2.4 非臨床試験の概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

用語及び略号一覧 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 7
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 8
2.4.3 薬物動態試験 8
2.4.3.1 吸収，分布，代謝及び排泄 8
2.4.4 毒性試験 8
2.4.4.1 単回投与毒性試験 8
2.4.4.2 反復投与毒性試験 9
2.4.4.3 遺伝毒性試験 10
2.4.4.4 がん原性試験 10
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 10
2.4.4.6 その他の毒性試験 10
2.4.5 総括及び結論 12
2.4.6 参考文献 14

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
Ki	阻害定数
NMDA	N-メチル-D-アスパラギン酸

2.4 非臨床試験の概括評価

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，ドパミン，アドレナリン，ノルアドレナリンなど，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，褐色細胞腫患者における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，③悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療」を適応症として 1979 年に米国で承認され，現在 Valeant Pharmaceuticals North America LLC が製造販売している．本邦ではメチロシンは未承認であり，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] 年より開発に着手した．

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[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，多彩な臨床症状を呈し，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，悪性褐色細胞腫患者では，慢性的なカテコールアミンの分泌過剰により心不全や致死性不整脈などの心関連事象のリスクが高まると考えられている[1) 3)]．

現在本邦では，α_1 遮断薬や β 遮断薬などの交感神経受容体遮断薬が，褐色細胞腫患者の諸症状や合併症の治療に使用されている[4) 5)]．しかし，これらの交感神経受容体遮断薬による治療では，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，悪性褐色細胞腫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) ~11)]．以上のことから，医療現場ではカテコールアミンの分泌過剰を抑制できる新たな薬剤が求められている．

メチロシンはカテコールアミンの生合成を抑制し，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なり得る．

2.4.1 非臨床試験計画概略

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．

薬理試験

メチロシンの薬理学的な特性は，効力を裏付ける試験，副次的薬理試験並びに安全性薬理試験の成績に基づき評価した．

効力を裏付ける試験として，*in vitro* におけるチロシン水酸化酵素に対する阻害作用を評価した．*In vivo* 試験として，ラット及びサルの中枢及び末梢組織におけるカテコールアミン含量減少作用を評価した．また，サルの尿中のカテコールアミン代謝物含量減少作用を評価した．更に，ラット及びイヌを用いて，間接型アドレナリン作動薬又は直接型アドレナリン作動薬による血圧上昇に対する抑制作用を評価した．

副次的薬理試験として，他の酵素に対する阻害作用を評価した．

安全性薬理試験として，マウス，ネコ，イヌ又はサルを用いて中枢神経系，イヌを用いて心血管系，マウス，ラット又はイヌを用いて消化器系並びにラットを用いて腎機能に対する作用を評価した．また，呼吸系に対する作用を，マウス，ラット又はイヌを用いた単回及び反復経口投与毒性試験において評価した．なお，安全性薬理試験は，いずれも一般薬理試験の一環として GLP（Good Laboratory Practice）非適用で実施した．

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった．

薬物動態試験

メチロシンの薬物動態学的な特性は，イヌ 13 週間反復投与毒性試験におけるメチロシンの尿中排泄率及びマウスを用いた分布試験の成績に基づき評価した．

毒性試験

メチロシンの毒性学的な特性は，マウス，ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験並びにラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，その他の毒性試験の結果に基づき評価した．なお，遺伝毒性試験を除いて，いずれの毒性試験も GLP 非適用で実施した．また，がん原性試験及び生殖発生毒性は実施しなかった．ラット及びイヌは，いずれもメチロシンのカテコールアミン生合成抑制作用が確認された動物種であり，メチロシンの安全性を評価するのに適した動物種であると考えられた．メチロシンの国内外の臨床使用で報告されている主な有害事象は，いずれも単回及び反復投与毒性試験で認められた変化と同質であり，メチロシンの一般毒性はこれらの毒性試験で評価可能と考えた．一方，メチロシンの臨床における投与期間は 3 カ月間を超えると想定されるが，イヌを用いた反復投与毒性試

