2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 開発の経緯 6
2.5.1.2 臨床データパッケージ 12
2.5.1.3 臨床試験以外の情報源 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.2.1 食事の影響 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 薬物動態 20
2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響 21
2.5.3.3 薬物相互作用 21
2.5.3.4 薬物動態と QT 延長の関係 22
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 22
2.5.4.2 有効性評価を裏付ける試験結果の概要 24
2.5.4.3 効果の持続，耐薬性 28
2.5.4.4 有効性のまとめ 30
2.5.5 安全性の概括評価 31
2.5.5.1 安全性評価の概観 31
2.5.5.2 全般的な曝露状況 33
2.5.5.3 有害事象 35
2.5.5.4 臨床検査値 45
2.5.5.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 46
2.5.5.6 安全性に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討 47
2.5.5.7 薬物相互作用 51
2.5.5.8 長期投与時の安全性 51
2.5.5.9 妊娠及び授乳時の使用 52
2.5.5.10 過量投与 53
2.5.5.11 薬物乱用 54
2.5.5.12 離脱症状及び反跳現象 54
2.5.5.13 自動車運転及び機械操作に対する影響 55
2.5.5.14 市販後データ 55
2.5.5.15 安全性のまとめ 56

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 56
2.5.6.1 治療の背景 57
2.5.6.2 ベネフィット 58
2.5.6.3 リスク 61
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 67
2.5.7 参考文献 68

用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
A	adrenaline	アドレナリン（エピネフリン）
AERS	Adverse Event Reporting System	FDA が収集している市販後調査データベース
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	area under the concentration-time curve from time 0 hours to infinity	投与開始 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	―
CA	catecholamine	カテコールアミン
CVD	combination chemotherapy with CPA (cyclophosphamide), VCR (vincristine), and DTIC (dacarbazine)	シクロホスファミド，硫酸ビンクリスチン及びダカルバジン併用による化学療法
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
Cmax	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
DA	dopamine	ドーパミン
DOPA	3,4-dihydroxyphenylalanine	―
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
FAS	Full Analysis Set	―
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDG	Fludeoxyglucose (^{18}F)	フルデオキシグルコース（^{18}F）
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HVA	homovanillic acid	ホモバニリン酸
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug	臨床試験実施申請資料
MATE	multidrug and toxin extrusion	―
MIBG	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MN	metanephrine	メタネフリン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	noradrenaline	ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NHLBI	The National Heart, Lung, and Blood Institute	―
NHLI	The National Heart and Lung Institute	―
NMN	normetanephrine	ノルメタネフリン
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PD	Pharmacodynamics	薬力学

略語	英語	日本語
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set	―
PR 間隔	―	心電図 PR 間隔（房室伝導時間）
PT	preferred term	基本語
QRS 幅	―	心電図 QRS 幅（心室興奮時間）
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QT 間隔	―	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
RR 間隔	―	心室拍数
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SBA	Summary Basis of Approval	医薬品承認審査概要
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
VMA	vanillylmandelic acid	バニリルマンデル酸

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 開発の経緯

1） 起源及び薬理学的分類

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（以下，Valeant 社）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．

2） 適応疾患の概要

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)]．褐色細胞腫は手術による腫瘍切除にてほぼ完治するが，術後数年を経て悪性褐色細胞腫として再発する場合もある [2)]．悪性褐色細胞腫は，手術が適応できない場合が多く，放射線療法，化学療法による長期的な治療が必要となる [3)]．褐色細胞腫患者は，カテコールアミンの分泌過剰による高血圧，頭痛，動悸，発汗及び便秘など，多様な臨床症状を呈する．加えて，糖代謝異常や脂質代謝異常を合併し，メタボリックシンドロームと同様の臨床所見を示す [4)]．カテコールアミンは代表的な心血管系作動ホルモンであり，突発的なカテコールアミンの大量放出により，発作性に血圧が上昇する高血圧クリーゼを生じ，致死的な心血管事故を惹起する可能性がある．また，悪性褐色細胞腫患者では慢性的にカテコールアミンの過剰な分泌が持続しており，診断までに時間が経過していることもあいまって，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) 5)]．褐色細胞腫における心血管系臓器障害の要因として，高血圧の影響に加え，カテコールアミンによる糖脂質代謝異常

がもたらす二次的な影響なども考えられ，カテコールアミン分泌過剰状態の放置は急性又は慢性を問わず，生命維持に著しい影響を及ぼしうる．

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（成瀬班）が 2009 年に実施した全国疫学調査（調査対象期間：2008 年 4 月 1 日～2009 年 3 月 31 日）では，日本国内の褐色細胞腫の推計患者数は 2920 名であり，このうち良性例は 2600 名（89.0%），悪性例は 320 名（11.0%）であった[1) 6)]．日本人の褐色細胞腫患者 61 名（良性例 42 名，悪性例 19 名）の心血管系臓器障害について解析した報告では，約 58%の患者に心血管系臓器合併症を認めた．悪性例 19 名の死因はカテコールアミン分泌過剰により急激に進行する心不全（心収縮力低下）が 56%と最も多く，慢性のカテコールアミン分泌過剰は最終的には心筋機能や伝導系の破綻をきたすと考えられる[7)]．

3） 治療の現状及び unmet medical needs

国内では，日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会と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」研究班が合同で作成した「褐色細胞腫診療指針 2012」[8)]に，褐色細胞腫の診断基準（案）及び診療アルゴリズム（案）が取りまとめられている．この褐色細胞腫診療指針 2012 を改訂して作成された「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018」[1)]では，エビデンスレベルや推奨グレードの付与がなされ，診断基準や診療アルゴリズムが見直されている．本ガイドラインにおいて，手術療法による腫瘍切除が治療の第一選択とされ，診断後は直ちに薬物療法を開始する．褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 に示された薬物治療の処方例を表 2.5.1-1 に示した．

カテコールアミン産生過剰を認める褐色細胞腫患者では，血圧及び心拍数のコントロール，不整脈治療，減少した循環血漿量の正常化，周術期及び術中の血中カテコールアミンの急激な上昇の結果生じる心血管系の合併症を予防する目的で，交感神経受容体遮断薬を用いた適切な治療が必要とされる．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 2～3 週間かけて漸増する．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，カルシウム拮抗薬を追加併用又は代替投与する．頻脈・頻脈性不整脈がある場合にはα_1遮断薬の投与開始から数日後にβ遮断薬を併用する．手術適応がない悪性の褐色細胞腫の慢性的な治療としても，同様の降圧治療が必要とされる．国内で褐色細胞腫に対する適応を有する交感神経受容体遮断薬を表 2.5.1-2 に示した．

表 2.5.1-1　褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018[1)] に示された「褐色細胞腫の薬物治療（処方例）」

1. α遮断薬：術前，手術困難時の降圧治療，術中クリーゼ予防
   下記のいずれかを血圧に応じて，2，3 週間かけて漸増する
   1）　ドキサゾシン（カルデナリン®）1 mg→16 mg/日　分 1～4

2. カルシウム拮抗薬：α遮断薬のみで血圧コントロールが困難な場合，副作用でα遮断薬が使用できない場合，追加併用あるいは代替え薬として
   1）　アムロジピン（ノルバスク®，アムロジン®）2.5～10 mg/日　分 1～2
   2）　ニフェジピン徐放剤（アダラート CR®）20～80 mg/日　分 1～2

3. β遮断薬：頻脈，不整脈合併時
   治療 1 を開始 3 日から 1 週間後に下記のいずれかを併用
   1）　プロプラノロール（インデラル®）30～120 mg/日　分 3
   2）　メトプロロール（セロケン®）40～240 mg/日　分 3
   3）　アテノロール（テノーミン®）25～100 mg/日　分 1
   4）　カルベジロール（アーチスト®）10～20 mg/日　分 1～2

出典［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　p17］

表 2.5.1-2　褐色細胞腫に対する適応を有する交感神経受容体遮断薬

一般名	販売名	効能又は効果
α1遮断薬		
ドキサゾシンメシル酸塩	カルデナリン	高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症
ブナゾシン塩酸塩	デタントール	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
テラゾシン塩酸塩水和物	ハイトラシン，バソメット	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 前立腺肥大症に伴う排尿障害
ウラピジル	エブランチル	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 前立腺肥大症に伴う排尿障害 神経因性膀胱に伴う排尿困難
α・β遮断薬		
アモスラロール塩酸塩	ローガン	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症
ラベタロール塩酸塩	トランデート	本態性高血圧症 褐色細胞腫による高血圧症
非選択的α遮断薬		
フェントラミンメシル酸塩	レギチーン	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

海外においても，国内と同様に手術療法による腫瘍切除が治療の第一選択とされ，術前管理にα遮断薬，β遮断薬，カルシウム拮抗薬などを投与する治療方針[9)～14)]であり，国内外で治療薬及び治療介入のタイミングに大きな違いはない.

国内外で褐色細胞腫の治療に交感神経受容体遮断薬が使用されているが，これらは腫瘍を治療するものではなく，腫瘍から分泌されるカテコールアミンによる血圧上昇などの作用を軽減させることが目的である．ただし，カテコールアミンの受容体にはαとβの 2 種類が存在し，更に前者はα_1とα_2に，後者はβ_1，β_2及びβ_3に細分されるのに対して，現在国内で承認されている薬剤には，これら受容体を症状に応じて目的別に遮断できる薬剤はない.
海外では非拮抗的・非選択的α遮断薬である phenoxybenzamine が広く使用されているが，国内未承認である．また，国内で承認されているα_2受容体を遮断する薬剤は，非選択的α遮断薬の注射製剤であるフェントラミンのみであり，α_2受容体を遮断する経口薬剤はない.
褐色細胞腫の患者では，カテコールアミンのα_2受容体への作用により腸管の蠕動が抑制され，治療抵抗性で管理に難渋する便秘や麻痺性イレウスなどの消化器症状を生じることがある[15)16)]．このような患者に対して，国内ではフェントラミンによる治療が行われているが，効果が十分に得られない患者が報告されている[17)]．また，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[18)19)].

これら交感神経受容体遮断薬などの薬剤による治療を行うが，治療効果が十分ではない患者の血圧コントロールやカテコールアミン分泌過剰に伴う症状を改善することを目的として，海外では，カテコールアミン合成阻害剤であるメチロシン（米国商品名：DEMSER®）を投与することができる[11)～14)]．フェントラミンや phenoxybenzamine の効果が十分に得られない消化器症状を有する患者に対して，カテコールアミンの分泌過剰を抑制するメチロシンが効果を示したことも，国内外で報告されている[20)21)].

メチロシンの国内使用に関しては，日本内分泌学会，日本癌治療学会，褐色細胞腫を考える会，及び個人から，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」に対して要望書（第Ⅱ回要望募集，要望番号；Ⅱ-243.1～4）[22)]が提出され，当該会議の循環器専門作業班によりメチロシンの「医療上の必要性に係る基準」への該当性が評価された.
その結果，褐色細胞腫は悪性例で「治療法が確立されておらず数年の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患である」ことから，「適応疾患の重篤性についての該当性」は「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」の基準に該当し，褐色細胞腫に対して国内では「α遮断薬及びβ遮断薬により治療がなされているものの，治療を継続するとカテコールアミン受容体遮断薬の効果が減弱する場合があり，そのような場合には治療法はない」ことから，「医療上の有用性についての該当性」は「既存の療法が国内にない」の基準に該当すると判断さ

れ[23]，メチロシンの開発企業が募集された．厚生労働省の募集に応え，小野薬品工業株式会社は 20[redacted] 年 [redacted] 月に厚生労働省　医政局　研究開発振興課長及び医薬食品局　審査管理課長宛に開発の意思の申出を行い，その後，2013 年 10 月に Valeant 社から，日本においてメチロシンを独占的に開発・商業化する権利を取得した．

4）　海外における臨床情報

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，米国で 1979 年に承認されている．この新薬承認申請（NDA）資料として，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．これらの臨床研究はすべて，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．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）には，NDA から承認までに公表された文献も含まれた（FDA NDA 及び SBA 資料に含まれた公表文献については 2.5.1.3.1　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）参照）．

現在，メチロシン（DEMSER®）は米国のみで販売されており，米国を含む諸外国において，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企業主導で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，被験者の組入れが困難であったために 2 名を二重盲検投与期に登録した後に中止され，安全性の結果のみが報告されている．

その他の海外における臨床情報としては，DEMSER®の米国における市販後の安全性情報が報告されている（2.5.5.14　市販後データ）．

5）　国内における開発計画の概要

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）[22]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など（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，米国におけるメチロシン（DEMSER®）の添付文書[24)]，Valeant 社から提供された 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，メチロシンの非臨床及び臨床データパッケージ，及び褐色細胞腫患者を対象とした第Ⅰ相／第Ⅱ相試験のデザインついて，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［1.13.2.1.1］を行った．医薬品医療機器総合機構（PMDA）は，非臨床データパッケージについて，薬物動態相互作用試験及び遺伝毒性試験を追加実施する必要があるとの見解を示し，臨床データパッケージについては，日本人健康成人及び腎機能障害被験者の薬物動態データを取得し，国内外の薬物動態の類似性を確認した後に，日本人褐色細胞腫患者を対象とした第Ⅰ相／第Ⅱ相試験を実施する必要があるとの見解を示した．すなわち，患者を対象とした第Ⅰ相／第Ⅱ相試験で予定する用法・用量は，米国の承認用法・用量（DEMSER®の添付文書[24)]）に基づいており，本用法・用量が日本人にとって妥当であることを説明するためには，国内外の薬物動態の類似性を示す必要があること，メチロシンのほとんどが腎排泄されるため，腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を確認する必要があるとのことであった．また，PMDA は，患者を対象とした第Ⅰ相／第Ⅱ相試験の位置付けについて，海外には長年にわたるメチロシンの使用経験があること，国内の褐色細胞腫患者の数は極めて少ないこと，及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」でメチロシンが「医療上の必要性に係る基準」に該当すると判断されたことを踏まえ，メチロシンの有効性及び安全性を示す根拠となる試験を[redacted]とすることは受入れ可能との見解を示した．更に，PMDA は，[redacted]とすることについて，受入れ可能との見解を示した．

小野薬品工業株式会社は，これらの PMDA の見解を踏まえ，追加の非臨床試験を実施した後（［2.4.1　非臨床試験計画概略］），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 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した．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）．更に，小野薬品工業株式会社は，[redacted]について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（オーファン）（薬機審長発第[redacted]号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［1.13.2.1.2］を行った．[redacted]相談での PMDA の助言を踏まえ，[redacted]した．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る．ONO-5371-02 試験は，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．ONO-5371-02 試験では，メチロシンを投与する治療期を 12 週間としたが，治験責任医師が安全性に問題がないと判断し，メチロシンの投与継続を希望する被験者は，継続投与期に移行することができることとした．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 6 カ月を経過した時点，12 カ月を経過した時点，及びすべての被験者が治験薬の投与を終了した最終観察終了後にそれぞれ解析を行う計画とした．本申請資料には，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データを示した．

2.5.1.2 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5.1-3 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（Good Clinical Practice: GCP）及び 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 2.5.1-3　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

2.5.1.2.1 国内で実施した臨床試験

1） 健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした国内第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する，非盲検単回経口投与試験として実施した．パート A として，メチロシン 250，500 及び 1000 mg が，各用量につき 6 名，計 18 名の健康成人男性に空腹時に単回経口投与された．パート B として，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．

2） 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）

ONO-5371-02 試験は，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する，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として実施した．目標被験者数 10 名以上に対して 16 名が組入れられた．16 名のうち，治療期に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．また，16 名のうち [redacted] 名は小児患者[redacted]であり，慢性例であった．

2.5.1.1 5）国内における開発計画の概要に述べたとおり，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，本申請資料には，最後に登録された被験者が治験薬（メチロシン）投与開始日から 12 カ月を経過した時点のデータを示した．

2.5.1.2.2 海外で実施された臨床試験

1） 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）

[redacted]-MET-102 試験は，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，安全性及び忍容性の評価，メチロシン単回投与時の食事の影響・バイオアベイラビリティの探索，並びにメチロシンの薬物動態／薬力学（PK/PD）の関係を評価することを目的とする，無作為化二重盲検プラセボ対照単回及び反復経口投与試験として実施された．パート 1 として，メチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹時に単回経口投与された被験者は，各用量につき 8 名の計 24 名であり，プラセボを空腹時に単回経口投与された被験者は，各用量コホートにつき 2 名，計 6 名であった．パート 2 はパート 1 の 500 mg コホートを対象として実施し，メチロシン 500 mg を食後に単回経口投与された被験者は 4 名，プラセボを食後に単回経口投与された被験者は 1 名であった．パート 3 として，メチロシン 1000 mg を 1 日 1 回空腹時に 4 日間反復経口投与された被験者は 6 名，プラセボを 1 日 1 回

空腹時に 4 日間反復経口投与された被験者は 2 名であった．パート 3 では，1000 mg 反復投与群に割り付けられた被験者は 8 名であったが，このうち 2 名は，初回投与後に体位性めまいを発現したため治験中止となり，メチロシン 1000 mg を空腹時に単回経口投与されたのみであった．

2） 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）

09-MET-101 試験は，口蓋心臓顔面症候群患者を対象に，メチロシンを投与したときの薬物動態，安全性，有効性を評価することを目的とする，無作為化二重盲検プラセボ対照試験として実施された．被験者集積が困難であったため，目標被験者数 51 名に対して 2 名を二重盲検投与期に登録した後に，本試験は中止された．1 名にメチロシンが投与され，1 名にプラセボが投与された．有効性及び薬物動態データに関する検討は行われなかった．

2.5.1.3 臨床試験以外の情報源

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）は，これまでの米国での長期にわたるメチロシンの臨床使用の根拠となった重要な資料である．また，メチロシンによる治療の対象と想定される日本人褐色細胞腫患者は少数であることから，メチロシンの使用経験を報告した文献から得られた情報はメチロシンの有効性及び安全性を考察する上で重要である．これらは国内試験の立案にあたっても参考とした情報である．

