量前に傾眠、鎮静等の副作用の症状がみられている症例においても、より慎重に、250 mg/日ずつの増量を考慮することが適切である。なお、同一の投与量を少なくとも3日間投与した上で増量を検討する方針とすること、及び用量に応じた分割投与の設定とすることは妥当と判断する。250 mg/日ずつの増量が望ましい集団に関する臨床情報は十分でなく、一律に特定することは困難と考えるが、増量の設定の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.3 増量及び維持用量の判断基準について

申請者は、維持用量の判断基準について、以下のように説明した。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、米国添付文書や褐色細胞腫診療指針の記載（「7.R.2.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における主要評価項目について」の項参照）を考慮し、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増量判断の主な指標に設定した。また、本薬の維持用量は、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。その結果、多くの被験者で、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%以上減少しなかった場合に本薬を増量しており、この増量規定において安全性に大きな問題は認められておらず、尿中メタネフリン2分画の測定値が50%以上減少していなかったこと以外が増量の理由になっていた被験者は1例のみであった。当該被験者は、投与28日目において本薬1000 mg/日投与で主要評価項目である尿中ノルメタネフリンがベースラインから65.9%減少していたが、「尿中カテコールアミン高値であり、カテコールアミンによる臨床症状が残存していたため」との理由から投与54日目に1500 mg/日に増量した。なお、当該被験者の投与28日目における全般改善度は、医師及び患者のいずれの評価でも軽度改善であり、便秘、頭痛、動悸、不安・神経過敏等の症状が残存していた。当該被験者に認められた有害事象は投与開始日から発現した軽度の傾眠（処置なし、多分関連あり、転帰回復）のみであり、安全性に大きな問題は認められなかった。以上より、増量及び維持用量の決定については、尿中メタネフリン2分画の測定値を目安とすることを基本とする。症状の改善に基づいて増量した際に特段の問題はなかったが、症状の改善はカテコールアミンの過剰分泌の改善に伴う二次的な作用であることから、本薬の増量及び維持用量の決定の参考にすることとした。以上を踏まえ、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に以下の注意喚起を行う。

〔申請者修正案〕（下線部は申請時からの追記箇所、取消線部は申請時からの削除箇所）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・カテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量又はノルメタネフリン量は、本剤の開始時及び用量調節時に測定すること。投与開始前の測定値から50%以上減少する投与量又は症状が改善した投与量を目安として維持用量を決定する。また、本剤の開始時及び用量調節時は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。なお、維持用量を決定する場合には、症状の改善、尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、バニルマンデル酸の測定値も参考に総合的に判断すること。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、ほとんどの症例で、尿中メタネフリン2分画の投与開始前からの50%以上の減少を目標に維持用量が決定されていたことから、主に尿中メタネフリン2分画の値に基づき、増量及び維持用量を決定する設定とすることは妥当である。また、本薬の投与目的はカテコールアミン分泌過剰に伴う所見や臨床症状の改善であること、国内外のガイドラインでは、血圧正常化を目標に本薬の投与量を決定することやバニルマンデル酸の測定値により本薬を増量することも記載されていること、尿中カテコールアミン濃度やバニルマンデル酸濃度も褐色細胞腫のモニタリングに利用されていることから、本薬の維持用量の決定に際しては、血圧の推移や臨床症状、及び尿中カテコールアミン濃度やバニルマンデル酸濃度等の測定値がある場合にはそれらの値も考慮して総合的に判断することが適切である。増量及び維持用量の判断基準については、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

では主な判断理由として使用されなかった血圧に関する情報、尿中メタネフリン 2 分画やバニルルマンデル酸の測定値の取扱いも含めて、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.4 尿中メタネフリン 2 分画の測定検体について

申請者は、24 時間蓄尿検体と随時尿検体における、本剤投与後の尿中メタネフリン 2 分画の測定値の関係について、以下のように説明した。国内第 I/II 相試験において、尿中メタネフリン 2 分画の蓄尿検体の測定値をベースラインとし、本薬投与後の同一測定時点の 24 時間蓄尿検体と随時尿検体の測定値からそれぞれ変化率を算出した。その結果、同一測定時点の蓄尿検体と随時尿検体の変化率の差の平均値±標準偏差は $-1.57 \pm 28.87\%$ 、蓄尿検体と随時尿検体から測定した値に対して算出された Pearson の積率相関係数は 0.73 であり、随時尿検体の測定値は蓄尿検体の測定値の診断性能と大きく異なるものではなかった。国内第 I/II 相試験の尿中メタネフリン 2 分画における 24 時間蓄尿検体と随時尿検体の主要評価項目にて採用された項目のベースラインからの変化率 (%) の関係性を図 1 に示す。

