第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

小野薬品工業株式会社

2.2 緒言

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ている．

褐色細胞腫は，副腎髄質又は副腎外傍神経節のクロム親和性細胞に由来する神経内分泌腫瘍である．平成 21 年度の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)]．したがって，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．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）並びに ^{131}I-メタヨードベンジルグアニジン（^{131}I-MIBG）内照射療法がある．いずれも腫瘍縮小及び臨床症状の改善・緩和の報告はあるが，生命予後を改善させる明確なエビデンスはなく，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，α_2 受容体を効果的に遮断する薬剤がなく，国内で唯一使用可能な非選択的 α 遮断薬のフェントラミンでは，便秘や重篤な麻痺性イレウスなどの消化器症状に対する治療効果が十分に得られない患者が存在する [7) 8) 9)]．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治療薬が要望されてきた．

メチロシンは，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，厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発企業が募集された．

小野薬品工業株式会社はこれに応募し，現在米国で製造販売している Valeant Pharmaceuticals North America LLC からメチロシン（米国商品名：DEMSER®）を導入し，20[redacted] 年から開発に着手した．なお，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）．

Valeant Pharmaceuticals North America LLC から提供された DEMSER®の添付文書，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）[10]，海外で実施された臨床試験 2 試験（健康成人対象の第 I 相試験である [redacted]-MET-102 試験，及び褐色細胞腫以外の疾患の患者対象の第Ⅱ相試験である 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，更に，文献検索により得ら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，小野薬品工業株式会社が日本で実施した臨床試験 2 試験（日本人健康成人男性及び腎機能障害男性対象の第 I 相試験である ONO-5371-01 試験，並びに日本人褐色細胞腫患者対象の第 I 相／第Ⅱ相試験である ONO-5371-02 試験）の試験成績に基づき，日本人褐色細胞腫患者におけるメチロシンの有効性及び安全性が確認されたことから，以下の効能・効果の取得を目的とする本製造販売承認申請に至った．

［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

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） 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.

8） 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.

9） 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.

10） 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）.