そこで，本申請資料では，国内外での臨床使用経験に基づくこれらの情報を，臨床試験データとは分けて取り扱い，メチロシンの有効性及び安全性を考察する際に，補完的に提示することとした．なお，ONO-5371-02 試験では，メチロシンの使用経験のある患者は組入れ又は評価のバイアスとなる可能性があるため，対象から除外したことから，文献と臨床試験で重複して評価された日本人褐色細胞腫患者は存在しない．なお，本申請資料では，個々の文献を示す際には，それぞれの文献の「報告医師名（筆頭著者名又は筆頭演者名）_公表年」と表記するよう統一した．

更に，米国で販売されている DEMSER®の海外市販後安全性情報も，安全性を考察する際の参考とした．

2.5.1.3.1 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）[25)]

メチロシンの FDA NDA 資料及び SBA を構成する臨床研究報告は，Merck Sharp and Dohme Research Laboratories が FDA に提出した IND 2384 下の臨床研究に基づいている．IND 2384 下の臨床研究は，NDA までに 14 報の IND Progress Report として FDA に報告され

た．この IND Progress Report には，学術誌に公表された臨床研究以外に，メチロシンの「緊急使用」報告，1～2 名への投与報告，又は臨床的意義の評価を正式な目的としていない臨床使用報告（以下，IND 2384 下の緊急使用における報告）が含まれている．

FDA NDA 資料及び SBA では，学術誌に公表された 7 つの臨床研究グループによる臨床研究報告として以下 7 報で報告された，褐色細胞腫患者 37 名について有効性を検討している．

Engelman_1968[26)]，Amery_1969[27)]，Serrano_1971[28)]，Jones_1968[29)]，Pyörälä _1968[30)]，Robinson_1977[31)]，Bagnall_1976[32)]

また，FDA NDA 資料及び SBA では，IND 2384 下の臨床研究報告（褐色細胞腫以外の疾患の患者を対象とした臨床研究報告を含む）から，メチロシンを投与したときの有害事象情報を抽出し，メチロシンの安全性を評価している．安全性評価に用いられた臨床研究報告は，学術誌に公表された臨床研究報告（公表文献）及びそれ以外の臨床研究報告（IND Progress Report に含まれる「IND 2384 下の緊急使用における報告」）で構成され，このうち公表文献は，褐色細胞腫患者を対象とした文献 8 報及び感情障害／神経障害患者を対象とした文献 4 報の計 12 報であった．

褐色細胞腫患者を対象とした文献は，有効性の検討に用いられた 7 報に，以下の 1 報を加えた 8 報であった．褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したときの有害事象情報が抽出されている．

Gitlow_1971[33)]

ただし，有効性の検討に用いられた 7 報のうち，Amery_1969[27)]，Serrano_1971[28)] 及び Robinson_1977[31)] の 3 報では副作用の報告はなかった．また，Engelman_1968[26)] の報告からは，褐色細胞腫以外の疾患の患者（本態性高血圧症，開放隅角緑内障，甲状腺機能亢進症，片頭痛，レイノー現象，及びその他）にメチロシンを投与したときの有害事象情報も併せて抽出されている．

感情障害／神経障害患者を対象とした文献は以下の 4 報であった．中枢神経系に関する事象に注目し，感情障害／神経障害患者にメチロシンを投与したときの有害事象情報が抽出されている．

Charalampous_1967[34)]，Brodie_1971[35)]，Chase_1970[36)]，Wålinder_1973[37)]

なお，FDA NDA 資料及び SBA に記載されている有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替えた．

（1） 有効性情報

褐色細胞腫患者 37 名（良性例 22 名，悪性例 15 名）を対象に，メチロシンを 1000～4000 mg/日で投与したときの有効性を検討した．メチロシン投与によりカテコールアミン及び／又はその代謝物が 50%以上減少した患者は 24/37 名（64.9%）であり，血圧が低下した患者は 27/31 名（87.1%）であった．褐色細胞腫患者のカテコールアミン分泌過剰及び高血圧が改善し，メチロシンの有効性が確認された．

また，メチロシン投与により，カテコールアミン分泌過剰に起因する発作の頻度，発汗，胃腸障害などの自覚症状が多くの患者で改善した．褐色細胞腫患者の血圧コントロール及び症状改善を目的として使用される交感神経受容体遮断薬として，非拮抗的・非選択的α遮断薬である phenoxybenzamine が海外では従来から広く使用されているが，血圧コントロールや症状改善が不十分な患者が存在する．37 名中 7 名は，phenoxybenzamine 投与下で血圧コントロールが不十分であったがメチロシン投与により血圧が低下した．

メチロシンの術前投与により，手術中の血圧コントロールに関する問題が生じにくくなり，高血圧クリーゼの危険性が抑えられ，腫瘍を直接操作できたとの報告がある一方で，別の臨床研究グループの報告からは，手術中の血圧上昇は起こりうることが示された．

褐色細胞腫を対象とした臨床研究報告のまとめとして，それまでの使用経験からメチロシンと phenoxybenzamine のどちらが褐色細胞腫患者の治療上より好ましいかを結論付けることはできないが，phenoxybenzamine に対して血圧及びその他の症状が十分に反応しない場合にメチロシンは明らかに適した薬剤であると考えられた．また，褐色細胞腫患者の多くでメチロシンと phenoxybenzamine の併用が有用又は必要であると考えられた．

（2） 安全性情報

褐色細胞腫，本態性高血圧症，開放隅角緑内障，甲状腺機能亢進症，片頭痛，レイノー現象，統合失調症，神経症，ジストニア及び躁うつ病の患者を含む 115 名の患者を対象にメチロシンを 1 日以上投与したときの臨床研究報告，並びに褐色細胞腫，悪性褐色細胞腫，胆汁うっ滞，傍神経節腫，悪性黒色腫，カルチノイド症候群及び悪性非クロム親和性傍神経細胞腫の患者を含む 82 名の患者を対象とした IND 2384 下の緊急使用における報告では，メチロシンは良好な忍容性を示した．主な副作用は，鎮静，錐体外路障害，不安及び精神障害などの中枢神経系に関する事象並びに下痢であった．中枢神経系に関する事象はメチロシンと明らかに関連しており，これらの症状は用量依存的で可逆的な事象と考えられた．

2.5.1.3.2 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献

本申請のために，日本人褐色細胞腫患者でのメチロシンの使用経験を報告した文献の検索を実施した.

1） 文献検索の方法

STN オンラインサービスに搭載された医学薬学系文献情報を含むデータベースの MEDLINE， BIOSIS， DDFU， EMBASE， HCAPLUS， SCISEARCH で「ALPHA-METHYLTYROSINE」の光学異性体も含めた，CAS 登録番号を含む同義語，統制語，及び「PHEOCHROMOCYTOMA」の統制語，自然語をキーワードとして検索した.

科学技術や医学・薬学関係文献データベースサービスの JDreamⅢの JSTPlus，JMEDPlus, JST7580 で「褐色細胞腫 or クロム親和性細胞腫 or クロム親和性腫瘍 or クロム親和細胞腫 or 好クロム細胞腫」及び「J9.465J/SN or J244.680D/SN or メチロシン/AL」をキーワードとして検索した.

また，JDreamⅢの JAPICDOC で「メチロシン/AL」及び「褐色細胞腫/AL」をキーワードとして検索した.

国内医学論文データベースの医中誌 Web で「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「Alpha-Methyltyrosine/TH or メチロシン/AL or デムセル/AL or Methyltyrosines/TH or メチルチロシン/AL」をキーワードとして検索した.

2） 文献の選別方法

検索した文献のうち，日本人褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したときの臨床データが記載されている文献を選別した.

3） 文献検索の時期

2018 年 1 月 31 日時点

4） 採用した文献の概要

検索時点で得られた文献は，症例報告文献 17 報，学会抄録 7 報の計 24 報であり，27 名の日本人褐色細胞腫患者におけるメチロシンの使用経験が確認された.

症例報告文献： Ishikawa_1987[38)]， 岡田_1988[39)]， 中神_1989[40)]， 岡田_1990[41)]，
須永_1990[42)]， Nakagami_1990[43)]， 山門_1992[44)]， 成瀬_1993[45)]，
Teno_1996[46)]， 森尾_1996[47)]， Arai_1998[48)]， Tada_1998[49)]，
賀来_1999[50)]， 山門_2007[51)]， Mori_2008[52)]， 永田_2010[53)]，
木村_2016[54)]

学会抄録： 山田_1982[55]，Ohshima_1991[56]，小野沢_1995[57]，多田_1995[58]，小林_2002[59]，澁川_2005[60]，余語_2007[20]

文献報告された 27 名はすべて成人患者（年齢範囲 27～77 歳）であり，男性 12 名及び女性 15 名であった．また，27 名はいずれも悪性褐色細胞腫患者であった．

文献報告された日本人褐色細胞腫患者 27 名のうち，メチロシンの投与量に関する報告があった患者は 20 名であった．開始用量は 250～1500 mg/日（17 名），最大用量は 500～2000 mg/日（18 名）であった．低用量の 250 mg/日を開始用量として漸増投与された患者も 4 名含まれた．維持用量は 500～2000 mg/日（17 名）で，その平均値は 1206 mg/日，中央値は 1000 mg/日であった．

メチロシンの投与期間に関する報告があった患者は 19 名であった．投与期間の範囲は 5 日間～5 年間以上であり，1 年以上投与した患者は 11 名であった．

なお，医師から報告された有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替えた．

（1） 有効性情報

文献報告された日本人褐色細胞腫患者 27 名のうち，メチロシン投与前後におけるカテコールアミン及び／又はその代謝物の 50%以上減少が確認された患者は 21 名であった．これらの情報は，文献中の記述又は図表の情報を含めて確認した．また，カテコールアミン分泌過剰に伴う血圧上昇などの諸症状の改善について報告があった患者は 13 名であった．

（2） 安全性情報

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文献報告 24 報（27 名）のうち，14 報（症例報告文献 12 報，学会抄録 2 報）に 14 名の安全性情報が確認された．

メチロシンとの関連が疑われる有害事象は，14 名中 10 名に報告され，その内訳は，傾眠 2 名，無感情，感情不安定，無力症，狭心症，浮動性めまい，筋肉痛，横紋筋融解症，胸痛，動悸，疲労，回転性めまい，悪心，嘔吐，脱毛症，骨髄機能不全，下痢及び錐体外路障害が各 1 名であった．重篤な有害事象の報告はなかった．

2.5.1.3.3 海外における市販後の使用経験

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，米国のみで販売されている．メチロシンの海外市販後安全性情報を 2.5.5.14　市販後データに示した．

DEMSER®の海外における市販後の安全性情報である Periodic Adverse Experience Report（安全性情報収集期間：2006 年 12 月 12 日～2017 年 10 月 3 日）の安全性情報のうち，メチ

ロシンとの因果関係が不明又は否定できない有害事象は 17 名に 33 件報告されている．死亡に至った有害事象は報告されていない．重篤な有害事象は 5 名に 9 件報告された．

米国及び欧州の承認医薬品に関するデータベースである PharmaPendium®を用いて，Adverse Event Reporting System（AERS：FDA が収集している市販後調査データベース）に報告された DEMSER®（“Metyrosine”で検索）の有害事象を調査した（2018 年 2 月 9 日時点）．AERS において，メチロシンを被疑薬として有害事象が認められた患者は 11 名報告された．

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は，メチロシン 250 mg を含有する淡青色不透明／青色不透明の硬カプセル剤である．市販予定製剤は，国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）及び国内第 I 相／第 II 相試験（ONO-5371-02 試験）で使用した製剤と同一である．海外第 I 相試験（[redacted]-MET-102 試験）で使用された製剤はカプセルの色を除いて市販予定製剤と同一である．

2.5.2.1 食事の影響

食事の摂取がメチロシンの薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（[redacted]-MET-102 試験）で評価した結果，食事の摂取はメチロシンの薬物動態に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

国内外で実施した 3 試験において薬物動態を評価した．日本人の薬物動態は，健康成人男性及び腎機能障害男性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）において評価した．非日本人の薬物動態は，健康成人を対象とした海外第 I 相試験（[redacted]-MET-102 試験）において評価した．

2.5.3.1 薬物動態

日本人健康成人男性においてメチロシンを 250～1000 mg の用量で単回経口投与したとき，Tmax は 1.25～2.00 時間で，T1/2 は 8.71～9.76 時間であった．経口投与後のメチロシンの吸収は良好であり，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．250～1000 mg の投与量範囲において Cmax 及び AUCinf は用量比未満の増加であった．また，メチロシンの尿中排泄率は投与量の増加に伴い低下した．これらの結果を踏まえると，Cmax 及び AUCinf の用量比未満の増加は吸収率の低下に基づくと考えられた．

非日本人健康成人男女においてメチロシンを 1000 mg の投与量で反復経口投与したときメチロシンの血漿中濃度は投与 3 日目までに定常状態に達した.

2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響

国内で実施した 2 試験（ONO-5371-01 試験，ONO-5371-02 試験）から健康成人又は腎機能障害者と褐色細胞腫患者におけるメチロシンの薬物動態パラメータ（AUC）を比較した結果，健康成人又は腎機能障害者と褐色細胞腫患者で AUC に大きな差異は認められなかった. また，メチロシンの薬物動態に被験者背景（体重及び年齢）が及ぼす影響を探索的に評価した結果，体重及び年齢はメチロシンの薬物動態に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された.

国内外で実施した 2 試験（ONO-5371-01 試験，[redacted]-MET-102 試験）から得られたメチロシンの薬物動態パラメータを比較した結果，日本人と非日本人で薬物動態に大きな差異は認められなかった.

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（[redacted]-MET-102 試験）において，男性と女性の薬物動態を比較した結果，大きな差異は認められなかった.

腎機能がメチロシンの薬物動態に及ぼす影響を国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）で評価した結果，中等度腎機能障害を有する患者においてはメチロシンの投与量を調節することが望ましいと考えられた.

食事の摂取がメチロシンの薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（[redacted]-MET-102 試験）で評価した結果，食事の摂取はメチロシンの薬物動態に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された.

2.5.3.3 薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用試験は，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］及び[redacted]相談（薬機審長発第 [redacted] 号，平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）［1.13.2.1.2］における機構意見に基づいて，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」に準じて実施した.

In vitro 試験においてメチロシンのヒト血漿蛋白結合率は 0.5～1.2%と低いことから，蛋白結合に起因する薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた.

メチロシンはほとんど代謝を受けないため，メチロシンの薬物動態は代謝酵素の阻害薬や誘導薬との併用による影響を受けないと考えられた．また，メチロシンは 1000 μmol/L まで CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害せず，

500 μmol/L まで CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しなかったため，CYP で代謝される併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．

メチロシンは P-gp 及び BCRP の基質でないため，これらのトランスポーターの阻害薬や誘導薬との併用による影響を受けないと考えられた．また，メチロシンは 500 μmol/L まで P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K を阻害しなかったため，これらのトランスポーターで輸送される併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．以上から，臨床における薬物動態学的相互作用の懸念は低いと考え，臨床薬物相互作用試験は実施しなかった．

2.5.3.4 薬物動態と QT 延長の関係

血漿中メチロシン濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）の 250～1000 mg の投与量範囲のデータを用いて評価した結果，血漿中メチロシン濃度と QTcF 間隔の変化量に統計的に有意な関係は認められなかった．メチロシン 1000 mg 投与時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量（90%信頼区間）は-2.15（-5.30～1.01）ms と推定され，QTcF の変化量の 90%信頼区間の上限（1.01 ms）は 10 ms より小さく，QT/QTc 評価試験で陰性と判断する基準に合致した．

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

メチロシンの日本人褐色細胞腫患者に対する有効性は，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）に基づき評価した．なお，ONO-5371-02 試験の対象となる日本人褐色細胞腫患者が少数であることを踏まえ，臨床試験の立案に当たって収集したメチロシンの国内外での使用経験に基づく有効性情報，すなわち FDA NDA 資料及び SBA[25] 並びに日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献から得られた有効性情報を補完的に提示した．

有効性評価に用いた臨床試験 ONO-5371-02 試験の概要を表 2.5.4.1-1 に示した．

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	目的	試験 デザイン	用法・用量	投与期間	被験者数 [a]
国内試験						
第Ⅰ相／第Ⅱ相 ONO-5371-02 [5.3.5.2-1] （評価資料）	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	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検 非対照 継続投与	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	治療期： 12 週間 継続投与期： 製造販売承認取得まで	16 名

a　有効性評価項目における主たる解析対象集団である Full Analysis Set の被験者数.

2.5.4.1.1　有効性評価項目

ONO-5371-02 試験の主要評価項目は「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）がベースラインから 50%以上減少した患者割合」とし，最終評価時の定義は，Day 84（Day 1＝メチロシン投与開始日），又は治療期に褐色細胞腫に対する手術を実施する場合は手術 1 日前（カテコールアミン及び代謝物の測定については，手術 2 日前～手術当日の手術前）とした．尿中メタネフリン 2 分画のうち，基準値と比較した観察期の測定値の倍率が高い項目を主要評価に採用した．更に，副次評価項目として治験期間中における「1. 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）」，「2. 尿中バニリルマンデル酸」及び「3. 尿中カテコールアミン 3 分画（アドレナリン，ノルアドレナリン又はドーパミン）」がそれぞれベースラインから 50%以上減少した患者割合を評価した.

