デムサーカプセル 250mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

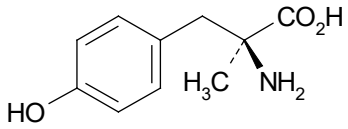
1.5.1 はじめに

メチロシンは，米国 Merck Sharp and Dohme Research Laboratories で創製されたチロシン水酸化酵素阻害剤である．メチロシンは，カテコールアミン生合成の律速段階である L-チロシンから L-ドパへの変換を触媒するチロシン水酸化酵素を阻害することにより，褐色細胞腫からのカテコールアミンの分泌過剰を抑制し，褐色細胞腫患者においてカテコールアミン分泌過剰に伴う血圧上昇や頻脈などの諸症状を改善する．

メチロシンは，「褐色細胞腫患者における（1）外科手術前の処置，（2）外科手術が禁忌の場合の患者管理，及び（3）悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療」を適応として 1979 年に米国で承認され，現在は Valeant Pharmaceuticals International Inc.の関連会社である Valeant Pharmaceuticals North America LLC が製造販売している．国内では厚生労働省が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発企業を募集し，応募した小野薬品工業株式会社が 20[redacted] 年から開発に着手した．

メチロシンの構造式を図 1.5-1 に示した．

図 1.5-1 メチロシンの構造式



化学名	(2*S*)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid
分子式	$C_{10}H_{13}NO_3$
分子量	195.22

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 [1)]．2017 年に発表された内分泌腫瘍の WHO 腫瘍分類では，褐色細胞腫は潜在的に転移性で，良性である確実な根拠がないことから，すべての褐色細胞腫に悪性腫瘍の疾患コードが付与されている．そのため，診断時に明らかな転移性又は局所浸潤性病変を認めない場合は単に褐色細胞腫と診断され，明らかな転移性又は局所浸潤性病変を有する場合は悪性褐色細胞腫と診断される [1)]．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することでメタボリックシンドローム様の臨床所見も示す [2)]．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，心不全や致死性不整脈などの心血管関連事象のリスクが高まる [1) 3)]．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る [1)]．

褐色細胞腫に対する治療の第一選択は手術療法による腫瘍切除である．国内の疫学調査によれば，褐色細胞腫の約 10%は転移性又は局所浸潤性病変を有する悪性であり，外科的切除が困難な悪性褐色細胞腫に対しては，放射線療法，化学療法による長期的な治療が必要となる [1)]．褐色細胞腫の診断後は，周術期及び非手術例の血圧管理と心血管系合併症の予防を目的として，直ちに交感神経受容体遮断薬による治療が開始される．国内では，α_1 遮断薬から投与開始され，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拮抗薬，頻脈又は不整脈合併時は β 遮断薬が投与されている [1)]．手術が困難な悪性褐色細胞腫に対する抗腫瘍治療としては，シクロホスファミド，ビンクリスチン及びダカルバジン併用による化学療法（CVD 療法）が保険適用され，国内未承認の治療用 ^{131}I-メタヨードベンジルグアニジン（^{131}I-MIBG）を用いる ^{131}I-MIBG 内照射療法が限られた医療機関で実施されている．CVD 療法及び ^{131}I-MIBG 内照射療法について腫瘍縮小及び臨床症状の改善・緩和を報告した臨床研究はあるが，生命予後を改善させる明確なエビデンスはない [1)]．そのため，悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療としても交感神経受容体遮断薬が投与されている [1) 4)]．しかし，交感神経受容体遮断薬では，病態進行に伴い十分な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 [5) 6)]．また，褐色細胞腫患者では α_2 受容体を介して腸管の蠕動が抑制されるため治療抵抗性の便秘に難渋し，悪性の末期患者では麻痺性イレウスなど重篤な消化器症状を呈することがある [7) 8)]．このような消化器症状に対して，国内では非選択的な α 遮断薬であるフェントラミンが唯一使用可能な薬剤であるが，α_2 受容体の遮断による治療効果が十分に得られない患者が存在する [9) 10) 11)]．以上のことから，国内の医療現場では褐色細胞腫に対する新たな薬剤が要望されてきた．

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

1.5.2 開発の経緯

本承認申請の開発の経緯図を図 1.5-2 に示した．

小野薬品工業株式会社は，メチロシンの国内での開発に当たり，Valeant Pharmaceuticals North America LLC から，米国でのメチロシン（米国商品名：DEMSER®）の添付文書，米国での承認申請に関する資料，米国で実施された臨床試験の治験総括報告書及び海外における DEMSER®の市販後安全性報告などの提供を受けた．

前述のとおり，メチロシンは「褐色細胞腫患者における（1）外科手術前の処置，（2）外科手術が禁忌の場合の患者管理，及び（3）悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療」を適応として 1979 年に米国で承認されている．この新薬承認申請（NDA）資料[12)]として，Merck Sharp and Dohme Research Laboratories が 19[redacted] 年に米国食品医薬品局（FDA）に提出した臨床データは，臨床研究報告で構成されている．報告されたメチロシンの使用経験はすべて，Merck Sharp and Dohme Research Laboratories が FDA に提出した臨床試験実施申請資料 2384（IND 2384）の下で実施された臨床研究から得られた．IND 2384 下の臨床研究は 19[redacted] 年に開始され，NDA までに，約 60 名の医師が臨床研究を実施し，14 報の IND Progress Report が FDA に報告され，その一部は学術誌に公表された．FDA の医薬品承認審査概要（SBA）[12)]には，NDA から承認までに公表された文献も含まれた．現在，メチロシンは米国のみで販売されており，褐色細胞腫患者の治療を適応とする承認取得を目的として，米国を含む諸外国で企業が治験依頼者となって実施した臨床試験はない．

米国では 20[redacted] 年に，健康成人男性及び女性を対象とした第Ⅰ相試験（[redacted]-MET-102 試験）及び口蓋心臓顔面症候群患者を対象とした第Ⅱ相試験（09-MET-101 試験）が実施された．[redacted]-MET-102 試験は完了しているが，09-MET-101 試験は登録及び治験デザインの難しさにより，早期に中止した試験であった．

海外及び国内の臨床試験の実施状況について，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出された要望書（第Ⅱ回要望募集，要望番号；Ⅱ-243.1～4）[13)]では，文献検索（2011 年 5 月 17 日時点）の結果，「2001 年以降掲載／患者数が 10 名（海外）又は 5 名（国内）以上／最終診断が，生化学検査あるいは画像検査／患者単位又は病相単位の有効性を求めることが可能／メチロシンの用量が明らか」のすべての基準を満たす論文はなかったとの報告であった．小野薬品工業株式会社は，国内臨床試験の立案に当たり，日本人褐色細胞腫患者でのメチロシンの使用経験に関する網羅的な文献検索を実施した．その結果，同基準を満たす若しくはメチロシンの薬物動態を確認した臨床試験の論文又はガイドライン解説以外の総説等（メタ・アナリシスの結果を示した総説，後ろ向き研究の報告など）はなかったが，複数の症例報告論文及び学会抄録から，日本人褐色細胞腫患者に対するメチロシンの有効性，安全性及び投与量・投与期間について情報が得られた．

小野薬品工業株式会社は，これらの文献報告された日本人褐色細胞腫患者でのメチロシンの使用経験に関する情報に加え，DEMSER®の添付文書，FDA NDA 資料及び SBA，[redacted]-MET-102 試験及び 09-MET-101 試験の治験総括報告書，並びに海外における DEMSER®の市販後安全性報告から得られた情報を精査した上で，独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（薬機審長発第 [redacted] 号，平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

［1.13.2.1.1］を行い，機構見解に基づいてメチロシンの非臨床及び臨床データパッケージを構築した．

また，小野薬品工業株式会社はメチロシンの希少疾病用医薬品指定を 2015 年 3 月に申請し，同年 5 月に厚生労働大臣の指定を受けた（予定される効能又は効果：褐色細胞腫における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）．

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬については，構造確認及び一般特性の評価を行い，安定性試験（加速試験及び長期保存試験）の結果及び製造実績から，規格及び試験方法を設定した．原薬の長期保存試験は[redacted]カ月まで継続する予定である．

製剤はカプセル剤として開発し，安定性試験の結果及び製造実績から，規格及び試験方法を設定した．製剤の長期保存試験は 60 カ月まで安定であることを確認している．

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

これまでに得られているメチロシンの国内外における臨床での使用実績を踏まえると，メチロシンの薬理，薬物動態及び毒性学的特性は，米国での新薬承認申請資料及び文献情報を用いて評価可能と考えた．なお，本承認申請に先立ち実施した，独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［1.13.2.1.1］における機構見解に基づいて，遺伝毒性試験［2.6.6.4］を追加で実施した．

1.5.2.3 臨床試験の経緯

小野薬品株式会社は，独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［1.13.2.1.1］における機構見解に基づいて，日本人健康成人及び腎機能障害被験者を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）を実施した．更に[redacted]に実施した[redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［1.13.2.1.2］での機構の助言を踏まえ，[redacted]ONO-5371-02 試験は，本申請資料による製造販売承認申請時点で治験継続中であり，メチロシンの承認取得時点まで治験として継続し，治験実施期間中にメチロシンの製造販売承認を取得した場合には，製造販売承認取得日をもって製造販売後臨床試験に切り替える計画とした．

臨床データパッケージを表 1.5-1 に示した．臨床データパッケージは，ヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP に基づき実施された 4 つの臨床試験で構成した．

本申請資料では，日本人褐色細胞腫患者を対象とした国内第Ⅰ相／第Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）に基づき，メチロシンの有効性及び安全性並びに褐色細胞腫患者における薬物動態を評価した．また，日本人健康成人及び腎機能障害被験者を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-5371-01 試験）並びに外国人健康成人男性及び女性を対象とした海外第Ⅰ相試験（[redacted]-MET-102 試験）は，国内外の薬物動態の類似性を評価した試験であり，これらも評価資料とした．外国人口蓋心臓顔面症候群患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（09-MET-101 試験）は，対象疾患が異なることから，メチロシンの安全性評価の参考資料とした．

表 1.5-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 報告書添付先 （評価／参考）	試験 デザイン	対象	用法・用量 投与期間	投与被験者数
国内試験				
第Ⅰ相 ONO-5371-01 [5.3.3.1-1] （評価資料）	非盲検 非対照 単回経口投与	パートA： 健康成人男性 パートB： 腎機能障害男性及び腎機能正常男性	パートA： 250，500，1000 mg 空腹時に単回経口投与 パートB： 250 mg 空腹時に単回経口投与	計 36 名 パートA：18 名 （250 mg：6 名，500 mg：6 名，1000 mg：6 名） パートB：18 名 軽度腎機能障害男性：6 名 中等度腎機能障害男性：6 名 腎機能正常男性：6 名
第Ⅰ相／第Ⅱ相 ONO-5371-02 [5.3.5.2-1] （評価資料）	多施設共同 非盲検 非対照 継続投与	褐色細胞腫のカテコールアミン過剰に伴う症状を有する患者	開始用量：500 mg/日 （250 mg×2/日） 最大用量：4000 mg/日 （1000 mg×4/日） 用量調節基準に従って適宜用量調節し，1 日投与量に合わせて，1～4 回に分割経口投与 投与期間： 治療期：12 週間 継続投与期：製造販売承認取得まで	16 名
海外試験				
第Ⅰ相 [redacted]-MET-102 [5.3.3.1-2] （評価資料）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 単回及び反復経口投与	健康成人男性及び女性	パート 1： 250，500，1000 mg 空腹時に単回経口投与 パート 2： 500 mg[a] 食後に単回経口投与 パート 3： 1000 mg[b] 空腹時に 4 日間反復経口投与	計 40 名 パート 1：30 名 メチロシン：24 名 （250 mg：8 名，500 mg：8 名，1000 mg：8 名） プラセボ：6 名 パート 2：5 名[c] メチロシン：4 名 プラセボ：1 名 パート 3：10 名 メチロシン：8 名 プラセボ：2 名
第Ⅱ相 09-MET-101 [5.3.5.4-1] （参考資料）	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	口蓋心臓顔面症候群患者	開始用量：250 mg/日 最大用量：2000 mg/日 用量漸増期では被験者の忍容性を確認しながら 1 週間につき 250 mg/日ずつ漸増；用量漸減期では 3 日間につき 500 mg/日ずつ漸減 投与期間：計 13 週間 用量漸増期：8 週間 用量維持期：3 週間 用量漸減期：2 週間	計 2 名 メチロシン：1 名 プラセボ：1 名

a　空腹条件下で良好な忍容性が認められた最大用量を 1 段階下回る用量（パート 1 より判断）と設定した.
b　単回投与で良好な忍容性が認められた最大用量（パート 1 より判断），又はそれを 1 段階下回る用量と設定した.
c　パート 1 の不完全クロスオーバー

1） 国内第Ⅰ相試験（ONO-5371-01 試験）

ONO-5371-01 試験は，日本人の健康成人男性及び腎機能障害男性を対象に，メチロシンを単回経口投与したときの薬物動態を検討することを目的とした．腎機能の程度は，推定糸球体濾過率（eGFR）が 90 mL/min 以上を腎機能正常，60～89 mL/min を軽度腎機能障害，30～59 mL/min を中等度腎機能障害とした．パート A では，メチロシン 250，500 及び 1000 mg が各 6 名，計 18 名の日本人健康成人男性に空腹時に単回経口投与された．パート B では，メチロシン 250 mg が軽度腎機能障害男性，中等度腎機能障害男性及び腎機能正常男性の各 6 名，計 18 名に空腹時に単回経口投与された．

有害事象［事象名：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）/J ver. 17.1 基本語］は，パート A では認められず，パート B では，軽度腎機能障害男性 1/6 名（16.7%）に 1 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加），腎機能正常男性 1/6 名（16.7%）に 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）認められ，中等度腎機能障害男性（6 名）には認められなかった．副作用は，腎機能正常男性 1/6 名に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件であり，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．有害事象の程度はすべて軽度であり，いずれの有害事象も無処置にて消失した．治験期間中に死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった．

2） 国内第Ⅰ相／第Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）

ONO-5371-02 試験は，日本人の褐色細胞腫患者を対象に，褐色細胞腫のカテコールアミン過剰に伴う症状に対するメチロシンの有効性及び安全性，並びに褐色細胞腫患者における薬物動態を確認することを目的とした．本申請資料では，治験継続中の被験者のうち，最後に登録された被験者が治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点（以下，12 カ月データカットオフ時点）のデータを示した．

本治験でメチロシンを投与された被験者は 16 名であり，16 名すべてが Safety Set（SAF）及び Full Analysis Set（FAS，有効性評価項目における主たる解析対象集団）に採用された．16 名のうち褐色細胞腫に対する手術を実施した被験者（手術例）は 3 名，それ以外の被験者（慢性例）は 13 名であった．

本治験の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 2 分画（メタネフリン又はノルメタネフリンのうち，主要評価にて採用された項目）がベースラインから 50%以上減少した被験者割合」は，FAS 全体で 31.3%（5/16 名），慢性例で 23.1%（3/13 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．

カテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度は，各評価時点で治験薬投与前と比較し，7 段階（著明悪化，中等度悪化，軽度悪化，不変，軽度改善，中等度改善，著明改善）で評価した．最終評価時における全般改善度は，医師評価では「著明改善」及び「中等度改善」が各 1/13 名（7.7%），「軽度改善」が 5/13 名（38.5%）並びに「不変」が 6/13 名（46.2%）であり，患者評価では「軽度改善」が 8/13 名（61.5%）及び「不変」が 5/13 名（38.5%）であった．医師評価が「著明改善」及び「中等度改善」であった各 1 名はいずれも，主要評価項目を達成した慢性例であった．主要評価項目を達成した被験者 5 名の最終評価時における全般改善度は，慢性例 3 名では医師評価及び患者評価ともに「軽度改善」以上であり，手術例 2 名では医師評価及び患者評価ともに「不変」であった．治療期の最終評価時までに全般改善度が「不変」より低く評価された被験者は，医師評価では治療期のいずれの評価時点でも認められず，患者評価では Day 28 に「軽度悪化」と評価された 1/14 名（7.1%）のみであった．継続投与期へ移行後は，Day 168 における全般改善度は，医師評価では「中等度改善」が 2/7 名（28.6%），「軽度改善」が 3/7 名（42.9%）及び「不変」が 2/7 名（28.6%）であり，患者評価では「中等度改善」が 1/7 名（14.3%），「軽度改善」が 3/7 名（42.9%）及び「不変」が 3/7 名（42.9%）であった．また，Day 364 における全般改善度は，医師評価では「中等度改善」及び「軽度改善」が各 2/7 名（28.6%）並びに「不変」が 3/7 名（42.9%）であり，患者評価では「中等度改善」が 1/7 名（14.3%），「軽度改善」が 4/7 名（57.1%）及び「不変」が 2/7 名（28.6%）であった．

有害事象及び副作用は，16 名のすべて（100.0%）の被験者に認められた．PT 別で 2 名以上に認められた副作用（事象名：MedDRA/J ver. 20.0 基本語）は，傾眠 13/16 名（81.3%），嘔吐，体重増加及び鎮静，各 2/16 名（12.5%）であった．12 カ月データカットオフ時点までに死亡の原因となった有害事象は，3/16 名（18.8%）に認められ，いずれも慢性例であった［3/13 名（23.1%）］．死亡の原因となった有害事象の内訳は，死亡，心不全及び脊椎転移が各 1/16 名（6.3%）であった．これらのうち，死亡は，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いために治験薬との因果関係は否定できない（副作用）と判断されたが，心不全及び脊椎転移は原疾患に起因すると考えられ，治験薬との因果関係は否定された．重篤な有害事象（死亡の原因となった有害事象を含む）は，全体で 6/16 名（37.5%）に認められ，いずれも慢性例であった［6/13 名（46.2%）］．このうち 3/16 名（18.8%）は，重篤な副作用（死亡の原因となった副作用を含む）と判断された．死亡以外の重篤な有害事象は貧血及び鎮静が各 1/16 名（6.3%）に認められ，いずれも重篤な副作用であった．

3） 海外第Ⅰ相試験（[redacted]-MET-102 試験）

[redacted]-MET-102 試験は，外国人健康成人男性及び女性を対象に，メチロシンを単回及び反復投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価すること，メチロシンを単回投与したときのメチロシンのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を探索的に評価すること，並びにメチロシンを単回及び反復投与したときのメチロシンの薬物動態／薬力学の関係を評価することを目的とした．

有害事象は，プラセボ空腹時単回投与群 1/6 名（16.7%）に 1 件，250 mg 空腹時単回投与群 1/8 名（12.5%）に 4 件，500 mg 空腹時単回投与群 4/8 名（50.0%）に 4 件，1000 mg 空腹時単回投与群 7/8 名（87.5%）に 13 件，500 mg 食後単回投与群 1/4 名（25.0%）に 1 件，1000 mg 反復投与群 5/8 名（62.5%）に 11 件認められ，プラセボ食後単回投与群（1 名）及びプラセボ反復投与群（2 名）では認められなかった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，250 mg 空腹時単回投与群 1/8 名（12.5%），500 mg 空腹時単回投与群 1/8 名（12.5%），1000 mg 空腹時単回投与群 6/8 名（75.0%），1000 mg 反復投与群 2/8 名（25.0%）に認められた．発現頻度が高かった有害事象（事象名：MedDRA ver. 13.0 基本語）は，接触性皮膚炎 8 件及び傾眠 7 件であった．有害事象（合計 34 件）の程度は，軽度が 30 件，中等度が 4 件であり，高度の有害事象はなかった．中等度の有害事象の内訳は，傾眠 3 件及び上気道感染 1 件であった．治験期間中に死亡，重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．治験中止の原因となった有害事象は 1000 mg 反復投与群の 2 名に認められ，いずれもメチロシンの初回投与後に発現した体位性めまいであった．これらの体位性めまいはいずれも，程度は軽度で，治験薬との因果関係は「関連あり」と判定され，転帰は回復であった．

4） 海外第Ⅱ相試験（09-MET-101 試験）

09-MET-101 試験は，外国人口蓋心臓顔面症候群患者を対象に，精神障害の治療に対してメチロシンを投与したときの薬物動態，安全性及び有効性を評価することを目的とした．メチロシンの投与方法は，開始用量を 250 mg/日，最大用量を 2000 mg/日とし，治療期を 13 週間とした．本治験は，登録及び治験デザインの難しさから，計画していた 51 名のうち 2 名を治療期に登録した後，早期中止された．登録被験者数が 2 名だけのため，有効性及び薬物動態は評価せず，安全性のみを評価した．登録された 2 名のうち 1 名はメチロシン，もう 1 名はプラセボを投与され，いずれの被験者も治験を完了した．メチロシン投与被験者 1 名の投与期間は 81 日間であり，投与量は 250～1500 mg/日の範囲（維持用量：1250 mg/日）であった．プラセボ投与被験者 1 名の投与期間は 86 日間であった．

有害事象は，メチロシン投与被験者及びプラセボ投与被験者のいずれにも認められた．有害事象の程度は，軽度，中等度又は程度不明であり，高度の有害事象は認められなかった．メチロシン投与被験者で認められた中等度の有害事象（事象名：MedDRA ver. 13.1 基本語）は，うつ病，易刺激性，起立性低血圧，緊張性頭痛であった．治験期間中に死亡，重篤な有害事象及び治験中止の原因となった有害事象は認められなかった．

図 1.5-2　開発の経緯図

試験項目			実施会社	
			小野	海外 a)
米国での開発及び承認状況				●
品質	物理化学的性質，規格及び試験方法（原薬）			●
	物理化学的性質，規格及び試験方法（製剤）		●	●
	安定性（原薬）			●
	安定性（製剤）			●
非臨床試験	遺伝毒性試験		●	
臨床薬理試験	ヒト試料を用いた試験		●	
臨床試験（国内）	第Ⅰ相試験	ONO-5371-01	●	
	第Ⅰ相／Ⅱ相試験	ONO-5371-02 b)	●	
臨床試験（海外）	第Ⅰ相試験	[redacted]-MET-102		●
	第Ⅱ相試験	09-MET-101		●

[redacted]

a)　米国での開発及び承認状況並びに海外で実施された臨床試験に関する資料は Valeant Pharmaceuticals North America LLC から提供を受けた．
b)　データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験継続中の被験者のうち，最後に登録された被験者が治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点の最終規定観察日）

[redacted]

1.5.3 参考文献

1） 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 診断と治療社; 2018. 90 p.

2） 田辺 晶代. 代謝異常と心血管系臓器障害. 褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第 3 版. 診断と治療社; 2017:52-3.

3） Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review. Biomed Pharmacother. 2010;64:505-9.

4） 田辺 晶代, 市原 淳弘. 悪性褐色細胞腫の治療. 医学のあゆみ. 2012;240:168-72.

5） 橋本 重厚. 薬物療法. 褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第 3 版. 診断と治療社; 2017:54-6.

6） 方波見 卓行, 浅井 志高. 薬物療法③：カテコールアミン合成阻害薬, α-methylparatyrosine. 褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第 3 版. 診断と治療社; 2017:96-9.

7） 難波 多挙, 立木 美香, 成瀬 光栄. 薬物療法④：慢性便秘に対する治療. 褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第 3 版. 診断と治療社; 2017:100-1.

8） Mullen JP, Cartwright RC, Tisherman SE, Misage JR, Shapiro AP. Pathogenesis and pharmacologic management of pseudo-obstruction of the bowel in pheochromocytoma. Am J Med Sci. 1985;290:155-8.

9） 片岡 祐子, 山内 雄一郎, 細川 香里, 恒川 新, 佐藤 啓, 中黒 匡人, ほか. 難治性便秘を呈した SDHB 遺伝子変異による悪性褐色細胞腫の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2014;90:974.

10） Osinga TE, Kerstens MN, van der Klauw MM, Koornstra JJ, Wolffenbuttel BH, Links TP, et al. Intestinal pseudo-obstruction as a complication of paragangliomas: case report and literature review. Neth J Med. 2013;71:512-7.

11） 余語 宏介, 飯野 和美, 山下 美保, 林 千雅, 沖 隆, 中村 浩淑. 重症腸管麻痺に Metyrosine が著効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 日本内分泌学会雑誌. 2007;83:759.

12） 米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）.

