医薬品リスク管理計画
(RMP)

日本標準商品分類番号	87219

適正使用ガイド

チロシン水酸化酵素阻害剤

薬価基準収載

デムサー®カプセル250mg

メチロシンカプセル

DEMSER®Capsules

劇薬、処方箋医薬品注)　注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重度腎機能障害(eGFR<30mL/分)のある患者[9.2.1 参照]

小野薬品工業株式会社

適正使用のお願い

デムサーカプセル250mg（以下、本剤）の適応症は「褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善」です。

本資材は適正使用および患者の安全確保を目的として、本剤に特徴的な副作用の対策を中心に、患者の選択などについて解説しました。

本剤は、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、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およびカテコールアミン分泌過剰に伴う症状を改善させると考えられます。

一方、**本剤の作用機序に基づき、傾眠をはじめとする副作用があらわれることがあります。**本資材でご紹介する副作用管理に関する対処法に基づいて適切な治療を行って頂くことは、これらのリスクを最小限にするために極めて重要となります。また、治療に先立ち、患者またはその家族に有効性および安全性を十分説明してから投与してください。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書および本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

目次

デムサーの概要

作用機序 …… p.3

褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドラインにおける位置づけ …… p.4

投与開始前の注意

対象患者の確認 …… p.5

■適応となる患者

■適応とならない患者

■注意が必要な患者

投与開始時の注意

投与方法の確認 …… p.7

■用法・用量

■褐色細胞腫の手術前の使用

■併用する薬剤の影響

患者への事前説明 …… p.8

■日常生活で注意すること

■副作用が現れたときの対応

投与中の注意

注意すべき副作用と対処方法 …… p.9

■投与中の重要な注意事項

■重大な副作用

■その他の副作用

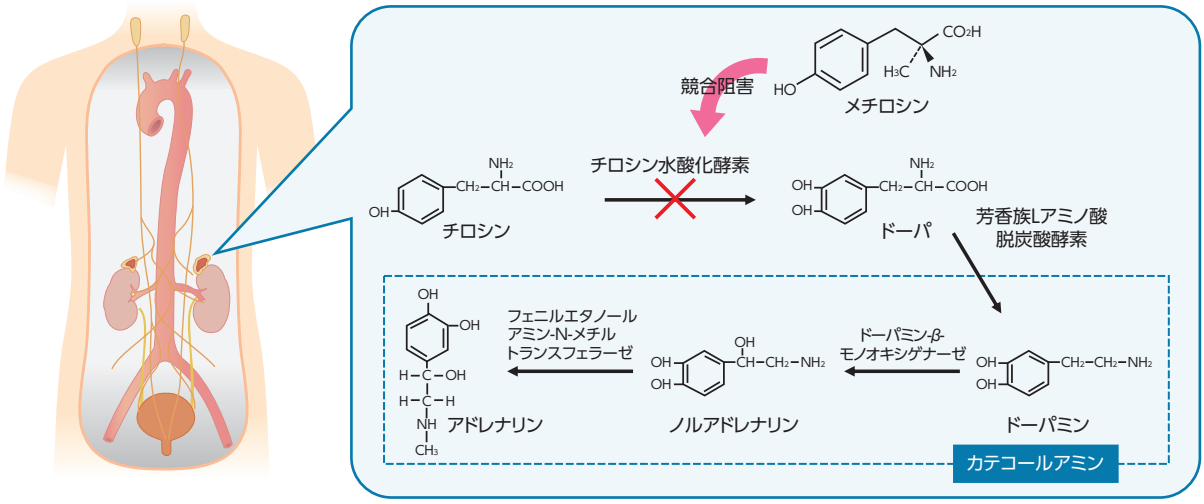
付録

国内第Ⅰ / Ⅱ相試験成績 …… p.12

デムサーの概要

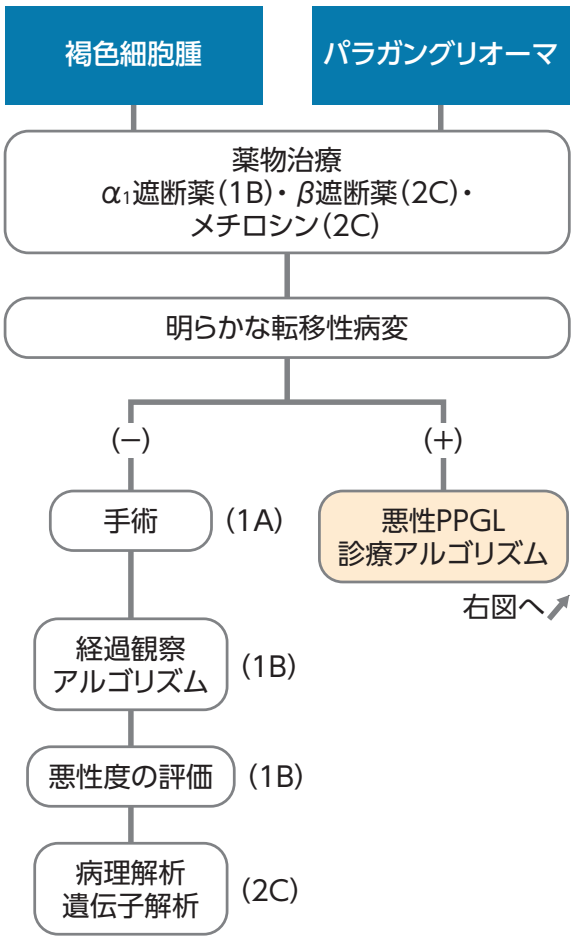
作用機序

褐色細胞腫は、副腎髄質また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す。
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、便秘など、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します。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ります。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(高血圧クリーゼ)から致死的な心血管事故が惹起される可能性もあります。
メチロシンは、副腎髄質およ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、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およびカテコールアミン分泌過剰に伴う症状を改善させると考えられます。



褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドラインにおける位置づけ

褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療アルゴリズム

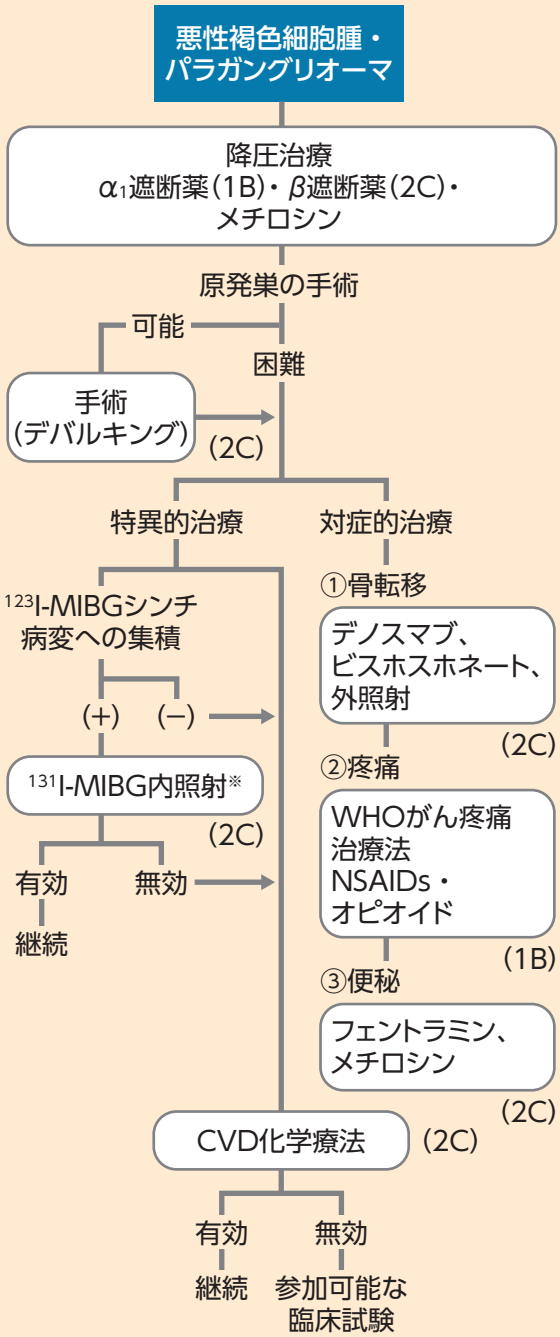


( )内：推奨度とエビデンスの強さ
PPGL：褐色細胞腫・パラガングリオーマ

推奨度	解説
推奨の強さ「1」	「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する
推奨の強さ「2」	「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

エビデンスの強さ	解説
A(強)	効果の推定値に強く確信がある
B(中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D(とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療アルゴリズム



( )内：推奨度とエビデンスの強さ
NSAIDs：non-steroidal anti-inflammatory drugs
(非ステロイド性抗炎症薬)
※：国内未承認(治験中)

日本内分泌学会(監修)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).
褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン2018. 診断と治療社; 2018

投与開始前の注意

対象患者の確認

■適応となる患者

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褐色細胞腫患者に使用してください。

※：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して使用できます。

【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

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、以下のいずれも満たす場合に使用すること。

・既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない。

・外科手術前の処置、外科手術が適応とならない患者の管理、悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする。

参考 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における患者選択基準と除外基準

主な選択基準	主な除外基準
■ 12歳以上の褐色細胞腫と診断※1された患者 ■ 尿中メタネフリンまた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 ■ 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_1遮断薬については、適応症における最大投与量以上（最大投与量未満の場合は最大忍容量）が投与されている患者または忍容性および安全性の点から投与できない患者とした ■ 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 ・血圧が高値の患者（収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期血圧90mmHg以上）※2 ・糖代謝異常の糖尿病型または境界型と判定された患者※3 ・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	■ がん化学療法また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もしくは観察期および治療期に予定している患者 ■ 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もしくは観察期および治療期に予定している患者 ■ 観察期における尿中カテコールアミンおよび代謝物測定の検査実施前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および代謝物測定に影響する可能性のある薬剤（三環系抗うつ薬など）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 ■ 観察期における尿中カテコールアミンおよ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およ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など）などを摂取した患者 ■ 高度およ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）<30mL/分※4］ ■ 左室駆出率が40%未満（観察期の測定値）の患者

※1：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班発行の褐色細胞腫診療指針2012に準じた診断とした。

※2：12歳以上の小児の血圧が高値の患者は、日本高血圧学会発行の高血圧治療ガイドライン2014における「小児の年代別，性別高血圧基準」に準じて判断することとした。

※3：日本糖尿病学会発行の糖尿病治療ガイド2014-2015 における「診断方法および診断基準」に準じて判断した。

※4：eGFRは日本腎臓学会発行のCKD診療ガイド2012および日本小児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。

小野薬品工業社内資料（承認時評価資料）（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）

7. 用法及び用量に関連する注意

7.4 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害（eGFR≧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。［8.6、9.2.2、16.6.1 参照］

■適応とならない患者

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度腎機能障害(eGFR＜30mL/分)のある患者[9.2.1 参照]

■注意が必要な患者

腎機能障害のある患者

本剤は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ります。

- **重度の腎機能障害患者(eGFR<30mL/分)**
  投与しないでください。本剤の使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあります。
- **中等度の腎機能障害患者(eGFR≧30mL/分、<60mL/分)**
  本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害(eGFR≧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ずつ慎重に漸増してください。

生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、以下の内容を説明してください。
・本剤投与中及び投与終了3日後まで避妊する必要性及び適切な避妊法。
・妊娠を計画する場合には、医師に相談すること。

妊婦

妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていませんが、作用機序から胎児に影響を及ぼす可能性があります。

授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

小児

低出生体重児、新生児、乳児、幼児または12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していません。

高齢者

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ます。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してください。