験は「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（薬食審査発 0219 第 4 号，平成 22 年 2 月 19 日）で推奨された投与期間 39 週間に満たない 33 週間で実施されている．しかし，メチロシンによる主要な毒性はいずれも薬理作用（カテコールアミン生合成抑制作用）に基づく変化又は尿中に排泄されたメチロシンの析出に基づく尿路結石及びこれに伴う泌尿器系に対する影響であり，13 週間から 33 週間への投与期間の延長による明らかな増悪が認められなかった．したがって，33 週間を超えて反復投与した場合でもカテコールアミン生合成抑制や尿路結石に起因して毒性が増悪する又は新たな毒性が発現する可能性は低いと考えられる．以上より，メチロシンの長期投与時の安全性は 33 週間反復投与毒性試験で評価可能と考えられた．

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 チロシン水酸化酵素に対する阻害作用

メチロシンは，ウシ副腎髄質より精製したチロシン水酸化酵素による L-チロシンから L-ドパへの変換を競合的に阻害し，Ki 値は 17 μmol/L であった［2.6.2.2.1.1］．また，メチロシンは，モルモット脳組織ホモジネートのチロシン水酸化酵素を競合的に阻害した［2.6.2.2.1.1］．

2.4.2.1.2 *In vivo* 組織中カテコールアミン含量及び尿中カテコールアミン代謝物含量の減少作用

メチロシンは，正常ラットの脳ノルアドレナリン，脳ドパミン及び心房ノルアドレナリン含量を単回腹腔内投与により減少させた．脳ノルアドレナリンは投与後 16 時間に 22.7%，脳ドパミンは投与後 8 時間に 11.3%まで減少し，投与後 32 時間には正常値（無処置群）の 60～70%まで回復した．心房ノルアドレナリン含量は，投与後 32 時間まで経時的に減少し，投与後 32 時間では正常値の 70%であった．また，メチロシンは，正常ラットの脳及び心房ノルアドレナリン含量を投与量に応じて減少させた［2.6.2.2.2.1］．メチロシンは，正常サルの脳，交感神経鎖，心房，脾臓及び副腎のカテコールアミン含量を 4 日間反復経口投与により減少させ，尿中カテコールアミン代謝物含量を 2 週間及び 4 週間反復経口投与により減少させた［2.6.2.2.2.2］．

以上，メチロシンは，生体内において各種組織でのカテコールアミン生合成を阻害し，組織中カテコールアミン含量を減少させ，それに伴って尿中のカテコールアミン代謝物含量を減少させた．

2.4.2.1.3 間接型アドレナリン作動薬による血圧上昇に対する作用

メチロシンは，正常ラットにおいて間接型アドレナリン作動薬（チラミン）により誘発した血圧上昇を 18 時間前の単回腹腔内投与により抑制した．一方，直接型アドレナリン作動薬（ノルアドレナリン）により誘発した血圧上昇を抑制しなかった［2.6.2.2.3.1］．イヌにおいても，間接型アドレナリン作動薬（フェネチルアミン）により誘発した血圧上昇，心収縮力増加及び心拍数増加を 24 又は 48 時間前の単回静脈内投与により抑制したが，ノルアドレナリンの作用には影響しなかった［2.6.2.2.3.2］．なお，メチロシンは，イヌにおいて間接型アドレナリン作動薬（フェネチルアミンなど）により誘発した血圧上昇を 100 分前の単回静脈内投与では抑制しなかった［2.6.2.2.3.3］．間接型アドレナリン作動薬は，組織中で産生された内因性ノルアドレナリンを交感神経終末から遊離させることで，血圧の上昇及び心拍数の増加などを誘発する[12) 13)]．したがって，メチロシンは組織中カテコールアミン含量を減少させ，間接型アドレナリン作動薬によって交感神経終末から遊離されるカテコールアミン量を減らすことにより血圧上昇を抑制し，その効果発現には時間を要すると考えられた．

以上，メチロシンは，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し，カテコールアミン生合成を抑制することで，既存薬であるα_1遮断薬やβ遮断薬などの交感神経遮断薬とは異なる作用機序により，褐色細胞腫患者におけるカテコールアミン分泌過剰に伴う高血圧などの諸症状を改善すると考えられた．