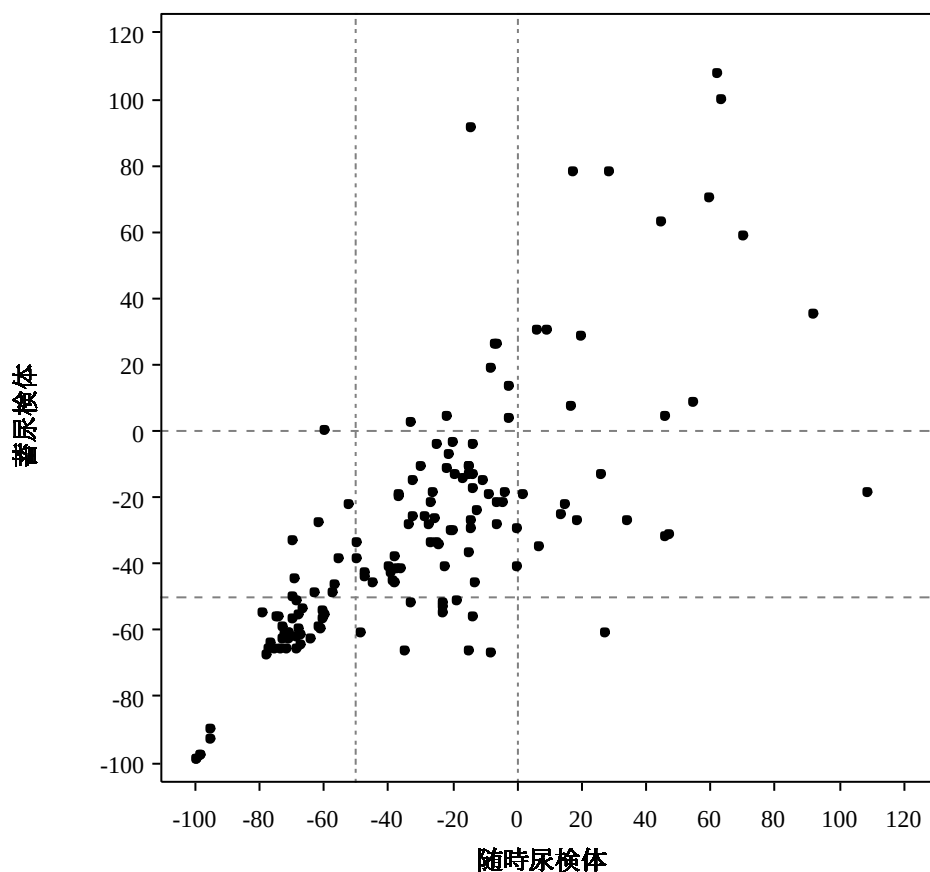


図 1：国内第 I/II 相試験の尿中メタネフリン 2 分画における蓄尿検体と随時尿検体の主要評価項目にて採用された項目のベースラインからの変化率 (%)

143 検体のうち 11 検体 (7.7%) が蓄尿検体と随時尿検体で、異なる測定結果 (蓄尿検体ではベースラインから 50%以上減少していたが、随時尿検体では 50%未満の減少) であった。一方で、実臨床においては、随時尿検体のメタネフリン 2 分画の測定値が褐色細胞腫のスクリーニング検査に有用とされていることもあり (褐色細胞腫診療ガイドライン)、カテコールアミン量を定期的に確認する上で随時尿検体利用されている。本剤の臨床使用においても、入院が必要になる蓄尿検体を用いたカテコールアミ

ン及びその代謝物の測定が困難となる場合が考えられ、その場合には外来下で採取できる随時尿検体を利用して測定することが想定される。本剤は、カテコールアミン及びその代謝物の 50%以上減少だけでなく、カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の改善や副作用の発現状況を慎重に観察して用量調節するよう注意喚起するため、蓄尿検体に限定せずに随時尿検体を利用したとしても、患者の安全性は担保できると考える。

機構は、本剤の効果判定に随時尿検体を使用することで、本来増量が不要な患者で増量が行われる可能性や、増量が必要な患者で増量が行われない可能性がないといえるのか、改めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。図 1 に示したとおり、蓄尿検体と随時尿検体で尿中メタネフリン 2 分画のベースラインからの 50%以上減少の判断が異なる測定結果が得られる場合もある。そのため、随時尿検体のみで本剤の効果判定を行うと、本来増量が不要な患者で増量が行われる可能性や、増量が必要な患者で増量が行われない可能性は否定できない。一方で、国内第 I/II 相試験では、カテコールアミン及び代謝物の測定結果のみではなく、副作用の発現状況、被験者の忍容性を確認しながら、本薬の投与量調節の判断がなされていた。本剤の申請用法・用量では、3 日間以上の間隔をあけて増量することを規定していることから、曝露量が急峻に増加することではなく、同様の規定で実施した国内第 I/II 相試験において、副作用が発現した場合には本薬を減量・休薬することで症状が軽快又は回復することが確認されている。また、カテコールアミン及び代謝物がベースラインから 50%以上減少した被験者でも、カテコールアミン分泌過剰に伴う症状が残存していることを理由に本薬が増量され、特段の問題は認められていない。上述のとおり、添付文書では、国内第 I/II 相試験と同様に、用量調節においては、カテコールアミン及び代謝物の測定結果ともに、カテコールアミン分泌過剰に伴う症状、副作用の発現状況、患者の忍容性を総合的に判断するよう注意喚起している。したがって、実臨床では、蓄尿又は随時尿検体にかかわらず、本剤の効果判定をカテコールアミン及び代謝物の測定結果のみで判断することはないことから、随時尿検体を使用したとしても、増量が不要な患者で増量が行われることや、増量が必要な患者で増量が行われない可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第 I/II 相試験の 24 時間蓄尿検体と随時尿検体におけるメタネフリン 2 分画の比較結果では、両者の結果が大きく異なる被検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被験者が複数みられた。また、国内第 I/II 相試験では、1 例を除く全ての症例で 24 時間蓄尿中メタネフリン 2 分画の測定値により増量及び維持用量の判断がなされており、本剤の臨床使用においても、増量や維持用量の決定の際に最も考慮される指標となるのは尿中メタネフリン 2 分画の測定値と想定される。本薬には、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性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薬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とは考えられるが、その判断のための最も重要な指標と考えられ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。随時尿検体の測定値は、外来診療においても簡便に採取可能であるため実用性に優れる利点があるが、蓄尿検体の測定値と比べて精度が低いため、参考情報として利用すべきであり、増量や維持用量の決定の際には、本薬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と判断する。本剤の増量及び維持用量の決定のための、蓄尿検体と随時尿検体における尿中メタネフリン 2 分画の測定値に関する取扱いについては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.5 最大用量について