13） 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の要望書（要望番号；Ⅱ-243.1～4）.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6.1 外国における使用状況等

メチロシンは，2017 年 5 月 30 日現在，褐色細胞腫を適応として米国で承認されている（承認日：1979 年 10 月 3 日）．米国の添付文書（改訂：2017 年 12 月）の概要を表 1.6.1-1 に示した．また，1.6.2 に米国添付文書の原文を添付する．

表 1.6.1-1　米国添付文書の概要

国名	米国（改訂：2017 年 12 月）
販売名	DEMSER®
会社名	Valeant Pharmaceuticals North America LLC
剤型・含量	1 カプセル中，メチロシン 250 mg を含有する．添加物としてコロイド状二酸化ケイ素，ゼラチン，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，二酸化チタン，FD&C Blue 2 及び食用黒インクを含有する．
効能・効果	DEMSER は褐色細胞腫の治療に用いられ，以下の適応を持つ． 1.　外科手術前の処置 2.　外科手術が禁忌の場合の患者管理 3.　悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療 DEMSER は本態性高血圧症の症状管理には推奨されない．
用法・用量	成人及び 12 歳以上の小児における DEMSER の推奨初回用量は経口で 250 mg 1 日 4 回である．これは分割投与で連日 250～500 mg ずつ最大 4.0 g/日まで増量することができる．本剤を手術前の処置に用いる場合，DEMSER の最適有効用量を少なくとも 5～7 日間投与すること． DEMSER の最適有効用量は通常 2.0～3.0 g/日であり，臨床症状及びカテコールアミン排泄量のモニタリングにより用量を漸増すること．高血圧患者では，血圧の正常化及び臨床症状が管理できる用量まで漸増すること．血圧正常の患者では，尿中メタネフリン／バニリルマンデル酸の両方又はいずれか一方が 50%以上減少する用量まで漸増すること． DEMSER の使用により患者が十分にコントロールされない場合は，α 遮断薬（phenoxybenzamine）を追加すること． 12 歳未満の小児における DEMSER の使用は限られており，この年齢集団に対する投与計画を示すことはできない．
禁忌	DEMSER は本化合物に対して過敏症のある患者には禁忌である．
警告	＜手術中及び手術後の体液量維持＞ DEMSER を手術前に単独で使用する場合又は特に α 遮断薬と併用する場合，手術中（特に腫瘍切除後）及び手術後に十分な循環血液量を維持し，血管拡張及び血管容積拡大による，低血圧及び重要臓器の低潅流を防止すること．腫瘍切除後，血圧及び中心静脈圧を正常範囲内に維持するため大量の血漿を要する場合がある． また，麻酔中及び手術中に生命を脅かす不整脈が発生することがあり，β 遮断薬又はリドカインによる治療を要する場合がある．手術中，患者の血圧及び心電図の連続モニタリングを行うこと． ＜手術中の影響＞ 褐色細胞腫患者における DEMSER の手術前使用は，手術中の血圧コントロールに関する諸問題を低減すると考えられる．一方で，腫瘍操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈の危険性を排除するわけではなく，α 遮断薬，フェントラミンを必要とする場合がある． ＜アルコールとの相互作用＞ DEMSER はアルコール，並びに睡眠薬，鎮静剤及び精神安定剤など他の中枢神経系抑制剤の鎮静作用を増強する可能性がある（「使用上の注意」の＜患者向け情報＞及び「薬物相互作用」を参照）．
使用上の注意	＜一般的注意＞ メチロシン結晶尿：ヒトで用いられる用量とほぼ同じ用量で DEMSER（メチロシン）を投与したイヌで結晶尿及び尿路結石がみられ，結晶尿は数例の患者でも認められている．結晶尿のリスクを最小化するため，特に 1 日 2 g を超える量を投与する場合は 1 日排尿量が 2000 mL 以上になるよう十分な水分摂取を維持するよう患者に要請すること．定期的な尿検査を実施すること．メチロシンは針状又は棒状に結晶化する．メチロシンによる結晶尿が認められた場合には，水分摂取量をさらに増やすこと．結晶尿が持続する場合，減量又は本剤を中止すること． 長期使用に関する比較的少ないデータ：ヒト全体における本剤の使用経験はきわめて限られており，長期的に検討された患者はほとんどいない． 慢性動物試験は実施されていない．したがって，DEMSER の長期使用が必要な患者では適切な臨床検査を定期的に実施し，肝機能又は腎機能に障害のある患者では注意を払うこと． ＜患者向け情報＞ DEMSER を投与する際，患者に自動車の運転又は機械の操作など精神的敏捷性及び運動協調を要す

表 1.6.1-1　米国添付文書の概要（続き 1）

使用上の注意（続き）	る活動への従事に関して警告すること．DEMSER はアルコール，並びに睡眠薬，鎮静剤及び精神安定剤など他の中枢神経系抑制剤の鎮静作用を増強する可能性がある． 患者に多量の水分摂取を維持するよう勧めること（「使用上の注意」の＜一般的注意＞を参照）． ＜臨床検査干渉＞ DEMSER を投与した患者では，本剤の代謝物の存在により尿中カテコールアミンの偽上昇が認められる場合がある． ＜がん原性，変異原性，受胎能障害＞ メチロシンについて，動物を用いた長期がん原性試験，並びに変異原性及び受胎能障害に関する試験は実施されていない．
副作用	＜中枢神経系＞ 鎮静：最もよくみられる 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． 鎮静が認められる多くの患者では，本剤の中止後に睡眠障害が生じる．このような変化として 2～3 日間持続する場合のある不眠症，並びに過覚醒及び活力増進が認められる．DEMSER の服用中に鎮静が認められない患者でも，本剤を中止した場合に精神運動亢進の症状を訴える可能性がある． 錐体外路障害：よだれ，会話障害及び振戦などの錐体外路障害が約 10%の患者で認められている．これらは時折，開口障害及び明らかなパーキンソニズムを伴っていた． 不安及び精神障害：不安，並びにうつ病，幻覚，失見当識及び錯乱状態などの精神障害が認められる可能性がある．これらの作用は用量依存性であると思われ，用量の減量に伴い消失する場合がある． ＜下痢＞ 下痢は約 10%の患者に認められ，高度である場合がある．DEMSER の継続が必要な場合は止瀉薬を要する場合がある． ＜その他＞ まれに，わずかな乳房腫脹，乳汁漏出症，鼻閉，唾液欠乏，口内乾燥，頭痛，悪心，嘔吐，腹痛及び勃起不全又は射精不能が認められる可能性がある．結晶尿（「使用上の注意」を参照），並びに一過性の排尿困難及び血尿が数例の患者で認められている．血液障害（好酸球増加症，貧血，血小板減少症及び血小板増加症を含む），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，末梢性浮腫，並びに蕁麻疹及び咽頭浮腫などの過敏症がまれに認められている．
薬物相互作用	フェノチアジン系薬剤又はハロペリドールを服用している患者に DEMSER を投与する際は，これらの薬剤の錐体外路に対する作用がカテコールアミン合成の阻害によって増強すると予想されるため，注意を払うこと． DEMSER とアルコール又は他の中枢神経系抑制剤の併用はそれらの鎮静作用を増強するおそれがある（「警告」及び「使用上の注意」の＜患者向け情報＞を参照）．
特定の集団における使用	＜妊娠＞ 胎児危険度分類のカテゴリー C．DEMSER の動物での生殖発生毒性試験は実施されていない．また，DEMSER を妊婦に投与した場合に胎児障害のおそれがあるか及び DEMSER が生殖能に影響するおそれがあるかは不明である．DEMSER は妊婦には明らかに必要な場合に限り投与すること． ＜授乳婦＞ DEMSER がヒト母乳中に排出されるかは不明である．多くの薬剤がヒト母乳中に排出されるため，DEMSER を授乳婦に投与する際は注意すること． ＜小児への使用＞ 12 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない． ＜高齢者への使用＞ DEMSER の臨床試験に組み入れた 65 歳以上の被験者数が十分ではなかったため，その反応が非高齢被験者と異なるかを評価できなかった．その他に報告されている臨床経験から高齢患者と非高齢患者間の反応の差異は確認されていない．一般的に，高齢患者に対する用量選択は慎重に行わなければならず，肝機能，腎機能又は心機能の低下の頻度及び合併症又は他の薬物療法の頻度の高さを踏まえ，通常は用量範囲の最低用量から開始すること．

表 1.6.1-1　米国添付文書の概要（続き 2）

過量投与	メチロシン過量投与の徴候として，低用量でも一部の患者に認められた中枢神経系への作用がある． 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．2000～4000 mg/日の用量では，不安又は激越性うつ病，ニューロミオパチー（手の振戦，胴体の振戦，開口障害を伴う筋緊張を含む），下痢及び口内乾燥を伴う唾液欠乏を引き起こすおそれがある． 減量又は投与の中止により，これらの症状は消失する． メチロシンの急性毒性量は雌マウス及びラットでそれぞれ 442 mg/kg 及び 752 mg/kg であった．

1.6.2 米国の添付文書

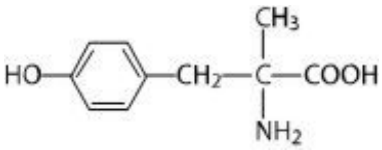
以下に，米国添付文書の原文を添付する．

DEMSER- metyrosine capsule
Aton Pharma, Inc.

DEMSER®(metyrosine) Capsules Rx only

DESCRIPTION

DEMSER (metyrosine) is (–)-α-methyl-L-tyrosine or (α-MPT). It has the following structural formula:



Metyrosine is a white to off-white, crystalline compound of molecular weight 195.22. It is very slightly soluble in water, acetone, and methanol, and insoluble in chloroform and benzene. It is soluble in acidic aqueous solutions. It is also soluble in alkaline aqueous solutions, but is subject to oxidative degradation under these conditions.

DEMSER is supplied as capsules for oral administration. Each capsule contains 250 mg metyrosine. Inactive ingredients are colloidal silicon dioxide, gelatin, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, titanium dioxide, FD&C Blue 2 and edible black ink.

CLINICAL PHARMACOLOGY

DEMSER inhibits tyrosine hydroxylase, which catalyzes the first transformation in catecholamine biosynthesis, i.e., the conversion of tyrosine to dihydroxyphenylalanine (DOPA). Because the first step is also the rate-limiting step, blockade of tyrosine hydroxylase activity results in decreased endogenous levels of catecholamines, usually measured as decreased urinary excretion of catecholamines and their metabolites.

In patients with pheochromocytoma, who produce excessive amounts of norepinephrine and epinephrine, administration of one to four grams of DEMSER per day has reduced catecholamine biosynthesis from about 35% to 80% as measured by the total excretion of catecholamines and their metabolites (metanephrine and vanillylmandelic acid). The maximum biochemical effect usually occurs within two to three days, and the urinary concentration of catecholamines and their metabolites usually returns to pretreatment levels within three to four days after DEMSER is discontinued. In some patients the total excretion of catecholamines and catecholamine metabolites may be lowered to normal or near normal levels (less than 10 mg/24 hours). In most patients the duration of treatment has been two to eight weeks, but several patients have received DEMSER for periods of 1 to 10 years. Most patients with pheochromocytoma treated with DEMSER experience decreased frequency and severity of hypertensive attacks with their associated headache, nausea, sweating, and tachycardia. In patients who respond, blood pressure decreases progressively during the first two days of therapy with DEMSER; after withdrawal, blood pressure usually increases gradually to pretreatment values within two to three days.

Metyrosine is well absorbed from the gastrointestinal tract. From 53% to 88% (mean 69%) was recovered in the urine as unchanged drug following maintenance oral doses of 600 to 4000 mg/24 hours in patients with pheochromocytoma or essential hypertension. Less than 1% of the dose was recovered as catechol metabolites. These metabolites are probably not present in sufficient amounts to contribute to the biochemical effects of metyrosine. The quantities excreted, however, are sufficient to interfere with accurate determination of urinary catecholamines determined by routine techniques.

Plasma half-life of metyrosine determined over an 8-hour period after single oral doses was 3-3.7 hours in three patients.

For further information, refer to: Sjoerdsma A, Engelman K, Waldman TA, Cooperman LH, Hammond WG. *Pheochromocytoma: Current* Concepts of Diagnosis and Treatment: Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health. Ann Intern Med. 1966;65:1302-1326.

INDICATIONS AND USAGE

DEMSER is indicated in the treatment of patients with pheochromocytoma for:

1. Preoperative preparation of patients for surgery

2. Management of patients when surgery is contraindicated

3. Chronic treatment of patients with malignant pheochromocytoma

DEMSER is not recommended for the control of essential hypertension.

CONTRAINDICATIONS

DEMSER is contraindicated in persons known to be hypersensitive to this compound.

WARNINGS

Maintain Fluid Volume During and After Surgery

When DEMSER is used preoperatively, alone or especially in combination with alpha-adrenergic blocking drugs, adequate intravascular volume must be maintained intraoperatively (especially after tumor removal) and postoperatively to avoid hypotension and decreased perfusion of vital organs resulting from vasodilatation and expanded volume capacity. Following tumor removal, large volumes of plasma may be needed to maintain blood pressure and central venous pressure within the normal range.

In addition, life-threatening arrhythmias may occur during anesthesia and surgery, and may require treatment with a beta-blocker or lidocaine. During surgery, patients should have continuous monitoring of blood pressure and electrocardiogram.

Intraoperative Effects

While the preoperative use of DEMSER in patients with pheochromocytoma is thought to decrease intraoperative problems with blood pressure control, DEMSER does not eliminate the danger of hypertensive crises or arrhythmias during manipulation of the tumor, and the alpha-adrenergic blocking drug, phentolamine, may be needed.

Interaction with Alcohol

DEMSER may add to the sedative effects of alcohol and other CNS depressants, e.g., hypnotics, sedatives, and tranquilizers. (See ***PRECAUTIONS, Information for Patients*** and *Drug Interactions.*)

PRECAUTIONS

General

<u>Metyrosine Crystalluria</u>:

Crystalluria and urolithiasis have been found in dogs treated with DEMSER (metyrosine) at doses similar to those used in humans, and crystalluria has also been observed in a few patients.

To minimize the risk of crystalluria, patients should be urged to maintain water intake sufficient to achieve a daily urine volume of 2000 mL or more, particularly when doses greater than 2 g per day are given. Routine examination of the urine should be carried out. Metyrosine will crystallize as needles or rods. If metyrosine crystalluria occurs, fluid intake should be increased further. If crystalluria persists, the dosage should be reduced or the drug discontinued.

Relatively Little Data Regarding Long-Term Use:

The total human experience with the drug is quite limited and few patients have been studied long-term. Chronic animal studies have not been carried out. Therefore, suitable laboratory tests should be carried out periodically in patients requiring prolonged use of DEMSER and caution should be observed in patients with impaired hepatic or renal function.

Information for Patients

When receiving DEMSER, patients should be warned about engaging in activities requiring mental alertness and motor coordination, such as driving a motor vehicle or operating machinery. DEMSER may have additive sedative effects with alcohol and other CNS depressants, e.g., hypnotics, sedatives, and tranquilizers.

Patients should be advised to maintain a liberal fluid intake. (See ***PRECAUTIONS, General.***)

Drug Interactions

Caution should be observed in administering DEMSER to patients receiving phenothiazines or haloperidol because the extrapyramidal effects of these drugs can be expected to be potentiated by inhibition of catecholamine synthesis.

Concurrent use of DEMSER with alcohol or other CNS depressants can increase their sedative effects. (See **WARNINGS** and ***PRECAUTIONS, Information for Patients***.)

Laboratory Test Interference

Spurious increases in urinary catecholamines may be observed in patients receiving DEMSER due to the presence of metabolites of the drug.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenic studies in animals and studies on mutagenesis and impairment of fertility have not been performed with metyrosine.

Pregnancy

Pregnancy Category C.

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

Nursing Mothers

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

Pediatric Use

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

Geriatric Use

Clinical studies of DEMSER did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to

determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

ADVERSE REACTIONS

Central Nervous System

Sedation:

The most common adverse reaction to DEMSER is moderate to severe sedation, which has been observed in almost all patients. It occurs at both low and high dosages. Sedative effects begin within the first 24 hours of therapy, are maximal after two to three days, and tend to wane during the next few days. Sedation usually is not obvious after one week unless the dosage is increased, but at dosages greater than 2000 mg/day some degree of sedation or fatigue may persist.

In most patients who experience sedation, temporary changes in sleep pattern occur following withdrawal of the drug. Changes consist of insomnia that may last for two or three days and feelings of increased alertness and ambition. Even patients who do not experience sedation while on DEMSER may report symptoms of psychic stimulation when the drug is discontinued.

Extrapyramidal Signs:

Extrapyramidal signs such as drooling, speech difficulty, and tremor have been reported in approximately 10% of patients. These occasionally have been accompanied by trismus and frank parkinsonism.

Anxiety and Psychic Disturbances:

Anxiety and psychic disturbances such as depression, hallucinations, disorientation, and confusion may occur. These effects seem to be dose-dependent and may disappear with reduction of dosage.

Diarrhea

Diarrhea occurs in about 10% of patients and may be severe. Anti-diarrheal agents may be required if continuation of DEMSER is necessary.

Miscellaneous

Infrequently, slight swelling of the breast, galactorrhea, nasal stuffiness, decreased salivation, dry mouth, headache, nausea, vomiting, abdominal pain, and impotence or failure of ejaculation may occur. Crystalluria (see **PRECAUTIONS**) and transient dysuria and hematuria have been observed in a few patients. Hematologic disorders (including eosinophilia, anemia, thrombocytopenia, and thrombocytosis), increased SGOT levels, peripheral edema, and hypersensitivity reactions such as urticaria and pharyngeal edema have been reported rarely.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Valeant Pharmaceuticals North America LLC at 1-800-321-4576 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

OVERDOSAGE

Signs of metyrosine overdosage include those central nervous system effects observed in some patients even at low dosages.

At doses exceeding 2000 mg/day, some degree of sedation or feeling of fatigue may persist. Doses of 2000-4000 mg/day can result in anxiety or agitated depression, neuromuscular effects (including fine

tremor of the hands, gross tremor of the trunk, tightening of the jaw with trismus), diarrhea, and decreased salivation with dry mouth.

Reduction of drug dose or cessation of treatment results in the disappearance of these symptoms.

The acute toxicity of metyrosine was 442 mg/kg and 752 mg/kg in the female mouse and rat respectively.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended initial dosage of DEMSER for adults and children 12 years of age and older is 250 mg orally four times daily. This may be increased by 250 mg to 500 mg every day to a maximum of 4 g/day in divided doses. When used for preoperative preparation, the optimally effective dosage of DEMSER should be given for at least five to seven days.

Optimally effective dosages of DEMSER usually are between 2 and 3 g/day, and the dose should be titrated by monitoring clinical symptoms and catecholamine excretion. In patients who are hypertensive, dosage should be titrated to achieve normalization of blood pressure and control of clinical symptoms. In patients who are usually normotensive, dosage should be titrated to the amount that will reduce urinary metanephrines and/or vanillylmandelic acid by 50% or more.

If patients are not adequately controlled by the use of DEMSER, an alpha-adrenergic blocking agent (phenoxybenzamine) should be added.

Use of DEMSER in children under 12 years of age has been limited and a dosage schedule for this age group cannot be given.

HOW SUPPLIED

DEMSER Capsules 250 mg are blue opaque capsules imprinted with “ATON/305” on body, and “DEMSER” on cap, filled with white to off-white granular free-flowing powder. They are supplied as follows:

NDC 25010-305-15 bottles of 100.

Storage: Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Package is not child resistant.

Dispense in a well-closed container.

Manufactured for:

Aton Pharma, Inc., a division of Valeant

Pharmaceuticals North America LLC

Bridgewater, NJ 08807 USA

Manufactured by:
Valeant Pharmaceuticals International, Inc.
Steinbach, MB R5G 1Z7
Canada

Demser is a trademark of Valeant Pharmaceuticals International, Inc. or its affiliates.
© Valeant Pharmaceuticals North America LLC

Rev. 12/2017

9620200
20002705

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 250 mg Capsule Label

Demser® 250 mg

(metyrosine)

NDC 25010-305-15

Rx only

Each capsule contains:
250 mg metyrosine

100 Capsules

Valeant

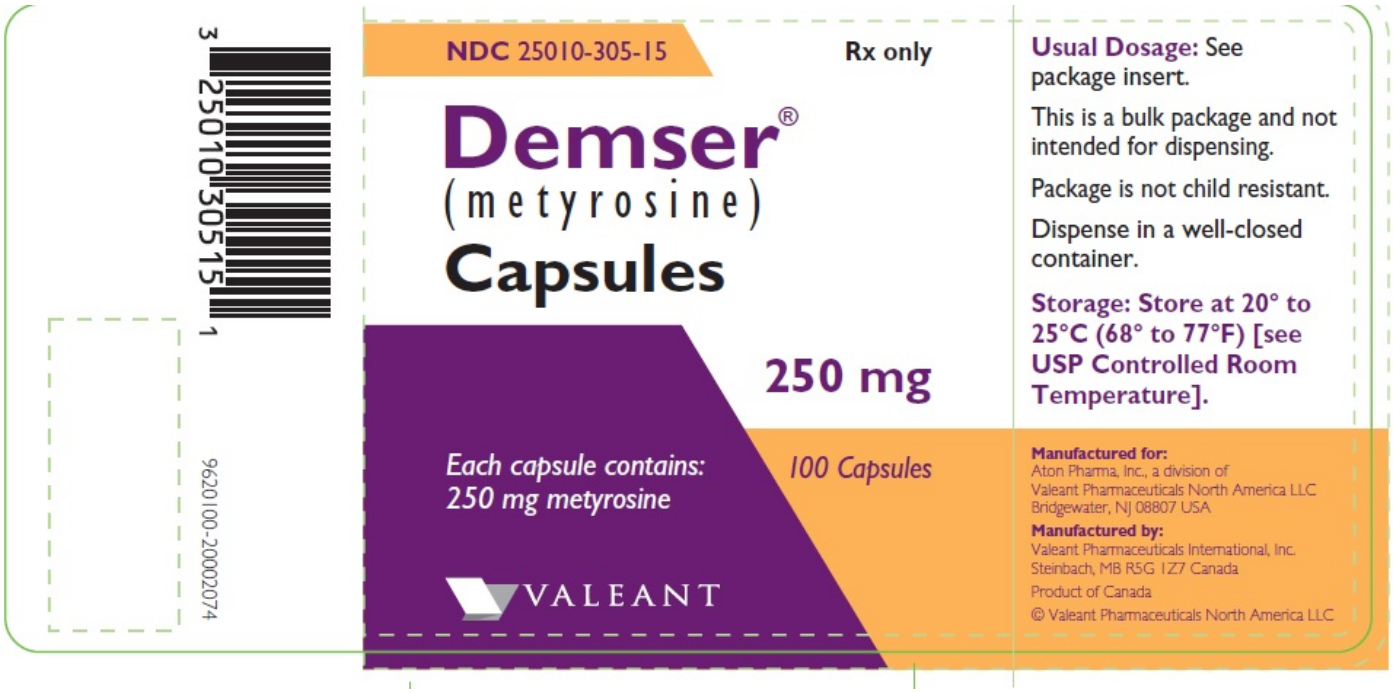
USUAL ADULT DOSAGE: See package insert.

This is a bulk package and not intended

for dispensing.

Package is not child resistant.

Storage: Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature].



DEMSER

metyrosine capsule

Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	**Item Code (Source)**	NDC:25010-305
Route of Administration	ORAL		

Active Ingredient/Active Moiety		
Ingredient Name	**Basis of Strength**	**Strength**

metyrosine (UNII: DOQ0J0TPF7) (metyrosine - UNII:DOQ0J0TPF7)	metyrosine	250 mg

Inactive Ingredients	
Ingredient Name	**Strength**
silicon dioxide (UNII: ETJ7Z6XBU4)	
FD&C Blue No. 2 (UNII: L06K8R7DQK)	
gelatin (UNII: 2G86QN327L)	
HYDROXYPROPYL CELLULOSE (TYPE H) (UNII: RFW2ET671P)	
magnesium stearate (UNII: 70097M6I30)	
titanium dioxide (UNII: 15FIX9V2JP)	

Product Characteristics			
Color	BLUE (two-toned blue)	**Score**	no score
Shape	CAPSULE	**Size**	22mm
Flavor		**Imprint Code**	Aton;305;DEMSER
Contains			

Packaging

#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:25010-305-15	100 in 1 BOTTLE; Type 0: Not a Combination Product	10/03/1979	

Marketing Information

Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDA	NDA017871	10/03/1979	

Labeler - Aton Pharma, Inc. (795419675)

Registrant - Valeant Pharmaceuticals North America LLC (042230623)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Valeant Pharmaceuticals International Inc.		253292734	MANUFACTURE(25010-305) , PACK(25010-305)

Revised: 12/2017 Aton Pharma, Inc.

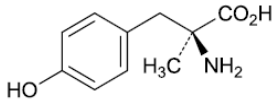
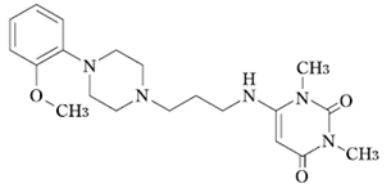
1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

1.7　同種同効品一覧表

メチロシン，褐色細胞腫による高血圧症を効能・効果とする日局ドキサゾシンメシル酸塩，ウラピジル，テラゾシン塩酸塩水和物，ブナゾシン塩酸塩，日局アモスラロール塩酸塩及び日局ラベタロール塩酸塩，並びに褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整を効能・効果とするフェントラミンメシル酸塩を同種同効品として表 1.7-1 に示した.