2.4.2.2 副次的薬理試験

メチロシンは，チロシン水酸化酵素以外に検討した 8 種の酵素に対して阻害作用を示さなかった［2.6.2.3.1］．

2.4.2.3 安全性薬理試験

メチロシンの安全性薬理試験として，中枢神経系［2.6.2.4.1］，心血管系［2.6.2.4.2］，呼吸系［2.6.2.4.3］，消化器系［2.6.2.4.4］及び腎機能［2.6.2.4.5］に対する作用を評価した．中枢神経系に対して，メチロシンは組織中のカテコールアミン含量を減少させることで鎮静作用を示し，ネコ，イヌ又はサルの一般症状及び行動観察において鎮静，傾眠，注意力喪失，歩行失調及び縮瞳が認められた．その他，メチロシンはマウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間を延長させ，抗痙攣薬であるメタゾラミドに対して拮抗的に作用し，負強化刺激（電撃）に対する回避行動を抑制した．心血管系に対する作用は，覚醒下のイヌにメチロシンを 4 日間反復静脈内投与して評価したが，血圧及び心拍数に影響は認められなかった．また，迷走神経を切断した麻酔下のイヌにメチロシンを単回静脈内投与して評価したが，血圧，心

拍数及び心電図に対する明らかな急性作用は認められなかった．呼吸系に対する作用は，マウス，ラット又はイヌを用いた単回及び反復経口投与毒性試験において評価し，呼吸緩徐，呼吸数増加や浅速呼吸が認められた．しかし，これらの呼吸器症状は，これらとともに認められた自発運動減少及び鎮静又は活動性亢進に付随した変化と考えられ，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において器官重量，剖検及び病理組織学的検査で呼吸系に対する影響を示唆する変化が認められなかったことから，メチロシンが呼吸系に対して明らかな作用を示す可能性は低いと考えられた．消化器系に対して，メチロシンはマウスの消化管輸送能の亢進及びラットの胃排出能の抑制を示した．腎機能に対して，メチロシンはラットの尿量及び電解質排泄量に影響しなかった．

以上，安全性薬理試験において，メチロシンは主に中枢神経系及び消化器系に対する作用を示したが，いずれもメチロシンのカテコールアミン生合成抑制に基づく作用と考えられた．

2.4.2.4　　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない．

2.4.3　　薬物動態試験

2.4.3.1　　吸収，分布，代謝及び排泄

イヌ 13 週間反復投与毒性試験において，メチロシンを経口投与したとき，投与量の 73～99%が未変化体として尿中に排泄された［2.6.4.6］．したがって，イヌにおけるメチロシンの吸収率は 73%以上であり［2.6.4.3］，メチロシンは代謝をほとんど受けずに尿中へ排泄されると考えられた．

メチロシンをマウスに単回腹腔内投与したとき，メチロシンは脳及び心臓に分布した［2.6.4.4.1］．

2.4.4　　毒性試験

2.4.4.1　　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験及びラットを用いた小核試験の用量設定試験における投与初期の所見に基づき，メチロシンの急性毒性を評価した．単回投与毒性試験は，マウス，ラット及びウサギを用い，強制経口，静脈内，皮下又は腹腔内投与した［2.6.6.2］．一般状態変化として，マウス及びラットでは易刺激性，自発運動減少，呼吸緩徐，眼瞼下垂及び流涙が，ウサギでは縮瞳が認められた．経口投与による LD_{50} はマウスで 387～442 mg/kg，ラットで 752～845 mg/kg であった．ラットを用いた小核試験の用量設定試験（強制経口投与：500 及び 1000 mg/kg）［2.6.6.4.3.1］では，500 mg/kg 以上で着色尿（白あるいは赤色），自発運動減

少，鎮静，体重減少及び摂餌量の低値，1000 mg/kg で振戦，呼吸緩徐及び皮膚温低下が認められた．1000 mg/kg では，投与 3 日までに死亡例が認められた．

2.4.4.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は，ラット及びイヌを用い，ラットでは強制経口又は混餌投与により 13 週間及び 26 週間反復投与し，イヌでは強制経口投与により 13 週間及び 33 週間反復投与した．いずれの試験においても，メチロシンの投与により生じた毒性変化は，メチロシンの薬理作用に基づくと考えられる中枢神経系及び消化器系に対する影響，また尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響であった．