機構は、国内第 I/II 相試験において投与された本薬の 1 日最大用量は 2500 mg であったことから、本邦における本薬の 1 日最大用量として 2500 mg を超える用量を設定することが妥当と考えられるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。現時点において、継続中の国内第 I/II 相試験の最新の情報、文献等を含めて、本薬の 2500 mg/日を超える日本人での投与経験はなく、海外の製造販売後安全性情報でも、本薬 2500 mg/日を超えて投与した患者は確認できなかった。海外の文献報告では、褐色細胞腫患者の手術患者を対象に実施された後ろ向き調査（1999 年 9 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日の間に、褐色細胞腫又はパラガングリオーマの切除術を受けた患者が対象）において、63 例の患者に本薬が投与され、手術の 4 日前に 1000 mg/日（250 mg を 6 時間毎に 4 回）から開始し、3 日前に 2000 mg/日（500 mg を 6 時間毎に 4 回）、2 日前に 3000 mg/日（750 mg を 6 時間毎に 4 回）、手術前日に 4000 mg/日（1000 mg を 6 時間毎に 4 回）まで増量し、手術当日の朝に 1000 mg を投与することとされていた（Int J Surg 2017; 46: 1-6）。本薬が投与された際のカテコールアミン分泌過剰の抑制や臨床症状の改善といった有効性、安全性に関する詳細な記載はなかったが、本薬群（phenoxybenzamine の併用投与）と対照群とされた phenoxybenzamine の単独投与群とで、輸血を受けた患者が本薬群で多かった他は、手術後の転帰に両群で大きな差はなかった。米国承認申請時資料においても、2 つの文献報告に含まれる 10 例の患者で、2500 mg/日超～4000 mg/日が投与されていた（J Clin Invest 1968; 47: 577-94、Lancet 1968; 23: 1105-9）。本薬は有効性と安全性を確認しながら漸増する用法・用量であることから、米国承認申請時資料において 2500 mg/日を超える用量を投与した患者は、2500 mg/日以下の投与量では十分な効果が得られず、更なる効果を求めて増量したと考えられる。多くの患者でカテコールアミン量の 50%以上の減少又は臨床症状の改善が確認されており、2500 mg/日を超える用量に増量することで有効性が確認された患者も報告されている。高用量の投与による副作用は報告されているが、患者の忍容性を大きく損なうという報告はなく、国内第 I/II 相試験で経験した副作用と同様の内容であった。以上の臨床情報を踏まえると、本邦においても 2500 mg/日超～4000 mg/日の投与を必要とする患者が存在する可能性は否定できない。褐色細胞腫に対しては、未だ十分に奏功する抗悪性腫瘍治療はなく、既存薬では十分な治療効果が得られない患者の治療選択肢が限られた状況にある。本剤の臨床的位置付けを考慮すると、日本人での使用経験に基づき 2500 mg/日を超える用量の投与を不可とすることは、治療手段がない日本人褐色細胞腫患者に大きな不利益が生じると考えられる。また、本邦における本剤の申請用法・用量では、米国の承認用法・用量とは異なり、3 日間以上の間隔において漸増することとしている。これにより、本薬の血漿中濃度が定常状態における患者の状態を確認した上での増量が可能となる。また、本剤の用量調節は、患者のカテコールアミン及び代謝物の量、臨床症状並びに患者の忍容性に応じて、適宜行うこととしている。さらに、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項に、鎮静等が現れることがあるため、本剤投与中は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旨を注意喚起している。これに加えて、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、日本人において 2500 mg/日を超える投与経験がなく、高用量投与時の有効性及び安全性が確立されていないことを記載し、医療従事者及び患者向け資材等を用いて本剤の増量及び高用量投与時の安全性について適切に注意喚起を行う予定である。以上より、本邦における本薬の 1 日最大用量として 2500 mg/日を超える用量を設定した場合においても、鎮静等の臨床的に重要な安全性上のリスクが増加する懸念は低いと考える。また、本薬の高用量（1000 mg/日）投与時においては、日本人と外国人の曝露量に大きな差異はなく、海外で投与経験のある最大投与量である 4000 mg/日を投与した場合、日本人の

曝露量が外国人と比べて、大きく高値を示すことはないと考えられること（「6.R.1 本薬の PK の国内外差について」の項参照）も踏まえると、国内における本薬の最大投与量として、海外と同様に 4000 mg/日までの投与を可能とすることは妥当であるとする。