参考 腎機能障害患者の薬物動態データ

日本人の腎機能正常男性または腎機能障害男性(軽度または中等度)にメチロシン250mgを単回経口投与したところ、中等度腎機能障害男性ではメチロシン曝露量の上昇が認められました。

	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。

対象：日本人の腎機能正常男性(eGFR≧90mL/分)、軽度腎機能障害男性(eGFR≧60mL/分、<90mL/分)または中等度腎機能障害男性(eGFR≧30mL/分、<60mL/分)18例
方法：メチロシン250mgを空腹時単回経口投与し、薬物動態を評価した。

小野薬品工業社内資料(承認時評価資料)(国内第I相試験)

投与開始時の注意

投与方法の確認

■用法・用量

【用法及び用量】

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること。[17.1.1 参照]

7.2 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量を測定し、投与開始前の測定値から50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する。なお、維持用量は、尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、バニリルマンデル酸の測定値、血圧、患者の自覚症状等も参考に、総合的に判断して決定すること。また、本剤の開始時及び用量調節時は特に慎重に患者の状態を観察し、副作用の発現等に注意すること。[8.1 参照]

7.3 尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量は、適切に採取された24時間蓄尿検体を用いる等、精度の高い評価方法により測定すること。[17.1.1 参照]

7.4 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害(eGFR≧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。[8.6、9.2.2、16.6.1 参照]

7.5 患者の年齢、腎機能、心機能等から、本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は、1日500mgより低用量からの投与開始を考慮し、慎重に投与すること。[9.2、9.8 参照]

7.6 4日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法及び用量」の項に従って1日500mg以下から開始し、休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで、段階的に増量すること。

7.7 国内臨床試験では日本人に1日2,500mgを超えて使用した経験はない。[17.1.1 参照]

注)1日2,500mgを超える投与量への増量は、有効性の観点から本剤の増量が必要であり、その時点で許容できない副作用の発現がない場合としてください。また、増量後に新たな副作用を確認するなど、慎重に経過観察してください。

参考 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験におけるデムサーの分割方法

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

1日投与量	1回投与量			
	朝	昼	夕	就寝前
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

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、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。

小野薬品工業社内資料(承認時評価資料)(国内第Ⅰ/Ⅱ相試験)

■褐色細胞腫の手術前の使用

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ありません。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼまたは不整脈があらわれることがあるため、注意してください。

■併用する薬剤の影響

本剤と以下の薬剤を併用する場合は、下記の症状があらわれることがあるので、注意してください。

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。

患者への事前説明

本剤の投与を開始する前には、患者またはその家族や介護者に以下の事項について十分に説明してください。

■日常生活で注意すること

・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ります。本剤投与中は定期的に血圧測定を行うように指導してください。
・本剤は中枢神経に影響するため、鎮静、傾眠、錐体外路障害などがあらわれることがあり、本剤投与中は自動車の運転などの危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導してください。
・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てください。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してください。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してください。
・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、安全に配慮した製品を使用するよう指導してください。

■副作用が現れたときの対応

副作用の発現や徴候、症状の悪化があった場合は、医師に相談するように指導してください。

投与中の注意

注意すべき副作用と対処方法

■投与中の重要な注意事項

・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ります。本剤投与中は用量調節時など、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ってください。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、その他の降圧剤または本剤の減量などの処置を考慮してください。

・本剤は中枢神経に影響するため、鎮静、傾眠、錐体外路障害などがあらわれることがあり、本剤投与中は自動車の運転などの危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導してください。

・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してください。

・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、肝機能検査および腎機能検査など）を実施してください。特に、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査してください。

■重大な副作用

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、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。

また、鎮静、傾眠は高頻度で発現することが認められているため、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こと、および、これらの副作用の症状が発現または悪化した場合は、医師に相談するように患者に指導してください。

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）など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、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。

錐体外路障害

流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム（いずれも頻度不明）、振戦、運動緩慢、表情減少（いずれも6.3%）など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、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。また、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患者に指導してください。