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験（強制経口投与（投与 4 週まで）：20，40，80 及び 160 mg/kg，混餌投与（投与 5 週以降）：40，80 及び 160 mg/kg（理論値））［2.6.6.3.1］では，強制経口投与時に 80 mg/kg 以上で活動性亢進及び呼吸数増加，混餌投与時に 80 mg/kg 以上で鎮静及び 160 mg/kg で筋弛緩が認められた．また，80 mg/kg 以上で体重増加抑制が認められたが，摂餌量の変動は認められなかった．なお，80 mg/kg の雌 1 例が投与開始後 8 週に死亡したが，メチロシンの薬理作用に伴う鎮静及び尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響により，一般状態が悪化したことが死因と考えられた．40 mg/kg 以上で脾臓重量の高値が認められた．また，80 mg/kg 以上の雌で副腎重量の低値が認められた．しかし，いずれの器官も病理組織学的変化は認められなかった．160 mg/kg で膀胱内に結石が認められたが，膀胱や腎臓に病理組織学的変化は認められなかった．以上，最低用量である 40 mg/kg で脾臓重量の高値が認められたことから，無毒性量は 40 mg/kg/日未満と判断した．

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（混餌投与：50，100 及び 200 mg/kg（理論値））［2.6.6.3.2］では，50 mg/kg 以上で体重及び摂餌量の低値，100 mg/kg 以上で易刺激性及び充血が認められた．また，200 mg/kg で副腎重量の低値，脾臓重量の高値及び脾臓のうっ血が認められた．以上，最低用量である 50 mg/kg で体重増加抑制が認められたことから，無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断した．

イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験（強制経口投与（投与 1 週）：50，100 及び 200 mg/kg，（投与 2 週以降）：25，50 及び 100 mg/kg）［2.6.6.3.3］では，25 mg/kg/日以上で鎮静，振戦，縮瞳，嘔吐，下痢及び脱毛が認められた．50 mg/kg 以上では瞬膜の弛緩及び尿中の白色沈殿物が，100 mg/kg では出血性下痢が認められた．尿中の白色沈殿物は，メチロシンと同定され［2.6.6.8.1.1］，尿中に排泄されたメチロシンが析出したと考えられた．以上，最低用量である 25 mg/kg/日で中枢神経及び消化器症状が認められたことから，無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断した．

イヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験（強制経口投与：25，50，100 及び 150 mg/kg）［2.6.6.3.4］では，25 mg/kg 以上で振戦，縮瞳，瞬膜の弛緩及び嘔吐などの一般状態変化が，50 mg/kg 以上で尿中の白色沈殿物及び尿潜血並びに副腎束状帯の泡沫細胞の集簇巣（散在性）が，100 mg/kg で膀胱にメチロシンの析出に基づく結石が認められた．また，100 mg/kg の雄 1/3 例及び 150 mg/kg の全例で自発運動減少や鎮静，体重及び摂餌量の減少などが認められ，一般状態の悪化により切迫剖検した．これらの例では，膀胱及び腎臓に結石が認められた．以上，最低用量である 25 mg/kg で中枢神経症状及び消化器症状が認められたことから，無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断した．

2.4.4.3　遺伝毒性試験

メチロシンの細菌を用いた復帰突然変異試験［2.6.6.4.1.1］，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験［2.6.6.4.2.1］及びラットを用いた小核試験［2.6.6.4.3.2］の結果は，いずれも陰性であった．したがって，メチロシンは遺伝毒性を示さないと判断した．

2.4.4.4　がん原性試験

メチロシンのがん原性試験は実施していない．メチロシンはいずれの遺伝毒性試験においても陰性を示したことから（2.4.4.3），遺伝毒性に基づく発がんリスクは低いと考えられた．また，ラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験では，メチロシンに起因すると考えられる発がん性を示唆する病理組織学的変化は認められなかった（2.4.4.2）．更に，メチロシンは海外で発売開始から 30 年以上経過しているが，国内外の臨床情報において，がん及び前がん病変の発現率の上昇など，メチロシンによる二次発がんを示す情報は報告されていない［2.5.5］．したがって，メチロシンががん原性を示す可能性は低いと考えられた．

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

メチロシンの生殖発生毒性試験は実施しておらず，メチロシンの胚・胎児発生，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響は不明である．なお，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において雌雄ともに生殖器に病理組織学的変化は認められなかった［2.6.6.3.1，2.6.6.3.2，2.6.6.3.3，2.6.6.3.4］．

2.4.4.6　その他の毒性試験

2.4.4.6.1　反復投与試験で認められた尿路結石の発現機序に関する試験

反復投与毒性試験［2.6.6.3.1，2.6.6.3.2，2.6.6.3.3，2.6.6.3.4］で認められた尿中の白色沈殿物及び尿路結石の発現機序に関する試験を実施した［2.6.6.8.1.1，2.6.6.8.1.2，2.6.6.8.1.3］．

