2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 8

表

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧 3
表 2.7.1.1-1 臨床試験に使用された製剤及び市販予定製剤の処方 3
表 2.7.1.1-2 臨床試験製剤一覧 4
表 2.7.1.1-3 ヒトの生体試料中メチロシン濃度分析法のバリデーション結果 5
表 2.7.1.2-1 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 7
表 2.7.1.2-2 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax, AUClast 及び AUCinf）の比較 7
表 2.7.1.4-1 生物薬剤学に関する臨床試験一覧表 9

図

図 2.7.1.2-1 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移 7

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.1-1 に示す.

表 2.7.1-1 用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
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
AUClast	area under the concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	投与開始 0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
fe	percentage of drug excreted in urine	尿中排泄率
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

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

本剤は，メチロシン 250 mg を含有する硬カプセル剤である．本剤は淡青色不透明／青色不透明のカプセルに，原薬，ヒドロキシプロピルセルロース，軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムを含む.

市販予定製剤は，国内第 I 相試験及び国内第 I 相／第Ⅱ相試験で使用した製剤と同一であり，米国で市販されている．海外第 I 相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．臨床試験に使用された製剤及び市販予定製剤の処方を表 2.7.1.1-1 に示した．また，臨床試験製剤一覧を表 2.7.1.1-2 に示した.

表 2.7.1.1-1 臨床試験に使用された製剤及び市販予定製剤の処方

成分	配合目的	規格	1 カプセル中分量 (mg)
メチロシン	有効成分	別紙規格	250.0
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	日局	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	日局	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	日局	[redacted]
合計（カプセル内容量） (mg)			[redacted]
カプセル	－	日局	1 個

表 2.7.1.1-2　臨床試験製剤一覧

試験の種類 試験番号	製剤	製造所	ロット番号
国内試験			
第 I 相試験 ONO-5371-01 試験	250 mg カプセル	[redacted]	6011.012A
第 I 相／第 II 相試験 ONO-5371-02 試験	250 mg カプセル	[redacted]	6011.012A 6011.016A
海外試験			
第 I 相試験 [redacted]-MET-102 試験	250 mg カプセル	[redacted]	6005.002A

2.7.1.1.2　　分析法の概観（生体試料中メチロシン濃度分析法）

ヒトの生体試料（血漿及び尿）中メチロシン濃度分析法はフルバリデーションを実施済みのラット血漿中メチロシン濃度分析法を基に生体試料のみを変更した．いずれの分析法も内標準物質を用いた LC/MS/MS 法であり，生体試料から除蛋白法によりメチロシン及び内標準物質の抽出を行い分析に供した．血漿及び尿中メチロシンの定量下限はいずれも 50 ng/mL であった．ヒト血漿及び尿中メチロシン濃度分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1-3 に示した．選択性，真度，精度及び安定性を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．

表 2.7.1.1-3　ヒトの生体試料中メチロシン濃度分析法のバリデーション結果

分析法番号	898.METY.HP	898.METY.HU
試料	血漿	尿
試料の使用量（μL）	100	100
分析対象物質	メチロシン	メチロシン
分析機器及び検出法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	除蛋白法	除蛋白法
定量下限	50 ng/mL	50 ng/mL
検量線範囲	50 – 50000 ng/mL	50 – 50000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 [a)]	-2.7～0.36%	-2.3～2.6%
分析単位内精度 [b)]	2.0～4.6%	2.3～7.5%
安定性	凍結融解安定性：6 回（-70℃） 短期保存安定性：4 時間（室温） 長期保存安定性：190 日（-20℃及び-70℃） 前処理後試料中安定性：22 日（室温） 血液中安定性：6 時間（冷蔵及び室温）	凍結融解安定性：4 回（-70℃） 短期保存安定性：6 時間（室温） 短期保存安定性：37 時間（4℃） 長期保存安定性：88 日（-70℃） 前処理後試料中安定性：20 日（室温）
実施施設	[redacted]	
分析法を用いた臨床試験	[redacted]-MET-102 試験，ONO-5371-01 試験，ONO-5371-02 試験	
バリデーション報告書番号 ［CTD における記載場所］	[redacted]-754008［5.3.1.4-1］，[redacted]-898003［5.3.1.4-2］	