機構は、以下のように考える。国内第 I / II 相試験での投与経験及び文献報告等を含め、本薬を 2500 mg/日を超えて日本人に投与した際の情報は現時点で得られておらず、2500 mg/日を超えた用量の本薬の日本人での安全性及び有効性は不明である。外国人については、海外の文献報告で、2500 mg/日超～4000 mg/日の投与経験が少数例ではあるがみられており、詳細な安全性の記述はないが、臨床的に許容可能な安全性であったことが推測される。また、2500 mg/日を超える用量への増量により血圧低下効果が得られた症例が 2 例あり、発作頻度の減少がみられた症例も 1 例報告されているが、2500 mg/日を超える用量の有効性は、外国人においても十分検討されているとはいえない。

本薬の増量により、鎮静等の臨床的に重要な安全性上のリスクの増加が懸念される。さらに、外国人健康成人に対する日本人健康成人の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.24～1.59 及び 1.09～1.55 であり、日本人で外国人よりも曝露量が高くなる傾向がみられており（「6.R.1 本薬の PK の国内外差について」の項参照）、同用量への増量であっても日本人では外国人と比べてより安全性の懸念が高まる可能性が否定できない。

一方で、日本人患者においても、十分な有効性を得るために、実臨床で 2500 mg/日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すると、日本人での投与経験のみに基づき 2500 mg/日を最大用量と設定することは適切とはいえないと考える。

ただし、上記の安全性の懸念があることから、2500 mg/日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、考慮すべきである。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。さらに、PK の観点から、日本人においては、外国人よりも曝露量が増加する可能性が考えられ、海外でも投与経験の少ない 4000 mg/日を超える投与を許容することは難しいことから、本薬の 1 日最大投与量は 4000 mg に設定することが適切である。最大投与量の設定については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 鎮静、傾眠について

機構は、鎮静に関連する有害事象について、国内第 I / II 相試験での発現状況、本剤の米国添付文書における鎮静に関する注意喚起⁷⁾の記載の経緯を踏まえた上で、添付文書（案）での注意喚起の妥当性及び入院管理の必要性について説明するよう求めた。

⁷⁾ 最もよくみられる DEMSER 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、2000 mg/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。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、鎮静に関連する有害事象⁸⁾は93.8% (15/16例)で認められ、内訳は鎮静12.5% (2/16例)、傾眠81.3% (13/16例)であった。鎮静に関連する有害事象発現時の本薬の投与量は、250 mg/日投与時が3件(軽度の傾眠1件、中等度の傾眠1件及び高度の鎮静1件)、500 mg/日投与時が13件(軽度の傾眠11件、中等度の鎮静1件、中等度の傾眠1件)、750 mg/日投与時が2件(軽度の鎮静1件及び軽度の傾眠1件)であった。高度の鎮静を発現した被験者は本薬投与開始時(投与1日目)に中等度の鎮静を認め、投与27日目に鎮静が悪化し、高度かつ重篤な事象と判断され、治験薬の投与を中止され、回復した。中等度の傾眠を発現した被験者2例はいずれも治験薬を減量又は休薬することで軽快した。なお、本薬の投与継続中に鎮静に関連する有害事象が回復した患者が5例認められた。

米国添付文書における鎮静に関する注意喚起は、主に米国承認申請時資料の文献報告(J Clin Invest 1968; 47: 577-94)に基づいて記載されている。当該報告では、褐色細胞腫、本態性高血圧症、開放隅角緑内障等の患者合計52例において、本薬を1000 mg/日以上で投与した患者46例のうち、44例に鎮静が認められ、数例の患者では300~600 mg/日の低用量投与時で認められたこと、鎮静は、本薬の投与後18~24時間以内に発現し、投与後2~3日で症状が最大となり、その後の数日で鎮静の症状は減弱したことが記載されている。鎮静発現後に本薬の投与量を増量しなかった患者では投与1週間後には鎮静の症状は認められなかった。本薬を2000 mg/日を超えて投与した患者では、鎮静及び疲労が持続する傾向が認められた。なお、いずれの鎮静も本薬の投与中止の数日以内に回復した。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、鎮静に関連する事象の多くは本薬投与開始時の低用量投与時から発現したが、いずれの事象も発現時(入院管理下)の程度は、軽度又は中等度であり、すべての被験者で本薬の投与を継続し、その後、外来下にて試験を継続可能であったことから、被験者の忍容性に問題はなかったと考える。いずれの事象も主訴は眠気であることから、患者は症状を自覚することが可能であり、症状が急激に進行し、意識消失するような事例は認められていない。また、本薬の投与継続中に鎮静に関連する有害事象が消失した患者が確認されている。

鎮静に関連する症状は、本薬を減量・休薬することで軽快又は回復したことから、外来下でも適切に対応可能と考える。一方、鎮静に関連する有害事象が認められた後、本剤の投与継続中に鎮静の症状が悪化する可能性があることから、鎮静の症状が変化した際には、患者は本剤の投与を中断して医療機関に連絡する等の対処を行う必要がある。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験で高度な鎮静が発現した75歳以上の高齢者で腎機能が低下した患者、低用量で傾眠が認められた小児患者、原疾患(悪性褐色細胞腫)で著しく全身状態が悪い患者等については、本剤の投与開始時又は増量時に入院管理の必要性を事前に検討すべきと考える。これらの背景を持つ褐色細胞腫患者では、医師が事前に入院管理の必要性を判断できると考える。