褐色細胞腫患者における真のエンドポイントは，慢性的治療ではカテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状を改善して患者の生活の質（QOL）及び生命予後を改善することにあり，手術前処置では手術中の循環器イベントを抑制することや，手術前及び手術後の患者管理に必要な期間を短縮することと考えられる．ただし，慢性的治療及び手術前処置のいずれの場合も，褐色細胞腫患者のカテコールアミン分泌過剰の是正によって治療効果が得られると考えられる．カテコールアミン量の減少は，メチロシンに求められる臨床的結果と生物学的に合理することから，治療効果の指標となる代替エンドポイントとして妥当と考え，主要評価項目及び副次評価項目 1.～3. を設定した.

また，副次評価項目として「4. 血圧の変化」，「5. 脈拍数の変化」，「6. 血糖値の変化」，「7. カテコールアミン過剰に伴う症状の変化」，「8. 交感神経受容体遮断薬の投与量の変化」及び「9. 左室駆出率の変化」を評価し，更に「10. 手術中の高血圧クリーゼの発現頻度」，

「11. 手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置の頻度」及び「12. 手術後の昇圧処置の有無」により，メチロシンを手術前に使用したときの影響を評価した.

2.5.4.2 有効性評価を裏付ける試験結果の概要

1) 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（主要な解析項目）

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，被験者全体で 31.3%（5/16 名）であり，慢性例で 23.1%（3/13 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．慢性例 13 名のうち，治療期中止例 4 名については最終評価時の評価が行われていないことから主要評価不完備例とし，50%以上減少しなかった被験者として取り扱った．治療期完了例 9 名のうち，主要評価項目が未達であった 6 名の主要評価にて採用された項目の最終評価時におけるベースラインからの変化は 18.3%減少～43.9%減少であり，50%には達しなかったものの，6 名すべてで減少が認められた．また，手術例 3 名のうち 1 名については，最終評価時（手術前）の規定の 2 回の 24 時間蓄尿のうち手術 1 日前の 1 回が規定どおり実施できずに欠測となり（主要評価不完備例），主要評価項目を未達として取り扱ったが，当該被験者の主要評価にて採用された項目のベースラインからの変化は，手術 2 日前の 1 回の 24 時間蓄尿データを用いて算出した場合，64.8%減少であった．［2.7.3.3.2.1 1）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（主要な解析項目）］

2) 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

尿中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は，メチロシン投与後の最初の評価時点（Day 6～8）から認められた．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は，ノルメタネフリン及びメタネフリンとノルメタネフリンの合計ではメチロシン投与後の最初の評価時点（Day 6～8）から認められ，メタネフリンでは Day 28 から認められた．［2.7.3.3.2.1 2）治療期に尿中メタネフリン 2 分画（主要評価にて採用された項目，メタネフリン，ノルメタネフリン及びメタネフリンとノルメタネフリンの合計）がベースラインから 50%以上減少した被験者割合］

3） 尿中バニリルマンデル酸がベースラインから 50%以上減少した被験者割合

最終評価時における尿中バニリルマンデル酸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 58.3%（7/12 名），慢性例で 55.6%（5/9 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．尿中バニリルマンデル酸がベースラインから 50%以上減少した被験者は，メチロシン投与後の最初の評価時点（Day 6～8）から認められた．［2.7.3.3.2.1 3）治療期に尿中バニリルマンデル酸がベースラインから 50%以上減少した被験者割合］

4） 尿中カテコールアミン 3 分画（アドレナリン，ノルアドレナリン及びドーパミン）がベースラインから 50%以上減少した被験者割合

最終評価時における尿中アドレナリン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 83.3%（10/12 名），慢性例で 100.0%（9/9 名），手術例で 33.3%（1/3 名）であった．また，最終評価時における尿中ノルアドレナリン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 50.0%（6/12 名），慢性例で 44.4%（4/9 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．尿中アドレナリン及びノルアドレナリンのいずれについても，ベースラインから 50%以上減少した被験者は，メチロシン投与後の最初の評価時点（Day 6～8）から認められた．一方，最終評価時における尿中ドーパミン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 8.3%（1/12 名），慢性例で 11.1%（1/9 名），手術例で 0.0%（0/3 名）であった．尿中ドーパミンがベースラインから 50%以上減少した被験者は，メチロシン投与後の最初の評価時点（Day 6～8）から認められたが，治療期を通して少なかった．［2.7.3.3.2.1 4）治療期に尿中カテコールアミン 3 分画（アドレナリン，ノルアドレナリン及びドーパミン）がベースラインから 50%以上減少した被験者割合］

尿中ドーパミンのベースラインからの増加が認められた被験者は多かった．ただし，メチロシン投与によるチロシンの代謝経路の変化により，血漿中ドーパミンはほとんど変化せずに尿中ドーパミンが増加したことが報告されており [61]，メチロシンを投与した日本人の褐色細胞腫患者の尿に検出されたドーパミンの増加は，臨床上問題となる可能性は低いと考えられる．［2.7.3.3.2.1 5）治験期間中における尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン，ノルメタネフリン及びメタネフリンとノルメタネフリンの合計），尿中バニリルマンデル酸及び尿中カテコールアミン 3 分画（アドレナリン，ノルアドレナリン及びドーパミン）］

5） 血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率

収縮期血圧の実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン及び最終評価時にそれぞれ 126.4±16.6 mmHg 及び 120.6±14.5 mmHg であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差は-3.8±22.1 mmHg であった．拡張期血圧の実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン

及び最終評価時にそれぞれ 71.1±16.1 mmHg 及び 69.8±13.8 mmHg であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差は 0.3±13.7 mmHg であった.

脈拍数の実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン及び最終評価時にそれぞれ 70.3±16.1 回／分及び 67.4±21.3 回／分であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差は 0.4±15.5 回／分であった.

血糖値の実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン及び最終評価時にそれぞれ 112.9±18.5 mg/dL 及び 111.8±28.7 mg/dL であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差は 0.4±20.9 mg/dL であった.

左室駆出率の実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン及び最終評価時にそれぞれ 65.89±7.45％及び 63.97±7.13％であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差は 0.04±4.41％であった.

以上の結果から，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率の推移に一定の変化は認められなかった．［2.7.3.3.2.2　血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率］

6）　カテコールアミン過剰に伴う症状，全般改善度

メチロシン投与前のカテコールアミン過剰に伴う臨床症状では，疲労が最も多く，12/16 名（75.0%）に認められ，次いで多く認められた順に，便秘が 11/16 名（68.8%），動悸及び立ちくらみが各 9/16 名（56.3%），頭痛，発汗・多汗症，及び浮動性めまい・動揺感が各 7/16 名（43.8%），下痢及び不安・神経過敏が各 6/16 名（37.5%），腹痛，紅潮，呼吸困難及び視力障害が各 4/16 名（25.0%），発熱・熱感が 3/16 名（18.8%），その他疼痛及び振戦が各 2/16 名（12.5%），嘔気・悪心，嘔吐，両手足末梢の冷感，両足先の冷感及び両前腕から手の皮フ紫色が各 1/16 名（6.3%）であった．［2.7.3.3.1.1 3）有効性評価のベースライン］

カテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度は，各評価時点でメチロシン投与前と比較し，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%；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）であり，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．［2.7.3.3.2.3 カテコールアミン過剰に伴う症状，全般改善度，2.7.3.3.2.6　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）のベースラインからの変化率とカテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度の関係］

治療期の Day 8，Day 14，Day 28，Day 56，Day 84 及び最終評価時に全般改善度が悪化と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％；慢性例 1 名）のみであった．当該被験者の Day 28 の医師評価による全般改善度は「不変」であった．Day 28 以降の全般改善度は，Day 56 では医師評価が「軽度改善」，患者評価が「中等度改善」であり，Day 84 では医師評価及び患者評価ともに「軽度改善」であった．

継続投与期へ移行した後の 28 日ごとの規定来院日のいずれの評価時点でも，全般改善度が「著明悪化」又は「中等度悪化」と評価された被験者は，医師評価及び患者評価ともに認められなかった．「軽度悪化」と評価された被験者は，医師評価では Day 224，Day 280 及び Day 336 に各 1/7 名（14.3％）認められ，患者評価では Day 280 に 1/7 名（14.3％）認められた．医師評価で Day 224，Day 280 及び Day 336 に「軽度悪化」と評価された被験者に重複はなく，いずれの被験者でも同評価時点での患者評価は「不変」であった．これら 3 名の Day 364 における全般改善度は，医師評価ではいずれの被験者でも「不変」であり，患者評価では「不変」が 2 名，「軽度改善」が 1 名であった．また，患者評価で Day 28 と Day 280 に「軽度悪化」と評価された被験者は同一被験者であった．当該被験者では，継続投与期の Day 112～Day 336 の全般改善度は，医師評価はいずれの評価時点でも「軽度改善」，患者評価は Day 280 を除いて「不変」であり，Day 364 では医師評価及び患者評価ともに「軽度改善」であった．

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．［2.7.3.3.2.3　カテコールアミン過剰に伴う症状，全般改善度］

7）　交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の投与量

ONO-5371-02 試験では「交感神経受容体遮断薬による治療が行われている患者」を選択しており，16 名すべての被験者にα_1遮断薬が併用された．α_1遮断薬以外に併用された降圧薬は，併用した被験者の多い順に，β遮断薬及びカルシウム拮抗薬が各 5/16 名（31.3％）［いずれも慢性例 5/13 名（38.5％）］，$\alpha\beta$遮断薬が 3/16 名（18.8％）［慢性例 2/13 名

（15.4%），手術例 1/3 名（33.3%）］，アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬及び利尿薬が各 1/16 名（6.3%）［いずれも慢性例 1/13 名（7.7%）］であった．［2.7.3.3.1.1 3）有効性評価のベースライン］

血圧の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剤の用法・用量を変更した被験者は，治療期に 5 名（α_1遮断薬の減量 2 名，α_1遮断薬及びβ遮断薬の減量 1 名，α_1遮断薬の中止 2 名），継続投与期に 1 名（カルシウム拮抗薬の減量後の投与中止 1 名）であった．［2.7.3.3.2.4　交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の投与量］

8）　手術中の高血圧クリーゼの発現頻度，高血圧クリーゼに対する降圧処置の頻度及び昇圧処置の有無

高血圧クリーゼの発現は，手術中に降圧処置が必要になるなど，治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な変動と判断したものとした．手術例 3 名のうち，手術中に高血圧クリーゼを発現した被験者は 2 名であり，残り 1 名では発現しなかった．発現した高血圧クリーゼの回数（被験者 1 名当たりの回数）は，発現した被験者 2 名にそれぞれ 2 回及び 3 回であった．高血圧クリーゼに対する降圧処置は，発現した被験者 2 名のいずれに対しても行われた．また，手術例 3 名のうち，2 名に対して昇圧処置が行われた．［2.7.3.3.2.5　褐色細胞腫に対する手術関連処置］

9）　部分集団の検討

ONO-5371-02 試験では，有効性評価項目に対するサブグループ解析は実施しなかった．

FAS の被験者 16 名のうち，主要評価項目が未達であった被験者でもメチロシン投与により尿中メタネフリン 2 分画の減少が認められ，小児 [redacted] 名と成人 [redacted] 名，65 歳未満 9 名と 65 歳以上 7 名，男性 11 名と女性 5 名，腎機能正常又は軽度腎機能障害（eGFR≧60 mL/min）11 名と中等度腎機能障害（eGFR≧30 mL/min，＜60 mL/min）5 名，及び，慢性例 13 名と手術例 3 名のいずれについても，メチロシンによるカテコールアミン分泌過剰抑制効果に大きな違いはないと考えられた．［2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較］

2.5.4.3　　効果の持続，耐薬性

1）　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）

本申請資料で有効性の評価対象とした ONO-5371-02 試験のデータは，本申請資料による製造販売承認申請時点で，ONO-5371-02 試験に最後に登録された被験者が治験薬（メチロシン）投与開始日から 12 カ月を経過した時点までのデータである．ONO-5371-02 試験では，

治験責任医師が安全性に問題がないと判断し，投与継続を希望する被験者へのメチロシンの投与を継続している．

ONO-5371-02 試験の治療期を完了し，継続投与期に移行した被験者は慢性例 9 名であり，継続投与期 12 カ月完了例は 7 名であった．この 7 名のうち 3 名はメタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価に採用された項目がベースラインから増加したが，4 名ではベースラインからの減少が維持されていた．3 名でベースラインから増加した原因は，原疾患の進行によるカテコールアミン分泌の増加など，被験者ごとの要因が影響したと考えられる．4 名でカテコールアミンの減少効果が維持されていることから，メチロシンの長期投与時のカテコールアミン分泌過剰の抑制に対する効果は持続すると考えられる．

また，治療期及び継続投与期（12 カ月データカットオフ時点まで）を通して，カテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度が「著明悪化」又は「中等度悪化」と評価された被験者は，医師評価及び患者評価ともに認められず，「軽度悪化」と評価された被験者は，全評価時点を合わせて医師評価で 3 名（各 1 評価時点のみ），患者評価で 1 名（2 評価時点）であった．継続投与期 12 カ月完了例 7 名の Day 168，Day 252，Day 336 及び Day 364 における全般改善度は，医師評価では「軽度悪化」がそれぞれ 0，0，1 及び 0 名，「不変」がそれぞれ 2，1，1 及び 3 名，「軽度改善」がそれぞれ 3，4，3 及び 2 名，「中等度改善」がそれぞれ 2，2，2 及び 2 名であった．患者評価では「不変」がそれぞれ 3，3，3 及び 2 名，「軽度改善」がそれぞれ 3，3，3 及び 4 名，「中等度改善」がそれぞれ 1，1，1 及び 1 名であった．12 カ月データカットオフ時点までの各評価時点での医師評価及び患者評価の頻度分布から，メチロシンの長期投与時の臨床症状に対する効果は持続すると考えられる．

以上のとおり，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分泌過剰の抑制効果及びカテコールアミン分泌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．［2.7.3.5 1）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）］

2） 海外における臨床情報

FDA SBA で取り上げられ，有効性の検討に用いられた文献 7 報で確認されたメチロシンの投与期間の範囲は 4 日間～約 10 カ月間であった［2.7.3.1.1.1 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）］．これに基づき，米国の DEMSER®の添付文書では，「PRECAUTIONS」の項に「*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極めて限られており，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．」と記載されている[24]．一方で，DEMSER®は米国で 1979 年の承認以降，長年にわたって臨床使用されており，添付文書の「CLINICAL PHARMACOLOGY」の項には「ほとんどの患者では，投与期間は 2～8 週間であるが，患者によっては，DEMSER®は 1～10 年間投与されている．」と記載されている[24]．［2.7.3.5 2）海外における臨床情報］

3） 日本人褐色細胞腫患者での使用経験に関する文献報告

日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献では，投与期間が 1 年間以上の患者は 11 名であった（岡田_1988[39]，岡田_1990[41]，山門_1992[44]，成瀬_1993[45]，Arai_1998[48]，山門_2007[51]，Mori_2008[52]，永田_2010[53] 及び小林_2002[59] の各 1 名並びに Tada_1998[49] の 2 名）．11 名のうち 3 名（岡田_1988[39]，小林_2002[59] 及び山門_1992[51] の各 1 名）についてはメチロシンの効果に対する長期投与の影響を経時的に確認することはできなかったが，その他の 8 名についてはメチロシン長期投与時の経時的な推移の報告があった．

8 名のうち 2 名（永田_2010[53] 及び岡田_1990[41] の各 1 名）では，メチロシンによりカテコールアミン及び代謝物が減少した後，メチロシンの投与継続中にカテコールアミン及び代謝物が再び増加した．いずれも手術不可能な患者で，1 名（永田_2010[53]）はメチロシンと化学療法を併用した患者，もう 1 名（岡田_1990[41]）はメチロシンと糖尿病治療薬による保存的治療を行った患者であったが，いずれの患者でもメチロシンの投与継続中に腫瘤の増大及び転移巣の増加が認められた．メチロシン長期投与時の悪性褐色細胞腫の増悪については別の 1 名（Tada_1998[49] の 1 名）でも報告があった．この患者では，メチロシンと化学療法の併用治療が行われ，血中カテコールアミンが約 3 年間正常値に維持されたが，その間も転移巣の大きさ及び数は増加しており，死亡前の 1 カ月間に急速に血中カテコールアミンが増加し，腫瘍も増大した．

その他の 5 名（成瀬_1993[45]，Arai_1998[48]，Tada_1998[49]，山門_2007[51] 及び Mori_2008[52] の各 1 名）では，それぞれの報告期間にわたってカテコールアミン分泌過剰抑制効果が維持された．また，このうち 2 名（成瀬_1993[45] 及び Arai_1998[48] の各 1 名）では，長期投与（約 2 年間）の後で一旦中止し，投与再開した場合にも，メチロシンによるカテコールアミン分泌過剰抑制効果が得られた．［2.7.3.5 3）日本人褐色細胞腫患者での使用経験に関する文献報告］

2.5.4.4 有効性のまとめ

日本人褐色細胞腫患者を対象として，「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%以上減少した患者割合」を主要評価項目に設定した国内第Ⅰ相／第Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）により，メチロシンは 5/16 名（31.3%）で尿中メタネフリン

2 分画の 50%以上減少の効果を示した．また，副次評価項目においても，カテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度を最終評価時点で悪化させず，不変又は改善と評価された．

以上より，メチロシンは褐色細胞腫患者のカテコールアミン分泌過剰の抑制，カテコールアミン分泌過剰に伴う症状の改善に有用な薬剤であると考えられた．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験等の概略

臨床試験に基づくメチロシンの安全性は，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），日本人健康成人男性及び腎機能障害男性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）の計 3 試験を評価資料，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）を参考資料とし，計 4 試験から評価した．このうち，本 2.5.5 項では日本人褐色細胞腫患者を対象とした ONO-5371-02 試験の安全性成績を示した．その他の 3 試験（ONO-5371-01 試験，[redacted]-MET-102 試験及び 09-MET-101 試験）は，健康成人又は褐色細胞腫以外の疾患の患者を対象とした臨床試験であることから，これらの安全性成績を［2.7.4］及び［2.7.6］に示した．

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.5.1-1 に示した．なお，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る．本申請資料には，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のデータを示した．

更に，ONO-5371-02 試験の安全性評価例数が少数であることを踏まえ，臨床試験の立案に当たって収集したメチロシンの国内外での使用経験に基づく安全性情報，すなわち FDA NDA 資料及び SBA[25] 並びに日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献から得られた安全性情報を補完的に提示した（2.5.1.3　臨床試験以外の情報源）．また，海外で販売されている DEMSER®の市販後の安全性情報も，安全性を考察する際の参考とした（2.5.5.14 市販後データ）．

表 2.5.5.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	用法・用量 投与期間	安全性評価例数
国内試験			
第Ⅰ相／第Ⅱ相 ONO-5371-02 [5.3.5.2-1] （評価資料）	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
第Ⅰ相 ONO-5371-01 [5.3.3.1-1] （評価資料）	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
海外試験			
第Ⅰ相 [redacted]-MET-102 [5.3.3.1-2] （評価資料）	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 1 日 1 回，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）	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安全性及び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確認された最大用量を 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確認された最大用量（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.