a）真度（%）＝　（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

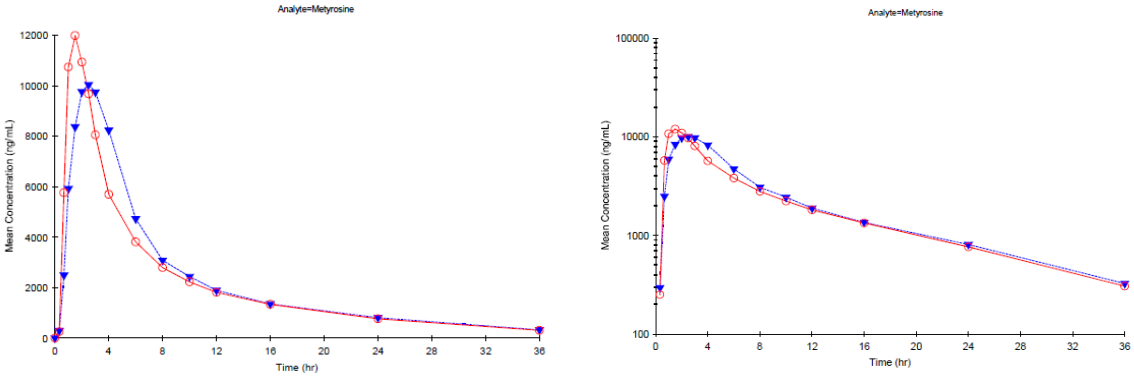
2.7.1.2.1 食事の影響試験（[redacted]-MET-102 試験）

本試験は二重盲検無作為化プラセボ対象試験とした．本試験は 3 パートから構成され，パート 1 及びパート 2 において，それぞれ非日本人健康成人男女を対象にメチロシンを 500 mg（10 名うちプラセボ 2 名）の投与量で空腹時及び食後単回経口投与したときの薬物動態を評価した．パート 1 の 500 mg 空腹時投与コホートに割付けられた 10 名のうち，3 名は来院せず，更に 2 名は投与の朝の適格規準を満たさなかったため，残りの 5 名（うちプラセボ 1 名）を食事の影響の解析対象とした．なお，パート 3 では，非日本人健康成人男女を対象にメチロシンを 1000 mg の投与量で 1 日 1 回 4 日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態を評価した（2.7.2.2.2.2）．

メチロシンを空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移を図 2.7.1.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示した．薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の比較結果を表 2.7.1.2-2 に示した．

空腹時投与時で Tmax（平均値±標準偏差）は 1.50±0.41 時間，食後投与時で 2.63±1.03 時間であり，空腹時投与時と比較して食後投与時で約 1 時間遅延した．食後投与時に対する空腹時投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax，AUClast 及び AUCinf でそれぞれ 114.55（85.69～153.13），102.34（84.42～124.06）及び 98.23（87.62～110.13）%であった．AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 80～125%の範囲内であった．Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，80～125%の範囲に含まれなかったが，Cmax の増加は軽微であった．以上のことから，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．

図 2.7.1.2-1　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
○：空腹時投与群（N=4）
▼：食後投与群（N=4）

表 2.7.1.2-1　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	空腹時 (N=4)	食後 (N=4)
Cmax (ng/mL)	13500 (2600)	11800 (2440)
Tmax (h)	1.50 (0.41)	2.63 (1.03)
AUClast (ng·h/mL)	78040 (9669)	77860 (20620)
AUCinf (ng·h/mL)	82270 (9049)	84660 (17280)
T1/2 (h)	9.44 (1.20)	9.23 (1.71)
CL/F (L/h)	6.129 (0.6317)	6.084 (1.173)
fe （%）	72.48 (17.73)	82.77 (7.02)
算術平均値（標準偏差）		