添付文書(案)において、鎮静に関連する有害事象については重大な副作用として記載し、症状が発現又は悪化した場合は本薬の投与を減量又は中断することを「重要な基本的注意」において注意喚起している。これらの内容を医師及び患者に十分に注意喚起することで、本剤の投与開始時及び増量時に入院管理下とせずとも対処は適切に実施可能と考える。また、本剤投与中の患者に対しては自動車の運転等を行う場合には十分に注意させ、鎮静に関連する有害事象の症状を認める患者に対しては自動車の運転等に従事させないように規定する。なお、この規定は、本剤による治療が必要となる患者は、就業していることも多く、日常生活への影響を考慮すると、鎮静に関連する有害事象の症状を認めていない患

⁸⁾ MedDRA PT「鎮静」「傾眠」及び申請者が鎮静に関連すると判断した事象

者に対しても、一律に自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように規定することは不利益が大きいと考えられたため設定した。鎮静に関連する有害事象の発現については、添付文書に加え、医療従事者及び患者向けの資材等により、十分な注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、鎮静に関連する有害事象は本薬を投与されたほとんどの患者で生じており、多くは本薬投与開始時の低用量投与時から発現し、長期持続している症例も複数みられていることから、傾眠、鎮静の発現及びその経過には十分に注意する必要がある。投与継続中に鎮静に関連する症状が軽快した症例がみられる一方で、症状が持続し、減量や投与中止に至った症例も多くみられていることから、本剤の投与に際しては、投与開始時や増量時のみならず経過中は常に、鎮静のリスクに留意する必要がある。したがって、添付文書において上述した鎮静の発現状況や特徴について、十分な注意喚起を行うとともに、患者本人及び医療従事者に情報提供することが重要である。鎮静のリスクのみを理由に入院管理下での投与開始を必須とする必要は必ずしもないと考えられるが、高齢者等の副作用発現リスクが高いと想定される症例では、入院管理下での投与開始も考慮する必要がある。鎮静のリスクについての添付文書での注意喚起、入院管理の必要性等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。また、国内第Ⅰ/Ⅱ試験における鎮静に関連する有害事象の発現頻度（93.8%（15/16例））や各被験者における持続状況等を踏まえると、本剤投与中の患者については、患者本人とその周りの人々の安全のために、鎮静、傾眠等の症状の有無によらず、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう規定することが適切と判断するが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.2 過度の血圧低下のリスクについて

申請者は、本剤の過度の血圧低下のリスクについて、以下のように説明した。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本薬、交感神経受容体遮断薬又は降圧薬を減量又は中止（手術前の投与中止や手術前後の一時的な使用は除く）した被験者、及び血圧低下に関連すると申請者が判断した有害事象が認められた被験者は11例であった。血圧低下に関連する有害事象としては血圧低下及び起立性低血圧が各2例に認められた。血圧低下の1例では5件血圧低下が認められ、程度はいずれも軽度であったが、因果関係はいずれも明らかに関連ありとされ、1件目はドキサゾシンメシル酸塩が5mg（ドキサゾシンとして、以下同様）から3mgに減量され回復し、2件目以降は処置なく回復した。血圧低下の別の1例は手術時の発現で、程度は軽度で、エフェドリン塩酸塩により処置され、本薬との因果関係は関連なしとされた。起立性低血圧の1例は、程度は中等度で、本薬の継続中に回復し、本薬との因果関係は関連なしとされた。起立性低血圧の別の1例は、程度は軽度で、本薬との因果関係は関連ないともいえないとされ、アムロジピン塩酸塩が5mg（アムロジピンとして、以下同様）から2.5mgに減量され回復した。血圧低下に対する予防的な対応も含めて交感神経受容体遮断薬又は降圧薬を減量した被験者は5例であった。このうち、1例は本薬を減量した後に原因不明で死亡しており、血圧低下に関連する有害事象はないが、血圧の推移から血圧低下傾向と判断されて本薬を減量した。このことから、血圧に対する対応は適切に行われていたと考える。

以上より、本薬の作用機序の観点から血圧低下の懸念はあるが、本薬投与時に認められた血圧低下に関連する有害事象は軽度又は中等度の事象であり、本薬、交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の投与量の調節により、血圧は適切に管理されていたと考えられる。また、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、本剤の投与により血圧低下があらわれること、定期的に血圧測定を行う必要があること、

本剤、交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の減量等の処置を行うことを記載していることから、本剤投与中の過度の血圧低下については十分な注意喚起がなされていると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本薬開始後に本薬との関連が明らかな血圧低下の有害事象が複数例に認められており、収縮期血圧が 81 mmHg に低下した症例も含まれていることから、本剤投与中には、定期的に血圧測定を行う必要があり、過度の血圧低下のリスクに留意する必要がある。本剤投与開始後に必要以上の血圧低下が生じた場合やその恐れのある場合には、起立性低血圧の有無、カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の程度等も考慮した上で、本剤又は他の交感神経受容体遮断薬の減量を考慮する必要がある。添付文書（案）の本剤投与時の血圧低下に関連した注意喚起は妥当と考えるが、詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 その他の留意すべき有害事象について