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	メチロシン	日局ドキサゾシンメシル酸塩	ウラピジル
販売名	デムサー®カプセル 250 mg	カルデナリン®錠 0.5 mg，カルデナリン®錠 1 mg，カルデナリン®錠 2 mg，カルデナリン®錠 4 mg，カルデナリン®OD 錠 0.5 mg，カルデナリン®OD 錠 1 mg，カルデナリン®OD 錠 2 mg，カルデナリン®OD 錠 4 mg	エブランチル®カプセル 15 mg，エブランチル®カプセル 30 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	科研製薬株式会社
承認年月日	—	1990 年 1 月 23 日（カルデナリン®錠 0.5 mg，1 mg，2 mg，4 mg） 2013 年 8 月 15 日（カルデナリン®OD 錠 0.5 mg，1 mg，2 mg，4 mg）	2007 年 8 月 16 日（販売名変更による）
再審査・再評価年月日	—	再審査年月日： カルデナリン錠： 1998 年 3 月 12 日（再審査結果通知日） 再評価年月日：—	再審査年月日： 1998 年 3 月 12 日（本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症）（再審査結果公表年月日） 2003 年 11 月 26 日（前立腺肥大症に伴う排尿障害）（再審査結果公表年月日） 再評価年月日：—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体	
剤型・含量	硬カプセル剤 250 mg 1 カプセル中にメチロシン 250 mg を含有	カルデナリン錠：素錠 0.5 mg，1 mg，2 mg 又は 4 mg 1 錠中にそれぞれ日局ドキサゾシンメシル酸塩 0.61 mg，1.21 mg，2.43 mg 又は 4.85 mg（ドキサゾシンとして 0.5 mg，1 mg，2 mg 又は 4 mg）を含有 カルデナリン OD 錠：素錠（口腔内崩壊錠） 0.5 mg，1 mg，2 mg 又は 4 mg 1 錠中にそれぞれ日局ドキサゾシンメシル酸塩 0.61 mg，1.21 mg，2.43 mg 又は 4.85 mg（ドキサゾシンとして 0.5 mg，1 mg，2 mg 又は 4 mg）を含有	硬カプセル剤 15 mg 又は 30 mg 1 カプセル中にそれぞれ日本薬局方ウラピジル 15 mg 又は 30 mg を含有

一般的名称	メチロシン	日局ドキサゾシンメシル酸塩	ウラピジル
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 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 本剤は，以下のいずれも満たす場合に使用すること． ・ 既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない． ・ 外科手術前の処置，外科手術が適応とならない患者の管理，悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする．	高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症	1. 本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症 2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害 3. 神経因性膀胱に伴う排尿困難
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〉 (1) 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること．（「臨床成績」の項参照） (2) 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量を測定し，投与開始前の測定値から 50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する．なお，維持用量は，尿中のアドレナリン，ノルアドレナリン，バニ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． (3) 尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量は，適切に採取された 24 時間蓄尿検体を用いる等，精度の高い評価方法により測定すること．（「臨床試験」の項参照） (4) 本剤は主に腎臓で排泄されるため，中等度腎機能	通常，成人にはドキサゾシンとして 1 日 1 回 0.5 mg より投与を始め，効果が不十分な場合は 1～2 週間の間隔をおいて 1～4 mg に漸増し，1 日 1 回経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日最高投与量は 8 mg までとする． ただし，褐色細胞腫による高血圧症に対しては 1 日最高投与量を 16 mg までとする． ［用法・用量に関連する使用上の注意］ 〔カルデナリン OD 錠〕 本剤は口腔内で崩壊するが，口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため，唾液又は水で飲み込むこと［「適用上の注意」の項参照］．	1. 本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症 通常成人には，ウラピジルとして 1 日 30 mg（1 回 15 mg 1 日 2 回）より投与を開始し，効果が不十分な場合は 1～2 週間の間隔をおいて 1 日 120 mg まで漸増し，1 日 2 回に分割し朝夕食後経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減する． 2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害 通常成人には，ウラピジルとして 1 日 30 mg（1 回 15 mg 1 日 2 回）より投与を開始し，効果が不十分な場合は 1～2 週間の間隔をおいて 1 日 60～90 mg まで漸増し，1 日 2 回に分割し朝夕食後経口投与する． なお，症状により適宜増減するが，1 日最高投与量は 90 mg までとする． 3. 神経因性膀胱に伴う排尿困難 通常成人には，ウラピジルとして 1 日 30 mg（1 回 15 mg 1 日 2 回）より投与を開始し，1～2 週間の間隔をおいて 1 日 60 mg に漸増し，1 日 2 回に分割し朝夕食後経口投与する． なお，症状により適宜増減するが，1 日最高投与量は 90 mg までとする．

一般的名称	メチロシン	日局ドキサゾシンメシル酸塩	ウラピジル
用法・用量	障害（eGFR≧30mL/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．（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照） (5) 患者の年齢，腎機能，心機能等から，本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は，1 日 500mg より低用量からの投与開始を考慮し，慎重に投与すること．（「慎重投与」，「高齢者への投与」の項参照） (6) 4 日間以上休薬した後，投与を再開する場合には，「用法・用量」の項に従って 1 日 500mg 以下から開始し，休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで，段階的に増量すること． (7) 国内臨床試験では日本人に 1 日 2,500mg を超えて使用した経験はない．（「臨床成績」の項参照）		
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度腎機能障害（eGFR＜30mL/分）のある患者 〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔主として腎臓で排泄されるため，血中濃度が上昇するおそれがある．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤を服用している患者［「相互作用」の項参照］ (2) 肝機能障害のある患者［主として肝臓で代謝されるため，血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある（「薬物動態」の項参照）．］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者 ［肝硬変の患者で代謝・排泄の遅延が報告されている．また，肝機能障害のある患者において，副作用が発現しやすい傾向が認められている．］ (2) 高齢者 ［「高齢者への投与」の項参照］ (3) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤を服用している患者 ［「相互作用」の項参照］
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため，血圧低下があらわれることがある．本剤投与中は用量調節時等，定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと．また，血圧低下のおそれがある場合には，交感神経受容体遮断薬，その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること．（「用法・用量に関連する	2. 重要な基本的注意 (1) 起立性低血圧があらわれることがあるので，臥位のみならず立位又は坐位で血圧測定を行い，体位変換による血圧変化を考慮し，坐位にて血圧をコントロールすること． (2) 本剤の投与初期又は用量の急増時等に，立ちくらみ，めまい，脱力感，発汗，動悸・心悸亢進等があらわれることがある．その際は仰臥位をとらせ	2. 重要な基本的注意 (1) 起立性低血圧があらわれることがあるので，臥位のみならず立位又は坐位で血圧測定を行い，体位変換による血圧変化を考慮し，坐位にて血圧をコントロールすること． (2) 本剤の投与初期又は用量の急増時等に，意識喪失，立ちくらみ，めまい，悪心，心悸亢進，胸部不快感等が発現することがある．特に前立腺肥大

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>日局ドキサゾシンメシル酸塩</th><th>ウラピジル</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>使用上の注意」の項参照）
(2) 鎮静，傾眠，錐体外路障害等があらわれることがあるので，本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること．（「重大な副作用」の項参照）
(3) 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので，1 日 1 L を目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し，定期的に尿検査を実施すること．本剤の 1 日量が 2,000 mg を超える場合は 1 日の排尿量が 2 L 以上になるよう患者に指導すること．本剤による結晶尿があらわれた場合には，水分摂取量をさらに増やすこと．（「重大な副作用」の項参照）
(4) 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため，注意すること．
(5) 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症，過覚醒，活力増進，精神運動亢進）があらわれることがあるので，これらの症状の発現に注意すること．
(6) 本剤の長期使用が必要な患者では，定期的に臨床検査(尿検査，血液検査，肝機能検査及び腎機能検査等)を実施すること．特に，腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので，腎機能を定期的に検査することが望ましい．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）</td><td>るなどの適切な処置を行うこと．また，必要に応じて対症療法を行うこと．
(3) 本剤の投与初期又は用量の急増時等に起立性低血圧に基づくめまい等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること．</td><td>症に伴う排尿障害患者では投与初期又は用量の急増時の 3 日以内に立ちくらみがあらわれることがある．その際は仰臥位をとらせるなど適切な処置を講ずること．また，必要に応じて対症療法を行うこと．
(3) 本剤の投与初期又は用量の急増時等に，起立性低血圧に基づく立ちくらみ，めまい等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う作業に従事する人には注意を与えること．
(4) 本剤による前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療は原因療法ではなく，対症療法であることに留意し，本剤投与により期待する効果が得られない場合には手術療法等，他の適切な処置を考慮すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧剤</td><td>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．</td><td>相互に降圧作用を増強することがある．</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>中枢神経系抑制剤（睡眠剤，麻酔剤，鎮</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれが</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>利尿剤又は他の降圧剤</td><td>相互に作用を増強するおそれがあるので，減量するなど注意すること．</td><td>相互に作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤
バルデナフィル塩酸塩水和物</td><td>併用によりめまい等の自覚症状を伴う症候性低血圧を来したとの報告がある．</td><td>血管拡張作用による降圧作用を有するため，本剤の降圧作用を増強することがある．</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>利尿剤
フロセミド等
降圧剤
ニフェジピン等</td><td>過度の降圧を起こすおそれがあるので，用量を調節すること．</td><td>降圧作用の作用機序の違いによる相加・相乗作用と考えられる．</td></tr>
<tr><td>ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤
シルデナフィルクエン酸塩</td><td>併用により，症候性低血圧があらわれるとの報告がある．</td><td>これらの薬剤は血管拡張作用を有するので，本剤の降圧作用を増強するおそれがある．</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	メチロシン	日局ドキサゾシンメシル酸塩	ウラピジル
使用上の注意	静剤等） フェノチアジン系抗精神病薬（クロルプロマジン塩酸塩、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． ある． 相互に錐体外路障害を増強するおそれがある． タダラフィル シルデナフィルクエン酸塩 バルデナフィル塩酸塩水和物 等		
	4. 副作用 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において，本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは傾眠 13 例（81.3%），鎮静 2 例（12.5%），嘔吐 2 例（12.5%），体重増加 2 例（12.5%）であった．（承認時） (1) 重大な副作用 1) 鎮静，傾眠 鎮静（12.5%），傾眠（81.3%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと． 2) 精神障害 不安，不眠症，うつ病（いずれも 6.3%），幻覚，失見当識，錯乱状態（いずれも頻度不明※）等の精神障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，	4. 副作用 カルデナリン錠開発時及び承認後 6 年間の調査（再審査終了時）において，10,391 例中 508 例（4.89%）に副作用又は臨床検査値異常が認められた． 副作用の主なものは，めまい・ふらふら感（0.74%），起立性めまい（0.51%），頭痛・頭重（0.35%），動悸・心悸亢進（0.30%）等であった． 臨床検査値の異常は ALT（GPT）上昇（0.42%），AST（GOT）上昇（0.31%），Al-P 上昇（0.24%）等であった． (1) 重大な副作用 1) 失神・意識喪失：失神・意識喪失（0.01%）があらわれることがある．これは起立性低血圧によることが多いので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，仰臥位をとらせるなど適切な処置を行うこと． 2) 不整脈：不整脈があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）注)． 3) 脳血管障害：脳血管障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）注)．	4. 副作用 〈本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症〉 総症例 5,874 例中，副作用が認められたのは 384 例（6.54%）633 件で，その主なものは頭痛・頭重 56 件（0.95%），めまい 49 件（0.83%），嘔気・嘔吐 44 件（0.75%），立ちくらみ 26 件（0.44%）等であった．（再審査結果時） 〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉 総症例 4,047 例中，副作用が認められたのは 309 例（7.64%）400 件で，その主なものは立ちくらみ 63 件（1.56%），めまい 48 件（1.19%），ふらつき 31 件（0.77%），頭痛・頭重 22 件（0.54%）等であった．（再審査結果時） 〈神経因性膀胱に伴う排尿困難〉 総症例 336 例中，副作用が認められたのは 19 例（5.65%）24 件で，その主なものは立ちくらみ 8 件（2.38%），めまい 3 件（0.89%）等であった．（承認時） (1) 重大な副作用 肝機能障害 AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害（頻度不明*）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>日局ドキサゾシンメシル酸塩</th><th>ウラピジル</th></tr>
<tr>
<td>使用上の注意</td>
<td>
休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
3) 錐体外路障害
流涎，会話障害，開口障害，パーキンソニズム（いずれも頻度不明※），振戦，運動緩慢，表情減少（いずれも 6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
4) 下痢，軟便
下痢，軟便（いずれも 6.3%）があらわれることがあり重症化する可能性があるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
5) 結晶尿
本剤を成分とする結晶尿があらわれ，排尿障害，血尿（いずれも頻度不明※）の症状があらわれることがある．結晶尿があらわれた場合には，十分な水分摂取を指示するとともに，本剤の減量，休薬又は投与中止等を考慮すること．

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>血液及び
リンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>好酸球増加症，血小板減少症，血小板増加症</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>徐脈</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐</td><td></td><td>悪心，腹痛，唾液欠乏，口内乾燥</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>代謝及び
栄養障害</td><td></td><td>食欲減退，アシドーシス，低カリウム血症</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>体位性めまい，浮動性めまい</td><td>過覚醒，頭痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>鼻閉，咽頭浮腫</td></tr>
<tr><td>皮膚及び</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹</td></tr>
</table>
</td>
<td>
4) 狭心症：狭心症があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）注)．
5) 心筋梗塞：心筋梗塞があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）注)．
6) 無顆粒球症，白血球減少，血小板減少：無顆粒球症，白血球減少，血小板減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと（頻度不明）注)．
7) 肝炎，肝機能障害，黄疸：肝炎，AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと（頻度不明）注)．
注：自発報告のため頻度不明．

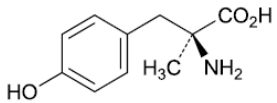
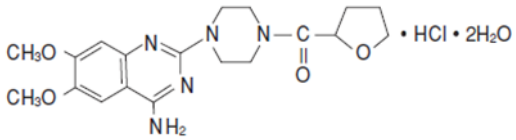
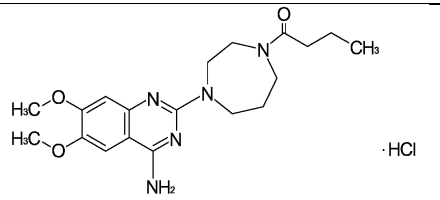
(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>肝　臓</td><td>AST（GOT），ALT（GPT），Al-P の上昇</td><td>LDH の上昇</td><td>胆汁うっ滞</td></tr>
<tr><td>循　環　器</td><td>起立性めまい，起立性低血圧，低血圧，動悸・心悸亢進，頻脈，ほてり（顔面潮紅等）</td><td>胸痛・胸部圧迫感</td><td>徐脈</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>めまい，頭痛・頭重，眩暈</td><td>眠気，不眠，しびれ感</td><td>耳鳴，興奮，振戦，知覚鈍麻，不安，うつ病，神経過敏</td></tr>
<tr><td>消　化　器</td><td>悪心・嘔吐</td><td>腹痛，口渇，食欲不振，下痢，</td><td>消化不良，鼓腸放屁</td></tr>
</table>
</td>
<td>
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th>頻度
分類</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛・頭重，めまい，ふらつき，不眠</td><td>しびれ感，眠気，肩こり，意識喪失</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>立ちくらみ，動悸，ほてり，のぼせ，胸部不快感，低血圧</td><td>頻脈</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔気・嘔吐，口渇，胃部不快感，下痢，腹痛</td><td>腹部膨満感，便秘，食欲不振</td></tr>
<tr><td>肝　臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，LDH 上昇等</td><td>Al-P 上昇等</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>尿蛋白増加，頻尿，尿失禁</td></tr>
<tr><td>血　液</td><td></td><td>好中球減少，血小板減少</td></tr>
<tr><td>過敏症**</td><td>発疹</td><td>そう痒</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感，浮腫，鼻閉，CK（CPK）上昇</td><td>耳鳴，息切れ，かすみ目</td></tr>
</table>
*：自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明．
**：発現した場合には投与を中止すること．
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>日局ドキサゾシンメシル酸塩</th><th>ウラピジル</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>皮下組織障害</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧クリーゼ，起立性低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>乳房腫脹，乳汁漏出症，勃起不全，射精不能</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td>血中 CK（CPK）増加，血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性，血圧低下</td><td>AST（GOT）増加</td></tr>
</table>
※：頻度不明は海外での報告による．</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>便秘</td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td></td><td></td><td>関節痛，筋力低下，筋痙直，筋肉痛，背部痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>息苦しさ，鼻出血，鼻炎，咳</td><td>気管支痙攣悪化，呼吸困難</td></tr>
<tr><td>泌尿・生殖器</td><td></td><td>頻尿・夜間頻尿，尿失禁</td><td>持続勃起，勃起障害，射精障害（逆行性射精等），血尿，排尿障害，多尿</td></tr>
<tr><td>過敏症[注2)]</td><td></td><td>発疹，そう痒感</td><td>蕁麻疹，血管浮腫，光線過敏症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球減少</td><td>血小板減少</td><td>紫斑</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>かすみ目，術中虹彩緊張低下症候群（IFIS）</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>浮腫，脱力感，異常感覚，発熱</td><td>発汗，疼痛，体重増加，女性化乳房，脱毛</td></tr>
</table>
注 1：自発報告のため頻度不明．
注 2：発現した場合には投与を中止すること．</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．</td><td>5. 高齢者への投与
高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．</td><td>5. 高齢者への投与
高齢者には次の点に注意し，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．
(1) 一般に高齢者では，過度の降圧は好ましくないとされている．
［脳梗塞等が起こるおそれがある．］
(2) 肝機能が低下している場合は減量（例えば 1 日 15 mg）して投与を開始する．
［高度に肝機能が低下（肝硬変）している高齢者の患者において，代謝・排泄の遅延が報告されている．］</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない．また，本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない．〕
(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること．〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない．〕</td><td>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること．
(2) ヒト母乳中への移行が報告されているので，授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい．
(3) 胎仔器官形成期投与試験にて，ラットへの</td><td>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．
［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］
(2) 授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を避けさせること．
［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告さ</td></tr>
</table>

一般的名称	メチロシン	日局ドキサゾシンメシル酸塩	ウラピジル
使用上の注意		120 mg/kg 投与及びウサギへの 100 mg/kg 投与により胎仔死亡率の増加が報告されている.	れている.〕 〈参考〉 1. 妊娠前・妊娠初期投与試験 ラット（雌：経口投与）の 13 mg/kg/日群で，発情休止期の延長が認められ，ラット（雄：経口投与）の 80 mg/kg/日群で，交配能力は確認されたが，受胎率の低下が認められた. 2. 器官形成期投与試験 ウサギ（経口投与）の 60 mg/kg/日群で，妊娠末期の胎児生存率の軽度低下傾向が認められた. 3. 周産期及び授乳期投与試験 ラット（経口投与）の 80 mg/kg/日群で，新生児での体重の軽度低下，周産期生存率の低下，育成期間初期の体重抑制が認められた.
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない.〔12 歳未満の小児等に対しては使用経験がない.〕	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない.	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）.
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により，血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが，尿中のドーパミンの高値が認められることがある．また，本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある.		
		8. 過量投与 症状：過量投与により低血圧を起こす可能性がある. 処置：過量投与の結果低血圧になった場合には，直ちに患者を足高仰臥位に保つ．その他必要に応じて適切な処置を行う．本剤は蛋白結合率が高いため，透析は有用ではない.	
		9. 適用上の注意 〔カルデナリン錠〕 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症	8. 適用上の注意 (1) 投与時 徐放製剤であるため，カプセル中の顆粒をかまずに服用させること（一過性の血中濃度上昇による副作用が起こるおそれがある）. (2) 薬剤交付時

一般的名称	メチロシン	日局ドキサゾシンメシル酸塩	ウラピジル
使用上の注意		を併発することが報告されている）． 〔カルデナリン OD 錠〕 (1) 薬剤交付時 1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）． 2) 本剤を PTP シート又は瓶から取り出して保存する場合は，湿気を避けて保存するよう指導すること． (2) 服用時 本剤は舌の上にのせ唾液で浸潤させ，唾液のみで服用可能である．また，水で服用することも可能である．	PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．）
	9. その他の注意 本剤のがん原性試験は実施されていない．	10. その他の注意 α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において，α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome）があらわれるとの報告がある．	9. その他の注意 (1) 類似化合物（プラゾシン塩酸塩）で腎及びその他の動脈狭窄，脚部及びその他の動脈瘤等の血管障害のある高血圧患者で，急性熱性多発性関節炎がみられた 1 例報告がある． (2) CD-1 系マウスを用いた 24 ヵ月経口癌原性試験（5～500 mg/kg/日）で，雌の高用量群において，血清プロラクチン値上昇及び乳癌ウイルス感染に起因すると考えられる乳腺腫瘍の発生頻度増加が報告されている．しかし，NMRI 系マウス，SD 系及び Wistar 系ラットを用いた試験では，腫瘍発生は報告されていない． (3) α_1 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において，α_1 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome）があらわれるとの報告がある．
添付文書 作成年月	—	2017 年 4 月改訂（第 14 版）	2013 年 1 月改訂（第 15 版，提携会社名の削除）
備考	申請薬剤	—	—

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き 1）

一般的名称	メチロシン	テラゾシン塩酸塩水和物	ブナゾシン塩酸塩
販売名	デムサー®カプセル 250 mg	ハイトラシン®錠 0.25 mg，ハイトラシン®錠 0.5 mg，ハイトラシン®錠 1 mg，ハイトラシン®錠 2 mg ／バソメット®錠 0.25 mg，バソメット®錠 0.5 mg，バソメット®錠 1 mg，バソメット®錠 2 mg	デタントール®錠 0.5 mg，デタントール®錠 1 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	マイラン EPD 合同会社／田辺三菱製薬株式会社	エーザイ株式会社
承認年月日	—	1989 年 3 月 31 日	1985 年 4 月 16 日
再審査・再評価年月日	—	再審査年月日： 1998 年 3 月 12 日（高血圧症）（再審査結果公表年月日） 2004 年 3 月 23 日（前立腺肥大症に伴う排尿障害）（再審査結果公表年月日） 再評価年月日：—	再審査年月日： 1992 年 6 月 3 日（再審査結果通知年月日） 再評価年月日：—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
剤型・含量	硬カプセル剤 250 mg 1 カプセル中にメチロシン 250 mg を含有	素錠 0.25 mg，0.5 mg，1 mg 又は 2 mg 1 錠中にそれぞれテラゾシンとして 0.25 mg，0.5 mg，1 mg 又は 2 mg を含有	糖衣錠 錠 0.5 mg 又は錠 1 mg 1 錠中にそれぞれブナゾシン塩酸塩 0.5 mg 又は 1 mg を含有
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 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 本剤は，以下のいずれも満たす場合に使用すること． ・ 既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない． ・ 外科手術前の処置，外科手術が適応とならない患者の管理，悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする．	1. 本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症 2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害	本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症

一般的名称	メチロシン	テラゾシン塩酸塩水和物	ブナゾシン塩酸塩
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〉 (1) 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること．（「臨床成績」の項参照） (2) 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量を測定し，投与開始前の測定値から 50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する．なお，維持用量は，尿中のアドレナリン，ノルアドレナリン，バニ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． (3) 尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量は，適切に採取された 24 時間蓄尿検体を用いる等，精度の高い評価方法により測定すること．（「臨床試験」の項参照） (4) 本剤は主に腎臓で排泄されるため，中等度腎機能障害（eGFR≧30mL/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．（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照） (5) 患者の年齢，腎機能，心機能等から，本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は，1 日 500mg より低用量からの投与開始を考慮し，慎重に投与すること．（「慎重投与」，「高齢者への投与」の項参照）	1. 本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症 テラゾシンとして通常，成人 1 日 0.5 mg（1 回 0.25 mg 1 日 2 回）より投与を始め，効果が不十分な場合は 1 日 1～4 mg に漸増し，1 日 2 回に分割経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日最高投与量は 8 mg までとする． 2. 前立腺肥大症に伴う排尿障害 テラゾシンとして通常，成人 1 日 1 mg（1 回 0.5 mg 1 日 2 回）より投与を始め，1 日 2 mg に漸増し，1 日 2 回に分割経口投与する． なお，症状により適宜増減する．	通常成人には，ブナゾシン塩酸塩として 1 日 1.5 mg より投与を始め，効果が不十分な場合は 1 日 3～6 mg に漸増し，1 日 2～3 回に分割し食後経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日最高投与量は 12 mg までとする． 錠 0.5 mg：通常成人には 1 日 3 錠より投与を始め，効果が不十分な場合は 1 日 6～12 錠まで漸増し，1 日 2～3 回に分割し食後経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減する． 錠 1 mg　：成人には 1 日 3～6 錠を 1 日 2～3 回に分割し食後経口投与する．年齢，症状により適宜増減するが，1 日最高投与量は 12 錠までとする． なお通常の用法・用量はブナゾシン塩酸塩として 1 日 1.5 mg より投与を始め，効果不十分の場合は 1 日 3～6 mg まで漸増し，1 日 2～3 回に分割し食後経口投与する．