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ので、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、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。

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ります。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、休薬または投与中止などを考慮してください。

なお、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してください。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してください。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してください。

■その他の副作用

本剤の投与により、以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて本剤の減量、休薬または投与中止などの適切な処置を行ってください。

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

参考 デムサーの副作用

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)が認められました。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%)でした。(承認時)

	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)

n(%)

	全体	慢性例	手術例
血液およびリンパ系障害	**1(6.3)**	**1(7.7)**	**0(0.0)**
貧血	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
心臓障害	**1(6.3)**	**1(7.7)**	**0(0.0)**
徐脈	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
胃腸障害	**4(25.0)**	**3(23.1)**	**1(33.3)**
下痢	1(6.3)	0(0.0)	1(33.3)
嘔吐	2(12.5)	2(15.4)	0(0.0)
軟便	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2(12.5)**	**1(7.7)**	**1(33.3)**
死亡	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
発熱	1(6.3)	0(0.0)	1(33.3)
臨床検査	**5(31.3)**	**4(30.8)**	**1(33.3)**
血中コレステロール増加	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
血圧低下	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
血中トリグリセリド増加	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
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)	0(0.0)
代謝および栄養障害	**2(12.5)**	**1(7.7)**	**1(33.3)**
アシドーシス	1(6.3)	0(0.0)	1(33.3)
低カリウム血症	1(6.3)	0(0.0)	1(33.3)
食欲減退	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
神経系障害	**16(100.0)**	**13(100.0)**	**3(100.0)**
運動緩慢	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
浮動性めまい	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
体位性めまい	1(6.3)	0(0.0)	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)	0(0.0)
表情減少	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
精神障害	**2(12.5)**	**1(7.7)**	**1(33.3)**
不安	1(6.3)	0(0.0)	1(33.3)
うつ病	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)
不眠症	1(6.3)	0(0.0)	1(33.3)
血管障害	**2(12.5)**	**1(7.7)**	**1(33.3)**
高血圧クリーゼ	1(6.3)	0(0.0)	1(33.3)
起立性低血圧	1(6.3)	1(7.7)	0(0.0)

n(%)

小野薬品工業社内資料(承認時評価資料)(国内第I/II相試験)
Naruse M, et al. Endocr J. 2018; 65: 359-71
[本試験は小野薬品工業の資金提供により実施された。]

付録

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験成績

小野薬品工業社内資料（承認時評価資料）（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験）
Naruse M, et al. Endocr J. 2018; 65: 359-71
［本試験は小野薬品工業の資金提供により実施された。］

■試験概要

目的	褐色細胞腫※1のカテコールアミン分泌過剰に伴う症状に対するデムサーの有効性および安全性、ならびに褐色細胞腫患者における薬物動態を確認する。
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
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、継続投与、第Ⅰ/Ⅱ相試験 観察期（4週間以内）、治療期（12週間）より構成され、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。
方法	デムサーの開始用量を1日500mgとし、3日間投与して安全性に問題のないことを確認した後に1日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。なお、投与量の増量中は入院管理とした。
評価項目	主要評価項目：最終評価時における尿中メタネフリンまた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 副次評価項目：治療期間中における尿中メタネフリン、ノルメタネフリン、バニリルマンデル酸、アドレナリン、ノルアドレナリンまたはドーパミンのベースラインからの変化率、カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の変化　など
解析計画	治療継続中の患者のうち、最後に登録された患者が治験薬投与開始日から12ヵ月を経過した時点でデータをカットオフし、それまでに得られた固定データ（カットオフデータ）に対して解析を行った。有効性評価項目における主たる解析対象集団はFull Analysis Set（FAS）※2、安全性評価項目における解析対象集団はSafety Set（SAF）※3とした。 主要評価項目である最終評価時における尿中メタネフリンまた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では、メタネフリンまたはノルメタネフリンのうち、基準値上限と比較したベースラインの測定値の倍率が高い項目を主要評価にて採用し算出した。また、慢性例/手術例別のサブグループ解析を行った。最終評価時点は投与84日目もしくは手術の前日とした。本試験の解析では、検定は行わなかった。 副次評価項目である治療期間中における尿中メタネフリン、ノルメタネフリン、バニリルマンデル酸、アドレナリン、ノルアドレナリンまたはドーパミンのベースラインからの変化率は、個別に推移図を作成し、カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の変化は、患者全体を副次評価項目として解析し、慢性例/手術例別のサブグループ解析を行った。