2.5.5.1.2　　安全性の評価方法

ONO-5371-02 試験の安全性の評価方法を表 2.5.5.1-2 に示した．安全性の評価方法の詳細は，［2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法］に示した.

表 2.5.5.1-2　安全性の評価方法（ONO-5371-02 試験）

項目	内容
解析対象集団及び解析方法	
安全性評価項目における解析対象集団	SAF （定義：治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団）
安全性の解析方法	すべての集計を，全体，並びに褐色細胞腫に対する手術を実施した被験者（手術例）及び手術例以外の被験者（慢性例）別に実施した.
評価項目	
安全性評価項目	1. 有害事象発現率及びその内容 2. 副作用発現率及びその内容 3. 一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査） 4. バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温） 5. 12 誘導心電図
有害事象の評価方法	
有害事象の集計	有害事象の集計は，治療期及び継続投与期に発現した有害事象を対象とした.
読み替えに用いた MedDRA のバージョン	ver 20.0J
有害事象の程度	「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階で判定した.
治験薬との因果関係	「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の 4 段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を，副作用として集計した.
留意すべき有害事象	鎮静，投与中止時の睡眠障害，錐体外路障害，不安及び精神障害，下痢，結晶尿，バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），心電図に関連する事象，並びに中枢神経系に関連する事象について検討した.

SAF：Safety Set，MedDRA：ICH 国際医薬用語集

2.5.5.2　全般的な曝露状況

ONO-5371-02 試験では，メチロシンの開始用量を 1 日 500 mg とし，3 日間投与して安全性に問題のないことを確認した後に 1 日 1000 mg（腎機能障害が中等度の被験者は 1 日 750 mg）へ増量した．その後，用量調節基準［表 2.7.3.1-3］に従って適宜用量調節を行った．最大 1 日 4000 mg までの増量を可能とし，1 日投与量に合わせて，1～4 回に分割経口投与した．メチロシンは，治療期に 12 週間投与し，継続投与期に移行した被験者では，製造販売承認の取得までメチロシンの投与を継続できることとした．なお，手術例では，少なくとも 14 日間の治験薬投与を行った後に手術を実施することとした（メチロシンの用法・用量及び投与期間の詳細は［2.7.3.1.2.1 3）用法・用量］及び［2.7.3.1.2.1 4）投与期間］参照）．

安全性評価項目における解析対象集団とした Safety Set（SAF）は全体で 16 名であり，このうち，慢性例は 13 名，手術例は 3 名であった．

ONO-5371-02 試験の治験薬の曝露及び投与状況を表 2.5.5.2-1 に示した．治療期終了時のメチロシンの 1 日投与量の平均値は，全体で 1041.7 mg であり，慢性例では 1027.8 mg，手術例では 1083.3 mg であった．継続投与期終了時のメチロシンの 1 日投与量の平均値は，全体（すべて慢性例）で 1222.2 mg であった．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 であった．1 日 2500 mg が投与された被験者は 1 名であった．治験薬の曝露状況の詳細は［2.7.4.1.2 全般的な曝露状況］に示した．

表 2.5.5.2-1　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
項目	n （%）	n （%）	n （%）
N	16	13	3
服薬率（%）			
80%未満	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
80%以上	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
平均値 ± 標準偏差	90.56 ± 19.58	88.39 ± 21.26	100.00 ± 0.00
中央値	98.21	97.45	100.00
最小値 ～ 最大値	22.8 ～ 100.0	22.8 ～ 100.0	100.0 ～ 100.0
投与期間 a)（日）			
84 日未満	5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)
84 日以上	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)
平均値 ± 標準偏差	196.3 ± 158.4	229.2 ± 157.9	53.3 ± 27.2
中央値	127.5	357.0	44.0
最小値 ～ 最大値	14 ～ 371	14 ～ 371	32 ～ 84
治療期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量（処方指示量）b)（mg）			
対象者数	12	9	3
平均値 ± 標準偏差	1041.7 ± 509.4	1027.8 ± 506.9	1083.3 ± 629.2
中央値	1000.0	1000.0	1000.0
最小値 ～ 最大値	250 ～ 1750	250 ～ 1750	500 ～ 1750
継続投与期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量（処方指示量）c)（mg）			
対象者数	9	9	0
平均値 ± 標準偏差	1222.2 ± 733.6	1222.2 ± 733.6	-
中央値	1500.0	1500.0	-
最小値 ～ 最大値	0 ～ 2000	0 ～ 2000	-

a）投与状況が不明の日付は除外し，最終投与日 - 初回投与日 + 1 で算出
b）慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から 84 日目，手術例は手術 1 日前の処方指示量
c）各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量
ONO-5371 = メチロシン
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.1-4 改変］

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

ONO-5371-02 試験の有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況を表 2.5.5.3-1 に示した.

SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に，有害事象及び副作用が認められた.

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%）］. このうち 1/16 名（6.3%）では，死亡の原因となった有害事象は副作用と判断された.

重篤な有害事象（死亡の原因となった有害事象を含む）は，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.

投与中止の原因となった有害事象は，1/16 名（6.3%）に認められ，当該被験者は慢性例であった［1/13 名（7.7%）］. 当該被験者の投与中止の原因となった有害事象は副作用と判断された.

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
項目	n （%）	n （%）	n （%）
N	16	13	3
有害事象発現者数	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
死亡の原因となった有害事象発現者数	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
重篤な有害事象発現者数	6 (37.5)	6 (46.2)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象発現者数	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
副作用発現者数	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
死亡の原因となった副作用発現者数	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
重篤な副作用発現者数	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
投与中止に至った副作用発現者数	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
死亡者数	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした.
ONO-5371 = メチロシン
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-1］

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

ONO-5371-02 試験で，PT 別で 2 名以上に認められた有害事象は，傾眠 13/16 名（81.3%），不眠症 4/16 名（25.0%），嘔吐 3/16 名（18.8%），下痢，肝機能異常，ウイルス性上気道感染，創合併症，血圧低下，体重増加，尿中蛋白陽性，高尿酸血症，浮動性めまい，鎮静，高血圧クリーゼ及び起立性低血圧，各 2/16 名（12.5%）であった．PT 別で 2 名以上に認められた副作用は，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．［表 2.7.4.2-2］

ONO-5371-02 試験で，発現した有害事象の最も高い程度が軽度であった被験者は 8/16 名（50.0%），中等度であった被験者は 3/16 名（18.8%），高度であった被験者は 5/16 名（31.3%）であった．発現した副作用の最も高い程度が軽度であった被験者は 11/16 名（68.8%），中等度であった被験者は 3/16 名（18.8%），高度であった被験者は 2/16 名（12.5%）であった．中等度又は高度の有害事象・副作用を発現した被験者はいずれも慢性例であった．高度の有害事象は，心不全，死亡，早期放射線障害，脊椎転移及び鎮静が各 1/16 名（6.3%）に認められ，このうち副作用は，死亡及び鎮静，各 1/16 名（6.3%）であった．［表 2.7.4.7-1］

2.5.5.3.3 死亡

ONO-5371-02 試験で，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%；慢性例 3 名）に認められ，その内訳は，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，死亡は副作用と判断され，心不全及び脊椎転移は治験薬との因果関係が否定された．（表 2.5.5.3-1，［表 2.7.4.2-3，表 2.7.4.2-4］）

死亡の原因となった有害事象のうち，死亡（副作用）を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 004001，8[redacted] 歳男性）は，投与 57 日目に自宅で死亡しているところを発見されたとの情報が得られ，死亡（高度）が判明した．治験担当医師は，本事象は褐色細胞腫の自然経過としての死亡の可能性が考えられるが，剖検が未実施で治験薬による影響を否定する根拠が得られないため，死亡と治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断した．心不全を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 006001，4[redacted] 歳男性）は，投与 157 日目に高度の心不全を発現し，同日に死亡した．治験担当医師は，心不全は原疾患が原因と考えられるため，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した．脊椎転移を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 009002，4[redacted] 歳女性）は，投与 19 日目に高度の脊椎転移を発現し，投与 37 日目に死亡した．治験担当医師は，脊椎転移は原疾患の自然経過によるものであり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した．［2.7.6.5.1 1）死亡の原因となった有害事象の叙述（ONO-5371-02 試験）］

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，6/16 名（37.5%；慢性例 6 名）に認められた．死亡の原因となっていない重篤な有害事象は，貧血，嘔吐，早期放射線障害及び鎮静の各 1/16 名（6.3%）であり，放射線治療が原因であるとされた早期放射線障害を除いて，いずれの事象も副作用と判断された．なお，重篤な有害事象と判断された貧血及び嘔吐は同一被験者での発現であった．［表 2.7.4.2-4，表 2.7.4.2-5］

死亡の原因となっていない重篤な有害事象のうち，鎮静を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 001001，7[redacted] 歳女性）は，投与 1 日目に中等度の鎮静（非重篤）を発現し，投与 27 日目に高度の鎮静（鎮静の悪化）を発現して重篤（「その他，医学的に重要な状態と判断される事象」に該当）と判断され，治験中止となった．鎮静と治験薬との因果関係は 2 件とも「明らかに関連あり」と判断された．貧血及び嘔吐を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 005001，8[redacted] 歳男性）は，投与 13 日目に中等度の貧血を発現して入院し，治験薬は休薬されたが，投与 22 日目には治験薬投与が再開された．また，Day 252 規定入院中の投与 259 日目に中等度の嘔吐を発現し，原因精査のために退院が延期となった．治験薬との因果関係は，貧血が「多分関連あり」，嘔吐が「関連ないともいえない」と判断された．早期放射線障害を発現した被験者 1 名（被験者識別コード 006002，3[redacted] 歳男性）は，投与 316 日目に高度の早期放射線障害を発現し，他院に入院となり，重篤（「生命を脅かすもの」及び「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」に該当）と判断された．早期放射線障害と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．死亡の原因となっていないこれらの重篤な有害事象の転帰は，早期放射線障害を除き，いずれも回復であった．早期放射線障害の転帰は，12 カ月データカットオフ時点（投与 364 日目）で「未回復」であったが，それ以降に収集された「重篤な有害事象に関する報告書」の第 5 報では，投与 370 日目に被験者は退院となり，退院日での転帰は「軽快」と報告された．［2.7.6.5.1 2）死亡の原因となっていない重篤な有害事象の叙述（ONO-5371-02 試験）］

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象は，1/16 名（6.3%；慢性例）に認められた鎮静であり，副作用と判断された．当該事象の程度は高度で，重篤と判断され，転帰は回復であった．［表 2.7.4.2-6，表 2.7.4.2-7］

2.5.5.3.5.2 休薬・減量の原因となった有害事象

ONO-5371-02 試験では，治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を十分に確認し，必要に応じてメチロシンの休薬又は減量を行った［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）9.4.1.1.1.2 項］．休薬・減量の原因となった有害事象は 5/16 名（31.3%；慢性例 5 名）に，休薬・減量の原因となった副作用は 4/16 名（25.0%）に認められた．休薬・減量の原因となった有害事象の内訳は，傾眠が 2/16 名（12.5%），貧血，末梢性浮腫，運動緩慢，動作時振戦，表情減少及びうつ病が各 1/16 名（6.3%）であり，末梢性浮腫を除き，いずれも副作用と判断された．休薬・減量の原因となった有害事象の程度は，傾眠 2 名及び貧血 1 名が中等度，末梢性浮腫，運動緩慢，動作時振戦，表情減少及びうつ病の各 1 名が軽度であった．これらの事象のうち，貧血 1 名は重篤と判断された．いずれの事象も治験薬の投与中止，休薬・減量後に回復又は軽快した．［表 2.7.4.2-5，表 2.7.4.2-8，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］

2.5.5.3.5.3 留意すべき有害事象

メチロシンを使用する上で留意すべき有害事象として，米国の DEMSER®添付文書 [24] の記載事項並びにメチロシンの薬理作用，非臨床試験成績及び国内外での使用経験に基づいて，以下の 9 カテゴリーを特定し，安全性評価を行った．

（1）鎮静，（2）投与中止時の睡眠障害，（3）錐体外路障害，
（4）不安及び精神障害，（5）下痢，（6）結晶尿，
（7）バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），
（8）心電図に関連する事象，（9）中枢神経系に関連する事象

ONO-5371-02 試験で検討した留意すべき有害事象の各カテゴリーに属する有害事象の定義を［表 2.7.4.1-2］に示し，各カテゴリーの有害事象を留意すべき有害事象として特定した理由を［2.7.4.1.1.2 3）（4）留意すべき有害事象］に記述した．

ONO-5371-02 試験の留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.5.5.3-2 に示した．

表 2.5.5.3-2　留意すべき有害事象及び副作用の発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
カテゴリー	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	16	13	3	16	13	3
鎮静	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)
投与中止時の睡眠障害	4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
錐体外路障害	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
不安及び精神障害	6 (37.5)	3 (23.1)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
下痢	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
結晶尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）	5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)
心電図に関連する事象	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
中枢神経系に関連する事象	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
「投与中止時の睡眠障害」カテゴリーとして，治験中に発現した睡眠障害に関する有害事象をすべて抽出した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.3.1-9～表 14.3.1-17 改変］

1）　鎮静

「鎮静」に分類される有害事象及び副作用はいずれも，15/16 名（93.8%）に認められ，このうち慢性例は 13/13 名（100.0%），手術例は 2/3 名（66.7%）であった．「鎮静」に分類される有害事象の内訳は，傾眠が 13/16 名（81.3%）及び鎮静が 2/16 名（12.5%）であり，慢性例 1 名に発現した 2 件目の傾眠 1 件を除き，いずれも副作用と判断された．「鎮静」に分類される有害事象のうち，傾眠を発現した被験者 13 名と鎮静を発現した被験者 2 名との重複はなかった．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-9，表 2.7.4.2-10］）

「鎮静」に分類される有害事象の程度は，ほとんどが軽度又は中等度であった．高度の「鎮静」に分類される有害事象は，鎮静が 1/16 名（6.3%）に認められた．当該事象は，重篤と判断され，投与中止の原因となった有害事象であった．その他の「鎮静」に分類される有害事象では，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．休薬・減量の原因となった有害事象は，傾眠が 2/16 名（12.5%）に認められ，いずれも程度は中等度で，非重篤と判断された．「鎮静」に分類される有害事象の発現時期は，多くの被験者でメチロシン投与開始時（投与 1 日目又は 2 日目）であった．「鎮静」に分類される有害事象の転帰（12 カ月データカットオフ時）は，回復が 7 名，軽快が 3 名，未回復が 4 名，不明（追跡不能）が 1 名であった（発現した 2 件のうち 2 件目が回復，1 件目が未回復の被験者 1 名は「未回復」に含めた）．転帰が回復であった 7 名（9 件）での「鎮静」に分類さ

れる有害事象の持続期間（発現日から回復日までの期間）は，2 名が 1 週間以内，残り 5 名は 1～5 カ月間であった．［表 2.7.4.2-8，表 2.7.4.2-9，表 2.7.4.2-10］

2） 投与中止時の睡眠障害

「投与中止時の睡眠障害」に分類される有害事象は認められなかった．睡眠障害に関する有害事象は，4/16 名（25.0%）に 5 件認められ，このうち慢性例は 1/13 名（7.7%）1 件，手術例は 3/3 名（100.0%）4 件であり，いずれも不眠症であった．これらの事象はいずれも，程度は軽度で，非重篤と判断され，転帰は回復又は軽快であった．慢性例 1 名では，治験薬投与継続中に咳嗽による不眠症が 1 件認められ，治験薬との因果関係は否定された．手術例 3 名では，手術のための治験薬投与終了（中止）後に不眠症が各 1 件，計 3 件認められたものの，いずれも手術によるストレスや環境変化との関連が考えられたことから，治験薬との因果関係は否定された．残り 1 件は治験薬投与中に発現した不眠症であり，副作用と判断された．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-11，表 2.7.4.2-12］）

以上より，治験薬の投与中止に起因する睡眠障害は認められなかった．

3） 錐体外路障害

「錐体外路障害」に分類される有害事象及び副作用はいずれも，1/16 名（6.3%）に認められ，この 1 名は慢性例［1/13 名（7.7%）］であった．「錐体外路障害」に分類される有害事象の内訳は，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）であり，いずれも副作用であった．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-13，表 2.7.4.2-14］）

「錐体外路障害」に分類される有害事象はいずれも，程度が軽度で，非重篤と判断されたが，休薬・減量の原因となった有害事象であった．これらの有害事象の転帰は，いずれも回復であった．［表 2.7.4.2-8，表 2.7.4.2-13，表 2.7.4.2-14］