一般的名称	メチロシン	テラゾシン塩酸塩水和物	ブナゾシン塩酸塩
用法・用量	(6) 4 日間以上休薬した後，投与を再開する場合には，「用法・用量」の項に従って 1 日 500mg 以下から開始し，休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで，段階的に増量すること． (7) 国内臨床試験では日本人に 1 日 2,500mg を超えて使用した経験はない．（「臨床成績」の項参照）		
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度腎機能障害（eGFR＜30mL/分）のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔主として腎臓で排泄されるため，血中濃度が上昇するおそれがある．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重篤な肝・腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある．〕 (2) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（PDE5 阻害剤）を服用している患者〔「併用注意」の項参照〕 (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者 〔本剤は主として肝で抱合を受けて糞中に排泄されるので，肝機能の低下している患者では血中濃度が上昇するおそれがある．〕 (2) 腎機能障害のある患者 〔腎機能障害者では最高血中濃度が上昇することがある．〕 (3) 高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照〕 (4) ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため，血圧低下があらわれることがある．本剤投与中は用量調節時等，定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと．また，血圧低下のおそれがある場合には，交感神経受容体遮断薬，その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること．（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (2) 鎮静，傾眠，錐体外路障害等があらわれることがあるので，本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること．（「重大な副作用」の項参照） (3) 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので，1 日 1 L を目安に積極的な水分摂取を行うよ	2. 重要な基本的注意 (1) 起立性低血圧があらわれることがあるので，臥位のみならず立位又は坐位で血圧測定を行い，体位変換による血圧変化を考慮し，坐位にて血圧をコントロールすること． (2) 投与初期又は用量の急増時等に，めまい，立ちくらみ，動悸，頭痛等があらわれることがある．その際は仰臥位をとらせるなどの適切な措置を講ずること． また，必要に応じて対症療法を行うこと． (3) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること． (4) アレルギー体質の患者では副作用発現率が高くなる傾向があるので，このような患者に投与する場	2. 重要な基本的注意 (1) 投与初期又は用量の急増時等に起立性低血圧に基づく立ちくらみ，めまい等があらわれることがあるので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う作業に従事する人には注意を与えること． (2) 起立性低血圧があらわれることがあるので，臥位のみならず立位又は坐位で血圧測定を行い，体位変換による血圧変化を考慮し，坐位にて血圧をコントロールすること． (3) 投与初期又は用量の急増時等に立ちくらみ，めまい，悪心，また，胸部不快感，呼吸困難等があらわれることがある．その際は仰臥位をとらせるなどの適切な措置を講ずる．また必要に応じて対症療法を行うこと．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>テラゾシン塩酸塩水和物</th><th>ブナゾシン塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>う患者に指導し，定期的に尿検査を実施すること．本剤の 1 日量が 2,000 mg を超える場合は 1 日の排尿量が 2 L 以上になるよう患者に指導すること．本剤による結晶尿があらわれた場合には，水分摂取量をさらに増やすこと．（「重大な副作用」の項参照）
(4) 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため，注意すること．
(5) 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症，過覚醒，活力増進，精神運動亢進）があらわれることがあるので，これらの症状の発現に注意すること．
(6) 本剤の長期使用が必要な患者では，定期的に臨床検査(尿検査，血液検査，肝機能検査及び腎機能検査等)を実施すること．特に，腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので，腎機能を定期的に検査することが望ましい．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）</td><td>合には十分に注意すること．
(5) 本剤による前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療は原因療法ではなく，対症療法であることに留意し，本剤投与により期待する効果が得られない場合には手術療法等，他の適切な処置を考慮すること．</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧剤</td><td>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．</td><td>相互に降圧作用を増強することがある．</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>中枢神経系抑制剤（睡眠剤，麻酔剤，鎮静剤等）</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>フェノチアジン系抗精神病薬
（クロルプロマジン塩酸塩、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</td><td>錐体外路障害を増強するおそれがある．</td><td>相互に錐体外路障害を増強するおそれがある．</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧作用を有する他の薬剤</td><td>降圧作用が増強することがあるので，減量するなど適切な処置を行う．</td><td>相加的に降圧作用を増強させる．</td></tr>
<tr><td>ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤（PDE5 阻害剤）
シルデナフィルクエン酸塩
バルデナフィル塩酸塩水和物
タダラフィル</td><td>PDE5 阻害剤との併用により症候性低血圧があらわれるおそれがあるので，本剤を低用量から投与開始すること．</td><td>PDE5 阻害剤は血管拡張作用を有するので，併用により降圧作用を増強させるおそれがある．</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>利尿剤
他の降圧剤</td><td>作用が増強されるおそれがあるので，減量するなど注意すること．</td><td>相加的な降圧作用の増強による．</td></tr>
<tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の作用が減弱することがある．</td><td>相手薬剤の肝薬物代謝酵素誘導により，本剤の血中濃度が低下することがある．</td></tr>
<tr><td>ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤
バルデナフィル塩酸塩水和物
シルデナフィルクエン酸塩等</td><td>併用により症候性低血圧があらわれるとの報告がある．</td><td>相手薬剤の血管拡張作用により，本剤の降圧作用が増強されるおそれがある．</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	メチロシン	テラゾシン塩酸塩水和物	ブナゾシン塩酸塩
使用上の注意	ジン） ハロペリドール		
	4. 副作用 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において，本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは傾眠 13 例（81.3%），鎮静 2 例（12.5%），嘔吐 2 例（12.5%），体重増加 2 例（12.5%）であった．（承認時） (1) 重大な副作用 1) 鎮静，傾眠 鎮静（12.5%），傾眠（81.3%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと． 2) 精神障害 不安，不眠症，うつ病（いずれも 6.3%），幻覚，失見当識，錯乱状態（いずれも頻度不明※）等の精神障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと． 3) 錐体外路障害 流涎，会話障害，開口障害，パーキンソニズム（いずれも頻度不明※），振戦，運動緩慢，表情減少（いずれも 6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと． 4) 下痢，軟便 下痢，軟便（いずれも 6.3%）があらわれることがあり重症化する可能性があるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の減	4. 副作用 〈本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症〉 総症例 10,626 例中，292 例（2.75%）に副作用が認められ，主な副作用はめまい（ふらつき感等を含む）58 件（0.55%），立ちくらみ 41 件（0.39%），動悸（心悸亢進を含む）35 件（0.33%），頭痛（頭重感等を含む）35 件（0.33%）であった．（再審査終了時） 〈前立腺肥大症に伴う排尿障害〉 総症例 5,761 例中，336 例（5.83%）に副作用が認められ，主な副作用はめまい（ふらつき感を含む）138 件（2.40%），立ちくらみ 111 件（1.93%），貧血（赤血球減少等を含む）25 件（0.43%），低血圧（血圧降下等を含む）21 件（0.36%）であった．（再審査終了時） (1) 重大な副作用 1) 意識喪失（頻度不明）：血圧低下に伴う一過性の意識喪失等があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 2) 肝機能障害（0.1%未満），黄疸（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，LDH の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．	4. 副作用 総症例 11,025 例中，296 例（2.68%）の副作用が報告されている．（再審査終了時） (1) 重大な副作用 失神，意識喪失　失神（0.1%未満），意識喪失（頻度不明）（多くは一過性の血圧低下による）があらわれることがあるので，そのような場合には本剤の投与を中止し，仰臥位をとらせるなど適切な処置を行うこと．

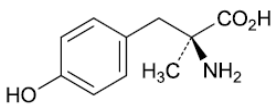
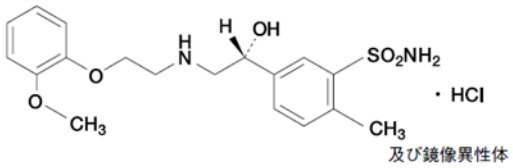
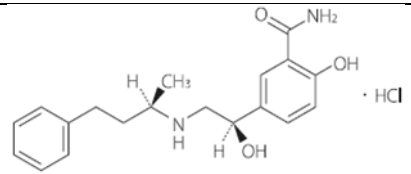
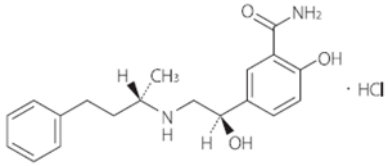
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>テラゾシン塩酸塩水和物</th><th>ブナゾシン塩酸塩</th></tr>
<tr>
<td>使用上の注意</td>
<td>
量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
5) 結晶尿
本剤を成分とする結晶尿があらわれ，排尿障害，血尿（いずれも頻度不明※）の症状があらわれることがある．結晶尿があらわれた場合には，十分な水分摂取を指示するとともに，本剤の減量，休薬又は投与中止等を考慮すること．

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>好酸球増加症，血小板減少症，血小板増加症</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>徐脈</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐</td><td></td><td>悪心，腹痛，唾液欠乏，口内乾燥</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退，アシドーシス，低カリウム血症</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>体位性めまい，浮動性めまい</td><td>過覚醒，頭痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>鼻閉，咽頭浮腫</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧クリーゼ，起立性低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>乳房腫脹，乳汁漏出症，勃起不全，射精不能</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td>血中 CK（CPK）増加，血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性，血圧低下</td><td>AST（GOT）増加</td></tr>
</table>
※：頻度不明は海外での報告による．
</td>
<td>
(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症[注)]</td><td>発疹</td><td>そう痒</td><td>血管浮腫</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>めまい，頭痛，倦怠感</td><td>脱力感，発汗，不眠，冷感，肩こり，眠気，口渇，しびれ</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>立ちくらみ，動悸，低血圧</td><td>浮腫，不整脈（期外収縮，心房細動等），胸痛，起立性低血圧，頻脈</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇</td><td>AST（GOT）上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇，総ビリルビン上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹痛</td><td>下痢，便秘，悪心，嘔吐，食欲不振，消化不良</td><td></td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>頻尿，尿失禁</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN 上昇，血中クレアチニン上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>ほてり，貧血</td><td>鼻閉，息切れ，目の違和感，インポテンス，抗核抗体の陽性</td><td>差明</td></tr>
</table>
注）このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
</td>
<td>
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>めまい，頭痛，倦怠感，眠気</td><td>頭重，しびれ感，意識低下，耳鳴</td><td>脱力感，不眠</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸，立ちくらみ，起立性低血圧</td><td>頻脈，胸部不快感，胸部圧迫感</td><td>低血圧</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心，口渇</td><td>腹痛，胃部不快感，下痢，便秘，食欲不振，嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等</td><td>γ-GTP の上昇等</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>頻尿</td><td>尿失禁，夜間尿</td></tr>
<tr><td>過敏症[注)]</td><td></td><td>発疹，瘙痒</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>鼻閉，浮腫</td><td>顔面潮紅，肩こり，かすみ目，発汗，息苦しさ</td><td>のぼせ</td></tr>
</table>
注）このような場合には投与を中止すること．
</td>
</tr>
</table>

一般的名称	メチロシン	テラゾシン塩酸塩水和物	ブナゾシン塩酸塩
使用上の注意	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること.	5. 高齢者への投与 高齢者では，一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので，低用量（例えば 1 回 0.25 mg，1 日 2 回）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.	5. 高齢者への投与 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ので，低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること.
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない．また，本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない．〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない．〕	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい．〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．〕	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること. 〔動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている．〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させることが望ましい. 〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている．〕
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない．〔12 歳未満の小児等に対しては使用経験がない．〕	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）.	7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）.
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により，血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが，尿中のドーパミンの高値が認められることがある．また，本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある.		
		8. 過量投与 本剤の過量投与により過度の血圧低下を起こす可能性がある．このような症状があらわれた場合には，体位を仰臥位にするほか，必要に応じて輸液，昇圧剤の投与等適切な処置を行うこと．なお，血液透析は本剤の除去に有効ではない.	
		9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．〔PTP シートの誤飲により，硬い	8. 適用上の注意 薬剤交付時（錠） PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．（PTP シートの誤飲により，硬い

一般的名称	メチロシン	テラゾシン塩酸塩水和物	ブナゾシン塩酸塩
使用上の注意		鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．〕	鋭角部が食道粘膜に刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）
	9. その他の注意 本剤のがん原性試験は実施されていない.	10. その他の注意 (1) 類似化合物（プラゾシン塩酸塩）で腎及びその他の動脈狭窄，脚部及びその他の動脈瘤等の血管障害のある高血圧症患者で，急性熱性多発性関節炎がみられた 1 例報告がある. (2) ラットに 250 mg/kg/日（臨床最大用量の約 1,800 倍に相当）を 2 年間経口投与した試験で，雄のみに良性副腎髄質腫瘍の発生頻度が対照群に比し高いとの報告がある.	9. その他の注意 (1) 類似化合物（プラゾシン塩酸塩）で腎及びその他の動脈狭窄，脚部及びその他の動脈瘤等の血管障害のある高血圧患者で，急性熱性多発性関節炎がみられた 1 例報告がある. (2) α_1遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において，α_1遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群（Intraoperative Floppy Iris Syndrome）があらわれるとの報告がある.
添付文書 作成年月	—	2017 年 2 月改訂（第 13 版）／ 2017 年 5 月改訂（第 16 版）D14	2018 年 4 月改訂（第 12 版）
備考	申請薬剤	—	—

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き 2）

一般的名称	メチロシン	日局アモスラロール塩酸塩	日局ラベタロール塩酸塩
販売名	デムサー®カプセル 250 mg	ローガン®錠 10 mg	トランデート®錠 50 mg，トランデート®錠 100 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	LTL ファーマ株式会社	アスペンジャパン株式会社
承認年月日	—	1988 年 3 月 29 日	1982 年 10 月 7 日
再審査・再評価年月日	—	再審査年月日： 1996 年 3 月 7 日（再審査結果公表年月日） 再評価年月日：—	再審査年月日： 1989 年 12 月 20 日（再審査結果通知年月日） 再評価年月日：—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式		 及び鏡像異性体	 及び鏡像異性体  及び鏡像異性体
剤型・含量	硬カプセル剤 250 mg 1 カプセル中にメチロシン 250 mg を含有	白色フィルムコーティング錠 10 mg 1 錠中に日局アモスラロール塩酸塩 10 mg を含有	フィルムコーティング錠 50 mg 又は 100 mg 1 錠中にそれぞれ日局ラベタロール塩酸塩 50 mg 又は 100 mg を含有
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 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 本剤は，以下のいずれも満たす場合に使用すること． ・ 既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない． ・ 外科手術前の処置，外科手術が適応とならない患者の管理，悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症

一般的名称	メチロシン	日局アモスラロール塩酸塩	日局ラベタロール塩酸塩
	的とする.		
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〉 (1) 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること.（「臨床成績」の項参照） (2) 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量を測定し，投与開始前の測定値から50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する.なお，維持用量は，尿中のアドレナリン，ノルアドレナリン，バニ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. (3) 尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量は，適切に採取された24時間蓄尿検体を用いる等，精度の高い評価方法により測定すること.（「臨床試験」の項参照） (4) 本剤は主に腎臓で排泄されるため，中等度腎機能障害（eGFR≧30mL/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.（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照） (5) 患者の年齢，腎機能，心機能等から，本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は，1日500mgより低用量からの投与開始を考慮し，慎重に投与すること.（「慎重投与」，「高齢者へ	通常成人にはアモスラロール塩酸塩として1日20 mgより投与を開始し，効果不十分な場合は1日60 mgまで漸増し，1日2回に分割，経口投与する.なお，年齢・症状により適宜増減する.	通常，成人にはラベタロール塩酸塩として1日150 mgより投与を開始し，効果不十分な場合には1日450 mgまで漸増し，1日3回に分割，経口投与する. なお，年齢・症状により適宜増減する.

一般的名称	メチロシン	日局アモスラロール塩酸塩	日局ラベタロール塩酸塩
用法・用量	の投与」の項参照） (6) 4 日間以上休薬した後，投与を再開する場合には，「用法・用量」の項に従って 1 日 500mg 以下から開始し，休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで，段階的に増量すること． (7) 国内臨床試験では日本人に 1 日 2,500mg を超えて使用した経験はない．（「臨床成績」の項参照）		
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度腎機能障害（eGFR＜30mL/分）のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕	(1) 心原性ショックのある患者［心臓のポンプ機能が低下するおそれがある．］ (2) 高度の徐脈（著しい洞性徐脈），房室ブロック（Ⅱ，Ⅲ度），洞房ブロックのある患者［陽性変時作用，陽性変伝導作用を抑制するおそれがある．］ (3) うっ血性心不全のある患者［心臓のポンプ機能が低下するおそれがある．］ (4) 糖尿病性ケトアシドーシス，代謝性アシドーシスのある患者［心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある．］ (5) 肺高血圧による右心不全のある患者［心臓のポンプ機能低下により，症状が悪化するおそれがある．］ (6) 気管支喘息，気管支痙攣のおそれのある患者［喘息症状の誘発及び悪化を招くおそれがある．］ (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	(1) 糖尿病性ケトアシドーシス，代謝性アシドーシスのある患者［アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある］ (2) 高度の徐脈（著しい洞性徐脈），房室ブロック（Ⅱ，Ⅲ度），洞房ブロックのある患者［症状を悪化させるおそれがある］ (3) ①心原性ショックの患者 ②肺高血圧による右心不全のある患者 ③うっ血性心不全のある患者 ［心機能を抑制し，症状を悪化させるおそれがある］ (4) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (5) 気管支喘息，気管支痙攣のおそれのある患者［気管支を収縮させ，症状を誘発又は悪化させるおそれがある］
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔主として腎臓で排泄されるため，血中濃度が上昇するおそれがある．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) うっ血性心不全のおそれのある患者（観察を十分に行い，ジギタリス剤を併用する等，慎重に投与すること．）［症状が悪化するおそれがある．］ (2) 特発性低血糖症，コントロール不十分な糖尿病，長期間絶食状態の患者［低血糖症状を起こしやすく，かつその症状をマスクしやすい．］ (3) 重篤な肝機能障害のある患者［本剤の代謝が抑制される．］ (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) うっ血性心不全のおそれのある患者（観察を十分に行い，ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること）［心機能を抑制し，症状を悪化させるおそれがある］ (2) 房室ブロック（Ⅰ度）のある患者［β遮断剤において房室伝導時間が延長するとの報告がある］ (3) 末梢循環障害のある患者［末梢循環障害の症状を悪化させるおそれがある］ (4) 低血糖症，コントロール不十分な糖尿病，長期間絶食状態の患者［低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること］

一般的名称	メチロシン	日局アモスラロール塩酸塩	日局ラベタロール塩酸塩
使用上の注意			(5) 甲状腺中毒症の患者［β遮断剤において中毒症状をマスクすることがあるとの報告がある］ (6) 肝障害のある患者［本剤は主として肝臓で代謝されるので血中濃度が上昇するおそれがある．本剤を肝障害のある患者に投与する際は，本剤の代謝速度が低下するため，低用量から投与を開始し，増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら行うこと．］ (7) 重篤な腎障害のある患者［降圧に伴う腎潅流圧の低下により，症状を悪化させるおそれがある．また，腎臓は主要な排泄経路であるので，血中濃度が上昇するおそれがある］ (8) 小児及び高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため，血圧低下があらわれることがある．本剤投与中は用量調節時等，定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと．また，血圧低下のおそれがある場合には，交感神経受容体遮断薬，その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること．（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (2) 鎮静，傾眠，錐体外路障害等があらわれることがあるので，本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること．（「重大な副作用」の項参照） (3) 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので，1 日 1 L を目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し，定期的に尿検査を実施すること．本剤の 1 日量が 2,000 mg を超える場合は 1 日の排尿量が 2 L 以上になるよう患者に指導すること．本剤による結晶尿があらわれた場合には，水分摂取量をさらに増やすこと．（「重大な副作用」の項参照） (4) 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるた	2. 重要な基本的注意 (1) 投与は少量より開始し，長期投与の場合は心機能検査（心電図，X 線等）を定期的に行うこと．なお，肝機能，腎機能，血液像等に注意すること． (2) 初期投与量が多すぎたり，急速に用量を増加したとき，起立性低血圧，徐脈があらわれることがある．このような場合には，仰臥位をとらせるなどの適切な措置を講じること．また，必要に応じて対症療法を行うこと． (3) β遮断剤の投与を急に中止したとき，症状が悪化した症例が報告されているので，本剤の休薬を要する場合には徐々に減量し，十分に観察を行うこと．また，患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること．特に高齢者においては注意すること． (4) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き，手術前 24 時間は投与しないことが望ましい． (5) めまい・立ちくらみ等があらわれることがあるので高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること．	2. 重要な基本的注意 (1) 投与は少量より開始し，長期投与の場合は心機能検査（脈拍・血圧・心電図・X 線等）を定期的に行うこと．特に徐脈になったとき及び低血圧を起こした場合には減量又は中止すること．また，必要に応じて対症療法を行うこと．なお，肝機能，腎機能，血液像等に注意すること． (2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症の患者で急に投与を中止したとき症状が悪化したり，心筋梗塞を起こした症例が報告されているので，休薬を要する場合は徐々に減量し，観察を十分に行うこと．また，患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること．狭心症以外の適用で投与する場合でも，特に高齢者においては同様の注意をすること． (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると，症状を悪化させることがあるので，休薬を要する場合には徐々に減量し，観察を十分に行うこと． (4) 褐色細胞腫の手術時に使用する場合を除き，手術前 24 時間は投与しないことが望ましい． (5) めまい，ふらつきがあらわれることがあるので，本剤投与中の患者（特に投与初期）には，自動車の運転等危険を伴う機械の作業に注意させること．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>日局アモスラロール塩酸塩</th><th>日局ラベタロール塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>め，注意すること．
(5) 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症，過覚醒，活力増進，精神運動亢進）があらわれることがあるので，これらの症状の発現に注意すること．
(6) 本剤の長期使用が必要な患者では，定期的に臨床検査(尿検査，血液検査，肝機能検査及び腎機能検査等)を実施すること．特に，腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので，腎機能を定期的に検査することが望ましい．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧剤</td><td>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．</td><td>相互に降圧作用を増強することがある．</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>中枢神経系抑制剤（睡眠剤，麻酔剤，鎮静剤等）</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>フェノチアジン系抗精神病薬
（クロルプロマジン塩酸塩、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</td><td>錐体外路障害を増強するおそれがある．</td><td>相互に錐体外路障害を増強するおそれがある．</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>交感神経抑制剤
レセルピン
等</td><td>過度の交感神経抑制を来すことがあるので，減量するなど注意すること．</td><td>薬理学的相互作用により，交感神経抑制作用を増強させると考えられている．</td></tr>
<tr><td>血糖降下剤
インスリン
グリベンクラミド
アセトヘキサミド
等</td><td>血糖降下作用が増強することがある．
また，低血糖症状（頻脈，発汗等）をマスクすることがあるので，血糖値に注意すること．</td><td>低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり，β遮断作用により低血糖の回復を遅らせることがある．</td></tr>
<tr><td>カルシウム拮抗剤
ベラパミル塩酸塩
ジルチアゼム塩酸塩
等</td><td>徐脈，房室ブロック等の伝導障害，うっ血性心不全があらわれることがある．併用する場合には，用量に注意すること．</td><td>薬理学的相互作用により，陰性変力作用，心刺激伝導抑制作用，降圧作用を増強させると考えられている．</td></tr>
<tr><td>クラスⅠ抗不整脈剤
ジソピラミド
プロカインアミド塩酸塩
アジマリン
等</td><td>過度の心機能抑制があらわれることがあるので，減量するなど注意すること．</td><td>薬理学的相互作用により，心機能抑制作用を増強させることがある．</td></tr>
<tr><td>降圧作用を有する薬剤
降圧剤
硝酸剤
等</td><td>本剤の降圧作用が増強することがある．併用する場合には用量に注意すること．</td><td>薬理学的相互作用により降圧作用を増強させることがある．</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>交感神経系に抑制的に作用する他の薬剤
レセルピン等</td><td>過剰の交感神経抑制をきたすことがあるので，減量するなど注意する．</td><td>相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる．</td></tr>
<tr><td>血糖降下剤
インスリン
トルブタミド
アセトヘキサミド等</td><td>血糖降下作用が増強することがある．また，低血糖症状（頻脈，発汗等）をマスクすることがあるので，血糖値に注意する．</td><td>低血糖に伴う交感神経系の症状をマスクしたり，β遮断作用により低血糖の回復を遅らせる．</td></tr>
<tr><td>麻酔剤
ハロタン等</td><td>過剰の交感神経抑制をきたすおそれがあるので，減量するなど注意する．
又は麻酔の導入前にアトロピンを静脈内投与しておくこと．</td><td>相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる．</td></tr>
<tr><td>カルシウム拮抗剤
ベラパミル塩酸塩
ジルチアゼム塩酸塩等</td><td>徐脈，房室ブロック等の伝導障害，うっ血性心不全があらわれることがある．
併用する場合には，用量に注意する．</td><td>相加的に作用（陰性変力作用，心刺激伝導抑制作用，降圧作用）を増強させる．</td></tr>
<tr><td>抗不整脈剤
ジソピラミド
プロカインアミド
アジマリン等</td><td>過度の心機能抑制があらわれることがあるので，減量するなど注意する．</td><td>相加的に作用（心機能抑制作用）を増強させる．</td></tr>
<tr><td>三環系抗うつ剤
イミプラミン
アミトリプチリン</td><td>併用により振戦があらわれやすいとの報告がある．</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>日局アモスラロール塩酸塩</th><th>日局ラベタロール塩酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>デシプラミン等</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>シメチジン</td><td>併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告があるので，併用する場合には減量するなど慎重に投与すること．</td><td>シメチジンが本剤の肝での代謝を抑制し，本剤のクリアランスが減少し，血中濃度が上昇する．</td></tr>
<tr><td>ジギタリス製剤
ジゴキシン等</td><td>心刺激伝導障害（徐脈，房室ブロック等）があらわれることがあるので注意すること．</td><td>相加的に作用（心刺激伝導抑制作用）を増強させる．</td></tr>
<tr><td>非ステロイド性抗炎症剤
インドメタシン等</td><td>本剤の降圧作用が減弱するおそれがある．併用する場合には，必要に応じて用量調整を行うこと．</td><td>非ステロイド性抗炎症剤は，血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する．</td></tr>
<tr><td>交感神経刺激剤
エピネフリン等</td><td>本剤との相互作用により高血圧症，徐脈が発現するおそれがあるので注意すること．</td><td>本剤のβ遮断作用により交感神経刺激剤のα刺激作用が優位となる．</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において，本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは傾眠 13 例（81.3%），鎮静 2 例（12.5%），嘔吐 2 例（12.5%），体重増加 2 例（12.5%）であった．（承認時）