申請者は、米国添付文書、非臨床試験の結果及び国内外の臨床使用経験等を踏まえ、上述した鎮静、傾眠及び過度の血圧低下以外の留意すべき有害事象として、投与中止時の睡眠障害、精神障害、錐体外路障害、結晶尿及び下痢を特定し、各事象の発現状況について以下のように説明した。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における精神障害に関連する有害事象⁹⁾、錐体外路障害に関連する有害事象¹⁰⁾及び下痢に関連する有害事象¹¹⁾の発現状況は表 28 のとおりであった。結晶尿に関連する有害事象¹²⁾は認められなかったが、尿沈渣の検査において 1 例（1500 mg/日投与時）に不明結晶及び針状結晶の異常値（＋）、別の 1 例（1500 mg/日投与時）に針状結晶の異常値（＋）が検出された。投与中止時の睡眠障害は認められなかった。

表 28：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における精神障害、錐体外路障害及び下痢に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体 (16 例)	慢性例 (13 例)	手術例 (3 例)
精神障害	37.5 (6)	23.1 (3)	100.0 (3)
不安	6.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)
譫妄	6.3 (1)	0 (0)	33.3 (1)
うつ病	6.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)
不眠症	25.0 (4)	7.7 (1)	100.0 (3)
落ち着きのなさ	6.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)
錐体外路障害	6.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)
運動緩慢	6.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)
動作時振戦	6.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)
表情減少	6.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)
下痢	18.8 (3)	15.4 (2)	33.3 (1)
下痢	12.5 (2)	7.7 (1)	33.3 (1)
軟便	6.3 (1)	7.7 (1)	0 (0)

% (例数)

⁹⁾ MedDRA SOC「精神障害」

¹⁰⁾ MedDRA PT「錐体外路障害」「よだれ」「会話障害」「振戦」「開口障害」「パーキンソニズム」及び申請者が錐体外路障害に関連すると判断した事象（試験で実際に関連する事象と判断されたのは、「運動緩慢」「動作時振戦」「表情減少」）

¹¹⁾ MedDRA PT「下痢」及び申請者が下痢に関連すると判断した事象（試験で実際に関連する事象と判断されたのは「軟便」）

¹²⁾ MedDRA PT「結晶尿」「尿路結石」及び申請者が結晶尿に関連すると判断した事象

投与中止時の睡眠障害、精神障害、錐体外路障害、結晶尿及び下痢については、いずれも添付文書（案）にて注意喚起することとする。

機構は、投与中止時の睡眠障害、精神障害、錐体外路障害、結晶尿及び下痢に関しては米国添付文書においても注意喚起されており、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における発現状況や申請者の説明も踏まえると、添付文書においてこれらの有害事象に関連した注意喚起を行うことが適切と考えるが、詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4 腎機能障害患者における本剤の投与について

機構は、中等度腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して曝露量が増加したこと（「6.R.2 腎機能障害患者への投与について」の項参照）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の成績では中等度腎機能障害患者に対する最大投与量は 750 mg/日であったこと、及び中等度腎機能障害患者では試験期間中に減量が必要となった被験者も複数みられたことを踏まえ、中等度腎機能障害患者での用量調節の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。AUC_{inf}は腎機能障害の程度に伴って上昇する傾向が認められ、中等度腎機能障害者の AUC_{inf}は腎機能正常者と比較して 1.40 倍であり、本薬の曝露量が増加することは明らかであることから（「6.R.2 腎機能障害患者への投与について」の項参照）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では被験者の安全性を考慮して中等度腎機能障害患者では 250 mg ずつの増量幅とした。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果、主な副作用である鎮静に関連する有害事象⁸⁾の発現頻度（正常腎機能患者：5/5 例、軽度腎機能障害患者：5/6 例、中等度腎機能障害患者 5/5 例）や重症度（正常腎機能患者：軽度の傾眠 4 例、中等度の傾眠 1 例、軽度腎機能障害患者：軽度の傾眠 4 例、中等度の傾眠 1 例、中等度腎機能障害患者：軽度の傾眠 3 例、中等度の鎮静 1 例、高度の鎮静 1 例）は腎機能障害の程度別で大きな違いはなかったことから、用法・用量に関連する使用上の注意において、中等度腎機能障害患者に対して国内第Ⅰ/Ⅱ相試験と同様の増量幅を設定することは妥当であると考えた。一方、中等度腎機能障害者に対する本薬の投与経験は限られていることから、中等度腎機能障害者に対する具体的な最大用量等を別途設定することは困難と考える。したがって、より慎重な対応を注意喚起するために、既存の交感神経受容体遮断薬等の記載を参考に、本剤の用法・用量に、腎機能により慎重に投与量を決定する旨を追記する。加えて、腎機能障害によって本薬の曝露量がどの程度増加するかの具体的なデータについて、添付文書等を用いて情報提供することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、中等度腎機能障害患者については、より慎重を期して、増量時には 250 mg ずつ漸増する規定とされていたにもかかわらず、有害事象のために本薬の減量が必要となった被験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薬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り、添付文書において適切に注意喚起を行う必要がある。具体的には、用法・用量において、中等度腎機能障害の患者で増量が必要とされる場合は、1 日量 250 mg ずつ慎重に漸増するよう、規定する必要がある。また、中等度腎機能障害患者では曝露量が増大するため、本来であれば、曝露量に応じて、腎機能正常患者よりも少ない最大投与量までの規定とすることが望ましいが、一方で上記の中等度腎機能障害患者における曝露量の増加は限られた症例数での試験成績に基づくデータであり、実臨床では個々の患者における曝露量にはばらつきのあることが想定されること等から、中等度腎機能障害患者に対する具体的な最大用量を設