4） 不安及び精神障害

「不安及び精神障害」に分類される有害事象は 6/16 名（37.5%）に認められ，このうち慢性例は 3/13 名（23.1%），手術例は 3/3 名（100.0%）であった．副作用は 2/16 名（12.5%）に認められ，このうち慢性例は 1/13 名（7.7%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった．「不安及び精神障害」に分類される有害事象の内訳は，不眠症が 4/16 名（25.0%），不安，譫妄，うつ病及び落ち着きのなさが各 1/16 名（6.3%）であった．これらのうち副作用は，不安，うつ病及び不眠症が各 1/16 名（6.3%）であった．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-15，表 2.7.4.2-16］）

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の程度は，落ち着きのなさが中等度，その他はいずれも軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．休薬・減量の原因となった有害事象は，うつ病が 1/16 名（6.3%）に認められた．「不安及び精神障害」に分類される有害事象の転帰（12 カ月データカットオフ時）は，いずれも回復又は軽快であった．［表 2.7.4.2-8，表 2.7.4.2-15］

5） 下痢

「下痢」に分類される有害事象は 3/16 名（18.8%）に認められ，このうち慢性例は 2/13 名（15.4%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった．副作用は 2/16 名（12.5%）に認められ，このうち慢性例は 1/13 名（7.7%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった．「下痢」に分類される有害事象の内訳は，下痢が 2/16 名（12.5%）及び軟便が 1/16 名（6.3%）であり，慢性例 1 名の下痢 1 件及び別の慢性例 1 名で発現した 3 件目の軟便 1 件を除き，いずれも副作用と判断された．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-17，表 2.7.4.2-18］）

「下痢」に分類される有害事象の程度はいずれも軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった．「下痢」に分類される有害事象の転帰は，いずれも回復であった．［表 2.7.4.2-17］

6） 結晶尿

「結晶尿」に分類される有害事象は認められなかった．（表 2.5.5.3-2）

なお，メチロシンの投与により結晶尿及び尿石症が現れる可能性があることから，ONO-5371-02 試験では，治験責任医師又は治験分担医師は治験薬投与期間中の水分摂取（目安として 1 日 1 L）を指導すること，また，メチロシンを 1 日 2000 mg を超えて投与する被験者においては，1 日の尿量を 2 L 以上確保するように水分摂取を指導することとした．更に，一般臨床検査の尿検査として，結晶尿（尿沈渣）の検査を実施し，泌尿器系に対する影響について注意深くモニタリングした．その結果，尿沈渣の検査項目のうちメチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目で，慢性例の 1 名に Day 140（1500 mg/日投与時）で不明結晶（定性値）の異常値（＋），並びに Day 196，Day 224，Day 280 及び Day 308（いずれも 1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．また，別の慢性例の 1 名に Day 196（1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．有害事象として報告された尿沈渣の異常値はなかった（2.5.5.4 臨床検査値）．

7） バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象は 5/16 名（31.3%）に認められ，このうち慢性例は 3/13 名（23.1%），手術例は 2/3 名（66.7%）であった．副作用は 3/16 名（18.8%）に認められ，このうち慢性例は 2/13 名（15.4%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった．「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，血圧低下，高血圧クリーゼ及び起立性低血圧が各 2/16 名（12.5%），血圧上昇，徐脈及び発熱が各 1/16 名（6.3%）であった．これらのうち副作用は，血圧低下，徐脈，高血圧クリーゼ，起立性低血圧及び発熱が各 1/16 名（6.3%）であった．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-19，表 2.7.4.2-20］）

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の程度は，慢性例 1 名で発現した中等度の起立性低血圧を除き，いずれも軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった．「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の発現時期は，手術例 2 名では，投与 28 日目に発現した発熱を除き，いずれも手術当日であった．慢性例 3 名では，1 名で血圧低下が投与 8，34，36，63 及び 168 日目，徐脈が投与 91 及び 287 日目に発現し，他の 2 名で起立性低血圧がそれぞれ投与 263 及び 285 日目に発現した．「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の転帰は，いずれも回復であった．これらの有害事象の持続期間（発現日から回復日までの期間）は，発熱 3 件が 1，3 及び 6 日間，徐脈 2 件が 2 及び 29 日間，起立性低血圧 2 件が 21 及び 23 日間で，その他はいずれも 1 又は 2 日間であった．［表 2.7.4.2-19，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-07，表 16.2.7-01］

8） 心電図に関連する事象

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用はいずれも 1/16 名（6.3%）に認められ，この 1 名は慢性例［1/13 名（7.7%）］であった．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-21，表 2.7.4.2-22］）

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，徐脈が 1/16 名（6.3%）に 2 件であった．徐脈の程度はいずれも軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象ではなかった．いずれの徐脈も転帰は回復であり，持続期間（発現日から回復日までの期間）は 2 及び 29 日間であった．［表 2.7.4.2-21］

9） 中枢神経系に関連する事象

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用はいずれも，SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた．「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，傾眠が 13/16 名（81.3%），浮動性めまい及び鎮静が各 2/16 名（12.5%），運動緩慢，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）であった．迷走神経障害，浮動性めまいのうちの 1 件及び傾眠のうちの 1 件を除き，いずれも副作用と判断された．（表 2.5.5.3-2，［表 2.7.4.2-23，表 2.7.4.2-24］）

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象のうち，傾眠及び鎮静については，2.5.5.3.5.3 1）鎮静に詳細を記載した．残りの運動緩慢，浮動性めまい，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少はいずれも，程度が軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象ではなかった．休薬・減量の原因となった有害事象は，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）に認められた．運動緩慢，浮動性めまい，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少の転帰はいずれも回復であった．［表 2.7.4.2-8，表 2.7.4.2-23］

2.5.5.3.6 器官別又は症候群別有害事象

SOC 別で発現頻度が最も高かった有害事象は「神経系障害」であり，SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた．SOC 別で 4/16 名（25.0%）以上に認められたその他の有害事象は，「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」，各 8/16 名（50.0%），「胃腸障害」7/16 名（43.8%），「精神障害」6/16 名（37.5%），「感染症および寄生虫症」5/16 名（31.3%），「一般・全身障害および投与部位の状態」，「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」，各 4/16 名（25.0%）であった．［表 2.7.4.2-25］

SOC 別で発現頻度が最も高かった副作用は「神経系障害」であり，SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた．SOC 別で 4/16 名（25.0%）以上に認められたその他の副作用は，「臨床検査」5/16 名（31.3%）及び「胃腸障害」4/16 名（25.0%）であった．［表 2.7.4.2-25］

2.5.5.3.7 副作用の国内外の比較

FDA NDA 資料及び SBA では副作用に基づいてメチロシンの安全性評価が行われている．したがって，ONO-5371-02 試験で認められた副作用について，FDA NDA 資料及び SBA［2.7.4.2.1.7 1）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），表 2.7.4.7-5］のメチロシンの安全性情報と比較した．

ONO-5371-02 試験で，PT 別で 2 名以上に認められた副作用は，傾眠（13/16 名），体重増加（2/16 名），嘔吐（2/16 名）及び鎮静（2/16 名）であった．これらのうち，傾眠及び鎮静については，FDA SBA の安全性情報でも鎮静がメチロシンの主な副作用と報告されており，国内外で同様であった．一方，体重増加及び嘔吐は，FDA SBA では副作用として取り上げられておらず，ONO-5371-02 試験で認められたものの，程度はいずれも軽度又は中等度であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］

ONO-5371-02 試験では，「鎮静」に分類される副作用が 15/16 名（93.8%）に認められた．FDA NDA 資料及び SBA で安全性評価に用いられた主要な臨床研究報告である，Engelman_1968[26] の報告では，褐色細胞腫を含む 52 名にメチロシンを投与したとき，鎮静は 1000 mg/日以上で投与した患者で 44/46 名に認められ，数名では 300～600 mg/日でも認められていることから，発現頻度について国内外で大きな違いはないと考えられた．鎮静の程度は，Engelman_1968[26] の報告では多くが軽度であり，ONO-5371-02 試験でも多くが軽度であったことから，程度について国内外で大きな違いはなかった．鎮静は，Engelman_1968[26] の報告では多くの場合にメチロシン投与後 24 時間以内に発現し，ONO-5371-02 試験ではほとんどの被験者でメチロシン投与初期（投与 1 日目又は 2 日目）に発現したことから，発現時期について国内外で大きな違いはなかった．Engelman_1968[26] の報告ではメチロシン投与後 1 週間には明らかな症状は認められず，2000 mg/日を超えて投与した患者では鎮静が持続する傾向が認められた．一方，メチロシンの最大 1 日投与量が 2500 mg/日（12 カ月データカットオフ時）であった ONO-5371-02 試験では，ほとんどの被験者で「鎮静」に分類される副作用が 1 カ月以上持続していた．ただし，ONO-5371-02 試験では，多くの場合メチロシンの投与継続が可能であり，治験薬以外の処置を必要としなかったことから［表 2.7.4.2-9］，これら副作用の持続期間の違いが臨床上問題となる可能性は低いと考えられた．

ONO-5371-02 試験では，「錐体外路障害」に分類される副作用が 1/16 名（6.3%）に認められ，いずれも程度は軽度で，治験薬の処置が「減量」であり，その後に回復が確認された．Engelman_1968[26] の報告では，“錐体外路症候群”であることが示唆されたニューロミオパチーが 5/52 名（筋緊張が 2 名，振戦が数名）に認められており，メチロシンの減量又は投与中断により速やかに消失した．したがって，発現頻度及びメチロシンの投与処置について，国内外で大きな違いはなかった．

ONO-5371-02 試験では，「不安及び精神障害」に分類される副作用が 2/16 名（12.5%）に認められ，いずれも程度は軽度で，このうち 1 名は治験薬の処置が「不変」，もう 1 名が「休薬」であった．Engelman_1968[26] の報告では，不安が 8/52 名に認められており，これらのうち少なくとも 7 名はメチロシンの減量，投与中断又は中止に至った．したがって，発現頻度及びメチロシンの投与処置について，国内外で大きな違いはなかった．

ONO-5371-02 試験では，「下痢」に分類される副作用が 2/16 名（12.5%）に認められ，いずれも程度は軽度で，治験薬の処置は「不変」であった．Engelman_1968[26] の報告では，下痢が 5/52 名に認められ，このうち 3 名が軽度，2 名が高度であり，これら 5 名のうち少なくとも 1 名はメチロシンを休薬した．したがって，高度の下痢が海外で認められ，国内で認められなかった点に違いがあるが，発現頻度及びメチロシンの投与処置について，国内外で大きな違いはなかった．

その他の留意すべき有害事象について，ONO-5371-02 試験では，「結晶尿」に分類される副作用，又は治験薬の投与中止に起因する睡眠障害は認められなかった．また，ONO-5371-02 試験で認められた，「バイタルサインに関連する事象」に分類される副作用のうち発熱，高血圧クリーゼ及び起立性低血圧，「バイタルサインに関連する事象」及び「心電図に関連する事象」に分類される副作用の徐脈，並びに「中枢神経系に関連する事象」に分類される副作用のうち浮動性めまい及び体位性めまいについては，FDA SBA では副作用として取り上げられていないものの，これらの副作用は程度がいずれも軽度であったことから，臨床上問題となる可能性は低いと考えられた．

以上，限定的な情報ではあるが，ONO-5371-02 試験で認められた副作用について，FDA NDA 資料及び SBA のメチロシンの安全性情報との間に，臨床上問題となるような明確な違いは認められなかった．

2.5.5.4 臨床検査値

ONO-5371-02 試験では，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の定量値の平均値の推移，尿検査の定性値の分布の推移，並びに臨床検査値異常値の発現頻度の推移に，特筆すべき変化は認められなかった．なお，2.5.5.3.5.3 6）結晶尿に記載したように，ONO-5371-02 試験では，一般臨床検査の尿検査として，結晶尿（尿沈渣）の検査を実施し，泌尿器系に対する影響について注意深くモニタリングした．尿沈渣の検査項目のうち，メチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目に注目した．その結果，慢性例の 1 名に Day 140（1500 mg/日投与時）で不明結晶（定性値）の異常値（＋），並びに Day 196，Day 224，Day 280 及び Day 308（いずれも 1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．また，別の慢性例の 1 名に Day 196（1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．有害事象として報告された尿沈渣の異常値はなかった．［表 2.7.4.7-10，表 2.7.4.7-11，表 2.7.4.7-12］

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，8/16 名（50.0%；慢性例 6 名，手術例 2 名）に認められた．このうち，留意すべき有害事象の「バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）」（2.5.5.3.5.3 7）バイタルサインに関連する事象（血

圧，脈拍数，呼吸数，体温））又は「心電図に関連する事象」（2.5.5.3.5.3 8）心電図に関連する事象）以外の有害事象として，体重増加及び尿中蛋白陽性が各 2/16 名（12.5%），血中コレステロール増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中ブドウ糖減少，血中トリグリセリド増加，尿中血陽性，血小板数減少及び白血球数減少が各 1/16 名（6.3%）に認められた．このうち副作用は，体重増加が 2/16 名（12.5%），血中コレステロール増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中トリグリセリド増加及び尿中蛋白陽性が各 1/16 名（6.3%）であった．「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象以外では，血液学的検査値異常値を呈した有害事象として，貧血が 1/16 名（6.3%）に，血液生化学的検査値異常値を呈した有害事象として，脂質異常症が 1/16 名（6.3%）に認められた．このうち，貧血は副作用と判断され，脂質異常症は治験薬との因果関係が否定された．［表 2.7.4.2-2］

2.5.5.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.5.1 バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）

ONO-5371-02 試験では，血圧及び脈拍数の推移に一定の変化は認められなかった．また，呼吸数及び体温は，慢性例及び手術例ともに平均変化量が小さく，特筆すべき変化は認められなかった．［表 2.7.4.7-13］

2.5.5.5.2 心電図

ONO-5371-02 試験では，12 誘導心電図異常所見は，ベースラインでは 16 名すべての被験者が「無」と判断され，治験薬投与後も慢性例 1 名（被験者識別コード 009001）の Day 84 及び Day 280 で「有」と判断された以外，すべての評価時点で，評価対象のすべての被験者が「無」と判断された．12 誘導心電図異常所見の発現頻度は，Day 84 では 1/11 名（9.1%），Day 280 では 1/7 名（14.3%）であった．当該被験者では，Day 84（投与 91 日目）の心拍数が 49 bpm（RR 間隔 1207 ms），Day 280（投与 287 日目）の心拍数が 49 bpm（RR 間隔 1187 ms）であり，いずれも有害事象（症例報告書記載名：徐脈，発現日：それぞれ投与 91 及び 287 日目）として報告された．［表 2.7.4.7-14，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01，表 16.2.8-02］

12 誘導心電図パラメータの平均値の推移から，心拍数のわずかな減少（RR 間隔のわずかな延長）が認められた．RR 間隔の変化に伴い，QT 間隔にもわずかな延長が認められたが，心拍数で補正した QTcF には特筆すべき変化は認められなかった．PR 間隔及び QRS 幅の推移には特筆すべき変化は認められなかった．また，治験薬投与期間の長さに伴って QTcF が 450 ms を超える，又はベースラインからの変化量が 30 ms を超える頻度が上昇する徴候は認められなかった．［表 2.7.4.7-15］

2.5.5.6 安全性に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討

2.5.5.6.1 年齢

2.5.5.6.1.1 小児に対する安全性

12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない.

米国の DEMSER®添付文書には，12 歳以上の小児患者に対して成人患者と同じ用法・用量で使用できること，12 歳未満の小児患者における安全性は確立されていないことが記載されている[24)]．国内外の第 I 相試験（ONO-5371-01 試験，[redacted]-MET-102 試験）の結果，日本人と非日本人のメチロシンの薬物動態に大きな差異はないと考えられたことから［2.7.2.3.2.2 日本人と非日本人の薬物動態比較］，ONO-5371-02 試験では，同意取得時の年齢が 12 歳以上の小児患者の組入れを可とした［2.7.6.3］．ONO-5371-02 試験では，小児被験者が [redacted] 組み入れられ，SAF に採用された．当該小児被験者で発現した有害事象は傾眠であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］．傾眠の程度は中等度で，非重篤と判断され，治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された．傾眠はメチロシンの投与開始日に発現し，メチロシンは 1 日投与量 250 mg に減量されたが，その後に傾眠が軽快したことからメチロシンは増量された［2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約］．傾眠は SAF で PT 別の発現頻度が最も高かった有害事象［13/16 名（81.3%）；表 2.7.4.2-2］であった．したがって，12 歳以上の小児被験者に対するメチロシンの安全性について，成人被験者から得られた知見へ追加すべき新たな情報は得られなかった.

以上，限定的な情報ではあるが，12 歳以上の日本人小児患者に対するメチロシンの安全性について，日本人成人患者と比較して明らかに問題となるような安全性上の懸念はないと考えられた.