(1) 重大な副作用
1) 鎮静，傾眠
鎮静（12.5%），傾眠（81.3%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
2) 精神障害
不安，不眠症，うつ病（いずれも 6.3%），幻覚，失見当識，錯乱状態（いずれも頻度不明※）等の精神障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
3) 錐体外路障害
流涎，会話障害，開口障害，パーキンソニズム（いずれも頻度不明※），振戦、運動緩慢、表情</td><td>4. 副作用
承認時及び市販後使用成績調査時の総症例数 7,363 例中，副作用発現例数は 232 例（3.15%）であった．主な副作用は，めまい，立ちくらみ等であった．
（再審査結果通知：1996 年 3 月）

<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症(注)</td><td>発疹</td><td>発赤，そう痒</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛，眠気，めまい，立ちくらみ</td><td>頭重感，不眠，耳鳴り，眩暈，しびれ</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>徐脈，動悸</td><td>胸部圧迫感，心不全</td><td></td></tr>
<tr><td>眼(注)</td><td></td><td>涙液分泌減少，眼のしょぼしょぼ感</td><td>霧視</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇</td><td>Al-P 上昇，LDH 上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>喘息様症状</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔気，食欲不振</td><td>嘔吐，腹痛，口渇，下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td></td><td>頻尿，尿失禁</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>鼻閉，倦怠感，浮腫</td><td>CK（CPK）上昇，抗核抗体の</td><td></td></tr>
</table>
</td><td>4. 副作用
総症例 10823 例中，399 例（3.7%）に臨床検査値の変動を含む副作用が報告された．その主なものは，めまい・たちくらみ 158 例（1.5%），頭痛 45 例（0.4%），倦怠感 32 例（0.3%），悪心・嘔吐 28 例（0.3%）であった（再審査終了時）．

(1) 重大な副作用
1) うっ血性心不全があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと．
2) 肝壊死等の重篤な肝障害，黄疸等があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと．なお，このような患者には再投与しないこと．
3) SLE 様症状（筋肉痛，関節痛，抗核抗体陽性），乾癬があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと．
4) ミオパシーがあらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>日局アモスラロール塩酸塩</th><th>日局ラベタロール塩酸塩</th></tr>
<tr>
<td>使用上の注意</td>
<td>減少（いずれも 6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
4) 下痢，軟便
下痢，軟便（いずれも 6.3%）があらわれることがあり重症化する可能性があるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
5) 結晶尿
本剤を成分とする結晶尿があらわれ，排尿障害，血尿（いずれも頻度不明※）の症状があらわれることがある．結晶尿があらわれた場合には，十分な水分摂取を指示するとともに，本剤の減量，休薬又は投与中止等を考慮すること．

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>血液及び
リンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>好酸球増加症，血小板減少症，血小板増加症</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>徐脈</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐</td><td></td><td>悪心，腹痛，唾液欠乏，口内乾燥</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>代謝及び
栄養障害</td><td></td><td>食欲減退，アシドーシス，低カリウム血症</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>体位性めまい，浮動性めまい</td><td>過覚醒，頭痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>鼻閉，咽頭浮腫</td></tr>
<tr><td>皮膚及び
皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧クリーゼ，起立性低血圧</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>陽性化，脱力感，唇・舌の荒れ，ほてり</td><td></td></tr>
</table>
注）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること．
</td>
<td>うこと．

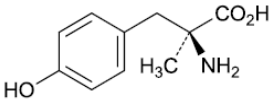
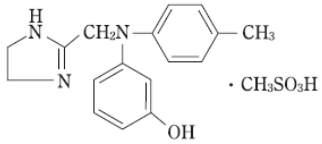
(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>過敏症注2)</td><td>発疹，瘙痒</td><td>発熱，呼吸困難</td><td>血管浮腫</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>苔癬様皮疹</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛，不眠</td><td>眼気，しびれ感，振戦</td><td>抑うつ</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>めまい・たちくらみ，徐脈</td><td>胸痛</td><td>房室ブロック，末梢循環障害（レイノー症状の悪化，冷感等）</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>喘息様症状</td><td>気管支痙攣</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐，胃痛，腹痛</td><td>便秘，消化不良，口渇</td><td></td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td>尿閉</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P 等の上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN の上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>霧視，また，β遮断剤の投与に</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

一般的名称	メチロシン	日局アモスラロール塩酸塩	日局ラベタロール塩酸塩
使用上の注意	<table><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>乳房腫脹，乳汁漏出症，勃起不全，射精不能</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td>血中 CK（CPK）増加，血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性，血圧低下</td><td>AST（GOT）増加</td></tr></table>※：頻度不明は海外での報告による．		<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>より，涙液分泌減少等があらわれたとの報告がある．注3)</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>頭皮異常感，倦怠感，浮腫</td><td>筋肉痛，CK（CPK）の上昇，陰萎，勃起不全，疲労感，鼻閉，発汗，悪寒</td><td>性欲減退，射精不能</td></tr></table>注 1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした． 注 2）このような場合には，投与を中止すること． 注 3）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること（角膜潰瘍等の重篤な合併症を防止するため）．
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．	5. 高齢者への投与 高齢者では，次の点に注意し，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． (1) 高齢者では，一般に過度の降圧は好ましくないとされている． (2) 休薬を要する場合は，徐々に減量する．（「重要な基本的注意」の項参照） (3) 高齢者では，腎機能が低下していることが多く，血中濃度半減期が延長するおそれがある．	5. 高齢者への投与 高齢者には，以下の点に注意し，少量から投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること． (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）． (2) 休薬を要する場合は，徐々に減量する（「重要な基本的注意」の項参照）．
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない．また，本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない．〕 (2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること．〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない．〕	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと．［動物実験（ラット）で妊娠末期の投与により死産率及び新生児死亡率の増加が報告されている．］ (2) 授乳婦：授乳婦への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること．［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている．］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．投与に際しては，母体及び胎児の状態を十分に観察し，過度の血圧低下とならないよう注意すること．胎児及び新生児に血圧低下，徐脈等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．［妊婦への投与例において，胎児に徐脈等，新生児に血圧低下，徐脈等の症状が認められたとの報告がある．］ (2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむをえず投与する場合には授乳を中止させること［母乳中へ移行することが報告されている］．
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない．〔12 歳未満の	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない．

一般的名称	メチロシン	日局アモスラロール塩酸塩	日局ラベタロール塩酸塩
使用上の注意	小児等に対しては使用経験がない．〕		
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により，血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが，尿中のドーパミンの高値が認められることがある．また，本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある．		8. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1) 本剤投与中の患者では，蛍光法を用いる血中及び尿中カテコールアミン，VMA（Vanillyl mandelic acid）の測定値をみかけ上増加させる可能性があるので，これらの検査は本剤投与前に行うこと（本剤は，アルカリ溶液中にて励起波長 334 nm で蛍光を発し，その蛍光波長は 412 nm である）． (2) 本剤投与中の患者において，MIBG（metaiodobenzylguanidine）を用いた臨床検査（シンチグラフィー）を実施したところ，MIBG の取り込みが阻害され，臨床検査結果に影響を与えたという報告があるので，本剤投与中の患者において MIBG を用いた臨床検査を実施する場合には注意すること．
			9. 過量投与 徴候，症状：本剤の過量投与により，過度の起立性低血圧，徐脈などの重度の心血管系作用が発現する可能性がある．本剤の過量投与後の乏尿性腎不全が報告されている． 処置：下肢を挙上させ患者を仰臥位にし，必要に応じて次のような処置を行う． (1) 心不全：強心配糖体や利尿薬を投与する． (2) 気管支痙攣：吸入 β_2 刺激薬を投与する． (3) 徐脈：アトロピン硫酸塩水和物を静注する． 血液循環を改善させるため，反応をみながらノルエピネフリン投与を繰り返す． 必要に応じて，心臓ペーシングを適用すること． なお，透析により血中から除去できるラベタロール塩酸塩は 1%以下である．
		8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．］	10. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）．
	9. その他の注意	9. その他の注意	11. その他の注意

一般的名称	メチロシン	日局アモスラロール塩酸塩	日局ラベタロール塩酸塩
使用上の注意	本剤のがん原性試験は実施されていない.	長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること．［動物実験（有色ラット，イヌ，サル）で，メラニン色素に富む眼の葡萄膜との親和性が高いとの報告がある．］	(1) 褐色細胞腫の患者に投与した場合に高血圧が悪化したとの報告がある. (2) 重篤なアナフィラキシーの既往歴のある患者では，β遮断剤服用により，アナフィラキシー反応がより重篤になることがあり，また，通常用量のエピネフリンによる治療に抵抗する場合がある. (3) α遮断薬であるタムスロシンを服用中又は過去に服用経験のある患者において，白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群（IFIS：縮瞳型症候群の一種）があらわれるとの報告がある．IFIS の発現により白内障手術中の合併症が増加するおそれがあるため，本剤の服用又は服用歴について手術前に執刀医に伝えるよう指導すること.
添付文書 作成年月	—	2018 年 6 月改訂（第 12 版）	2017 年 2 月改訂（第 14 版）
備考	申請薬剤	—	—

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き 3）

一般的名称	メチロシン	フェントラミンメシル酸塩
販売名	デムサー®カプセル 250 mg	レギチーン®注射液 5 mg
会社名	小野薬品工業株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	—	2018 年 2 月 15 日（剤型追加による）
再審査・再評価年月日	—	再審査年月日：— 再評価年月日：1983 年 4 月 22 日（再評価通知年月日）
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	硬カプセル剤 250 mg 1 カプセル中にメチロシン 250 mg を含有	注射剤 1 バイアル（1 mL）中フェントラミンメシル酸塩 5 mg を含有
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 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 本剤は，以下のいずれも満たす場合に使用すること． ・ 既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない． ・ 外科手術前の処置，外科手術が適応とならない患者の管理，悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする．	褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整，褐色細胞腫の診断
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〉 (1) 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること．（「臨床成績」の項参照） (2) 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量を測定し，投与開始前の測定値から 50%以上減少す	褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整 手術前に，フェントラミンメシル酸塩として，通常，成人には 5 mg（1 mL），小児には 1 mg（0.2 mL）を，静脈内又は筋肉内に注射する．なお，年齢，症状により適宜増減する． 手術中，フェントラミンメシル酸塩として，通常，成人には血圧の状態から判断して，1～5 mg（0.2～1 mL）を適時静注する．なお，年齢，症状により適宜増減する． 褐色細胞腫の診断（フェントラミン試験） フェントラミンメシル酸塩として，通常成人には 5 mg（1 mL）を静脈内又は筋肉内に注射する． 通常小児には静脈内注射の場合 1 mg（0.2 mL），筋肉内注射の場合 3 mg（0.6 mL）を投与する．

一般的名称	メチロシン	フェントラミンメシル酸塩
用法・用量	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． (3) 尿中のメタネフリン量，ノルメタネフリン量は，適切に採取された 24 時間蓄尿検体を用いる等，精度の高い評価方法により測定すること．（「臨床試験」の項参照） (4) 本剤は主に腎臓で排泄されるため，中等度腎機能障害（eGFR≧30mL/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．（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照） (5) 患者の年齢，腎機能，心機能等から，本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は，1 日 500mg より低用量からの投与開始を考慮し，慎重に投与すること．（「慎重投与」，「高齢者への投与」の項参照） (6) 4 日間以上休薬した後，投与を再開する場合には，「用法・用量」の項に従って 1 日 500mg 以下から開始し，休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで，段階的に増量すること． (7) 国内臨床試験では日本人に 1 日 2,500mg を超えて使用した経験はない．（「臨床成績」の項参照）	〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 鎮静剤，鎮痛剤等すべての投薬を，フェントラミン試験の少なくとも 24 時間前，できれば 48～72 時間前に中止すること． 降圧剤が投与されている場合には，投与前の血圧値に戻ってから試験を実施すること．本試験を正常血圧の患者で実施することは意味がない． （手技） 静脈内注射： a. 患者を仰臥，安静にし，血圧を安定させる． b. 静脈内に注射針を刺入し，穿刺による血圧の動揺が消失するのを待って本剤を投与する． c. 本剤静注後，直ちに血圧の測定を開始し，最初の 3 分間は 30 秒毎，次の 7 分間は 60 秒毎に血圧を測定する． 筋肉内注射： 静脈内注射の場合に準じて実施する． 投与後の血圧測定は，5 分毎に 45 分間行う． （判定） 収縮期圧 35 mmHg 以上，拡張期圧 25 mmHg 以上の血圧降下を示し，かつ血圧降下が静注後では 2 分以内，筋注後では 20 分以内に最大となった場合は，褐色細胞腫を示唆するものとする． 本試験はかなり確実なスクリーニング法であるが，偽陽性（特に尿毒症や，鎮静剤等の投薬を受けている患者の場合）又は偽陰性（特に発作性血圧上昇型の患者の場合）の結果を示すことがある．
禁忌	(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度腎機能障害（eGFR＜30mL/分）のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 心筋梗塞，狭心症等の冠動脈疾患のある患者〔本剤のシナプス前でのα_2受容体遮断作用に基づくノルアドレナリン遊離増加による心刺激作用及び血管拡張作用に基づく反射性の頻脈により，症状を悪化させることがある．〕 3. 低血圧のある患者〔本剤の降圧作用により低血圧を更に悪化させることがある．〕 4. 亜硫酸塩に過敏症の患者〔本剤は添加物としてピロ亜硫酸ナトリウムを含有しているので，急性喘息発作等の過敏反応が誘発されるおそれがある．〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔主として腎臓で排泄されるため，血中濃度が上昇するおそれがある．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 胃炎及び消化性潰瘍のある患者〔本剤の副交感神経刺激様作用及びヒスタミン様作用に基づく胃液分泌等の消化管刺激作用により，症状を悪化させることがある．〕 (2) 腎障害のある患者〔本剤は主として腎臓から排泄されるため，作用が増強するおそれがある．〕

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>フェントラミンメシル酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>2. 重要な基本的注意
(1) 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため，血圧低下があらわれることがある．本剤投与中は用量調節時等，定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと．また，血圧低下のおそれがある場合には，交感神経受容体遮断薬，その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること．（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
(2) 鎮静，傾眠，錐体外路障害等があらわれることがあるので，本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること．（「重大な副作用」の項参照）
(3) 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので，1 日 1 L を目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し，定期的に尿検査を実施すること．本剤の 1 日量が 2,000 mg を超える場合は 1 日の排尿量が 2 L 以上になるよう患者に指導すること．本剤による結晶尿があらわれた場合には，水分摂取量をさらに増やすこと．（「重大な副作用」の項参照）
(4) 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため，注意すること．
(5) 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症，過覚醒，活力増進，精神運動亢進）があらわれることがあるので，これらの症状の発現に注意すること．
(6) 本剤の長期使用が必要な患者では，定期的に臨床検査(尿検査，血液検査，肝機能検査及び腎機能検査等)を実施すること．特に，腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので，腎機能を定期的に検査することが望ましい．（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）</td><td>2. 重要な基本的注意
(1) 褐色細胞腫の診断に当たっては，まず尿中又は血漿中のカテコラミン等の測定を行うこと．これらの検査によって褐色細胞腫が診断されたならば，フェントラミン試験は行う必要がない．
(2) 急激な血圧低下によるショック様症状があらわれることがあるので，あらかじめノルアドレナリン（アドレナリンは不可）を用意するなど救急処置の準備をしておくこと．
(3) 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること．</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>降圧剤</td><td>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．</td><td>相互に降圧作用を増強することがある．</td></tr>
<tr><td>アルコール
（飲酒）</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>中枢神経系抑制剤
（睡眠剤，麻酔剤，鎮静剤等）</td><td>鎮静作用を増強するおそれがある．</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある．</td></tr>
<tr><td>フェノチアジン系抗精神病薬
（クロルプロマジン塩酸塩、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</td><td>錐体外路障害を増強するおそれがある．</td><td>相互に錐体外路障害を増強するおそれがある．</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>フェントラミンメシル酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
4. 副作用
国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において，本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは傾眠 13 例（81.3%），鎮静 2 例（12.5%），嘔吐 2 例（12.5%），体重増加 2 例（12.5%）であった．（承認時）

(1) 重大な副作用
1) 鎮静，傾眠
鎮静（12.5%），傾眠（81.3%）があらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
2) 精神障害
不安，不眠症，うつ病（いずれも 6.3%），幻覚，失見当識，錯乱状態（いずれも頻度不明※）等の精神障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
3) 錐体外路障害
流涎，会話障害，開口障害，パーキンソニズム（いずれも頻度不明※），振戦，運動緩慢，表情減少（いずれも 6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
4) 下痢，軟便
下痢，軟便（いずれも 6.3%）があらわれることがあり重症化する可能性があるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
5) 結晶尿
本剤を成分とする結晶尿があらわれ，排尿障害，血尿（いずれも頻度不明※）の症状があらわれることがある．結晶尿があらわれた場合には，十分な水分摂取を指示するとともに，本剤の減量，休薬又は投与中止等を考慮すること．

(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>好酸球増加症，血小板減少症，血小板増加症</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>徐脈</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐</td><td></td><td>悪心，腹痛，唾液欠乏，口内乾燥</td></tr>
</table>
</td><td>
3. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない．

その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td>急激な血圧低下によるショック様症状[注1)]，頻脈，心拍数減少，不整脈，胸内苦悶，狭心症様発作，心筋梗塞，起立性低血圧，鼻閉，皮膚潮紅</td></tr>
<tr><td>過敏症[注2)]</td><td>過敏症状</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>熱感，頭痛，めまい，脱力感，背痛，発汗</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心・嘔吐，下痢</td></tr>
</table>
注 1）観察を十分に行い，このような場合には適切な処置を行うこと．
注 2）このような場合には投与を中止すること．
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>メチロシン</th><th>フェントラミンメシル酸塩</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>全身障害</td><td></td><td>発熱</td><td>末梢性浮腫</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退，アシドーシス，低カリウム血症</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>体位性めまい，浮動性めまい</td><td>過覚醒，頭痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td></td><td>鼻閉，咽頭浮腫</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>高血圧クリーゼ，起立性低血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>乳房腫脹，乳汁漏出症，勃起不全，射精不能</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重増加</td><td>血中 CK（CPK）増加，血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加，尿中蛋白陽性，血圧低下</td><td>AST（GOT）増加</td></tr>
</table>
※：頻度不明は海外での報告による．
</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．</td><td>4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない．また，本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない．〕
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること．〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない．〕</td><td>5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，本剤投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．動物実験（マウス，ラット）において，胎児の骨化遅延が報告されている．〕
(2) 授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．</td></tr>
<tr><td></td><td>7. 小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない．〔12 歳未満の小児等に対しては使用経験がない．〕</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>8. 臨床検査結果に及ぼす影響
本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により，血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが，尿中のドーパミンの高値が認められることがある．また，本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある．</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>6. 過量投与
徴候，症状：主な臨床像は血圧低下，反射性頻脈，心刺激，不整脈，全身静脈容量</td></tr>
</table>

一般的名称	メチロシン	フェントラミンメシル酸塩
使用上の注意		の増加で，ショックがみられることがある．また，頭痛，過興奮，視力障害，発汗，胃運動性の増大，嘔吐，下痢，低血糖がみられることもある． 処置： ○低血圧，過剰な末梢血管拡張には拮抗剤であるノルアドレナリンを点滴静注する．ノルアドレナリン投与に際しては，フェントラミンの作用時間が短いので，適切な調整が必要である．昇圧剤の使用時に不整脈が発現することがあるので，心電図によるモニターが必要である．また，両下肢の挙上や血漿増量剤の投与等の方法も同時に行う．アドレナリンを使用してはならない． ○過剰な心刺激，高血圧発作にはβ遮断剤を静注する． ○心リズム障害には，不整脈に応じた治療を行う． ○低血糖には，効果がみられるまでグルコースを静注する．
		7. 適用上の注意 (1) 筋肉内注射時：筋肉内注射に当たっては，組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること． 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ，必要最小限に行うこと．なお，特に同一部位への反復注射は行わないこと． また，低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児には特に注意すること． 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること． 3) 注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり，血液の逆流をみた場合は，直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること． (2) 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので，1バイアルは1回のみの使用とし，再使用しないこと．
	9. その他の注意 本剤のがん原性試験は実施されていない．	8. その他の注意 外国において，過度の降圧に伴う心筋梗塞，脳血管攣縮，脳血管閉塞が起こることがあるとの報告がある．
添付文書 作成年月	—	2018年4月作成（新様式第1版）
備考	申請薬剤	—

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
本剤は、以下のいずれも満たす場合に使用すること。
・既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない。
・外科手術前の処置、外科手術が適応とならない患者の管理、悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

褐色細胞腫患者のカテコールアミン過剰に伴う症状に対するメチロシン（以下，本剤）の有効性及び安全性を確認することを目的に国内第Ⅰ相／第Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）を実施した．ONO-5371-02 試験の対象は，副腎性の褐色細胞腫及び副腎外性のパラガングリオーマとし，慢性投与として 13 名，手術前投与として 3 名の合計 16 例の患者に本剤が投与された．開始用量は 1 日 500 mg とし，用量調節基準に従って適宜用量調節を行い，最大 1 日 4000 mg までの増量を可能とした．

ONO-5371-02 試験の有効性の主要評価項目の結果を表 1.8.1.2-1 に示した．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 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 名），慢性例で 23.1%（3/13 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．副次評価項目である尿中カテコールアミン及びその代謝物のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）の推移の解析の結果を図 1.8.1.2-1 に示した．尿中メタネフリン 2 分画のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は，Day 6～8（15 名）に-27.06±20.43%，Day 28（14 名）に-34.65±23.04%，Day 56（11 名）に-41.80±16.26%，Day 84（10 名）に-42.48±18.61%，最終評価時（12 名）に-45.37±18.26%であり，本剤投与後に速やかにカテコールアミン量を減少させた．また，最終評価時におけるカテコールアミン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 1/13 名（7.7%；いずれも慢性例 1 名），「軽度改善」が 5/13 名（38.5%；慢性例 5 名）並びに「不変」が 6/13 名（46.2%；慢性例 3 名，手術例 3 名），患者評価では「軽度改善」が 8/13 名（61.5%；慢性例 8 名）及び「不変」が 5/13 名（38.5%；慢性例 2 名，手術例 3 名）であり，本剤の投与で 60%以上の被験者で全般改善度が改善した．なお，日本人の褐色細

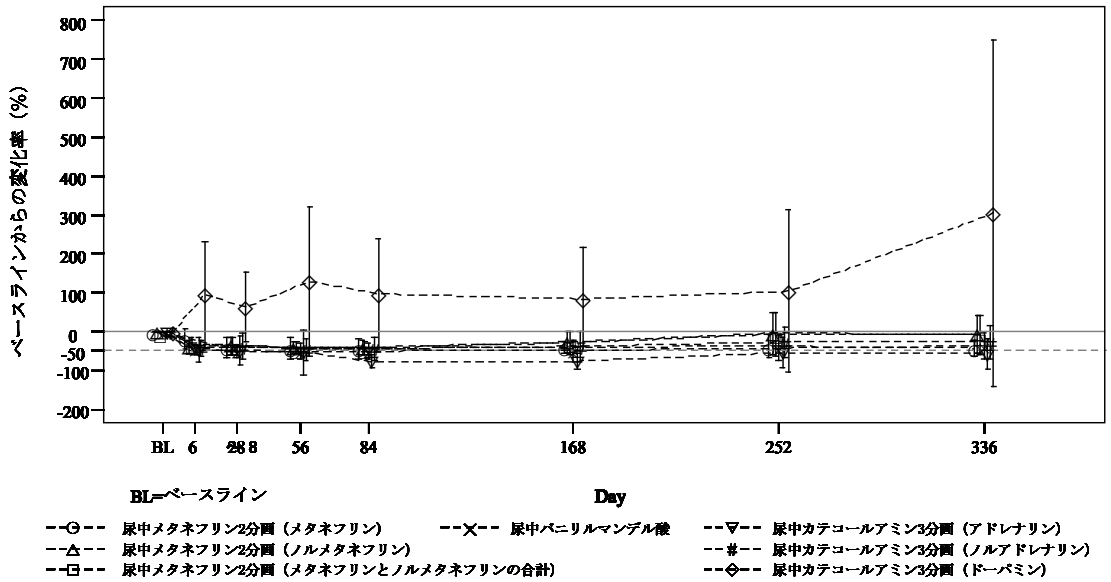
胞腫患者にメチロシンを 12 カ月にわたって投与したとき，持続的なカテコールアミン過剰分泌の抑制効果及びカテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般的な改善効果が期待できることが示された．一方で，カテコールアミン過剰に伴う臨床症状に対する本剤の有効性は，本剤の直接作用であるカテコールアミン分泌過剰状態の改善に伴う間接的な効果であることから，本剤は褐色細胞腫患者におけるカテコールアミン分泌過剰状態に対する有効性が確認されたと判断し，効能・効果を「褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善」と設定した．