※1：本試験における「褐色細胞腫」の表記は、副腎性の褐色細胞腫および副腎外性のパラガングリオーマの総称とした。
※2：FASは以下に示す項目にすべて合致した患者の集団とした。
・褐色細胞腫と診断され、尿中メタネフリンまた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）で、認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断されない患者
・治験薬が投与され、投与後に1回以上有効性評価が行われている
※3：SAFは治験薬が1回以上投与された患者の集団とした。

■投与量の推移

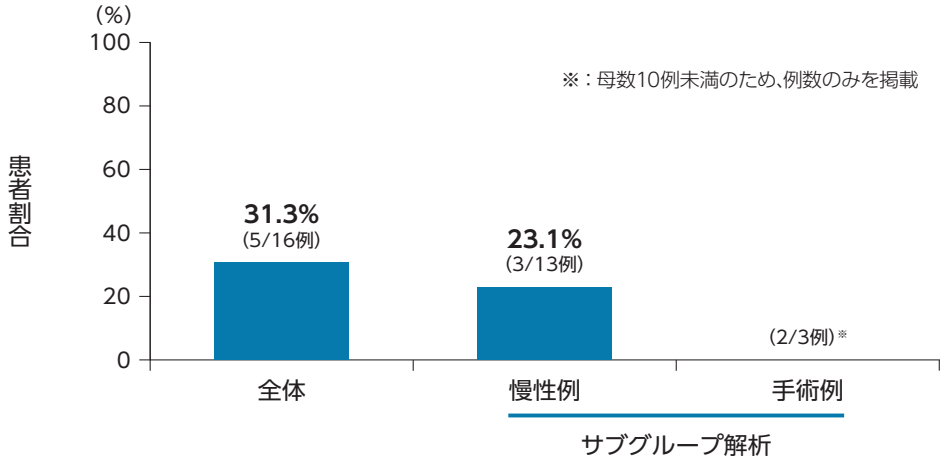
	全体	慢性例	手術例
主要評価項目※1がベースラインから初めて50%以上減少した時点の1日投与量（処方指示量）※2			
対象者数※3	7	5	2
500mg	2（28.6）	1（20.0）	1（50.0）
750mg	1（14.3）	1（20.0）	0（0.0）
1000mg	2（28.6）	2（40.0）	0（0.0）
1250mg	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
1500mg	1（14.3）	1（20.0）	0（0.0）
1750mg	1（14.3）	0（0.0）	1（50.0）
治療期終了時の1日投与量（処方指示量）※4			
対象者数	12	9	3
250mg	1（8.3）	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）

	全体	慢性例	手術例
継続投与期終了時の1日投与量（処方指示量）※5			
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）

有効性の評価時点において1日投与量2,000mgを超えて投与した患者はいなかった。また、12ヵ月の継続投与において1日投与量2,500mgを超えて投与した患者はいなかった。
※1：尿中メタネフリンまたはノルメタネフリン
※2：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
※3：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
※4：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
※5：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