表 2.7.1.2-2　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の比較

	N	Cmax	AUClast	AUCinf
空腹／食後	4/4	114.55 (85.69, 153.13)	102.34 (84.42, 124.06)	98.23 (87.62, 110.13)
幾何平均値の比（90%信頼区間）（%）				

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

市販予定製剤は，国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅰ相／第Ⅱ相試験で使用した製剤と同一である．海外第Ⅰ相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．

2.7.1.3.1 食事の影響

非日本人の健康成人にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹時及び食後単回経口投与したときの薬物動態を比較した結果，食後投与時に対する空腹時投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax，AUClast 及び AUCinf でそれぞれ 114.55（85.69～153.13），102.34（84.42～124.06）及び 98.23（87.62～110.13）%であった．食事の摂取は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．

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1　生物薬剤学に関する臨床試験一覧表

治験実施計画書	目的／デザイン	剤形	製剤番号（コード）	用法・用量	食事の影響の解析被験者数	結論
[redacted]-MET-102 試験	パート 1 及びパート 2 メチロシンを単回投与したときのメチロシンのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を探索する. 二重盲検無作為化プラセボ対照	硬カプセル剤	6005.002A	500 mg 500 mg の単回経口投与	4	AUClast 及び AUCinf における幾何平均値の比の 90%信頼区間は, いずれも 80～125%の範囲内であった. Cmax における幾何平均値の比の 90%信頼区間は, 80～125%の範囲に含まれなかった.

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.4 特別な試験 28
2.7.2.5 付録 28

表

表 2.7.2-1 用語及び略号一覧 5
表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧 6
表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験一覧 6
表 2.7.2.2-1 日本人の健康成人男性にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ 10
表 2.7.2.2-2 日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ 12
表 2.7.2.2-3 腎機能障害男性と腎機能正常男性の薬物動態パラメータ（Cmax, AUCinf 及び T1/2）の比較 12
表 2.7.2.2-4 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ 14
表 2.7.2.2-5 パワーモデルによるメチロシンの用量比例性の評価（投与量範囲：250～1000 mg） 14
表 2.7.2.2-6 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ 16
表 2.7.2.2-7 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax, AUClast 及び AUCinf）の比較 16
表 2.7.2.2-8 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間，反復経口投与したときの投与 1 日目及び 4 日目の薬物動態パラメータ 17
表 2.7.2.2-9 ONO-5371-02 試験における投与スケジュール 18
表 2.7.2.2-10 日本人の褐色細胞腫患者にメチロシンを投与スケジュールに従い反復経口投与したときの 1 日目又は 7 日目における初回投与時のメチロシンの薬物動態パラメータ 19

表 2.7.2.3-1　日本人成人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性並びに褐色細胞腫患者にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 21
表 2.7.2.3-2　日本人成人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性並びに褐色細胞腫患者にメチロシンを用量調節基準に従い反復経口投与したときの 7 日目における薬物動態パラメータ 21
表 2.7.2.3-3　日本人と非日本人の健康成人にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ 22
表 2.7.2.3-4　日本人と非日本人の健康成人にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータの比較 22
表 2.7.2.3-5　メチロシンの薬物動態パラメータ（AUC9h）への影響に関する単回帰分析の結果 23
表 2.7.2.3-6　非日本人健康成人男性及び女性にメチロシンを 250，500 及び 1000 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 25
表 2.7.2.3-7　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 28
表 2.7.2.3-8　平均最大血漿中濃度における投与前からの QTcF の変化量の推定値 28
表 2.7.2.5-1　国内第I相試験（ONO-5371-01 試験）の要約 29
表 2.7.2.5-2　海外第I相試験（[redacted]-MET-102 試験）の要約 30
表 2.7.2.5-3　国内第I相／II相試験（ONO-5371-02 試験）の要約 31