2.5.5.6.1.2 高齢者に対する安全性

米国の DEMSER®添付文書[24)]では，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こと，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ことが記載されている．更に，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と注意喚起されている．ONO-5371-02 試験では，SAF の被験者 16 名の同意取得時の年齢は，65 歳未満が 9 名（慢性例 8 名，手術例 1 名），65 歳以上が 7 名（慢性例 5 名，手術例 2 名）であった．年齢層別のサ

ブグループ間で PT 別の副作用発現被験者数に 2 名以上の違いがみられた事象は，傾眠（65 歳未満 9/9 名，65 歳以上 4/7 名，以下同順），鎮静（0/9 名，2/7 名）及び体重増加（2/9 名，0/7 名）であった．傾眠の副作用発現頻度は，65 歳未満の被験者での 9/9 名（100.0%）よりも 65 歳以上の被験者での 4/7 名（57.1%）で低かったが，留意すべき有害事象の「鎮静」に分類される副作用（鎮静及び傾眠）の発現頻度には，65 歳未満（9/9 名）と 65 歳以上（6/7 名）のサブグループ間で大きな違いはなかった．また，「鎮静」に分類される副作用の程度分布には，65 歳未満と 65 歳以上のサブグループ間で大きな違いはなかった（65 歳未満：軽度 7 名，中等度 2 名，65 歳以上：軽度 5 名，高度 1 名）．体重増加は，発現した 65 歳未満の被験者 2/9 名（22.2%）のいずれでも副作用と判断されたが，程度はいずれも軽度であった．［表 2.7.4.7-16，表 2.7.4.7-17，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］

以上，限定的な情報ではあるが，65 歳以上の日本人高齢患者に対するメチロシンの安全性について，65 歳未満の日本人非高齢患者と比較して明らかに問題となるような安全性上の懸念はないと考えられた．

2.5.5.6.2 性別

ONO-5371-02 試験では，SAF の被験者 16 名の性別は，男性が 11 名（慢性例 9 名，手術例 2 名），女性が 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名）であった．性別のサブグループ間で PT 別の副作用発現被験者数に 2 名以上の違いがみられた事象は，傾眠（男性 10/11 名，女性 3/5 名，以下同順）及び体重増加（2/11 名，0/5 名）であった．傾眠の副作用発現頻度は，男性の被験者での 10/11 名（90.9%）よりも女性の被験者での 3/5 名（60.0%）で低かったが，留意すべき有害事象の「鎮静」に分類される副作用（鎮静及び傾眠）の発現頻度には，男性（11/11 名）と女性（4/5 名）のサブグループ間で大きな違いはなかった．また，「鎮静」に分類される副作用の程度分布には，男性と女性のサブグループ間で大きな違いはなかった（男性：軽度 10 名，中等度 1 名，女性：軽度 2 名，中等度 1 名，高度 1 名）．体重増加は，発現した男性の被験者 2/11 名（18.2%）のいずれでも副作用と判断されたが，程度はいずれも軽度であった．［表 2.7.4.7-18，表 2.7.4.7-19，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］

以上，限定的な情報ではあるが，性別がメチロシンの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた．

2.5.5.6.3 腎機能障害

日本人健康成人男性及び腎機能障害男性（軽度及び中等度腎機能障害男性）を対象とした ONO-5371-01 試験の結果から，メチロシンを 250 mg の用量で空腹時単回経口投与したとき

の薬物動態は軽度の腎機能低下の影響は受けず，中等度の腎機能低下により血中曝露量が増加することが示された［2.7.2.2.2.1 健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）］．更に，日本人の軽度及び中等度腎機能障害男性，並びに対照となる腎機能正常男性を対象に，メチロシンを 250 mg の用量で空腹時単回経口投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった［2.7.6.1］．

ONO-5371-02 試験では，安全性に配慮して，高度及び末期腎不全の腎機能障害を有する患者［観察期の測定値が推算糸球体濾過率（eGFR）＜30 mL/min］を除外し，中等度又は軽度の腎機能障害を有する患者の組入れを可とした［2.7.6.3］．また，ONO-5371-01 試験にて中等度の腎機能障害を有する患者では腎機能が正常な患者よりも曝露量が増加する可能性が示されたことから，ONO-5371-02 試験では，中等度腎機能障害被験者に対しては，腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者とは別に用量調節基準を設けた［2.7.3.1.2.1 3）用法・用量］．なお，ONO-5371-02 試験において，高度及び末期腎不全の腎機能障害患者は組み入れておらず，これらの患者に対してメチロシンの投与を開始した経験はない．

ONO-5371-02 試験では，SAF の被験者 16 名の eGFR に基づく腎機能の程度は，腎機能正常（eGFR≧90 mL/min）が 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名），軽度腎機能障害（eGFR≧60 mL/min，＜90 mL/min）が 6 名（慢性例 5 名，手術例 1 名），中等度腎機能障害（eGFR≧30 mL/min，＜60 mL/min）が 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名）であった［表 2.7.4.7-20］．メチロシンの曝露状況（最小値～最大値）は，腎機能正常，軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害の被験者で，投与期間がそれぞれ 14～371 日，44～370 日及び 27～370 日［2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約］，治療期終了時（慢性例のうち治療期完了例の投与 84 日目，又は手術例の手術 1 日前）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 750～1750 mg（対象者数 4 名），500～1750 mg（対象者数 6 名）及び 250～500 mg（対象者数 2 名），継続投与期終了時（12 カ月データカットオフ時点における継続投与期の最終投与日）の 1 日投与量（処方指示量）がそれぞれ 1250～2000 mg（対象者数 3 名），0～2000 mg（対象者数 5 名）及び 250 mg（対象者数 1 名）であった［表 2.7.4.1-5，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-02］．投与期間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が，治療期終了時及び継続投与期終了時の 1 日投与量はいずれも，中等度腎機能障害被験者で腎機能正常及び軽度腎機能障害の被験者と比較して低かった．eGFR に基づく腎機能障害の程度別のサブグループ間で PT 別の副作用発現被験者数に 2 名以上の違いがみられた事象は，傾眠（腎機能正常 5/5 名，軽度腎機能障害 5/6 名，中等度腎機能障害 3/5 名，以下同順），鎮静（0/5 名，0/6 名，2/5 名）及び体重増加（2/5 名，0/6 名，0/5 名）であった．傾眠の副作用発現頻度は，腎機能正常被験者での 5/5 名（100.0%）及び軽度腎機能障害被験者での 5/6 名（83.3%）よりも中等度腎機能障害被験者での 3/5 名（60.0%）で低かったが，腎

機能正常及び軽度腎機能障害の被験者で認められなかった鎮静が，中等度腎機能障害被験者では 2/5 名（40.0%）に認められており，留意すべき有害事象の「鎮静」に分類される副作用（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」に分類される副作用の程度分布には，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（腎機能正常：軽度 4 名，中等度 1 名，軽度腎機能障害：軽度 4 名，中等度 1 名，中等度腎機能障害：軽度 4 名，高度 1 名）．体重増加は，発現した腎機能正常被験者 2/5 名（40.0%）のいずれでも副作用と判断されたが，程度はいずれも軽度であった．［表 2.7.4.7-20，表 2.7.4.7-21，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-02，表 16.2.7-01］

以上，限定的な情報ではあるが，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対するメチロシンの安全性について，腎機能障害の程度に応じた用量調節基準を設定することで，中等度の腎機能障害を有する患者に対するメチロシンの使用において，腎機能正常の患者と比較して明らかに問題となるような安全性上の懸念はないと考えられた．

2.5.5.6.4 慢性的治療／手術前処置

ONO-5371-02 試験では，SAF の被験者 16 名のうち，慢性例は 13 名，手術例は 3 名であった．（表 2.5.5.3-1）

ONO-5371-02 試験の慢性例では，13 名すべての被験者に，有害事象及び副作用が認められた．重篤な有害事象は 6/13 名（46.2%）に認められた．死亡の原因となった有害事象は，心不全，死亡及び脊椎転移の各 1/13 名（7.7%）であり，死亡の原因となっていない重篤な有害事象は，貧血，鎮静，嘔吐及び早期放射線障害の各 1/13 名（7.7%）であった．このうち，死亡，貧血，鎮静及び嘔吐は重篤な副作用と判断された．投与中止の原因となった有害事象は 1/13 名（7.7%）に認められた鎮静（重篤な副作用）であった．休薬・減量の原因となった有害事象は 5/13 名（38.5%）に認められ，その内訳は，傾眠が 2/13 名（15.4%），貧血，末梢性浮腫，運動緩慢，動作時振戦，表情減少及びうつ病が各 1/13 名（7.7%）であった．このうち，末梢性浮腫を除き，すべて副作用と判断された．重篤な有害事象（死亡の原因となった有害事象を除く），投与中止の原因となった有害事象及び休薬・減量の原因となった有害事象の転帰は，12 カ月データカットオフ時点で未回復であった早期放射線障害を除き，いずれも回復又は軽快であり，また，これらの有害事象に対する治験薬以外の処置は，貧血（処置：赤血球濃厚液-LR），嘔吐（処置：生理食塩液）及び早期放射線障害（複数の薬剤による処置：表 2.7.4.2-5 参照）を除き，いずれも行われなかった．（表 2.5.5.3-1，［表 2.7.4.2-3～表 2.7.4.2-8，総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］）

ONO-5371-02 試験の手術例では，3 名すべての被験者に有害事象及び副作用が認められたものの，いずれも程度は軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった．（表 2.5.5.3-1，［表 2.7.4.2-8，表 2.7.4.7-1］）

以上，限定的な情報ではあるが，慢性例で発現した有害事象の多くが，メチロシンの用量変更（休薬及び減量）又はその他の処置により管理可能であった．また，手術例では重篤な有害事象又はメチロシンの投与中止，休薬及び減量の原因となった有害事象は認められなかった．したがって，日本人褐色細胞腫患者に対してメチロシンを慢性的治療として投与する場合，及び手術前処置として投与する場合のいずれでも，安全性に大きな問題はないと考えられた．

2.5.5.7　　薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験は実施していない．メチロシンは，チロシン水酸化酵素阻害剤であり，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選択的に阻害し，カテコールアミン生合成を特異的に抑制する作用を有することから［2.6.2.7］，降圧剤の作用を増強することで血圧低下を起こす可能性，並びにアルコール及び中枢神経系抑制剤の鎮静作用を増強する可能性がある．

米国の DEMSER®添付文書 [24] では，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こと，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，注意する必要があることが記載されている．

以上，メチロシンを投与する際は，降圧剤との併用による血圧低下，アルコールや中枢神経系抑制剤との併用による鎮静作用の増強，及びフェノチアジン系抗精神病薬又はハロペリドールとの併用による錐体外路障害の増強に注意する必要がある．

2.5.5.8　　長期投与時の安全性

ONO-5371-02 試験では，メチロシンを治療期に 12 週間投与し，継続投与期に移行した被験者は，製造販売承認の取得までメチロシンの投与を継続できることとした（メチロシンの用法・用量及び投与期間の詳細は［2.7.3.1.2.1 3）用法・用量］及び［2.7.3.1.2.1 4）投与期間］参照）．手術例では，3 名すべてが治療期に手術を実施し，手術後に実施した尿中メタネフリン 2 分画の測定の結果が「基準値上限の 3 倍以上」には該当せず，治験薬の継続投与が不要であったため，継続投与期に移行せずに治験を終了した．慢性例では，13 名中 7 名が 12

カ月データカットオフ時点で継続投与期を継続中であり，これら 7 名の治験薬投与期間（最小値～最大値）は，357～371 日であった［2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約］．これら 7 名で発現した有害事象は，1 名で発現した重篤で程度は中等度の貧血及び嘔吐，並びに別の 1 名で発現した重篤で程度は高度の早期放射線障害を除き，いずれも非重篤で，程度は軽度又は中等度であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］．中等度の貧血及び嘔吐は，それぞれ投与 13 及び 259 日目に発現し，重篤かつ副作用と判断されたが，メチロシンの休薬（貧血のみ）及びその他の処置により回復した．高度の早期放射線障害は投与 316 日目に発現し，重篤と判断されたが，治験薬との因果関係は否定され，メチロシンの投与は変更されなかった．したがって，メチロシンの長期投与時の安全性が懸念される有害事象は認められなかった．また，ONO-5371-02 試験の 12 カ月データカットオフ時点までに，継続投与期に移行した後に最初に発現した副作用は，嘔吐，血中コレステロール増加，運動緩慢，動作時振戦，表情減少及び起立性低血圧，各 1/9 名（11.1%）であり，2 名以上に認められた副作用はなかった［表 2.7.4.7-3］．

以上，限定的な情報ではあるが，ONO-5371-02 試験でメチロシンを長期投与したときの安全性について検討した結果，慢性例の半数以上が 12 カ月の長期投与を継続可能であり，長期投与時の安全性が懸念される有害事象，又は遅発性に高頻度で発現する副作用はなかったことから，投与期間の長期化に伴う安全性上の懸念はないと考えられた．

なお，米国の DEMSER®添付文書 [24] では，ヒト全体でのメチロシンの使用経験が極めて限られており，長期的に検討された患者がほとんどいないこと，慢性動物試験は実施されていないこと，DEMSER®の長期投与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する必要があることが記載されている．

2.5.5.9 妊娠及び授乳時の使用

これまでに，妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，妊婦及び授乳婦に対するメチロシンの安全性は検討していない．メチロシンの乳汁中への移行性についてもデータが得られていない．また，メチロシンの生殖発生毒性試験は実施しておらず，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［2.6.6.3］では，雌雄生殖器にメチロシンに起因すると考えられる病理組織学的変化は認められなかった．米国の DEMSER®添付文書 [24] では，FDA の胎児危険度分類カテゴリーC に該当することが記載されている．

メチロシンの国内外の臨床試験では，安全性の観点から，妊娠中又は授乳中の患者／被験者を対象から除外しており，妊娠の報告もなかった．

妊婦へのメチロシンの投与経験に関する報告は，症例報告 1 報（Devoe_1986[62]）で確認された．Devoe_1986[62] の症例報告では，妊娠 30 週の褐色細胞腫患者 1 名へのメチロシンの投与経験が報告されている．メチロシンの胎児への曝露期間は 15 日間，投与量は 750～3000 mg であり，メチロシンの投与 15 日目（妊娠 33 週）に胎児の状態が悪化したため，帝王切開により出産となった．新生児は 1450 g の発育遅延児であったが，その後の経過は良好であり，生後 53 日目に退院した．生殖発生毒性に関する考察は記載されていなかった．Lindsay_2006[63] の総説では，Devoe_1986[62] の症例報告を引用した上で，メチロシンの妊婦への投与について，妊婦に日常的に使用することを推奨できるだけの十分なデータはないが，妊娠後期に難治性高血圧や不整脈が見られる場合はメチロシンの短期的な緊急使用を検討してもよいと記載されている．Prete_2016[64] の総説では，Devoe_1986[62] の症例報告を引用した上で，メチロシンは身体障害性の副作用を起こす可能性があることから，妊娠中にほとんど使用されないこと，交感神経受容体遮断薬による治療が適さない患者に使用されるであろうこと，メチロシンが胎児に害を及ぼすかについては明らかとなっていないことが記載されている．

以上，妊婦及び胎児に対するメチロシンの安全性が確立されていないこと，並びにメチロシンの乳汁中への移行についてデータが得られていないことから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人，及び授乳婦に投与する際には注意が必要と考えられた．

2.5.5.10 過量投与

これまでにメチロシンの国内外の臨床試験（ONO-5371-01 試験，ONO-5371-02 試験，[redacted]-MET-102 試験及び 09-MET-101 試験）で過量投与は報告されていない．なお，ONO-5371-02 試験では，以下を過量投与と定義した．

・ 被験者が最大用量である 1 日 4000 mg を超えて治験薬を使用した場合
・ 被験者が最大 1 回投与量である 1000 mg を超えて治験薬を使用した場合

メチロシンの国内外の臨床試験（ONO-5371-01 試験，ONO-5371-02 試験，[redacted]-MET-102 試験及び 09-MET-101 試験）で用いられた最大用量は 2500 mg/日（処方指示量）であり，ONO-5371-02 試験の慢性例 1 名が 33 日間，処方指示のとおりに服薬した．当該被験者では，2500 mg/日の投与 34 日目（治験薬投与 279 日目）に運動緩慢，動作時振戦及び表情減少の副作用が発現したため，メチロシンが減量（2500→2000 mg/日）された．いずれの事象も，程度は軽度で，非重篤と判断され，治験薬以外の処置を行うことなく回復した．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-01，表 16.2.5-02，表 16.2.7-01］

米国の DEMSER®添付文書 [24] では，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こと，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こと，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，口内乾燥を伴う唾液欠乏を引き起こすおそれがあること，減量又は投与の中止により，これらの症状が消失することが記載されている．

2.5.5.11　　薬物乱用

メチロシンの依存性試験は実施していない．メチロシンは中枢神経系を興奮させることによって依存性を形成する中枢神経興奮剤とは逆の作用を有し，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[65) 66)]ことを考慮すると，メチロシンが依存性を形成する可能性は低いと考えられた．また，これまでにメチロシンの投与で薬物乱用は報告されていない．

2.5.5.12　　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討した試験は実施していない．ONO-5371-02 試験では，「投与中止時の睡眠障害」を留意すべき有害事象として取り上げ，安全性評価を行った（2.5.5.3.5.3 2）投与中止時の睡眠障害）．睡眠障害に関する有害事象は 4 名（慢性例 1 名及び手術例 3 名）に認められたが，このうち慢性例 1 名は，治験薬投与継続中に発現した咳嗽による不眠症であり，手術例 3 名では，手術のためのメチロシンの投与終了（中止）後に不眠症が認められたものの，3 名とも手術によるストレスや環境変化との関連が考えられたことから，いずれの被験者でもメチロシンの投与中止に起因する睡眠障害は認められなかった．また，ONO-5371-02 試験では，2 名（いずれも手術例）がメチロシンの投与中止後に副作用を発現した．これらの被験者で発現した治験薬投与中止後の副作用の内訳は，1 名が高血圧クリーゼ及び発熱，もう 1 名がアシドーシス及び低カリウム血症であった．これらの事象はいずれも，程度は軽度で，非重篤と判断され，発現日の当日又は翌日に回復が確認された［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］．

米国の DEMSER®添付文書[24)]では，DEMSER®投与中に鎮静が認められる患者の多くで，投与中止後に不眠症，過覚醒，活力増進といった睡眠障害が認められること，投与中に鎮静が認められない患者でも投与中止後に精神運動亢進の症状を訴える可能性があることが記載されている．

以上，日本人褐色細胞腫患者を対象とした臨床試験では，メチロシンの投与中止に起因する睡眠障害や，臨床上問題となるような投与中止後の副作用は認められなかった．しかしながら，海外の使用経験より，メチロシンの投与中止後に睡眠障害が発現する可能性があることから注意が必要と考えられた．