イヌの尿中の白色沈殿物は，UV スペクトルの結果から，メチロシンの析出物であることが確認された．また，ヒト及びイヌの尿におけるメチロシンの溶解度は pH の上昇に応じて増加した．そこでイヌを用い，尿中におけるメチロシンの溶解度を上げる目的で炭酸水素ナトリウム又は水をメチロシン 150 mg/kg/日と 57 又は 20～22 日間反復併用投与した．その結果，膀胱の巣状出血及びうっ血などの尿中析出物によると考えられる泌尿器系に対する影響は認められたが，イヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験において肉眼的に認められた尿路結石は認められなかった．したがって，炭酸水素ナトリウム投与による尿 pH の上昇又は十分な水分摂取により，尿路結石の形成は軽減されると考えられた．

2.4.4.6.2　　依存性試験

メチロシンの依存性試験は実施していない．中枢へ移行し，依存性を形成する薬剤として，オピオイド，中枢神経興奮剤，鎮静剤及び精神安定剤，NMDA 拮抗剤などが知られている．中枢神経興奮剤の代表的な薬剤であるアンフェタミンやメタンフェタミンは，いずれもドパミンやノルアドレナリンなどのカテコールアミンの放出を促進し，中枢を興奮させることによって依存性を形成するが，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から，中枢神経興奮剤とは逆の作用を有すると考えられる．また，メチロシンと同様に中枢組織中のカテコールアミン含量を減少させるレセルピンは依存性を示さないことが報告されており[14) 15)]，薬理作用の面でメチロシンが依存性を形成する懸念は低いと考えられた．なお，メチロシンのラット及びイヌを用いた毒性試験において鎮静及び振戦が認められ［2.6.6.1.2］，国内外の臨床情報においても，鎮静，錐体外路症状（言語障害や振戦など）及び不安などの中枢症状が認められているが［2.5.5］，これらの症状はいずれもカテコールアミン生合成の抑制に基づく変化と考えられた．また，国内外の臨床情報において，気分の高揚，多幸感といった薬物依存を示唆する有害事象は認められていない［2.5.5］．したがって，メチロシンが依存性を示す可能性は低いと考えられた．

2.4.4.6.3　　光毒性試験

メチロシンの光毒性試験は実施していない．国内外の臨床情報において，眼又は皮膚に関連する有害事象は，眼乾燥，発疹，水疱あるいは接触性皮膚炎が散発的に認められたのみであり，その程度も軽度で臨床上問題となる変化ではなかった［5.3.3.1-1，5.3.3.1-2，5.3.5.2-1，5.3.5.4-1］．したがって，メチロシンが光毒性を示す可能性は低いと考えられた．

2.4.4.6.4 不純物の安全性評価

メチロシンの原薬中には，ICH Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日）の安全性確認の閾値を超える不純物として，[redacted] が含有される可能性があり，その規格値は原薬の[redacted]%以下である［2.3.S.4.1］．なお，メチロシンの製剤中には，ICH Q3B「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日）の安全性確認の閾値を超える不純物はなかった．

[redacted] の安全性について，メチロシンとの構造類似性，[redacted] の薬理活性に関する情報，*in silico* での構造活性相関（(Q)SAR）による変異原性評価及びメチロシンの遺伝毒性試験の結果に基づき評価した．なお，これまで [redacted] 又は [redacted] を含む原薬を用いた一般毒性試験及び遺伝毒性試験は実施されていない．

[redacted] は，メチロシンの[redacted]化学構造を有することから，化学構造に由来する一般毒性学的なプロファイルがメチロシンに類似すると推察された．メチロシンのラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における主な毒性変化は，薬理作用であるチロシン水酸化酵素に対する阻害作用に基づくカテコールアミンの生合成抑制に起因して生じたと考えられた（2.4.4.2）．一方，[redacted] のチロシン水酸化酵素に対する阻害作用はメチロシンよりも弱く［2.6.6.8.4］，原薬に含まれる [redacted] の量はメチロシンの [redacted]%以下で管理されることから，臨床使用において，その薬理作用に起因する毒性に [redacted] が寄与する可能性は低いと考えられた．また，変異原性リスクを予測する(Q)SAR 法において [redacted] は警告構造を示さず［2.3.S.3.2.2］，[redacted] と化学構造が類似するメチロシンは遺伝毒性を示さないことから（2.4.4.3），[redacted] が遺伝毒性を示す懸念は低いと考えられた．