■最終評価時における尿中メタネフリンまたはノルメタネフリンがベースラインから50%減少した患者割合【主要評価項目】

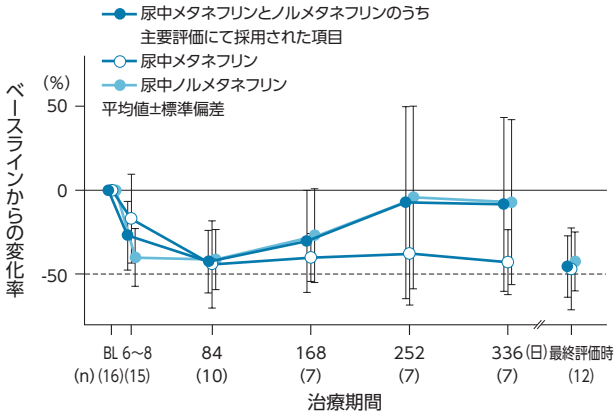
最終評価時において、尿中メタネフリンまたはノルメタネフリンがベースラインから50%以上減少した患者割合は、患者全体で31.3%(5/16例)、サブグループ解析である慢性例で23.1%(3/13例)、手術例で2/3例でした。



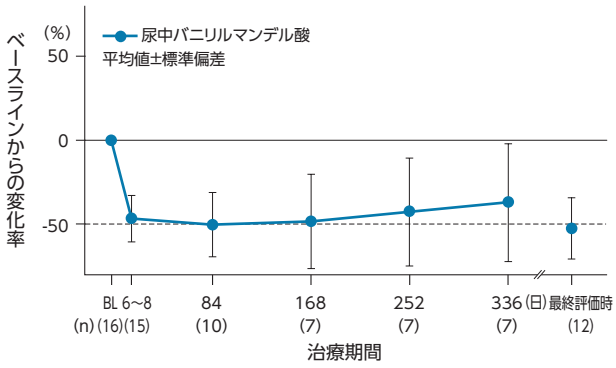
■治療期間中における尿中カテコールアミンまたはその代謝物のベースラインからの変化率【副次評価項目】

尿中カテコールアミンまたはその代謝物のベースラインからの変化率の推移は下図の通りでした。
尿中カテコールアミン(ドーパミンを除く※)またはその代謝物のベースラインからの減少が認められました。