2.5.5.13　　自動車運転及び機械操作に対する影響

非臨床試験では，メチロシンの中枢神経系に対する影響が認められた．ネコ，イヌ又はサルを用いた安全性薬理試験［2.6.2.4.1.1］では，メチロシンは主に鎮静作用を示し，傾眠，注意力喪失及び歩行失調が認められた．また，ラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験［2.6.6.3］では，鎮静，振戦及び易刺激性が認められた．

ONO-5371-02 試験では，「中枢神経系に関連する事象」を留意すべき有害事象として取り上げ，安全性評価を行った（2.5.5.3.5.3 9）中枢神経系に関連する事象）．「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象は SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた．「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，傾眠が 13/16 名（81.3%），浮動性めまい及び鎮静が各 2/16 名（12.5%），運動緩慢，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）であり，迷走神経障害，浮動性めまいのうちの 1 件及び傾眠のうちの 1 件を除き，いずれも副作用と判断された．慢性例の 1 名に認められた鎮静は，重篤と判断され，程度は高度であった．その他の「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象は，いずれも非重篤と判断され，程度は軽度又は中等度であった．

米国の DEMSER®添付文書 [24] では，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る活動への従事に関して警告する必要があることが記載されている．

以上，メチロシン投与時の中枢神経系に関連する事象の発現を踏まえ，自動車運転などの危険を伴う機械操作に対して注意が必要と考えられた．

2.5.5.14　　市販後データ

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，米国のみで販売されている．メチロシンの海外市販後安全性情報を以下に示した．報告された有害事象名は MedDRA ver 20.1J を用いて読み替え，読み替え結果の一覧を［表 2.7.4.7-9］に示した．

Valeant Pharmaceuticals North America LLC から入手した Periodic Adverse Drug Experience Report（安全性情報収集期間：2006 年 12 月 12 日～2017 年 10 月 3 日）の安全性情報のうち，メチロシンとの因果関係が不明又は否定できない有害事象は 17 名に 33 件報告されている．非重篤な有害事象は 13 名に 24 件報告されており，このうち 2 件以上発現した有害事象は．激越，薬効欠如，適応外使用，会話障害及び治療非順守が各 2 件であった．死亡に至った有

害事象は報告されていない．重篤な有害事象は，5 名に 9 件報告されており，その内訳は，一過性脳虚血発作，出血性卒中，怒り，血圧上昇，激越，妄想症，新生物，過眠症及び入院が各 1 件であった．［表 2.7.4.6-1］

米国及び欧州の承認医薬品に関するデータベースである PharmaPendium®を用いて，Adverse Event Reporting System（AERS：FDA が収集している市販後調査データベース）に報告された DEMSER®（“Metyrosine”で検索）の有害事象を調査した（2018 年 2 月 9 日時点）．その結果，メチロシンを被疑薬とする有害事象は 11 名に報告されていた．このうち，3 名では死亡に至った有害事象が報告されており，1 名に脱水，壊疽，肝不全，肝腎不全，多臓器機能不全症候群及び腎不全が，1 名に徐脈，状態悪化，意識レベルの低下，頭蓋内出血，頭痛，多汗症，悪性高血圧，散瞳，ショック，頻脈，血圧上昇，心停止，心電図 QRS 群延長，低血圧及び上室性頻脈が，並びに 1 名に白血病が認められた．［表 2.7.4.6-2］

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 2018 年 1 月 31 日までに治験薬副作用・感染症症例報告制度に基づき医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用（海外症例）は，怒り，新生物，過眠症及び統合失調症が各 1 名（「取下げ報告」は除く）であった．［表 2.7.4.6-3］

2.5.5.15　　安全性のまとめ

日本人褐色細胞腫患者を対象として，メチロシン（開始用量 500 mg/日，最大用量 4000 mg/日）を用量調節基準に従って適宜用量調節し，12 カ月の長期投与をした国内第 I 相／第Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）の安全性の成績から，日本人褐色細胞腫患者に対してメチロシンを慢性的治療として長期投与する場合，及び手術前処置として投与する場合のいずれでも，安全性に大きな問題はないと判断した．また，腎機能障害の程度に応じた用量調節基準を設定することで，中等度の腎機能障害を有する患者に対するメチロシンの使用に安全性上の懸念はないと判断した．有害事象が発現した場合には，メチロシンの用量変更（休薬及び減量）又はその他の処置により管理可能と考えられた．

2.5.6　　ベネフィットとリスクに関する結論

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及びその他の諸症状を改善することから，「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 Valeant 社が製造販売している．国内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，小野薬品工業株式会社が 20[redacted] 年から開発に着手した．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ている（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）．

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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)]．非クロマフィン組織への転移又は局所浸潤を呈する場合，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 [4)]．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) 5)]．更に，発作性の血圧上昇から致死的な心血管事故（高血圧クリーゼ）が惹起される可能性もある [1)]．手術不可能な悪性褐色細胞腫の場合，根治療法として確立された治療法はなく，数年の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患である．

平成 21 年度褐色細胞腫全国疫学調査による日本国内の褐色細胞腫の推計患者数は 2920 名であり，そのうち悪性例は 320 名である [1)]．

2.5.6.1.2 現行の治療

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%は悪性で，外科的手術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) 3)]．

2.5.6.1.1 疾患又は症状に述べたとおり，カテコールアミン分泌過剰状態の放置は急性又は慢性を問わず，生命維持に著しい影響を及ぼしうるため，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）による ^{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) 3)]．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 [3) 19)]．

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 [15) 16)]．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 [17) 21)]．

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．

2.5.6.2 ベネフィット

褐色細胞腫患者の治療薬としてのベネフィットを示す真のエンドポイントは，慢性的治療ではカテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状を改善して患者の生活の質（QOL）及び生命予後を改善することにあり，手術前処置では手術中の循環器イベントを抑制することや，手術前及び手術後の患者管理に必要な期間を短縮することと考えられる．交感神経受容体遮断薬はカテコールアミンの受容体へのカテコールアミンの結合を遮断することにより治療効果を示し，CVD 療法及び ^{131}I-MIBG 内照射療法は腫瘍を縮小させ，腫瘍から過剰分泌されるカテコールアミン量を減少させることにより治療効果を示す．一方，メチロシンは，チロシン水酸化酵素阻害剤として褐色細胞腫の細胞内でのカテコールアミンの生合成を抑制し，腫瘍から過剰分泌されるカテコールアミン量を減少させることによって，治療効果を示すと考えられる．したがって，カテコールアミン量の減少は，治療効果の指標となる代替エンドポイントとして妥当と考えた．メチロシンは既存薬と異なる作用機序を有することから，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．

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）では，カテコールアミン量の指標として，カテコールアミンの安定な代謝産物であり，厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班発行の褐色細胞腫診療指針 2012[8)] で褐色細胞腫の診断に有用とされている「尿中メタネフリン 2 分画」，米国の DEMSER®添付文書 [24)] で投与量の設定に利用されている「尿中バニリルマンデル酸」，及び日本国内の褐色細胞腫の診断に利用されている [8)]「尿中カテコールアミン 3 分

画」を用いた．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，基準値と比較したベースラインの測定値の倍率が高い項目を採用し，ベースラインから 50%以上減少した患者割合を主要評価とした．対象となる患者数が少ないことからベースラインを対照とした非盲検試験デザインを選択し，客観的な指標である臨床検査データ（尿中メタネフリン 2 分画の測定値）を有効性の主要評価とすることは妥当と考えた．また，メチロシンの薬効であるカテコールアミン及び代謝物の減少作用を評価するとともに，カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状の変化を評価した．

以下に主要なベネフィットについて記載した．

1. 褐色細胞腫からのカテコールアミン分泌過剰を抑制する（2.5.4.2　有効性評価を裏付ける試験結果の概要）

ONO-5371-02 試験の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の割合は 31.3%（5/16 名）であり，慢性例で 23.1%（3/13 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．主要評価項目が未達であった 11 名のうち，治療期を中止した慢性例 4 名は最終評価時（Day 84）の評価が行われなかった．治療期を完了した慢性例 6 名では，最終評価時（Day 84）に 50%以上の減少には達しなかったものの，主要評価にて採用された項目にベースラインからの減少が認められた．手術例 1 名では，最終評価時（手術 2 日前～手術当日の手術前）で規定された 2 回の測定のうち，欠測とならなかった 1 回の 24 時間蓄尿データを用いて算出した結果では，尿中メタネフリン 2 分画にベースラインからの減少が認められた．

最終評価時に尿中バニリルマンデル酸，アドレナリン及びノルアドレナリンがベースラインから 50%以上減少した被験者は，尿中メタネフリン 2 分画と同様に認められた．尿中メタネフリン 2 分画，バニリルマンデル酸，アドレナリン及びノルアドレナリンの平均値は，治験薬投与後の最初の評価時点（Day 6～8）でベースラインからの減少を示し，Day 28～Day 84 の評価時点で最も減少した．その後，Day 336 までのいずれの評価時点でもこれらの平均値はベースラインから減少していたが，ベースラインから増加した被験者も認められた．これは，原疾患の進行によるカテコールアミン分泌の増加など，被験者ごとの要因が影響したと考えられた．

尿中ドーパミンがベースラインから 50%以上減少した被験者は治療期を通して少なく，尿中ドーパミンの平均値は，治験薬投与後の最初の評価時点（Day 6～8）でベースラインからの増加を示した．メチロシン投与後の尿中ドーパミンの増加については，メチロシンによりチロシンが DOPA（3,4-dihydroxyphenylalanine）を経て DOPA 硫酸抱合体，更にドーパミン硫酸抱合体へと代謝され，その結果，尿中ドーパミンが増加するこ

とが示唆されている[61]．この代謝経路の代謝産物は昇圧作用を有さないことから，臨床上問題となる可能性は低いと考えられる．

以上，ONO-5371-02 試験で，メチロシン投与によりメタネフリン及びノルメタネフリン，バニリルマンデル酸，アドレナリン及びノルアドレナリンの尿中排泄量が減少したことは，褐色細胞腫からのカテコールアミン分泌過剰が抑制されたことを示すと考えられる．

2. 既存薬では十分な効果が得られない褐色細胞腫のカテコールアミンの分泌過剰に伴う臨床症状を改善する（2.5.4.2　有効性評価を裏付ける試験結果の概要）

ONO-5371-02 試験では，褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰に伴う症状について，各評価時点でメチロシン投与前と比較し，医師及び患者自身が全般改善度を 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，「著明改善」及び「中等度改善」が医師評価で各 1/13 名（7.7%）に認められ，医師評価及び患者評価ともに「不変」は半数を下回った［それぞれ 6/13 名（46.2%）及び 5/13 名（38.5%）］．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．主要評価項目を達成した慢性例でカテコールアミンの分泌過剰に伴う臨床症状の全般改善度の評価は高く，尿中メタネフリン 2 分画の減少とカテコールアミンの分泌過剰に伴う臨床症状の自他覚的な改善の関連性が示唆された．

治療期から継続投与期の 12 カ月データカットオフ時点までを通して，全般改善度が「著明悪化」又は「中等度悪化」と評価された被験者は，医師評価及び患者評価ともに認められず，「軽度悪化」と評価された被験者は，全評価時点を合わせて医師評価で 3 名（各 1 評価時点のみ），患者評価で 1 名（2 評価時点）であった．

以上，ONO-5371-02 試験で，メチロシン投与後に投与前と比較してカテコールアミンの分泌過剰に伴う臨床症状の自他覚的な改善が認められた．メチロシンの投与対象の患者は，交感神経受容体遮断薬の治療効果が不十分な褐色細胞腫患者としていることから，カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状は残存する．特に悪性の場合，これらの症状は進行し，悪化する可能性がある．メチロシンを投与することにより，ほとんどの評価時点で症状が悪化することなく，改善又は不変であったこと，また，12 カ月間の長期投与時の臨床症状に対する効果は持続することから，メチロシンは褐色細胞腫患者の臨床症状の管理に有効であったと考えられる．

2.5.6.3 リスク

1） 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）から特定されたリスク

1. 血圧低下

ONO-5371-02 試験では，「交感神経受容体遮断薬による治療が行われている患者」を対象としたため，ベースライン時に 16 名すべての被験者が α_1 遮断薬を併用し，半数以上の被験者が α_1 遮断薬以外の交感神経受容体遮断薬又は降圧薬を併用していた．ベースラインの収縮期及び拡張期血圧の平均値（範囲）は被験者全体でそれぞれ 126.4 mmHg（96～157 mmHg）及び 71.1 mmHg（39～96 mmHg）であった．（2.7.3.3.2.4 交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の投与量，2.5.4.2　5）血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率）

ONO-5371-02 試験では，メチロシン投与中に血圧低下の副作用が 1/16 名（6.3%）5 件，浮動性めまいの副作用が 1/16 名（6.3%）1 件，起立性低血圧の副作用が 1/16 名（6.3%）1 件認められた．これらの血圧低下 5 件，浮動性めまい 1 件及び起立性低血圧 1 件はいずれも，程度は軽度で，非重篤であり，メチロシンの投与中止又は休薬・減量の原因とはならなかった．血圧低下 5 件を発現した被験者では，1 件目の血圧低下に対する処置として，合併症の高血圧症に対する α_1 遮断薬が減量されたが，その後の血圧低下に対する処置は行われなかった．浮動性めまい 1 件を発現した被験者では，この浮動性めまいに対する処置として，合併症の高血圧症に対する α_1 遮断薬の投与が中止された．起立性低血圧 1 件を発現した被験者では，合併症の高血圧に対するカルシウム拮抗薬が，治療方針検討を目的としたメチロシン休薬中に新規使用を開始されていたが，この起立性低血圧（メチロシン投与再開後に発現）に対する処置として減量され，更にその後，「血圧低下」（有害事象に該当しない）により投与中止された．交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の用法・用量の変更については有効性評価項目として調査しており，メチロシンの投与中に血圧の低下に関連する理由（有害事象に該当しない場合を含む）により交感神経受容体遮断薬又は降圧剤の用法・用量を変更した被験者は，有害事象として血圧低下 5 件，浮動性めまい 1 件及び起立性低血圧 1 件が報告された各 1 名の被験者 3 名を含む，計 6 名（α_1 遮断薬の減量 2 名，α_1 遮断薬及び β 遮断薬の減量 1 名，α_1 遮断薬の中止 2 名，カルシウム拮抗薬の減量後の投与中止 1 名）であった．有害事象として報告された血圧低下，浮動性めまい及び起立性低血圧はいずれも回復した．また，血圧の低下に関連する理由により α_1 遮断薬を中止した 2 名の被験者ではその後もメチロシン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．（2.5.4.2　7）

交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の投与量）

したがって，日本人褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したとき，血圧低下が発現することがあるが，交感神経受容体遮断薬又は降圧薬を減量又は中止することで血圧低下は管理可能であった．メチロシン投与中に血圧低下が認められた場合には，患者の状態に応じて，メチロシン及び併用している交感神経受容体遮断薬又は降圧薬のベネフィットとリスクを勘案し，いずれかの薬剤の減量等を検討する必要があると考えられる．

2. 鎮静，傾眠

ONO-5371-02 試験では，傾眠の副作用が 13/16 名（81.3%），鎮静の副作用が 2/16 名（12.5%）に認められた．傾眠又は鎮静の多くが，発現時期は投与開始時で，程度は軽度であった．高度の鎮静は 1/16 名（6.3%），中等度の傾眠は 2/16 名（12.5%）に認められた．高度の鎮静は重篤と判断され，メチロシンの投与中止の原因となった有害事象であり，中等度の傾眠はいずれも非重篤であったが，1 名ではメチロシンが減量され，1 名では休薬された．高度の鎮静はメチロシンの投与中止後に回復し，中等度の傾眠はいずれも軽快した．（2.5.5.3.5.3 1）鎮静）

したがって，日本人褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したとき，傾眠又は鎮静の発現頻度は高く，そのほとんどは軽度でメチロシンの投与継続が可能だが，患者の状態を十分に観察し，これらの事象の程度が高い場合にはメチロシンの減量，休薬又は投与中止を検討する必要があると考えられる．

3. 錐体外路障害

ONO-5371-02 試験では，錐体外路障害に分類される副作用が 1/16 名（6.3%）に認められ，同一被験者に，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が同日（投与 279 日目）に発現した．いずれも程度は軽度で，非重篤と判断されたが，メチロシンの減量の原因となった有害事象であった．メチロシンの減量（2500→2000 mg/日）により，いずれも他の処置を行うことなく回復した．（2.5.5.3.5.3　3）錐体外路障害）

したがって，日本人褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したとき，錐体外路障害が認められることがあるが，その程度は軽度であり，メチロシンの減量で管理可能であった．メチロシン投与中に錐体外路障害の症状が認められた場合は，メチロシンの減量，休薬又は投与中止を検討する必要があると考えられる．

4. 不安及び精神障害

ONO-5371-02 試験では，不安，不眠症及びうつ病の副作用が各 1/16 名（6.3%）に認

められた．これらのうち，不安及び不眠症は同一被験者に同日に発現した．不安，不眠症及びうつ病のいずれも程度は軽度で，非重篤であった．不安及び不眠症に対してはメチロシンの用法･用量の変更はなく投与が継続され，不安に対して精神安定剤（エチゾラム）及び自律神経調整剤（トフィソパム），不眠症に対して睡眠導入剤（ブロチゾラム）及び不眠症治療薬（スボレキサント）による治療が行われた．うつ病に対してはメチロシンが休薬されたが，その他の薬剤による治療は行われなかった．不安及び不眠症を発現した被験者は手術完了例，うつ病を発現した被験者は継続投与期中止例であり，不安，不眠症及びうつ病のいずれも転帰は軽快であった．（2.5.5.3.5.3　4）不安及び精神障害）