以上より，原薬中に [redacted]%以下で含有される [redacted] が安全性上の懸念を示す可能性は小さいと判断した．

2.4.5 総括及び結論

メチロシンは，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の阻害剤である．メチロシンは，*in vivo* で正常動物の脳，交感神経鎖，心房，脾臓及び副腎のカテコールアミン含量及び尿中カテコールアミン代謝物含量を減少させ，また間接型アドレナリン作動薬により誘発される血圧上昇を抑制した．よって，メチロシンは，既存薬である α_1 遮断薬や β 遮断薬などの交感神経遮断薬とは異なる作用機序により，褐色細胞腫患者におけるカテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状を改善すると考えられた．

メチロシンは，チロシン水酸化酵素以外に検討した 8 種の酵素に対して阻害作用を示さなかった．安全性薬理試験において，メチロシンは，中枢神経系に対する影響としてカテコールアミン生合成抑制に基づく鎮静作用などを示し，消化器系に対する影響として消化管送能の亢進作用及び胃排出能の低下作用を示した．メチロシンは，薬力学的薬物相互作用試験が実施されてないが，薬理作用及び海外の臨床使用成績より，アルコール，睡眠薬，鎮静剤及び精神安定剤などの中枢神経系抑制薬の鎮静作用を増強する可能性，またフェノチアジン又はハロペリドールの錐体外路障害を増強する可能性がある [16]．したがって，メチロシン服用時はアルコールや薬剤によるこれら症状の増強に十分注意する必要がある．

イヌにメチロシンを経口投与したときの未変化体の尿中排泄率は73%以上であり，メチロシンはほとんど代謝を受けずに，主に尿中に排泄されると考えられた．また，マウスに腹腔内投与したとき，メチロシンは脳及び心臓に分布することを確認した．

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では，安全性薬理試験と同様にメチロシンの薬理作用に基づく中枢神経系及び消化器系に対する影響が認められた．中枢神経系に対する影響として鎮静及び振戦などが，消化器系に対する影響として下痢及び嘔吐が認められた．臨床ではこれらの症状に留意し，発現した場合にはメチロシンの用法・用量を調整することで安全に使用することが可能と考える．泌尿器系に対する影響として，尿中に排出されたメチロシンの析出に基づく尿路結石及びこれに伴う変化（膀胱又は腎臓における出血，炎症及び上皮過形成など）が認められたが，尿路結石の形成はメチロシンと炭酸水素ナトリウム又は水を併用投与することにより軽減された．臨床ではメチロシンの尿中析出物の生成を抑えるために十分な水分摂取を注意喚起するとともに，尿検査などで泌尿器系に対する影響について注意深くモニタリングすることで，安全に使用することが可能と考える．

メチロシンは遺伝子突然変異試験，染色体異常試験及び小核試験の結果が陰性だったことから，メチロシンがヒトにおいて遺伝毒性を示す懸念はないと判断した．また，メチロシンのがん原性試験は実施していないが，反復投与試験及び遺伝毒性試験の成績及びこれまでの臨床情報より，メチロシンががん原性を示す懸念は低いと考えられた．メチロシンの生殖発生毒性試験は実施しておらず，また妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから，妊婦又は妊娠している可能性がある婦人への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすべきである．更に，メチロシンの乳汁中への移行は検討されていないため，授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させるべきである．

以上の非臨床成績から，メチロシンは既存薬である α_1 遮断薬や β 遮断薬などの交感神経遮断薬とは異なる作用機序により，褐色細胞腫患者のカテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状を改善する新たな治療薬となることが期待できる．

2.4.6 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　裕子, 他. 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(3)974.

10） 余語　宏介, 他. 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(3)759.

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

12） von Euler U, Lishajko F. Release of noradrenaline from adrenergic transmitter granules by tyramine. Experientia. 1960;16:376-7.

13） Burn JH, Rand MJ. The effect of precursors of noradrenalin on the response to tyramine and sympathetic stimulation. Br J Pharmacol Chemother. 1960;15:47-55.

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）

15） Isbell H, Chruściel TL. Dependence liability of "non-narcotic" drugs. Bull World Health Organ. 1970;43 Suppl:5-104.

16） Valeant Pharmaceuticals North America LLC. DEMSER® Prescribing Information. issued December 2017.（DEMSER® 添付文書, 2017 年 12 月発行）.