表 1.8.1.2-1　有効性の主要評価項目の解析の結果
解析対象集団：FAS

		ONO-5371		
		全体	慢性例	手術例
項目		n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3
対象者数		16	13	3
割合		5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)
信頼区間[a)]		[11.0, 58.7]	[5.0, 53.8]	[9.4, 99.2]

a）Clopper-Pearson法による両側95%信頼区間

図 1.8.1.2-1　有効性の副次評価項目の解析の結果



3

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意

ONO-5371-02 試験は，米国添付文書の効能・効果と同様の褐色細胞腫患者に対する有効性及び安全性を確認することを目的として実施した．そのため，外科手術前の症状管理に加えて，外科手術が不適応な褐色細胞腫又は悪性褐色細胞腫の慢性的な症状管理が必要な患者を対象とし，交感神経受容体遮断薬（特にα_1遮断薬）が最大投与量以上投与されているか，最大投与量未満の場合は最大忍容量が投与されているか，又は交感神経受容体遮断薬が忍容性及び安全性の点から投与できない患者を対象とした．加えて，カテコールアミン分泌過剰に起因するいずれかの臨床症状を有する患者を対象とすることで，既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない患者における本剤の有効性及び安全性を確認した．その結果，本剤の投与開始時にはすべての被験者でα_1遮断薬が併用されており，交感神経受容体遮断薬が忍容性などの問題で使用できない被験者は組み入れられなかった．一方で，本剤投与中にα_1遮断薬の治療を中止し，本剤のみで治療を継続した被験者が 2 名認められ，被験者 005001 の最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画は 18.5%減少であり，全般改善度は医師評価が「不変」，患者評価が「軽度改善」であった．もう一方の被験者 006003 の最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画は 28.5%減少であり，全般改善度は医師評価及び患者評価ともに「軽度改善」であった．

褐色細胞腫の第一選択薬であるα_1遮断薬のカルデナリン錠では，投与中止などの処置が必要となる重大な副作用として，失神・意識消失（0.01%），不整脈，脳血管障害，狭心症，心筋梗塞，無顆粒球症，白血球減少，血小板減少，肝炎，肝機能障害，黄疸（いずれも頻度不明）が報告されており [1)]，この発現頻度からα_1遮断薬が忍容性及び安全性の点から投与できない日本人患者はわずかであると想定される．また，褐色細胞腫の専門家の意見でも，既存の交感神経受容体遮断薬が忍容性の問題で使用できない患者は非常に少なく，ごく一部であると想定される．一方で，既存薬では治療効果が十分ではない患者に対する新たな治療選択肢となる本剤の臨床的位置付けを考えると，忍容性の問題で基礎治療が十分に実施されていない患者に対して本剤の投与を一律不可とすることは治療手段がない褐色細胞腫患者に対して大きな不利益が生じると考えられる．一般的に，本剤の使用が推奨される「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」には，既存薬が忍容性の問題で使用できない患者が含まれると考えられる．そのため，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，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本剤を使用することを効能・効果に関連する使用上の注意に記載した．

1） カルデナリン錠，カルデナリン OD 錠　添付文書．2017 年 4 月改訂（第 14 版）

1.8.2 用量・用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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 4,000 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〉

(1) 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること。（「臨床成績」の項参照）
(2) 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量を測定し、投与開始前の測定値から 50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する。なお、維持用量は、尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、バニ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。
(3) 尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量は、適切に採取された 24 時間蓄尿検体を用いる等、精度の高い評価方法により測定すること。（「臨床試験」の項参照）
(4) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害（eGFR≧30mL/分、＜60mL/分）のある患者では、3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250mg ずつ慎重に漸増すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
(5) 患者の年齢、腎機能、心機能等から、本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は、1 日 500mg より低用量からの投与開始を考慮し、慎重に投与すること。（「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照）
(6) 4 日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って 1 日 500mg 以下から開始し、休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで、段階的に増量すること。
(7) 国内臨床試験では日本人に 1 日 2,500mg を超えて使用した経験はない。（「臨床成績」の項参照）

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は海外の承認用法・用量を参考に，健康成人及び腎機能障害者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 相／第 II 相試験（ONO-5371-02 試験）の成績に基づき設定した．

海外の承認用法・用量では，成人及び 12 歳以上の小児に対して，開始用量として 1 日 1000 mg（250 mg を 1 日 4 回）が推奨されている．また，連日 250 mg 又は 500 mg を増量し，最大用量として 1 日 4000 mg（1000 mg を 1 日 4 回）まで増量することが可能である．

1.8.2.2.1 対象患者の設定根拠

ONO-5371-02 試験の結果，成人患者 [redacted] 名及び 12 歳以上の小児患者 [redacted] 名（1[redacted] 歳）に本剤が投与され，成人患者と同様に小児患者でもカテコールアミンを減少させる効果があり，安全性に問題がないことを確認したことから，対象患者に「成人及び 12 歳以上の小児」を設定した．

1.8.2.2.2 開始用量の設定根拠

ONO-5371-01 試験の結果，日本人と非日本人の健康成人の薬物動態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海外の承認用法・用量と同様に開始用量を設定することが可能と考えた．一方で，日本人褐色細胞腫患者に対する本剤の使用経験ではより低用量で開始している場合があることから，安全性を考慮し，ONO-5371-02 試験の開始用量を海外の承認用量よりも低い 1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）と設定した．

ONO-5371-02 試験では，本剤の投与開始時に鎮静，傾眠，食欲減退，下痢及び嘔吐といった副作用が認められたが，いずれも軽度又は中等度の副作用であり，本剤の投与は継続された．また，尿中メタネフリン 2 分画がベースラインから初めて 50%以上減少した時点の 1 日投与量の分布は，500 mg が 2 名（28.6%），750 mg が 1 名（14.3%），1000 mg が 2 名（28.6%），1500 mg が 1 名（14.3%），1750 mg が 1 名（14.3%）であり，1 日投与量 250 mg では認められなかった．したがって，1 日投与量 500 mg 以上の投与により，カテコールアミン分泌過剰に対する抑制効果が得られることが示唆された．

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

1.8.2.2.3 増量間隔及び分割投与の設定根拠

米国における本剤の添付文書には，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．これらの情報を踏まえ，ONO-5371-02 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 1 日 250 mg 又は 500 mg 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．

ONO-5371-02 試験の結果，服薬率は被験者全体で 90.56±19.58%であり，尿中メタネフリン，ノルメタネフリン又はカテコールアミンの値，カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状を確認した上で本剤の用量が調節され，副作用の発現状況を踏まえた減量及び休薬の処置がなされた．安全性に問題はなく忍容であったことから，患者の経過を十分に観察しながら 3 日間以上の間隔をおいて 1 日 250 mg 又は 500 mg ずつ漸増し，できるだけ均等にした投与量で分割投与すること，各投与の間隔は 4 時間以上あけることにより，患者の安全性を担保して最適な維持用量に増量することが可能と考えて，増量間隔及び分割投与の用法を設定した．

1.8.2.2.4 最大用量の設定根拠

海外の承認用法・用量では，最大用量として 1 日 4000 mg まで増量することが可能である．ONO-5371-01 試験の結果，日本人と非日本人の健康成人の薬物動態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海外の承認用法・用量と同様に最大用量を設定することが可能と考えた．本剤は被験者のカテコールアミン量とカテコールアミン分泌過剰に伴う症状に応じて，被験者の安全性を確認しながら漸増する薬剤であり，本剤の必要量は患者ごとに異なり一定ではないことが想定される．そのため，ONO-5371-02 試験では，本剤の高用量が必要な患者に対して，不利益が生じることがないように最大用量を海外の承認用法・用量と同様に 1 日 4000 mg と設定した．

ONO-5371-02 試験において，治療期終了時（慢性例は治験薬投与開始から 84 日目，手術例は手術 1 日前）の本剤の 1 日投与量の分布は，250 mg が 1 名（8.3%），500 mg が 2 名（16.7%），750 mg が 2 名（16.7%），1000 mg が 2 名（16.7%），1250 mg が 1 名（8.3%），1500 mg が 2 名（16.7%），1750 mg が 2 名（16.7%）であった．また，本剤投与後 12 カ月を経過した時点の本剤の 1 日投与量の分布は，0 mg が 1 名（11.1%），250 mg が 1 名（11.1%），750 mg が 1 名（11.1%），1250 mg が 1 名（11.1%），1500 mg が 2 名（22.2%），1750 mg が 1 名（11.1%），2000 mg が 2 名（22.2%）であった．また，12 カ月

データカットオフ時点までの個々の被験者の最大 1 日投与量は 500～2500 mg/日であった．2500 mg/日が投与された被験者は 1 名であった．

以上の結果から，国内臨床試験における最大用量の経験は 1 日 2500 mg までであったが，今後の臨床使用においては，更なる長期間の投与や重症例への適応も考えられ，本剤の高用量が必要な患者に対して不利益が生じることがないように，海外の承認用法・用量と同様に最大用量を 1 日 4000 mg と設定した．なお，日本人褐色細胞腫患者で投与経験がない 1 日 4000 mg を最大用量としても，用法・用量（案）に従って，患者のカテコールアミン量及び症状の十分な観察を行い，副作用の発現などに注意して用量調節することにより，患者の安全性は担保できると考えられた．

1.8.2.2.5 用法・用量に関連する使用上の注意

（1）交感神経受容体遮断薬との併用について

カテコールアミン分泌過剰を認める褐色細胞腫に対しては，手術前に必ず交感神経受容体遮断薬を用いて適切な治療を行う．選択的α_1遮断薬から治療を開始し，降圧目標に到達するまで数日ごとに漸増する．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拮抗薬，頻脈又は不整脈合併時はβ遮断薬が投与されている．悪性の褐色細胞腫の慢性的な治療についても，術前管理と同様に，カテコールアミン分泌過剰に対して交感神経受容体遮断薬，カルシウム拮抗薬などを併用する．海外においても国内と同様の治療方針であり，交感神経受容体遮断薬などの薬剤による治療効果が十分ではない場合に，血圧の管理やカテコールアミン分泌過剰に伴う症状を改善する目的で本剤を投与することができる．そのため，ONO-5371-02 試験では，交感神経受容体遮断薬，特にα_1遮断薬を適応症における最大投与量以上が投与されている，最大投与量未満の場合は最大忍容量が投与されている，あるいは忍容性及び安全性の点から投与できない患者を対象として実施した．

ONO-5371-02 試験における本剤の投与開始前の交感神経受容体遮断薬の併用状況は，α_1遮断薬が 16 名（100%），β遮断薬が 5 名（31.3%），$\alpha\beta$遮断薬が 3 名（18.8%）に使用されていた．また，本剤投与後に血圧低下に関連する理由により交感神経受容体遮断薬又は降圧薬が減量又は中止された被験者が認められた．α_1遮断薬を中止した 2 名の被験者ではその後も本剤のみで血圧コントロールがなされ，安全性に問題は生じなかった．

以上の結果から，本剤はα_1遮断薬をはじめとする交感神経受容体遮断薬と併用して投与することを基本とすることとした．一方で，一部の患者では，副作用などによって，本剤若しくは交感神経受容体遮断薬を減量又は中止する可能性があること，並びに臨床使用においては，交感神経受容体遮断薬に忍容性がなく使用できない褐色細胞腫患者が存在する可能性

がある．既存治療が使用できない患者に対して本剤の使用を検討することは，ベネフィットとリスクの観点から重要であると考えられる．したがって，本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用することとした．

（2）維持用量の調節について

1. 用量調節の指標について

米国における本剤の添付文書において，最適な投与量の設定として「高血圧患者では，血圧の正常化及び臨床症状が管理できる投与量まで漸増すること．血圧が正常の患者では，尿中メタネフリン及び／又はバニリルマンデル酸が 50%以上減少する投与量まで漸増すること」と記載されている．加えて，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」研究班が作成した褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準（案）において，尿中メタネフリン 2 分画の測定が検査所見の項目に設定されており，褐色細胞腫の診断においては，日本国内で利用できる最も高感度かつ標準的な検査方法である．そのため，ONO-5371-02 試験では，尿中メタネフリン 2 分画がベースラインから 50%以上減少することを治療効果の指標に設定した．また，本剤の維持用量は，尿中メタネフリン 2 分画のみならず，尿中バニリルマンデル酸又は尿中カテコールアミン 3 分画のベースラインから 50%以上の減少，カテコールアミン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．

ONO-5371-02 試験において，本剤は尿中メタネフリン，ノルメタネフリン又はカテコールアミンの値，カテコールアミン過剰に伴う臨床症状を確認した上で用量調節され，副作用の発現状況を踏まえた減量及び休薬の処置がなされた．本剤の安全性は問題はなく忍容であったことから，適切に維持用量を決定できたと考えられた．

以上の結果から，尿中メタネフリン又はノルメタネフリン量の 50%以上減少を目安として維持用量を決定することとし，加えて，尿中アドレナリン，ノルアドレナリン，バニリルマンデル酸の測定値，血圧や患者の自覚症状なども参考に総合的に判断することとした．

2. 用量調節時の患者管理について

ONO-5371-02 試験の結果，本剤の投与開始時及び増量時の入院中に発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度の事象であった．このうち，中等度以上の程度の副作用を認めた被験者は 2 名であった．そのうち 1 名は，本剤の投与開始日に中等度の鎮静を発現したが，本剤の減量などの処置は行わず，本剤の規定増量をせずに投与量が維持された．もう 1 名は，本剤の投与開始日に中等度の傾眠を発現し，当日から 1 日 250 mg に減量したが，その 3 日後（本剤投与開始 4 日目）に傾眠が軽快したことから 1 日 500 mg に増量した．

以上の結果から，本剤の投与開始時及び増量時に，患者の安全性に大きな問題は認めておらず，緊急的な処置が必要となる可能性は低いと考えられた．そのため，本剤の投与開始時及び増量時には，患者の状態に応じて，医師が入院管理の必要性を検討する必要はあるが，すべての患者に入院管理が必要ではないと考えられた．一方で，本剤投与開始時から高頻度で発現する鎮静及び傾眠の副作用が投与継続により悪化する可能性があることから，慎重に患者の状態を観察し，副作用の発現などに注意する必要があることを注意喚起することとした．

（3）尿検体について

ONO-5371-02 試験において，尿中メタネフリン 2 分画の 24 時間蓄尿検体の測定値をベースラインとし，本剤投与後の同一測定時点の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±28.87%であった．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 であった．また，蓄尿検体と随時尿検体の診断性能の曲線下面積（AUC）は 0.89 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．

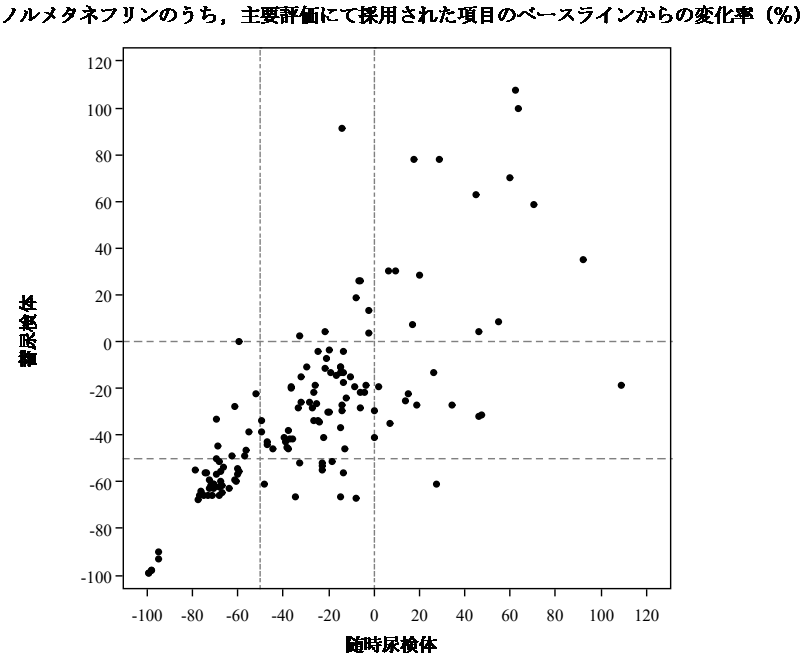
ONO-5371-02 試験の尿中メタネフリン 2 分画における蓄尿検体と随時尿検体の関係性を図 1.8.2.2-1 に示した．このうち，蓄尿検体ではベースラインから 50%以上減少していたが，随時尿検体ではベースラインから 50%以上減少していなかった測定結果を表 1.8.2.2-1 に示した．143 検体のうち 11 検体（7.7%）が蓄尿検体と随時尿検体で異なる測定結果であった．一方で，実臨床においては，随時尿検体のメタネフリン 2 分画の測定値が褐色細胞腫のスクリーニング検査に有用とされていることもあり，カテコールアミン量を定期的に確認する上で随時尿検体が利用されている．本剤の臨床使用においても，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こととしている．しかしながら，ONO-5371-02 試験では，1 例を除くすべての被験者で蓄尿検体のメタネフリン 2 分画の測定値をもとに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 分画の測定値であると想定される．

以上を踏まえ，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とし，蓄尿検体による測定を

基本とするが，蓄尿検体の採取が困難な場合などは，随時尿検体の複数回の測定値を利用するなど，精度の高い評価方法を用いることで，患者の安全性は担保することができると考えた.

図 1.8.2.2-1　尿中メタネフリン 2 分画における蓄尿検体と随時尿検体の関係性



解析対象集団：FAS

11

表 1.8.2.2-1　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 50%以上減少の判断が異なる測定結果

被験者識別コード	項目	投与開始日／測定日	ベースライン実測値（mg/day）	蓄尿検体		随時尿検体	
				実測値（mg/day）	変化率（%）	実測値（mg/day）	変化率（%）
001001	ノルメタネフリン	2015/12/4 2015/12/10	57.5	27.0	-53.0	44.4	-22.8
003001	メタネフリン	2016/2/12 2016/10/18	1.4	0.7	-52.1	0.9	-32.9
005001	ノルメタネフリン	2016/1/15 2016/1/21	4.6	1.8	-60.9	2.4	-48.3
005002	ノルメタネフリン	2016/2/26 2016/3/24	16.0	5.3	-66.9	14.7	-8.1
005002	ノルメタネフリン	2016/2/26 2016/3/25	16.0	7.7	-51.9	12.3	-23.1
005002	ノルメタネフリン	2016/2/26 2016/4/23	16.0	7.0	-56.3	13.8	-13.8
005002	ノルメタネフリン	2016/2/26 2016/5/21	16.0	5.4	-66.3	10.5	-34.4
005002	ノルメタネフリン	2016/2/26 2016/5/22	16.0	5.4	-66.3	13.6	-15.0
006001	ノルメタネフリン	2016/1/22 2016/1/28	115.0	45.0	-60.9	147.0	27.8
006003	ノルメタネフリン	2016/2/26 2016/4/28	1.4	0.6	-54.8	1.0	-23.0
006003	ノルメタネフリン	2016/2/26 2016/10/31	1.4	0.7	-51.1	1.1	-18.5

（4）腎機能障害を有する患者の用量調節について

ONO-5371-01 試験の結果，日本人の軽度及び中等度腎機能障害男性，対照となる腎機能正常男性に本剤 250 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性に問題がないことを確認した．また，血漿中メチロシン濃度は，軽度腎機能障害男性の Cmax 及び AUCinf は腎機能正常男性と比較してそれぞれ 0.90 倍及び 1.00 倍であり，中等度腎機能障害男性の Cmax 及び AUCinf は腎機能正常男性と比較してそれぞれ 1.14 倍及び 1.40 倍であった．腎機能正常男性，軽度及び中等度腎機能障害男性の T1/2 はそれぞれ 9.39 時間，9.71 時間及び 11.6 時間であり，T1/2 は中等度腎機能障害男性でわずかに延長した．これらの結果より，ONO-5371-02 試験では，軽度腎機能障害を有する患者においては本剤の投与量の調節は不要とし，中等度腎機能障害を有する患者においては本剤の投与量を調節することとした．一方，中等度腎機能障害を有する患者に 1 日 500 mg を反復投与したときの定常状態の曝露量は，ONO-5371-01 試験で安全性が確認されている 1000 mg を単回投与したときと同等の曝露量と想定された．そのため，中等度腎機能障害を有する患者に開始用量である 1 日 500 mg を投与することに問

題はないと考えた．ただし，中等度腎機能障害を有する患者に対しては，腎機能が正常な患者よりも曝露量が増加することが想定されるため，被験者の安全性を考慮して 500 mg ずつの増量は実施せず，250 mg ずつの増量間隔とした．

ONO-5371-02 試験において，中等度腎機能障害患者 5 名が 1 日 500 mg の開始用量で本剤の投与を開始した．その後，4 名では 1 日 750 mg への増量がなされ，1 名では開始用量の 1 日 500 mg で鎮静の副作用が発現しために増量せず，1 日 500 mg で維持された．それ以降は，被験者の副作用の発現や症状の変化を踏まえて用量調節が行われた．したがって，中等度腎機能障害患者が 1 日 500 mg の開始用量とすることに特段の安全性の問題はないと考えられた．なお，本剤の主な副作用である，鎮静に分類される事象（鎮静及び傾眠）の発現頻度には，腎機能正常（5/5 名），軽度腎機能障害（5/6 名）及び中等度腎機能障害（5/5 名）のサブグループ間で大きな違いはなかった．また，鎮静に分類される事象の程度は，鎮静が軽度 1 名（中等度腎機能障害）及び高度 1 名（中等度腎機能障害），傾眠が軽度 11 名（腎機能正常 4 名，軽度腎機能障害 4 名，中等度腎機能障害 3 名）及び中等度 2 名（腎機能正常及び軽度腎機能障害，各 1 名）であり，鎮静に分類される事象（鎮静及び傾眠）の程度分布には，腎機能障害の程度別のサブグループ間で大きな違いはなかった．

以上の結果から，中等度腎機能障害のある患者においては，本剤の曝露量を緩慢に増加させるために 1 日 250 mg ずつの増量間隔とした．

（5）安全性のリスクが高いと考えられる患者の開始用量について

ONO-5371-02 試験において，傾眠 13 名（81.3%），鎮静 2 名（12.5%）が発現し，本剤を減量した被験者，初回投与後に傾眠が発現したために 1 日 250 mg で投与開始となった被験者を認めた．本剤の開始用量は 1 日 500 mg であるが，本剤 250 mg の初回投与後に傾眠，鎮静等の有害事象が認められた場合は，同日の 2 回目の 250 mg 投与を控え，1 日 250 mg 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考えられる．特に，高齢者の患者，腎機能障害患者，低心機能患者など，一般に安全性及び副作用の発現リスクが高いと想定される患者では，1 日 250 mg からの投与開始を許容する必要があると考え，1 日 500 mg より低用量からの投与開始を考慮し，慎重に投与するよう注意喚起することとした．

（6）休薬後の投与再開について

米国における本剤の添付文書には，尿中カテコールアミン及び代謝物の測定値は，本剤の使用中止後，通常 3～4 日以内に投与前の測定値に戻り，血圧値も通常 2～3 日以内に投与前の測定値まで戻ることが記載されている．以上の情報を踏まえ，ONO-5371-02 試験では休薬期間が 3 日間以内の場合は，休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量以下から

投与を再開すること，休薬期間が 3 日間を超える場合は，休薬前までの本剤の投与量に応じて，開始用量である 1 日 500 mg 以下，又は 1 日 1000 mg 以下から投与を再開することを設定した.

ONO-5371-02 試験において，医師の処方指示により本剤を休薬した後に投与を再開した被験者は 2 名であった．1 名は貧血に対して本剤を 1 日 750 mg から 500 mg に減量したが改善せず，投与 14 日目～投与 21 日目に休薬した．休薬中に貧血が軽快したため，1 日 250 mg の投与で再開され，その後に貧血は回復し，1 日 250 mg で投与継続中である．他の 1 名は，今後の治療方針検討のため，投与 264 日目～投与 283 日目に休薬し，1 日 500 mg で投与再開後，2000 mg/日まで増量して投与継続中である．いずれも休薬後の本剤の投与の再開は開始用量である 1 日 500 mg 以下で行われ，被験者の安全性に問題は認められなかった.