定することは困難と判断する。中等度腎機能障害患者については、曝露量が増加することに伴う有害事象発現リスクの増加、及び用量調節等に特に留意が必要であることについて、添付文書等において十分な注意喚起を行うこと、並びに製造販売後に得られた情報を取り纏めて情報提供することが必要と考えるが、規定の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

また、重度腎機能障害患者については、「6.R.2 腎機能障害患者への投与について」の項の検討を踏まえ、本剤の投与は禁忌とすることが妥当と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.5 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験では、同意取得時の年齢が65歳未満の患者が9例（慢性例8例、手術例1例）、65歳以上の患者が7例（慢性例5例、手術例2例）であり、各患者集団における1日投与量（処方指示量）は、治療期終了時それぞれ500～1750 mg（対象者数8例）及び250～1500 mg（対象者数4例）、継続投与期終了時でそれぞれ0～2000 mg（対象者数7例）及び250～2000 mg（対象者数2例）であった。65歳以上の患者7例（慢性例5例、手術例2例）で2例以上に認められた有害事象は、傾眠（57.1%（4/7例））、肝機能異常、鎮静、不眠症及び高血圧クリーゼ（各28.6%（2/7例））であり、2例以上に認められた副作用は、傾眠（57.1%（4/7例））及び鎮静（28.6%（2/7例））であった。日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献のうち、安全性情報が確認された14報14例では、65歳以上の患者の使用経験が1報で報告されており、77歳女性患者1例に本薬の副作用として（鎮静作用による）傾眠及び錐体外路障害が認められたが、コントロール可能であった（日本内分泌学会雑誌 2007; 83: 759）。以上、限定的な情報ではあるが、65歳以上の高齢者に対する本薬の安全性について、65歳未満の非高齢者と比較して明らかに問題となるような安全性上の懸念はないと考えられた。なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験に組み入れられた65歳以上の高齢者7例には中等度腎機能障害を有する患者が5例含まれていたが、適切な用量調節を行うことで安全性に特段の懸念はなく、本薬を使用可能であった。

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考える。加えて高齢者では腎機能が低下していることが多いため、本剤の投与にあたっては十分な注意が必要であることから、慎重に投与する旨を添付文書（案）で注意喚起することとしている。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の症例数は少なく、十分な比較は困難ではあるが、非高齢者に比べて高齢者で有害事象の発現割合が高い傾向は示されていない。しかしながら、高齢者では、一般的に、腎機能が低下していることが多く、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験に組み入れられた高齢者の過半数は中等度腎機能障害を有していたことから、高齢者への本剤投与時には、「7.R.4.4 腎機能障害患者における本剤の投与について」の項における注意喚起の内容も考慮した上で特に慎重に経過観察を行う必要がある。また、高齢者では、一般的に心機能の低下や、他の併存症や薬剤の併用も多くみられることから、本剤の投与時には、状態を観察しながら、慎重に用量調節等を行う必要があり、添付文書での注意喚起が必要である。添付文書（案）の高齢者への投与に関連した注意喚起は妥当と考えるが、詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果及び本剤の投与対象について

申請者は、「7.R.1 臨床的位置付けについて」～「7.R.4 安全性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を以下のように変更するとともに、添付文書に「効能・効果に関連する使用上の注意」の項を設定し、以下のように注意喚起すると説明した。

〔申請者修正案〕（下線部は申請時からの追記箇所、取消線部は申請時からの削除箇所）

〔効能・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並びにそれに伴う諸症状の改善

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・本剤は、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対して使用すること。
- ・本剤は、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に対して使用すること。

機構は、以下のように考える。「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示したとおり、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ことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」においてその旨を記載する申請者の方針は妥当と判断する。また、「7.R.2.2 カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状、所見に対する有効性について」の項に示したとおり、カテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状の改善を効能・効果に記載しないこととする申請者の方針も妥当と判断する。

以上より、「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の申請者修正案は概ね妥当と判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について以下のように説明した。使用実態下における長期投与時の安全性等を検討することを目的とした特定使用成績調査（観察期間 1 年）を全例調査方式（目標症例数：安全性解析対象症例として 250 例）で実施する。

当該調査では特に、鎮静、傾眠、投与中止時の睡眠障害、精神障害（不安、不眠症、うつ病）、錐体外路障害、結晶尿、下痢に関連した事象に関する安全性情報を収集する。

目標症例数については、国内の褐色細胞腫の推定患者数は 2920 例であり、このうち良性が 2600 例、悪性が 320 例と報告されていること（成瀬光栄ら、厚生労働科学研究 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 平成 21 年度研究報告書）、及び本剤の臨床的位置付け等から、使用患者数を予測し、全例調査方式により 6 年間で収集が見込まれる 250 例を収集することとした。なお、安全性解析対象として 250 例を収集した場合、本剤の重要なリスクと考える鎮静、傾眠（12.5%、81.3%、いずれも国内第 I/II 相試験における発現割合）等についても検出が可能である。

機構は、以下のように考える。医療現場では臨床試験の評価期間を超える長期間にわたって本剤が継続して使用される可能性も高いと想定されることを踏まえると、本剤長期投与時の安全性等を検討する必要がある、鎮静、傾眠、錐体外路症状、精神障害等の発現状況を情報収集することが必要と判断する。