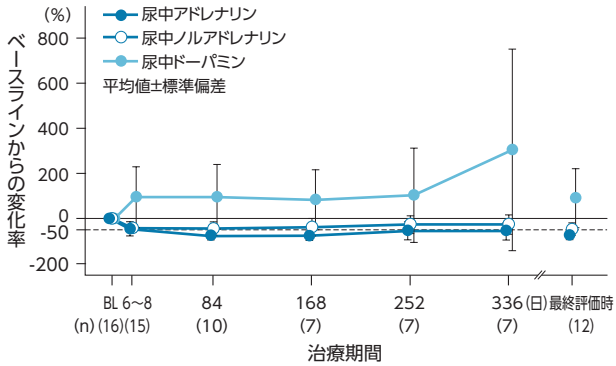
■ 尿中メタネフリンまたはノルメタネフリン



■ 尿中バニリルマンデル酸



■ 尿中カテコールアミン

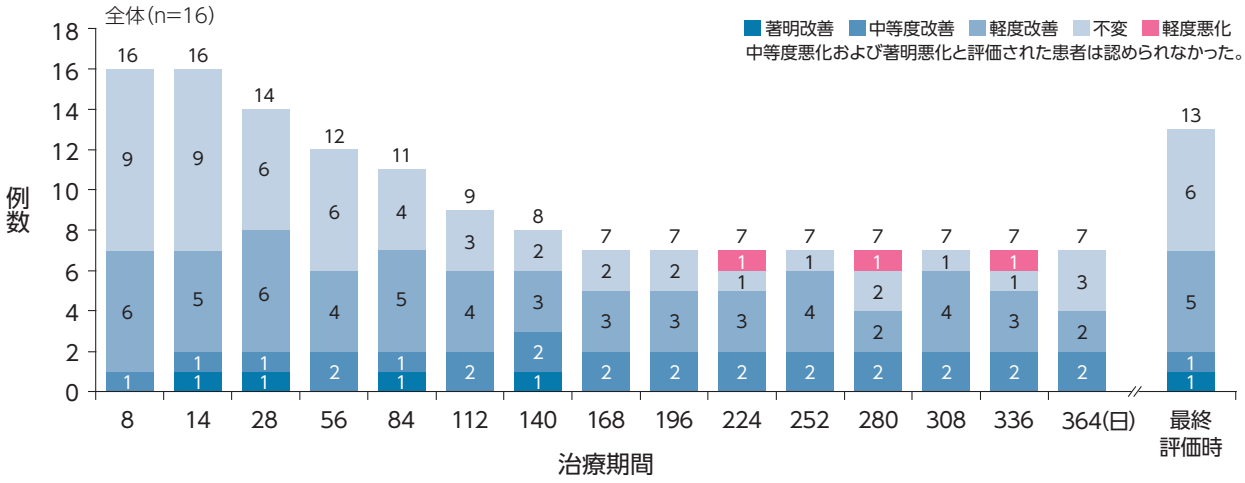


※：メチロシンにより褐色細胞腫の細胞内で代謝されなくなったチロシンは、神経以外の細胞でアドレナリン受容体およびドーパミン受容体に非活性のドーパミン硫酸抱合体へと代謝され、尿中ドーパミンが増加することが示唆されている。なお、尿中ドーパミンの増加が臨床上問題となる可能性は低いと考えられる。

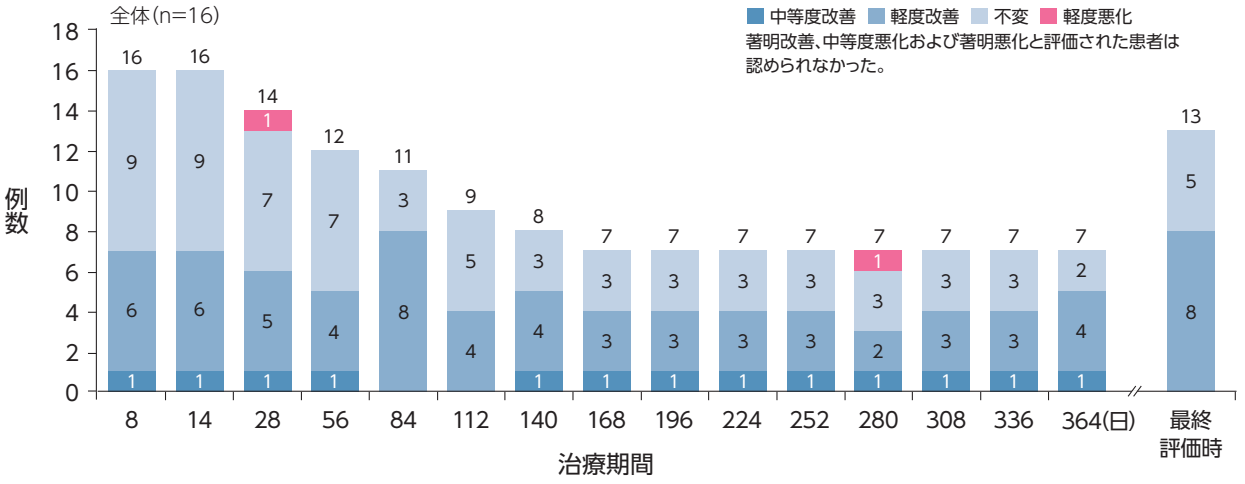
■カテコールアミン分泌過剰に伴う症状変化の推移【副次評価項目】

最終評価時において、医師評価では著明改善および中等度改善が各7.7%、軽度改善が38.5%、不変が46.2%、患者評価では軽度改善が61.5%、不変が38.5%に認められました。

■医師評価※



■患者評価※



※：著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の7段階で評価した。

■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)が認められました。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%)でした。重篤な副作用は16例中3例※1(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)に認められました。

※1：貧血および嘔吐は同一例での発現であった。
※2：褐色細胞腫の自然経過としての死亡の可能性が考えられるが、剖検未実施で治験薬による影響を否定する根拠が得られないため、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

小野薬品工業株式会社

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

(01)14987039487121

2024年8月作成
DMS-K005D