以上の結果から，4 日間以上休薬した後に投与を再開する場合には，休薬前の本剤の投与量を考慮したうえで，1 日 500 mg 以下から開始して段階的に増量することを設定した.

（7）日本人で経験した本剤の最大投与量

日本人で経験した本剤の最大投与量は，ONO-5371-02 試験で経験した 2500 mg/日であり，日本人において 2500 mg/日を超える投与経験がない．そのため，本剤の使用経験について記載し，注意喚起を行うこととした.

1.8.3　　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国際標準添付文書を参考に，非臨床試験並びに臨床試験成績に基づき設定した．

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
(1)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)　重度腎機能障害（eGFR＜30mL/分）のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕

設定根拠

(1)　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では，重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから，薬剤の一般的な注意事項として記載した．

(2)　本剤は主として腎臓で排泄されるため，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．ONO-5371-01 試験及び ONO-5371-02 試験において重度腎機能障害患者に対して本剤の投与を開始した経験はなく，安全性及び薬物動態に関するデータがないため，患者の安全確保の観点から，重度腎機能障害者に対する投与は禁忌とした．

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
腎機能障害のある患者〔主として腎臓で排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕

設定根拠

本剤は主として腎臓で排泄されるため，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．ONO-5371-01 試験の成績から，軽度腎機能障害の被験者では本剤の薬物動態への影響はなかったが，中等度腎機能障害の被験者では AUCinf が上昇し，T1/2 がわずかに延長することが確認されている．

以上より，腎機能障害のある患者に対しては，慎重に本剤を投与するよう注意喚起するために設定した．

2．重要な基本的注意

（1） 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため、血圧低下があらわれることがある。本剤投与中は用量調節時等、定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと。また、血圧低下のおそれがある場合には、交感神経受容体遮断薬、その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

（2） 鎮静、傾眠、錐体外路障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照）

（3） 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので、1 日 1L を目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し、定期的に尿検査を実施すること。本剤の 1 日量が 2,000mg を超える場合は 1 日の排尿量が 2L 以上になるよう患者に指導すること。本剤による結晶尿があらわれた場合には、水分摂取量をさらに増やすこと。（「重大な副作用」の項参照）

（4） 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため、注意すること。

（5） 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症、過覚醒、活力増進、精神運動亢進）があらわれることがあるので、これらの症状の発現に注意すること。

（6） 本剤の長期使用が必要な患者では、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査、肝機能検査及び腎機能検査等）を実施すること。特に、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

設定根拠

（1） 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による降圧作用により，本剤投与後に血圧低下が発現することがあり，十分に注意する必要があることから設定した．また，血圧低下は交感神経受容体遮断薬，その他の降圧薬又は本剤の用量調節により管理が可能と考えられることから，これらの注意喚起及び被験者の安全性確保のために設定した．

（2） 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による中枢神経系の抑制作用により，本剤投与後に鎮静や傾眠，錐体外路障害などが発現することがあり，自動車運転能力や精神運動機能が低下する可能性があることから，これらの注意喚起及び被験者の安全性確保のために設定した．

（3）本剤投与後に結晶尿が発現することがあり，水分摂取によって結晶尿の発現リスクを軽減できる可能性があることから設定した.

（4）本剤投与後に褐色細胞腫の手術を実施する可能性があることから，患者の循環動態の適切な管理を注意喚起するために設定した.

（5）本剤の投与中止後に睡眠障害が発現する報告があることから，注意喚起のために設定した.

（6）本剤は長期間投与される可能性があり，その間に患者の原疾患が進行するなど，全身状態の変化が起こりうることから，定期的な検査の実施を注意喚起するために設定した.

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	血圧低下を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に降圧作用を増強することがある。
アルコール （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 （クロルプロマジン塩酸塩、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。

17

1.8 添付文書（案）
メチロシン

設定根拠

①降圧剤

交感神経受容体遮断薬及びその他の降圧剤との併用により降圧作用が増強され，国内臨床試験において，軽度の血圧低下及び中等度の起立性低血圧の副作用の発現が認められていることから，注意喚起のために設定した.

②アルコール（飲酒）

アルコール（飲酒）により中枢神経が抑制される可能性があり，相加的に鎮静作用を増強する可能性があることから設定した.

③中枢神経抑制剤（睡眠剤，麻酔剤，鎮静剤等）

中枢神経抑制剤との併用により中枢神経抑制作用が増強され，相加的に鎮静作用を増強する可能性があることから設定した.

④フェノチアジン系抗精神病薬，ハロペリドール

これら薬剤との併用により錐体外路障害が増強される可能性があることから設定した.

4．副作用

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは傾眠 13 例（81.3%）、鎮静 2 例（12.5%）、嘔吐 2 例（12.5%）、体重増加 2 例（12.5%）であった。（承認時）

（1）重大な副作用

1）鎮静、傾眠

鎮静（12.5%）、傾眠（81.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2）精神障害

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

3）錐体外路障害

流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム（いずれも頻度不明※）、振戦、運動緩慢、表情減少（いずれも 6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

18

4）下痢、軟便

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

5）結晶尿

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

（2）その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10%以上	10%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害		貧血	好酸球増加症、血小板減少症、血小板増加症
心臓障害		徐脈	
胃腸障害	嘔吐		悪心、腹痛、唾液欠乏、口内乾燥
全身障害		発熱	末梢性浮腫
代謝及び栄養障害		食欲減退、アシドーシス、低カリウム血症	
神経系障害		体位性めまい、浮動性めまい	過覚醒、頭痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			鼻閉、咽頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害			蕁麻疹
血管障害		高血圧クリーゼ、起立性低血圧	
その他			乳房腫脹、乳汁漏出症、勃起不全、射精不能

19

臨床検査	体重増加	血中 CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、血圧低下	AST（GOT）増加

※：頻度不明は海外での報告による。

設定根拠

（1）重大な副作用

国内外の臨床試験成績に基づき，特に注意を要する副作用を設定した.

（2）その他の副作用

国内で実施した褐色細胞腫患者を対象とした第Ⅰ相／第Ⅱ相試験の発現頻度に基づいて記載した．なお，海外の臨床研究の報告による副作用については頻度不明として記載した.

5．高齢者への投与

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

設定根拠

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られる．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設定した.

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。〕

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

設定根拠

（1）本剤の妊婦，産婦，授乳婦，胎児及び出生児に対する安全性が確立されていないことから設定した.

（2）本剤のヒト乳汁中への移行は検討しておらず，安全性が確立されていないことから設定した.

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

設定根拠

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は 12 歳未満の小児に対する本剤の使用経験はなく，安全性が確立されていないことから設定した.

8．臨床検査結果に及ぼす影響 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により、血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが、尿中のドーパミンの高値が認められることがある。また、本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある。

設定根拠

本剤の投与により，尿中のドーパミンが高値を示すこと，尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることが海外の臨床研究で報告されていることから設定した.

9．その他の注意 本剤のがん原性試験は実施されていない。

設定根拠

本剤の動物を用いたがん原性試験は実施されていないことから，本項に記載した.

1.8.4　　添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示した.

最新の添付文書を参照すること

20〇年〇月初版作成

日本標準商品分類番号	87219

チロシン水酸化酵素阻害剤

処方箋医薬品注)

デムサー®カプセル250mg

《DEMSER® Capsules》

メチロシンカプセル

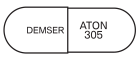
承認番号	
薬価収載	20〇年 〇月
販売開始	20〇年 〇月
国際誕生	1979年10月

貯　　法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示（5年）

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 重度腎機能障害（eGFR＜30mL/分）のある患者〔使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。〕

〔組成・性状〕

販売名		デムサーカプセル 250mg		
成分・含量 (1カプセル中)		メチロシン・250mg		
添加物		ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセルにゼラチン、青色2号、酸化チタンを含有する。		
剤　形		硬カプセル剤		
外　形				
号　数		0号	長径(mm)	約21.1
質量(mg)		約357	短径(mm)	約7.5
色調	頭部	青色不透明		
	胴部	淡青色不透明		
識別コード		ATON 305		

〔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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は、以下のいずれも満たす場合に使用すること。
・既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない。
・外科手術前の処置、外科手術が適応とならない患者の管理、悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする。

〔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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること。（「臨床成績」の項参照）
(2) 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標である尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量を測定し、投与開始前の測定値から50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する。なお、維持用量は、尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、バニ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。
(3) 尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量は、適切に採取された24時間蓄尿検体を用いる等、精度の高い評価方法により測定すること。（「臨床試験」の項参照）
(4) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害（eGFR≧30mL/分、＜60mL/分）のある患者では、3日間以上の間隔をおいて1日250mgずつ慎重に漸増すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
(5) 患者の年齢、腎機能、心機能等から、本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は、1日500mgより低用量からの投与開始を考慮し、慎重に投与すること。（「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照）
(6) 4日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って1日500mg以下から開始し、休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで、段階的に増量すること。
(7) 国内臨床試験では日本人に1日2,500mgを超えて使用した経験はない。（「臨床成績」の項参照）

〔使用上の注意〕

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

腎機能障害のある患者〔主として腎臓で排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）〕

2．重要な基本的注意

(1) 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため、血圧低下があらわれることがある。本剤投与中は用量調節時等、定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと。また、血圧低下のおそれがある場合には、交感神経受容体遮断薬、その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
(2) 鎮静、傾眠、錐体外路障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照）
(3) 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので、1日1Lを目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し、定期的に尿検査を実施すること。本剤の1日量が2,000mgを超える場合は1日の排尿量が2L以上になるよう患者に指導すること。本剤による結晶尿があらわれた場合には、水分摂取量をさらに増やすこと。（「重大な副作用」の項参照）

(4) 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため、注意すること。
(5) 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症、過覚醒、活力増進、精神運動亢進）があらわれることがあるので、これらの症状の発現に注意すること。
(6) 本剤の長期使用が必要な患者では、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査、肝機能検査及び腎機能検査等）を実施すること。特に、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	血圧低下を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に降圧作用を増強することがある。
アルコール（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（クロルプロマジン塩酸塩、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。

4．副作用

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは傾眠 13 例（81.3%）、鎮静 2 例（12.5%）、嘔吐 2 例（12.5%）、体重増加 2 例（12.5%）であった。（承認時）

(1) **重大な副作用**

1) **鎮静、傾眠**

鎮静（12.5%）、傾眠（81.3%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) **精神障害**

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

3) **錐体外路障害**

流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム（いずれも頻度不明※）、振戦、運動緩慢、表情減少（いずれも6.3%）等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

4) **下痢、軟便**

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

5) **結晶尿**

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

(2) **その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

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

※：頻度不明は海外での報告による。

5．高齢者への投与

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

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。〕
(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7．小児等への投与

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

8．臨床検査結果に及ぼす影響

本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により、血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが、尿中のドーパミンの高値が認められることがある。[1] また、本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある。[2,3]

9．その他の注意

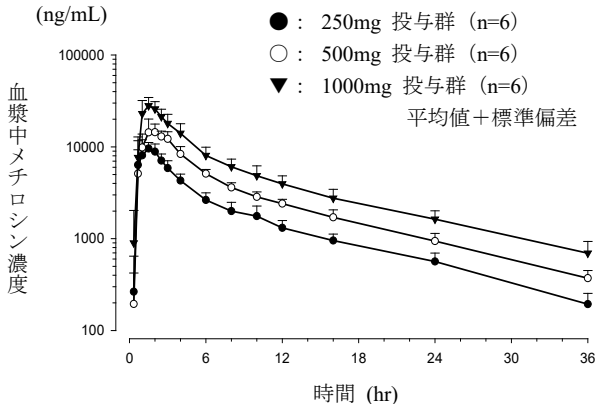
本剤のがん原性試験は実施されていない。

〔薬物動態〕

1．血中濃度

(1) 単回投与

日本人の健康成人に本剤 250、500 又は 1,000mg を空腹時単回経口したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。250～1,000mg の投与量範囲において Tmax 及び $T_{1/2}$ はいずれの投与量でも同程度であり、Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比未満の増加であった。[4)]



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

平均値±標準偏差、Tmax は中央値（最小値，最大値）

(2) 反復投与（外国人でのデータ）

健康成人に本剤 1,000mg を 1 日 1 回 4 日間空腹時反復経口投与したときの血漿中濃度は投与 3 日目までに定常状態に達した。[5)]

(注) 本剤の承認された用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

(3) 褐色細胞腫患者

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

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

平均値±標準偏差、Tmax は中央値（最小値，最大値）

(注) すべての被験者に朝投与として本剤 250mg が経口投与された。

2 例のデータのみ得られたパラメータに関しては個別値を示した。

(4) 食事の影響（外国人でのデータ）

健康成人（4 例）に本剤 500mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与で Tmax が約 1 時間遅延した。食後投与に対する空腹時投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax、AUClast 及び $AUC_{0-\infty}$ でそれぞれ 114.55（85.69～153.13）、102.34（84.42～124.06）及び 98.23（87.62～110.13）%であった。食事の摂取は本剤の薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった。[5)]

2．蛋白結合率

メチロシン（150～1,500μmol/L）のヒト血漿中蛋白結合率は 0.5～1.2%であった（*in vitro*）。

3．代謝、排泄

本剤はほとんど代謝を受けず[7)]、日本人の健康成人に本剤を 250～1,000mg の用量で単回経口投与したとき、投与後 36 時間までに投与量の 73.9～91.2%が尿中に未変化体として排泄された。[4)]

4．腎機能障害患者

日本人の腎機能障害男性又は腎機能正常男性に本剤 250mg を空腹時単回経口投与したときの、腎機能正常男性に対する軽度腎機能障害男性及び中等度腎機能障害男性の薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf 及び T1/2）の幾何平均値の比（90%信頼区間）を以下に示す．腎機能正常男性に比べて中等度腎機能障害男性では曝露量が上昇した．[4)]

	n	Cmax (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
軽度／正常	6/6	0.90 (0.66, 1.23)	1.05 (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)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

〔臨床成績〕

国内第Ⅰ／Ⅱ相試験 [6,8)]

成人及び 12 歳以上の小児で、交感神経受容体遮断薬の治療の効果が不十分な褐色細胞腫患者 16 例を対象に、本剤を 12 週間又は手術実施の前日まで投与した。主要評価項目である 24 時間蓄尿における尿中メタネフリン又はノルメタネフリンがベースラインから 50%以上減少した患者割合は 5/16 例（31.3%）であり、その内訳は、慢性例として 12 週間投与した患者では 3/13 例（23.1%）、手術例として手術前日まで投与した患者では 2/3 例（66.7%）であった。12 週間又は手術前日まで投与したときの尿中のメタネフリン、ノルメタネフリンのベースライン及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化率は以下のとおりであった。

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

なお、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における本剤の 1 日最高投与量は 4,000mg までとしたが、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。

〔薬効薬理〕

1．作用機序

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る。[9,10]

2．薬理作用

(1) **チロシン水酸化酵素阻害作用**

メチロシンは、*in vitro* 試験において、チロシン水酸化酵素を阻害した。[9]

(2) **カテコールアミン含量減少作用**

メチロシンは、ラット及びサルの中枢及び末梢組織において、カテコールアミン含量を減少させた。また、サルにおいて、尿中のカテコールアミン代謝物含量を減少させた。[10]

(3) **間接型アドレナリン作動薬誘発の血圧上昇等に対する作用**

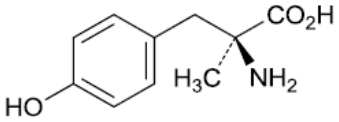
メチロシンは、ラット及びイヌにおいて、間接型アドレナリン作動薬により誘発した血圧上昇を抑制した。[11]

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一 般 名：メチロシン（Metirosine）

化 学 名：(2*S*)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

構 造 式：



分 子 式：$C_{10}H_{13}NO_3$

分 子 量：195.22

性　　状：本品は白色～灰白色の結晶性の粉末であり、水、アセトン又はメタノールに極めて溶けにくく、クロロホルム又はベンゼンにほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

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

〔包　　装〕

デムサーカプセル 250mg：100 カプセル（バラ）

〔主要文献〕

1) Kuchel O.et al.：J.Lab.Clin.Med., **115**：449, 1990
2) Engelman K.et al.：Circulation Research, **18**：I-104, 1966
3) Pyörälä K.et al.：Ann.Med.Int.fenn., **57**：65, 1968
4) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相試験成績（社内資料）
5) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相試験成績（社内資料）
6) 小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（社内資料）
7) Engelman K. et al.: J.Clin.Invest., **47**：568, 1968
8) Naruse M.et al.：Endocr.J., **65**：359, 2018
9) 小野薬品工業：メチロシンのチロシン水酸化酵素阻害（社内資料）
10) 小野薬品工業：メチロシンの *in vivo* カテコールアミン含量減少作用（社内資料）
11) 小野薬品工業：メチロシンの循環器に対する作用（社内資料）

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町 1 丁目 8 番 2 号
電話 0120-626-190

〔製 造 販 売〕

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町 1丁目8番2号

本剤は Bausch Health Companies Inc.に許諾されたライセンスに従って小野薬品工業株式会社が製造販売する。

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

メチロシンの JAN は，以下のように通知された.

（1） 医薬品一般的名称

日本名：メチロシン

英　名：Metirosine

（2） 化学名

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

英　名：(2*S*)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

1.9.2 INN

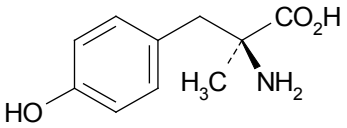
メチロシンの INN は，Supplement to *WHO Chronicle* に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として，以下のように掲載されている.

r-INN：metirosine

（r-INN: List 16, Page 5, Supplement to *WHO Chronicle*, 1976, Vol. 30, No. 10）

1.9.3 構造式等

（1） 化学構造式



（2） 化学式

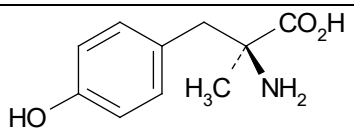
$C_{10}H_{13}NO_3$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">(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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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 4000 mg，1 回最高用量は 1000 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 1000 mg 以上は 1 日 4 回に分割する．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td colspan="6">原体：メチロシン
製剤：デムサーカプセル 250 mg（1 カプセル中にメチロシンを 250 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="14">毒性</td><td colspan="6">急性（単回投与毒性）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td colspan="3">半数致死量（LD_{50}）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">マウス</td><td>強制経口</td><td>♀</td><td colspan="3">387 mg/kg</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>♀</td><td colspan="3">227 mg/kg</td></tr>
<tr><td>皮下</td><td>♀</td><td colspan="3">281 mg/kg</td></tr>
<tr><td>腹腔内</td><td>♀</td><td colspan="3">78 mg/kg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td>強制経口</td><td>♂
♀</td><td colspan="3">752 mg/kg</td></tr>
<tr><td>静脈内</td><td>♂
♀</td><td colspan="3">258 mg/kg</td></tr>
<tr><td>腹腔内</td><td>♂
♀</td><td colspan="3">137 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td>静脈内</td><td>♂
♀</td><td colspan="3">237 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="6">亜急性・慢性（反復投与毒性）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
投与期間</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg/day）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>強制経口
及び混餌
13 週間</td><td>♂
♀</td><td>1～4 週目：
強制経口（1 日 1 回，週 5 日）；
20，40，80，160

5～13 週目：
混餌；40，80，160</td><td>＜40</td><td><u>死亡例</u>
80 mg/kg（♀1/10 例）：
鎮静，筋弛緩，衰弱，血尿，体重減少，膀胱結石など
<u>生存例</u>
40 mg/kg 以上：
脾臓重量の高値</td></tr>
</table>

毒性 (続き)	ラット (続き)					80 mg/kg 以上： 活動性亢進，呼吸数増加（強制経口投与時），鎮静（混餌投与時），体重増加抑制，副腎重量の低値 160 mg/kg： 筋弛緩（混餌投与時），膀胱結石
		混餌 26 週間	♂ ♀	50，100，200	＜50	生存例 50 mg/kg 以上： 体重増加抑制，摂餌量の低値 100 mg/kg 以上： 易刺激性，充血 200 mg/kg： 副腎重量の低値，脾臓重量の高値，脾臓のうっ血
	イヌ	強制経口 13 週間	♂ ♀	1 週目（1 日 2 回）： 50，100，200 2～13 週目（1 日 1 回，週 5 日）： 25，50，100	＜25	生存例 25 mg/kg 以上： 鎮静，振戦，縮瞳，嘔吐，下痢，脱毛 50 mg/kg 以上： 瞬膜の弛緩，尿中の白色沈殿物 100 mg/kg： 出血性下痢，尿道内腔の砂状沈着物
		強制経口 33 週間	♂ ♀	25[1)]，50[2)]， 100[3)]，150[4)]	＜25	切迫剖検例 100 mg/kg（♂1/3 例）， 150 mg/kg (♂♀各 5/5 例)： 自発運動減少，鎮静，振戦，後肢伸展，眼瞼下垂，浅速呼吸，衰弱，強直性痙攣，体重減少，摂餌量の低値，膀胱及び腎臓結石 生存例 25 mg/kg 以上： 振戦，縮瞳，流涙，瞬膜の弛緩，眼瞼下垂，嘔吐，鼻端／歯肉の乾燥，舌舐めずり 50 mg/kg 以上： 尿中の白色沈殿物，尿潜血，副腎束状帯の泡沫細胞の集簇巣 100 mg/kg： 膀胱結石
	1）1 日 1 回，27 週間投与した． 2）1 日 1 回，33 週間投与した． 3）100 mg/kg を 1 日 1 回，5 週間投与後に 5 日間休薬し，50 mg/kg を 1 日 2 回，27 週間投与した． 4）以下の①又は②で投与した． ①25mg/kg を 1 日 1 回，2 週間投与後に，150 mg/kg を 1 日 1 回，2 週間投与した． ②50 mg/kg を 1 日 3 回，25 日間投与した．					
副作用	国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において，本剤が投与された 16 例中 16 例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた．主なものは傾眠 13 例（81.3%），鎮静 2 例（12.5%），嘔吐 2 例（12.5%），体重増加 2 例（12.5%）であった．					
会社	小野薬品工業株式会社			製剤：輸入・製造		

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

1.12 添付資料一覧
メチロシン

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.1.2	構造	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.1.3	一般特性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.3.2	不純物	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Valeant Pharmaceuticals International Inc.	国内	－	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	製剤開発の経緯	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Valeant Pharmaceuticals International Inc.	国内	－	評価
3.2.P.3.2	製造処方	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Valeant Pharmaceuticals International Inc.	国内	－	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Valeant Pharmaceuticals International Inc. [redacted]	国内	－	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Valeant Pharmaceuticals International Inc.	国内	－	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Valeant Pharmaceuticals International Inc. [redacted]	国内	－	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
3.2.P.5.5	不純物の特性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価
3.2.A その他							
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.R 各極の要求資料							
該当資料なし							
3.3 参考文献							
該当資料なし							

1.12 添付資料一覧
メチロシン

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Inhibitors of purified beef adrenal tyrosine hydroxylase.	Udenfriend S, Zaltzman-Nirenberg P, Nagatsu T.	-	-	-	Biochem Pharmacol. 1965;14:837-45.	参考
4.2.1.1-2	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	Social behavior of monkeys selectively depleted of monoamines.	Redmond DE Jr., Maas JW, Kling A, Graham CW, Dekirmenjian H.	-	-	-	Science. 1971;174:428-31.	参考
4.2.1.1-4	Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by α-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase.	Spector S, Sjoerdsma A, Udenfriend S.	-	-	-	J Pharmacol Exp Ther. 1965;147:86-95.	参考
4.2.1.1-5	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA） (4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA） (4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA） (4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	LC/MS/MS法によるラット血漿中ONO-5371の分析法バリデーション試験	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）(4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）(4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.2.4 代謝							
該当資料なし							
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）(4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当資料なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当資料なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）(4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）(4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	細菌を用いるONO-5371の復帰突然変異試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	培養ヒトリンパ球を用いるONO-5371の染色体異常試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	ONO-5371 のラットを用いる*in vivo* 遺伝毒性試験の用量検討	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	参考
4.2.3.3.2-2	ラットを用いるONO-5371の小核試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
該当資料なし							

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.3-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA） (4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	DEMSER®米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA） (4.2.1.1-2と同じ)	Merck Sharp and Dohme Research Laboratories	19[redacted]年[redacted]月	-	海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	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.	―	―	国内	診断と治療社; 2018.	―
4.3-2	代謝異常と心血管系臓器障害	田辺 晶代.	―	―	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:52-3.	―
4.3-3	Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review.	Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al.	―	―	―	Biomed Pharmacother. 2010;64:505-9.	―