腎機能障害患者及び高齢者（75 歳以上）の臨床試験成績は限られていたこと、並びに国内臨床試験において本薬 2500 mg/日を超える投与経験はないことから、腎機能障害患者、高齢者及び高用量投与時の本剤の安全性、用量調節の状況（用量調節の参考とした有効性に関するデータを含む）等に関する情報も収集することが重要である。以上を踏まえると、本剤が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施する申請者の方針は妥当と考えるが、製造販売後の調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、交感神経受容体遮断薬を含む既存治療に併用し、褐色細胞腫の、既存薬で効果不十分なカテコールアミン分泌過剰状態に対する治療の選択肢を追加するものであり、臨床的意義はあると考える。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 7 日

申請品目

[販 売 名]	デムサーカプセル 250 mg
[一 般 名]	メチロシン
[申 請 者]	小野薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 4 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 臨床的位置付けについて」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 安全性について」、「7.R.5 効能・効果及び本剤の投与対象について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 用法・用量について

増量及び維持用量の判断基準について、尿中メタネフリン 2 分画の測定値、血圧の推移を含む臨床症状を考慮して総合的に判断することが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、尿中メタネフリン 2 分画の測定検体について、専門委員より、24 時間蓄尿検体に限定する機構の判断を支持する意見に加え、以下の意見が出され、最終的に、測定検体に随時尿を用いることも含め、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よう注意喚起することが妥当であるとの結論に至った。

- ・ 24 時間蓄尿は、適切な指導を行うことで、外来下でも採取可能である。
- ・ 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、信頼できる値を得ることが困難な場合も少なくない。
- ・ 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。

審査報告 (1) の「7.R 機構における審査の概略」に設けた用法・用量に関連したその他の項目「7.R.3.1 開始用量について」、「7.R.3.2 増量間隔及び分割投与の規定について」及び「7.R.3.5 最大用量について」における機構の判断は、専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量及び用量・用量に関連する使用上の注意を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[用法・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500 mg 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250 mg 又は500 mg 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4,000 mg、1回最高用量は1,000 mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500 mg は1日2回、1日750 mg は1日3回、1日1,000 mg 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>

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害（eGFR $\geq$ 30 mL/分、<60 mL/分）のある患者では、3日間以上の間隔をおいて1日250 mg ずつ慎重に漸増すること。
- ・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500 mg 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。
- ・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500 mg 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。
- ・国内臨床試験では日本人に1日2,500 mg を超えて使用した経験はない。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表29に示す安全性検討事項を設定すること、表30に示す追加の医薬品安全性監視活動リスク最小化活動を実施すること、並びに表31に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表29 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・投与中止時の睡眠障害 ・精神障害（不安、不眠症、うつ病） ・錐体外路障害 ・結晶尿 ・下痢、軟便	該当なし	・長期投与時の安全性 ・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		

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験（治験からの継続）^a	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成、提供 ・患者向け資材の作成、提供

a：本剤の承認取得後に国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（継続中）を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施

表 31 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	カテコールアミン分泌過剰状態の改善を要する褐色細胞腫患者
観察期間	1 年間
予定症例数	250 例
主な調査項目	鎮静、傾眠、錐体外路症状、精神障害等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
23	12	CTD 5.3.3.2-1	CTD 5.3.5.2-1
39	17	査尿検体では	査尿検体では

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（併用療法に係る規定の不遵守）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration –time curve of the analyte in plasma	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から t 時間後までの AUC
AUC _{inf}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時間までの AUC
AUC _τ	—	投与間隔内の AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CAS	Chemical Abstracts Service	—
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOPA	3,4-dihydroxyphenylalanine	3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン
EDTA・4Na	Tetrasodium edetate tetrahydrate	エデト酸四ナトリウム四水和物
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
fe	Percentage of drug excreted in urine	尿中排泄率
fe _{0-t}	—	投与 0 時間後から t 時間後までの fe
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q3A ガイドライン	—	「「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」（平成 18 年 12 月 4 日付け 薬食審査発第 1204001 号）
ICH Q3B ガイドライン	—	「「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について」（平成 18 年 7 月 3 日付け 薬食審査発第 0703004 号）
ICH S7A ガイドライン	—	「安全性薬理試験ガイドラインについて」（平成 13 年 6 月 21 日付け 医薬審査第 902 号）
ICH S7B ガイドライン	—	「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け 薬食審査発 1023 第 4 号）
IMT	L-3-[¹²³ I] iodo-α-methyrosine	L-3-[¹²³ I]ヨード α メチロシン
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法

LD ₅₀	Lethal dose 50%	半数致死量
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤毒性化合物排出タンパク質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHPG	3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol	3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
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
$P_{app} B \rightarrow A / P_{app} A \rightarrow B$	—	頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数に対する、基底膜側から頂端膜側への見かけの膜透過係数の比
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QSAR	Quantitative structure-activity relationship	定量的構造活性相関
SD	Sprague-Dawley	—
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V/F	Apparent distribution volume	見かけの分布容積
V_z/F	Apparent distribution volume based on the terminal phase	終末相に基づく見かけの分布容積
褐色細胞腫診療ガイドライン	—	褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 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」委員会編. 診断と治療社; 2018
褐色細胞腫診療指針	—	褐色細胞腫診療指針 2012. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究班編; 2012
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	デムサーカプセル 250 mg
本薬	—	メチロシン