したがって，日本人褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したとき，不安，不眠症又はうつ病などの精神障害が認められることがあるが，その程度は軽度であり，これら症状の治療薬の投与，メチロシンの休薬で管理可能であった．メチロシン投与中に不安及び精神障害が認められた場合には，患者の状態に応じて，治療薬の投与，メチロシンの減量，休薬又は投与中止を検討する必要があると考えられる．

5. 下痢，軟便

ONO-5371-02 試験では，下痢及び軟便の副作用が各 1/16 名（6.3%）に認められた．いずれも程度は軽度で，非重篤であり，メチロシンの投与中止又は休薬・減量の原因とはならなかった．下痢に対する処置として，合併症の便秘症に対して併用されていた制酸・緩下剤（酸化マグネシウム）が投与中止された．軟便に対しては，酪酸菌（宮入菌）製剤による治療が行われた．これらの処置により，メチロシン投与継続中に下痢及び軟便の回復が確認された．（2.5.5.3.5.3　5）下痢）

したがって，日本人褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したとき，下痢又は軟便が認められることがあるが，その程度は軽度であり，適切な処置を追加することで管理可能であった．メチロシン投与中に下痢又は軟便が認められた場合には，これらに対する処置としてメチロシンの投与中止は必須ではないが，メチロシンの投与を継続する場合には下痢又は軟便に対する治療薬が必要となる場合があると考えられる．

6. 褐色細胞腫に対する手術中の高血圧クリーゼ

ONO-5371-02 試験では，高血圧クリーゼの発現の定義は，手術中に降圧処置が必要になるなど，治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に重要な血圧上昇と判断したものとした．手術例 3 名はいずれも手術当日の朝までメチロシンが投与され，3 名のうち 2 名は主要評価項目を達成し，残り 1 名（主要評価不完備例）でも尿中メタネフリン 2 分画

のベースラインからの減少が認められた．主要評価項目を達成した 1 名及び主要評価不完備例の 1 名の計 2 名に高血圧クリーゼが発現し，これら 2 名とも高血圧クリーゼに対する降圧処置が行われた．高血圧クリーゼは有害事象として報告され，程度は軽度で，非重篤と判断された．（2.7.3.3.2.5　褐色細胞腫に対する手術関連処置，2.5.5.3.5.3　7）バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温））

したがって，手術前までのメチロシン投与によって，カテコールアミン分泌過剰抑制効果が認められた日本人褐色細胞腫患者であっても，手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈のリスクは排除されず，降圧剤による治療や不整脈に対する治療薬を必要とする場合があると考えられる．

2)　その他の特定されたリスク

1. 結晶尿

非臨床試験では，ラット及びイヌへの反復投与毒性試験において，尿中に析出したメチロシンによる泌尿器系に対する影響が認められた．更に，このような毒性の発現機序に関する試験が実施され，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ことが考えられた．［2.4.4.2　反復毒性試験，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］米国の DEMSER®添付文書 [24] では「使用上の注意」の項の「一般的注意」に「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．」と記載されており，また，「使用上の注意」の項に「患者向け情報」として「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）．」と記載されている．

ONO-5371-02 試験では，結晶尿に分類される有害事象は認められなかったが，尿沈渣の検査項目のうちメチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目で，慢性例の 1 名に Day 140 以降のいくつかの評価時点（1500 mg/日投与時）で不明結晶（定性値）又は針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出され，別の 1 名に Day 196（1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．（2.5.5.3.5.3　6）結晶尿）

したがって，結晶尿はメチロシンの化学的性質に起因する副作用であることから，ONO-5371-02 試験の被験者数が少ないことを考慮すると，日本人褐色細胞腫患者でのメチロシン結晶尿のリスクは排除できないと考えられる．メチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目の異常値が認められた場合は，メチロシンの減量，休薬又は投与中止を検討する必要があり，メチロシン投与中の水分摂取などを注意喚起する必要があると考えられる．

2. メチロシン投与中止時の睡眠障害

米国の DEMSER®添付文書 [24] では「副作用」の項の「中枢神経系」に「鎮静」についての記載に続けて「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．」と記載されている．

ONO-5371-02 試験では，睡眠障害に関する有害事象は 4 名（慢性例 1 名及び手術例 3 名）に認められたが，このうち慢性例 1 名は，治験薬投与継続中に発現した咳嗽による不眠症であり，手術例 3 名では，手術のための治験薬投与中止後に不眠症が認められたものの，3 名とも手術による環境変化との関連が考えられたことから，いずれの被験者でもメチロシンの投与中止に起因する睡眠障害は認められなかった．（2.5.5.3.5.3　2）投与中止時の睡眠障害）

ONO-5371-02 試験では傾眠又は鎮静の発現頻度が高かった一方で，メチロシンの投与中止に起因すると考えられる睡眠障害の報告はなかったことから，このようなリスクは低い可能性がある．しかし，メチロシン投与中止時の睡眠障害のリスクを排除することはできず，これらの症状の発現を注意喚起する必要があると考えられる．

3）　試験対象集団でのデータ収集の不完全性

1. 重度腎機能障害患者への投与

ONO-5371-02 試験では試験対象集団に軽度及び中等度腎機能障害患者を含めたが，重度腎機能障害患者を対象とした臨床試験は国内外ともに実施してない．したがって，重度腎機能障害患者に対するメチロシンの使用経験がないことを注意喚起する必要があると考えられる．

2. 妊婦又は授乳婦への投与（2.5.5.9　妊娠及び授乳時の使用）

これまでに，妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，妊婦及び授乳

婦に対するメチロシンの安全性は検討していない．メチロシンの乳汁中への移行性についてもデータが得られていない．また，メチロシンの生殖発生毒性試験は実施しておらず，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では，雌雄生殖器に病理組織学的変化は認められなかった［2.4.4.5　生殖発生毒性試験］．米国の DEMSER®添付文書 [24] では，米国食品医薬品局（FDA）の胎児危険度分類カテゴリーC に該当することが記載されている．

ONO-5371-02 試験では，安全性の観点から，妊娠中又は授乳中の患者を対象患者から除外しており，妊娠の報告もなかった．日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献でも，妊婦及び授乳婦へのメチロシンの投与に関する報告はなかった．妊婦へのメチロシンの投与経験に関する報告は，症例報告 1 報 [62] の文献情報で確認された．この症例報告では生殖発生毒性に関する考察は記載されていなかった．したがって，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，授乳婦に投与する場合には授乳を中止させることを注意喚起する必要があると考えられる．

3. 12 歳未満の小児への投与

12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は国内外ともに実施していない．したがって，12 歳未満の小児に対するメチロシンの使用経験がないことを注意喚起する必要があると考えられる．

4. 過量投与（2.5.5.10　過量投与）

これまでにメチロシンの国内外の臨床試験で過量投与は報告されていない．

ONO-5371-02 試験では，被験者が最大用量である 1 日 4000 mg を超えてメチロシンを使用した場合，又は被験者が最大 1 回投与量である 1000 mg を超えてメチロシンを使用した場合を過量投与と定義した．ONO-5371-02 試験の 12 カ月データカットオフ時点までに投与された最大用量は 2500 mg/日であり，各被験者の分割投与における 1 回投与量は 250 mg，500 mg 又は 750 mg であった．日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献で用いられた最大用量は 2000 mg/日であり，日本人褐色細胞腫患者では 2500 mg/日を超えるメチロシンの使用経験は確認されていない．

一方，FDA の新薬承認申請（NDA）資料及び医薬品承認審査概要（SBA）に含まれた臨床研究報告で用いられた最大用量は 4000 mg/日であり，これに基づきメチロシンの 1 日最大投与量は 4000 mg/日と設定している．米国の DEMSER®添付文書 [24] では「過

量投与」の項に，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こと，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こと，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，口内乾燥を伴う唾液欠乏を引き起こすおそれがあること，減量又は投与の中止により，これらの症状が消失することが記載されている．

したがって，メチロシンを増量する場合は，患者のカテコールアミン量及び症状の十分な観察のもとに適宜増減すること，副作用の発現などに注意喚起する必要があると考えられる．

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

褐色細胞腫は，悪性の場合，根治療法として確立された治療法はなく，数年の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患である．そのため，腫瘍からのカテコールアミンの分泌過剰による多様な臨床症状が長期にわたって継続し，悪性褐色細胞腫患者の QOL を低下させる．また，カテコールアミンの分泌過剰状態は急性の致死的なリスク（高血圧クリーゼ）及び慢性の致死的なリスク（長期的な心血管系臓器障害の進行）を伴う．悪性褐色細胞腫の場合，根治療法の確立が望まれると同時に，カテコールアミンの分泌過剰状態を改善し，カテコールアミンの分泌過剰による多様な臨床症状を改善する治療法が望まれている．メチロシンは，日本人褐色細胞腫患者に投与したとき，チロシン水酸化酵素阻害剤として薬理作用を示し，腫瘍からのカテコールアミン分泌過剰を減少させた．メチロシンを投与した日本人褐色細胞腫患者は，既存の治療薬である交感神経遮断薬などの治療効果が不十分な患者であったが，作用機序が異なるメチロシンを投与することにより，カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状に対して自他覚的な改善が認められた．

日本人褐色細胞腫患者に発現した有害事象の多くが，メチロシンの用量変更（休薬及び減量）又はその他の処置により管理可能であった．したがって，添付文書等での注意喚起により，メチロシン投与で想定されるリスクを回避又は管理可能と考えられる．

以上のとおり，メチロシンはカテコールアミンの合成阻害作用を有する唯一の薬剤であり，カテコールアミン分泌過剰を抑制し，カテコールアミン分泌過剰に伴う臨床症状を改善するベネフィットはリスクを上回ると考えられる．したがって，メチロシンは褐色細胞腫に対する新たな治療選択肢になると考えた．

2.5.7 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） 方波見 卓行, 村上 万里子, 浅井 志高, 田中 逸. 悪性褐色細胞腫の診断. 医学のあゆみ. 2012;240:157-61.

3） 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.

4） 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.

5） 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.

6） 成瀬 光栄, ほか. 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成. 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.

7） 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. 褐色細胞腫における心血管系臓器障害：61 例の解析. 日本内分泌学会雑誌. 2006;82(Suppl):53-6.

8） 成瀬 光栄, ほか. 褐色細胞腫診療指針 2012. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究班.2012.

9） Pheochromocytoma and Paraganglioma Research Support Organization. Facts - PRESSOR [homepage on the Internet]. Available from: http://www.pressor.org/facts.php: (Accessed 2018/2/13).

10） Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). Neuroendocrine tumors - MAYO CLINIC [homepage on the Internet]. 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）.

11） Pacak K, Tella SH. Endotext [homepage on the Internet]. Available from: http://www.endotext.org/chapter/pheochromocytoma-and-paraganglioma-2/: (Accessed 2018/2/13）.

12） Kulke MH, Fanta P, Pillarisetty VG, Shah MH, Giordano T, Saltz L, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors.

13） 米国国立がん研究所（NCI）褐色細胞腫と傍神経節腫の治療（PDQ®）PDQ®日本語版 [homepage on the Internet]. Available from: http://cancerinfo.tri-

kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000681246#scrollTop: (Accessed 2017/6/16）.

14）Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2014;99:1915–42.

15）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.

16）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.

17）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.

18）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.

19）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.

20）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.

21）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.

22）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）.

23）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.

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

25）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）.

26）Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A. Biochemical and pharmacologic effects of α-methyltyrosine in man. J Clin Invest. 1968;47:577-94.

27）Amery A, Moerman EJ, Bossaert H, De Schaepdryver AF. α-methyl-p-tyrosine in malignant pheochromocytoma. Pharmacologia Clinica. 1969;1:174-6.

28） Serrano PA, Zajarias S, Torres ZM, Chaves Lara B. The excretion of adrenalin, noradrenaline and dopamine in cases of pheochromocytoma treated with alpha-methyl-para-tyrosine. Acta Endocrin. Panam. 1971;2:159-70.

29） Jones NF, Walker G, Ruthven CR, Sandler M. α-methyl-p-tyrosine in the management of phaeochromocytoma. Lancet. 1968;23:1105-9.

30） Pyörälä K, Pitkänen E, Toivonen S. α-methyl-p-tyrosine in the symptomatic treatment of patients with malignant phaeochromocytoma. Ann Med Intern Fenn. 1968;57:65-73.

31） Robinson RG, DeQuattro V, Grushkin CM, Lieberman E. Childhood pheochromocytoma: treatment with alpha methyl tyrosine for resistant hypertension. J Pediatr. 1977;91:143-7.

32） Bagnall WE, Salway JG, Jackson EW. Phaeochromocytoma with myocarditis managed with α-methyl-p-tyrosine. Postgrad Med J. 1976;52:653-6.

33） Gitlow SE, Pertsemlidis D, Bertani LM. Management of patients with pheochromocytoma. Am Heart J. 1971;82:557-67.

34） Charalampous KD, Brown S. A clinical trial of a-methyl-para-tyrosine in mentally ill patients . Psychopharmacologia. 1967;11:422-9.

35） Brodie HK, Murphy DL, Goodwin FK, Bunney WE Jr. Catecholamines and mania: the effect of alpha-methyl-para-tyrosine on manic behavior and catecholamine metabolism. Clin Pharmacol Ther. 1971;12:218-24.

36） Chase TN. Biochemical and pharmacologic studies of dystonia. Neurology. 1970;20:122-30.

37） Wålinder J, Carlsson A. Potentiation of neuroleptics by catecholamine inhibitors. Br Med J. 1973;1:551-2.

38） Ishikawa Y, Shionoiri H, Yasuda G, Umemura S, Sasaki O, Kaneko Y. A case of malignant pheochromocytoma: a trial of blood pressure control with labetalol and alpha-methyl-tyrosine. Curr Ther Res. 1987;42:542-50.

39） 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. 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. ホルモンと臨床. 1988;36(Suppl):161-3.

40） 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. 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. 代謝. 1989;26:81-6.

41） 岡田 秀一, 大島 喜八, 小内 亨, 馬原 充彦, 小林 節雄, 小林 功, ほか. 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. 日本癌治療学会誌. 1990;25:1221-5.

42） 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. 副腎外悪性褐色細胞腫の 1 剖検例. 癌の臨床. 1990;36:2092-9.

43） Nakagami Y, Nomura K, Kusakabe K, Miko N, Tsushima T, Demura H. A case of malignant pheochromocytoma treated with ^{131}I- metaiodobenzylguanidine and alpha-methyl-p-tyrosine. Jpn J Med. 1990;29:329-33.

44） 山門 実, 石坂 信和, 清瀬 闊, 田中 茂. 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. ホルモンと臨床. 1992;40(Suppl):164-7.

45） 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. 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. ホルモンと臨床. 1993;41(Suppl):156-9.

46） Teno S, Tanabe A, Nomura K, Demura H. Acutely exacerbated hypertension and increased inflammatory signs due to radiation treatment for metastatic pheochromocytoma. Endocr J. 1996;43:511-6.

47） 森尾 比呂志, 寺野 隆. 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. 診断と治療. 1996;84:318.

48） Arai A, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Yoshimoto T, Iwama T, et al. Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastases. Intern Med. 1998;37:940-4.

49） Tada K, Okuda Y, Yamashita K. Three cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine combination chemotherapy and alpha-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia. Horm Res. 1998;49:295-7.

50） 賀来 春紀, 津島 知靖, 横山 光彦, 赤木 隆文, 公文 裕巳, 大森 弘之. 化学療法が奏効した悪性褐色細胞腫の 1 例. 西日本泌尿器科. 1999;61:48-51.

51） 山門 実. α-methyl-para-tyrosine による悪性褐色細胞腫の治療. ホルモンと臨床. 2007;55:631-6.

52） Mori H, Nagata M, Nishijima N, Nagura K, Igarashi H, Hamazaki M, et al. Malignant pheochromocytoma in a young adult forming the structure simulating Homer Wright rosette: differentiation from neuroblastoma on repeating fluorescence in situ hybridization. Pathol Int. 2008;58:518-23.

53） 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. 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. 日本泌尿器科学会雑誌. 2010;101:615-8.

54） 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. 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. 日本内分泌学会雑誌. 2016;92(Suppl):48-50.

55）山田 隆康, 堀 晶子, 丸山 太郎, 丸山 博, 片岡 邦三, 松木 駿, ほか. 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. 日本内分泌学会雑誌. 1982;58(Suppl):1242.

56）Ohshima K, Okada S, Onai T, Umahara M, Sato M. Midaglizol (DG-5128) Improves the Insulin Secretion in Pheochromocytoma. Diabetes. 1991;40:346A.

57）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. 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. 茨城県臨床医学雑誌. 1995;31:147.

58）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. 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. 日本内分泌学会雑誌. 1995;71:866.

59）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. α-methyl-p-tyrosine（α‐MPT）にて治療中の悪性褐色細胞腫の一例. 日本内分泌学会雑誌. 2002;78:146.

60）澁川 諭, 佐野 直樹, 村越 秀行, 川崎 剛, 松井 邦昭. 悪性褐色細胞腫における α-methyl-p-tyrosine の使用経験. 交通医学. 2005;59:52.

61）Kuchel O, Buu NT, Edwards DJ. Alternative catecholamine pathways after tyrosine hydroxylase inhibition in malignant pheochromocytoma. J Lab Clin Med. 1990;115:449-53.

62）Devoe LD, O'Dell BE, Castillo RA, Hadi HA, Searle N. Metastatic pheochromocytoma in pregnancy and fetal biophysical assessment after maternal administration of alpha-adrenergic, beta-adrenergic, and dopamine antagonists. Obstet Gynecol. 1986;68(3Suppl):15S-18S.

63）Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2006;35:1-20.

64）Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM. Management of catecholamine-secreting tumors in pregnancy: a review. Endocr Pract. 2016;22:357-70.

65）厚生省薬務局 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. 厚生省薬務局麻薬課長，審査課長通知 薬麻第 113 号, 昭和 50 年 3 月 14 日

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