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.3-4	悪性褐色細胞腫の治療	田辺　晶代，市原　淳弘	－	－	－	医学のあゆみ. 2012;240:168-72.	－
4.3-5	薬物療法	橋本 重厚.	－	－	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:54-6.	－
4.3-6	薬物療法③：カテコールアミン合成阻害薬, α-methylparatyrosine	方波見 卓行, 浅井 志高.	－	－	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:96-9.	－
4.3-7	薬物療法④：慢性便秘に対する治療	難波 多挙, 立木 美香, 成瀬 光栄.	－	－	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:100-1.	－
4.3-8	Pathogenesis and pharmacologic management of pseudo-obstruction of the bowel in pheochromocytoma.	Mullen JP, Cartwright RC, Tisherman SE, Misage JR, Shapiro AP.	－	－	－	Am J Med Sci. 1985;290:155-8.	－
4.3-9	難治性便秘を呈したSDHB遺伝子変異による悪性褐色細胞腫の一例	片岡　裕子, 他	－	－	－	日本内分泌学会雑誌. 2014;90(3)974.	－
4.3-10	重症腸管麻痺にMetyrosineが著効した悪性褐色細胞腫の1例	余語　宏介, 他	－	－	－	日本内分泌学会雑誌. 2007;83(3)759.	－
4.3-11	Intestinal pseudo-obstruction as a complication of paragangliomas: case report and literature review.	Osinga TE, Kerstens MN, van der Klauw MM, Koornstra JJ, Wolffenbuttel BH, Links TP, van der Horst-Schrivers AN.	－	－	－	Neth J Med. 2013;71(10):512-7.	－

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.3-12	Release of noradrenaline from adrenergic transmitter granules by tyramine.	von Euler U, Lishajko F.	－	－	－	Experientia. 1960;16:376-7.	－
4.3-13	The effect of precursors of noradrenalin on the response to tyramine and sympathetic stimulation.	Burn JH, Rand MJ.	－	－	－	Br J Pharmacol Chemother. 1960;15:47-55.	－
4.3-14	薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領	－	－	－	－	薬麻第113号，昭和50年3月14日	－
4.3-15	Dependence liability of "non-narcotic" drugs.	Isbell H, Chruściel TL.	－	－	－	Bull World Health Organ. 1970;43 Suppl:5-104.	－
4.3-16	DEMSER® Prescribing Information. issued December 2017.（DEMSER® 添付文書, 2017年12月発行）	Valeant Pharmaceuticals North America LLC.	－	－	－	－	－
4.3-17	6.34 乳腺	高橋道人, 福島昭治	－	－	－	伊藤毒性病理学. 丸善. 2013;451-460.	－
4.3-18	Compilation of spontaneous neoplastic lesions and survival in Crl:CD (SD) rats from control groups-march 2004	Giknis ML, Clifford CB.	－	－	－	Charles river laboratories. 2004:15.	－
4.3-19	Spontaneous mammary adenocarcinoma in a twelve-week-old female Sprague-Dawley rat.	Kuzutani K, Shibanushi T, Kangawa Y, Kihara T.	－	－	－	J Toxicol Pathol. 2012;25:221-4.	－
4.3-20	Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development.	Zhou QY, Quaife CJ, Palmiter RD.	－	－	－	Nature. 1995; 374(6523):640-3.	－
4.3-21	Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase locus results in severe catecholamine depletion and perinatal lethality in mice.	Kobayashi K, Morita S, Sawada H, Mizuguchi T, Yamada K, Nagatsu I, et al.	－	－	－	J Biol Chem. 1995;270:27235-43.	－

1.12.1 添付資料一覧

メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.3-22	Tyrosine hydroxylase inhibitors. Synthesis and activity of substituted aromatic amino acids.	Saari WS, Williams J, Britcher SF, Wolf DE, Kuehl FA Jr.	－	－	－	J Med Chem. 1967;10:1008-14.	－
4.3-23	NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of alpha-Methyldopa Sesquihydrate (CAS No. 41372-08-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies).	National Toxicology Program.	－	－	－	Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1989;348:1-184.	－
4.3-24	Effects of route of administration on the chronic toxicity of reserpine. Psychopharmacologia.	Rosecrans JA.	－	－	－	Psychopharmacologia. 1967;10:452-6.	－
4.3-25	Clinicopathologic effects of chronic reserpine administration in mongrel dogs.	Adams HR, Smookler HH, Clarke DE, Jandhyala BS, Dixit BN, Ertel RJ, Buckley JP.	－	－	－	J Pharm Sci. 1971;60:1134-8.	－
4.3-26	Some observations on the pharmacology of α-methyldopa.	Day MD, Rand MJ.	－	－	－	Br J Pharmacol Chemother. 1964;22:72-86.	－
4.3-27	Terazosinの毒性研究（第2報）ラットにおける亜急性毒性試験	三井田均司, 長瀬美智子, 倉島康彰, 松本英男, 樋口守	－	－	－	医薬品研究. 1987;18:514-31.	－
4.3-28	Uptake and release of amino acids in the fetal-placental unit in human pregnancies.	Holm MB, Bastani NE, Holme AM, Zucknick M, Jansson T, Refsum H, et al.	－	－	－	PLOS ONE 2017;12:e0185760.	－

1.12 添付資料一覧
メチロシン

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2-1	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Cross-Validation of an LC/MS/MS Assay for the Determination of Metyrosine Concentration in Human Plasma and Urine	Aton Pharma, Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価	－
5.3.1.4-2	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of Metyrosine Concentrations in Human Plasma, Human Whole Blood and Human Urine	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価	－
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1-1	ONO-5371の蛋白結合試験（*in vitro*）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2-1	Inhibitory Effects of ONO-5371 on CYP Activities in Human Liver Microsomes	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2-2	ヒト肝細胞を用いたONO-5371 のCYP1A2，CYP2B6 及びCYP3A4 に対する誘導作用の評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3-1	Assessment of ONO-5371 as Substrate and Inhibitor of p-glycoproteins in Caco-2 Monolayer System	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価	－
5.3.2.3-2	ONO-5371のヒトBCRPによる輸送の評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.3-3	種々のトランスポーターに対するONO-5371の阻害作用の評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価	－
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.3.1-1	ONO-5371 第Ⅰ相試験　健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした単回経口投与試験（ONO-5371-01）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価	無
5.3.3.1-2	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Food Effects of Metyrosine (Demser®) in Healthy Normal Volunteers (09-MET-102)	Aton Pharma, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当資料なし								
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	血漿中メチロシン濃度とQT間隔の関連性評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	国内	国内	社内資料	評価	－
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	ONO-5371 第Ⅰ相／第Ⅱ相試験　褐色細胞腫のカテコールアミン過剰に伴う症状を対象とした多施設共同非盲検非対照試験及び付随する継続投与試験（ONO-5371-02）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月～継続中（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月）	国内	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当資料なし								
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-1	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE SAFETY AND EFFICACY OF METYROSINE (DEMSER) FOR THE TREATMENT OF PSYCHOTIC DISORDERS IN PATIENTS WITH VELOCARDIOFACIAL SYNDROME（09-MET-101）	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2010年6月～2010年11月	海外	海外	社内資料	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2006-2007)	Aton Pharma, Inc.	2006年12月～2007年10月	海外	海外	社内資料	参考	－

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.6-2	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2007-2008)	Aton Pharma, Inc.	2007年10月～2008年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-3	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2008-2009)	Aton Pharma, Inc.	2008年10月～2009年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-4	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2009-2010)	Aton Pharma, Inc.	2009年10月～2010年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-5	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2010-2011)	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2010年10月～2011年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-6	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2011-2012)	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2011年10月～2012年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-7	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2012-2013)	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2012年10月～2013年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-8	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2013-2014)	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2013年10月～2014年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-9	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2014-2015)	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2014年10月～2015年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-10	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2015-2016)	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2015年10月～2016年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.6-11	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (2016-2017)	Valeant Pharmaceuticals North America LLC	2016年10月～2017年10月	海外	海外	社内資料	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	患者データ一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2	副作用一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-5	臨床検査値変動図	－	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献								
5.4-1	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.	2018年	－	国内	診断と治療社; 2018. 90 p.	参考	－
5.4-2	悪性褐色細胞腫の診断	方波見 卓行, 村上 万里子, 浅井 志高, 田中 逸.	2012年	－	国内	医学のあゆみ. 2012;240:157-61.	参考	－
5.4-3	悪性褐色細胞腫の治療	田辺 晶代, 市原 淳弘.	2012年	－	国内	医学のあゆみ. 2012;240:168-72.	参考	－
5.4-4	代謝異常と心血管系臓器障害	田辺 晶代.	2017年	－	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:52-3.	参考	－

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.4-5	Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini-review	Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al.	2010年	－	海外	Biomed Pharmacother. 2010;64:505-9.	参考	－
5.4-6	褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成	成瀬 光栄, ほか.	2010年	－	国内	平成21年度　厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成 総括・分担研究報告書: 2010:1-24.	参考	－
5.4-7	褐色細胞腫における心血管系臓器障害：61例の解析	田辺 晶代, 成瀬 光栄, 立木 美香, 渡辺 大輔, 高木 佐知子, 高野 加寿恵.	2006年	－	国内	日本内分泌学会雑誌. 2006;82(Suppl):53-6.	参考	－
5.4-8	Facts - PRESSOR [homepage on the Internet]	Pheochromocytoma and Paraganglioma Research Support Organization.	－	－	海外	Available from: http://www.pressor.org/facts.php: (Accessed 2018/2/13)	参考	－
5.4-9	Neuroendocrine tumors - MAYO CLINIC [homepage on the Internet]	Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER).	－	－	海外	Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/paraganglioma/cdc-20352970: (Accessed 2018/2/13) Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pheochromocytoma/diagnosis-treatment/drc-20355372: (Accessed 2018/2/13)	参考	－
5.4-10	Pheochromocytoma and Paraganglioma - Endotext[homepage on the Internet]	Pacak K, Tella SH.	－	－	海外	Available from: http://www.endotext.org/chapter/pheochromocytoma-and-paraganglioma-2/: (Accessed 2018/2/13)	参考	－
5.4-11	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors	Kulke MH, Fanta P, Pillarisetty VG, Shah MH, Giordano T, Saltz L, et al.	2017年	－	海外	－	参考	－

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.4-12	褐色細胞腫と傍神経節腫の治療（PDQ®）PDQ®日本語版 [homepage on the Internet]	米国国立がん研究所(NCI)	－	－	国内	Available from: http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000681246#scrollTop: (Accessed 2017/6/16)	参考	－
5.4-13	Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline	Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al.	2014年	－	海外	J Clin Endocrinol Metab, 2014;99:1915–42	参考	－
5.4-14	薬物療法④：慢性便秘に対する治療	難波 多挙, 立木 美香, 成瀬 光栄.	2017年	－	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:100-1.	参考	－
5.4-15	難治性便秘を呈したSDHB遺伝子変異による悪性褐色細胞腫の一例	片岡 祐子, 山内 雄一郎, 細川 香里, 恒川 新, 佐藤 啓, 中黒 匡人, ほか.	2014年	－	国内	日本内分泌学会雑誌. 2014;90:974.	参考	－
5.4-16	薬物療法	橋本 重厚.	2017年	－	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:54-6.	参考	－
5.4-17	薬物療法③：カテコールアミン合成阻害薬, α-methylparatyrosine	方波見 卓行, 浅井 志高.	2017年	－	国内	褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 診断と治療社; 2017:96-9.	参考	－
5.4-18	重症腸管麻痺にMetyrosineが著効した悪性褐色細胞腫の1例	余語 宏介, 飯野 和美, 山下 美保, 林 千雅, 沖 隆, 中村 浩淑.	2007年	－	国内	日本内分泌学会雑誌. 2007;83:759.	参考	－
5.4-19	Intestinal pseudo-obstruction as a complication of paragangliomas: case report and literature review	Osinga TE, Kerstens MN, van der Klauw MM, Koornstra JJ, Wolffenbuttel BH, Links TP, et al.	2013年	－	海外	Neth J Med. 2013;71:512-7.	参考	－
5.4-20	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の要望書（要望番号；Ⅱ-243.1～4）	－	－	－	国内	－	参考	－
5.4-21	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の循環器専門作業班の評価報告書	－	－	－	国内	－	参考	－
5.4-22	DEMSER® Prescribing Information. issued December 2017.（DEMSER® 添付文書, 2017年12月発行）	Valeant Pharmaceuticals North America LLC.	2017年	－	海外	－	参考	－
5.4-23	Biochemical and pharmacologic effects of α-methyltyrosine in man	Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A.	1968年	－	海外	J Clin Invest. 1968;47:577-94.	参考	－

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.4-24	α-methyl-p-tyrosine in malignant pheochromocytoma	Amery A, Moerman EJ, Bossaert H, De Schaepdryver AF.	1969年	－	海外	Pharmacologia Clinica. 1969;1:174-6.	参考	－
5.4-25	The excretion of adrenaline, noradrenaline and dopamine in cases of pheochromocytoma treated with alpha-methyl-para-tyrosine	Serrano PA, Zajarias S, Torres ZM, Chaves Lara B.	1971年	－	海外	Acta Endocrin Panam. 1971;2:159-70.	参考	－
5.4-26	α-methyl-p-tyrosine in the management of phaeochromocytoma	Jones NF, Walker G, Ruthven CR, Sandler M.	1968年	－	海外	Lancet. 1968;23:1105-9.	参考	－
5.4-27	α-methyl-p-tyrosine in the symptomatic treatment of patients with malignant phaeochromocytoma	Pyörälä K, Pitkänen E, Toivonen S.	1968年	－	海外	Ann Med Intern Fenn. 1968;57:65-73.	参考	－
5.4-28	Childhood pheochromocytoma: treatment with alpha methyl tyrosine for resistant hypertension	Robinson RG, DeQuattro V, Grushkin CM, Lieberman E.	1977年	－	海外	J Pediatr. 1977;91:143-7.	参考	－
5.4-29	Phaeochromocytoma with myocarditis managed with α-methyl-p-tyrosine	Bagnall WE, Salway JG, Jackson EW.	1976年	－	海外	Postgrad Med J. 1976;52:653-6.	参考	－
5.4-30	Management of patients with pheochromocytoma	Gitlow SE, Pertsemlidis D, Bertani LM.	1971年	－	海外	Am Heart J. 1971;82:557-67.	参考	－
5.4-31	A clinical trial of a-methyl-para-tyrosine in mentally ill patients	Charalampous KD, Brown S.	1967年	－	海外	Psychopharmacologia. 1967;11:422-9.	参考	－
5.4-32	Catecholamines and mania: the effect of alpha-methyl-para-tyrosine on manic behavior and catecholamine metabolism	Brodie HK, Murphy DL, Goodwin FK, Bunney WE Jr.	1971年	－	海外	Clin Pharmacol Ther. 1971;12:218-24.	参考	－
5.4-33	Biochemical and pharmacologic studies of dystonia	Chase TN.	1970年	－	海外	Neurology. 1970;20:122-30.	参考	－
5.4-34	Potentiation of neuroleptics by catecholamine inhibitors	Wålinder J, Carlsson A.	1973年	－	海外	Br Med J. 1973;1:551-2.	参考	－
5.4-35	A case of malignant pheochromocytoma: a trial of blood pressure control with labetalol and alpha-methyl-tyrosine	Ishikawa Y, Shionoiri H, Yasuda G, Umemura S, Sasaki O, Kaneko Y.	1987年	－	海外	Curr Ther Res. 1987;42:542-50.	参考	－
5.4-36	α-メチル-p-チロジンが著効を示した悪性褐色細胞腫の1例	岡田 秀一, 石原 弘之, 荒井 泰道, 近藤 忠徳, 下村 洋之助, 小林 功, ほか.	1988年	－	国内	ホルモンと臨床. 1988;36(Suppl):161-3.	参考	－
5.4-37	悪性褐色細胞腫に対する^{131}I-MIBGとα-メチルチロシン併用療法	中神 百合子, 野村 馨, 三木 伸泰, 対馬 敏夫, 出村 博, 鎮目 和夫, ほか.	1989年	－	国内	代謝. 1989;26:81-6.	参考	－
5.4-38	α-メチル-P-チロジンおよびmidaglizol（DG-5128）が奏効し長期生存を続ける悪性褐色細胞腫の1例	岡田 秀一, 大島 喜八, 小内 亨, 馬原 充彦, 小林 節雄, 小林 功, ほか.	1990年	－	国内	日本癌治療学会誌. 1990;25:1221-5.	参考	－
5.4-39	副腎外悪性褐色細胞腫の1剖検例	須永 恭司, 谷口 智通, 林 佳代, 小糸 路子, 稲田 満夫, 小柳津 直樹, ほか.	1990年	－	国内	癌の臨床. 1990;36:2092-9.	参考	－

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.4-40	A case of malignant pheochromocytoma treated with ^{131}I-metaiodobenzylguanidine and alpha-methyl-p-tyrosine	Nakagami Y, Nomura K, Kusakabe K, Miko N, Tsushima T, Demura H.	1990年	－	海外	Jpn J Med. 1990;29:329-33.	参考	－
5.4-41	Cyclophosphamide,vincristine,dacarbazineによる化学療法とα-methyltyrosineの併用療法が著効を呈した悪性褐色細胞腫の1例	山門 実, 石坂 信和, 清瀬 闊, 田中 茂.	1992年	－	国内	ホルモンと臨床. 1992;40(Suppl):164-7.	参考	－
5.4-42	化学療法とα-メチル-p-タイロシンが有効であった心外膜原発悪性褐色細胞腫の1例	成瀬 光栄, 成瀬 清子, 吉原 泉, 虎谷 正三, 田辺 晶代, 後藤 慎一, ほか.	1993年	－	国内	ホルモンと臨床. 1993;41(Suppl):156-9.	参考	－
5.4-43	Acutely exacerbated hypertension and increased inflammatory signs due to radiation treatment for metastatic pheochromocytoma	Teno S, Tanabe A, Nomura K, Demura H.	1996年	－	海外	Endocr J. 1996;43:511-6.	参考	－
5.4-44	αメチルチロシン（メチロシン）投与により,rhabdomyolysisをきたした悪性褐色細胞腫の1例	森尾 比呂志, 寺野 隆.	1996年	－	国内	診断と治療. 1996;84:318.	参考	－
5.4-45	Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastases	Arai A, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Yoshimoto T, Iwama T, et al.	1998年	－	海外	Intern Med. 1998;37:940-4.	参考	－
5.4-46	Three cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine combination chemotherapy and alpha-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia	Tada K, Okuda Y, Yamashita K.	1998年	－	海外	Horm Res. 1998;49:295-7.	参考	－
5.4-47	化学療法が奏効した悪性褐色細胞腫の1例	賀来 春紀, 津島 知靖, 横山 光彦, 赤木 隆文, 公文 裕巳, 大森 弘之.	1999年	－	国内	西日本泌尿器科. 1999;61:48-51.	参考	－
5.4-48	α-methyl-para-tyrosineによる悪性褐色細胞腫の治療	山門 実.	2007年	－	国内	ホルモンと臨床. 2007;55:631-6.	参考	－
5.4-49	Malignant pheochromocytoma in a young adult forming the structure simulating Homer Wright rosette: differentiation from neuroblastoma on repeating fluorescence in situ hybridization	Mori H, Nagata M, Nishijima N, Nagura K, Igarashi H, Hamazaki M, et al.	2008年	－	海外	Pathol Int. 2008;58:518-23.	参考	－
5.4-50	CVD（シクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン）療法にαメチルチロシンを併用した悪性褐色細胞腫の1例	永田 仁夫, 高山 達也, 西島 誠聡, 麦谷 荘一, 牛山 知己, 大園 誠一郎.	2010年	－	国内	日本泌尿器科学会雑誌. 2010;101:615-8.	参考	－
5.4-51	Metyrosineを麻痺性イレウス予防に使用した悪性褐色細胞腫の1例	木村 しほり, 関 康史, 安藤 孝, 久保田 万葉, 高野 倫嘉, 渡辺 大輔, ほか.	2016年	－	国内	日本内分泌学会雑誌. 2016;92(Suppl):48-50.	参考	－
5.4-52	Catecholamine合成阻害剤α-Methyl-p-Tyrosineが著効した悪性褐色細胞腫の1例	山田 隆康, 堀 晶子, 丸山 太郎, 丸山 博, 片岡 邦三, 松木 駿, ほか.	1982年	－	国内	日本内分泌学会雑誌. 1982;58(Suppl):1242.	参考	－

1.12.1 添付資料一覧
メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.4-53	Midaglizol (DG-5128) Improves the Insulin Secretion in Pheochromocytoma	Ohshima K, Okada S, Onai T, Umahara M, Sato M.	1991年	－	海外	Diabetes. 1991;40:346A.	参考	－
5.4-54	Demser,手術,全身化学療法により治療した悪性褐色細胞腫の1例	小野沢 瑞樹, 荒木 彰弘, 山内 敦, 阿弥 良浩, 武島 仁, 赤座 英之, ほか.	1995年	－	国内	茨城県臨床医学雑誌. 1995;31:147.	参考	－
5.4-55	悪性褐色細胞腫に対する化学療法（CVD療法）およびα-methyltyrosineの使用経験例	多田 薫子, 奥田 諭吉, 鶴島 陽子, 朝倉 由加利, 鈴木 誠司, 川上 康, ほか.	1995年	－	国内	日本内分泌学会雑誌. 1995;71:866.	参考	－
5.4-56	α-methyl-p-tyrosine（α-MPT）にて治療中の悪性褐色細胞腫の一例	小林 千晶, 長沼 景子, 鈴木 亜希子, 浮須 潤子, 宗田 聡, 五十嵐 智雄, ほか.	2002年	－	国内	日本内分泌学会雑誌. 2002;78:146.	参考	－
5.4-57	悪性褐色細胞腫におけるα-methyl-p-tyrosineの使用経験	澁川 諭, 佐野 直樹, 村越 秀行, 川崎 剛, 松井 邦昭.	2005年	－	国内	交通医学. 2005;59:52.	参考	－
5.4-58	米国食品医薬品局（FDA）新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）	米国食品医薬品局（FDA）	－	－	海外	－	参考	－
5.4-59	Alternative catecholamine pathways after tyrosine hydroxylase inhibition in malignant pheochromocytoma	Kuchel O, Buu NT, Edwards DJ.	1990年	－	海外	J Lab Clin Med. 1990;115:449-53.	参考	－
5.4-60	Metastatic pheochromocytoma in pregnancy and fetal biophysical assessment after maternal administration of alpha-adrenergic, beta-adrenergic, and dopamine antagonists	Devoe LD, O'Dell BE, Castillo RA, Hadi HA, Searle N.	1986年	－	海外	Obstet Gynecol. 1986;68(3Suppl):15S-18S.	参考	－
5.4-61	Adrenal disorders in pregnancy	Lindsay JR, Nieman LK.	2006年	－	海外	Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35:1-20.	参考	－
5.4-62	Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy: a review	Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM.	2016年	－	海外	Endocr Pract. 2016;22:357-70.	参考	－
5.4-63	薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領について	厚生省薬務局	1975年	－	国内	厚生省薬務局麻薬課長，審査課長通知 薬麻第113号, 昭和50年3月14日	参考	－
5.4-64	Dependence liability of "non-narcotic" drugs	Isbell H, Chruściel TL.	1970年	－	海外	Bull World Health Organ. 1970;43(Suppl):5-104.	参考	－
5.4-65	Pathogenesis and pharmacologic management of pseudo-obstruction of the bowel in pheochromocytoma	Mullen JP, Cartwright RC, Tisherman SE, Misage JR, Shapiro AP.	1985年	－	海外	Am J Med Sci. 1985;290:155-8.	参考	－
5.4-66	Metabolism of α-methyltyrosine in man: relationship to its potency as an inhibitor of catecholamine biosynthesis	Engelman K, Jéquier E, Udenfriend S, Sjoerdsma A.	1968年	－	海外	J Clin Invest. 1968;47:568-76	参考	－

1.12.1 添付資料一覧

メチロシン

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考	申請電子データ有無
5.4-67	Whole-body kinetics and dosimetry of L-3-[^{123}I]iodo-α-methyltyrosine	Schmidt D, Langen KJ, Herzog H, Wirths J, Holschbach M, Kiwit JCW, et al.	1997年	－	海外	European Journal of Nuclear medicine 1997;24:1162-6.	参考	－
5.4-68	Inhibition of catecholamine biosynthesis in man	Engelman K, Sjoerdsma A.	1966年	－	海外	Circ Res. 1966;18 and 19 Suppl 1:104-9.	参考	－
5.4-69	Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine	Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al.	1988年	－	海外	Ann Intern Med. 1988;109:267-73.	参考	－
5.4-70	Iodine - 131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma	Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS Jr, et al.	2003年	－	海外	Surgery. 2003;134:956-62.	参考	－
5.4-71	Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience	Shilkrut M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, Berniger A, Kuten A.	2010年	－	海外	Am J Clin Oncol. 2010;33:79-82.	参考	－
5.4-72	褐色細胞腫診療指針2012	成瀬 光栄, ほか.	2012年	－	国内	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.2012.	参考	－

1.12　提出すべき資料がない項目一覧
メチロシン

項目		項目名
モジュール	番号	
第3部	3.2.R	各極の要求資料
	3.3	参考文献
第4部	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.4	がん原性試験
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書