図

図 2.7.2.2-1　メチロシンと代謝物の構造 8
図 2.7.2.2-2　日本人の健康成人男性にメチロシンを単回経口投与したときの血漿中メチロシン濃度推移（平均値＋標準偏差） 9
図 2.7.2.2-3　投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の関係 10
図 2.7.2.2-4　日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中メチロシン濃度推移（平均値＋標準偏差） 11
図 2.7.2.2-5　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移 13
図 2.7.2.2-6　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移 15

図 2.7.2.2-7　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間，反復経口投与したときの投与 1 日目及び 4 日目の平均血漿中メチロシン濃度推移 17
図 2.7.2.2-8　日本人の褐色細胞腫患者にメチロシンを 250 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中メチロシン濃度推移（平均値＋標準偏差） 18
図 2.7.2.3-1　日本人成人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性並びに褐色細胞腫患者にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax，AUC9h） 21
図 2.7.2.3-2　メチロシンの薬物動態パラメータ（AUC9h）と体重の関係 24
図 2.7.2.3-3　メチロシンの薬物動態パラメータ（AUC9h）と年齢の関係 24
図 2.7.2.3-4　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 27

2.7.2 臨床薬理試験

本項で使用した用語及び略号を表 2.7.2-1 に示した.

表 2.7.2-1 用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC4h	area under the concentration-time curve from time 0 to 4 hours postdose	投与開始 0 時間から投与開始 4 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC9h	area under the concentration-time curve from time 0 to 9 hours postdose	投与開始 0 時間から投与開始 9 時間後までの血漿中濃度－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
AUClast	area under the concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	投与開始 0 時間から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	-
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
fe	percentage of drug excreted in urine	尿中排泄率
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
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
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法で補正した QT 間隔
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

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した.

ヒト血漿を用いてメチロシンの血漿蛋白結合を評価した．メチロシンが他剤の代謝に及ぼす影響を評価するために，ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種に対するメチロシンの阻害作用，及びヒト肝細胞を用いて各 CYP 分子種に対する誘導作用を評価した．メチロシンの各トランスポーターに対する基質性及び阻害作用を Caco-2 細胞，膜ベシクル又はトランスポーター発現細胞を用いて評価した.

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験項目	生体試料の種類	添加濃度	添付資料番号
in vitro 蛋白結合	血漿	150～1500 μ mol/L	［5.3.2.1-1］
in vitro CYP 阻害	肝ミクロソーム	10～1000 μ mol/L	［5.3.2.2-1］
in vitro CYP 誘導	肝細胞	5～500 μ mol/L	［5.3.2.2-2］
in vitro トランスポーター基質性，阻害	Caco-2 細胞，膜ベシクル，トランスポーター発現細胞	基質評価： 1 μ mol/L（P-gp） 0.05 μ mol/L（BCRP） 阻害評価： 5～500 μ mol/L	［5.3.2.3-1，5.3.2.3-2，5.3.2.3-3］

2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

国内外で実施した 3 試験においてメチロシンの薬物動態を評価した．試験の概要を表 2.7.2.1-2 に示した.

国内では，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）及び日本人の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）を実施した．海外では，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）を実施した．薬物動態パラメータを評価した 3 試験（ONO-5371-01 試験，[redacted]-MET-102 試験及び ONO-5371-02 試験）における薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-3 に示した.

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験一覧

試験の種類 試験番号	国内外 の区分	対象	添付資料番号
第 I 相試験 ONO-5371-01 試験	国内	健康成人男性 腎機能障害男性	[5.3.3.1-1]
第 I 相試験 [redacted]-MET-102 試験	海外	健康成人男女	[5.3.3.1-2]
第 I 相／第Ⅱ相試験 ONO-5371-02 試験	国内	褐色細胞腫患者	[5.3.5.2-1]

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合

［評価資料 5.3.2.1-1］

ヒト血漿における蛋白結合を限外濾過法により評価した．メチロシン（150～1500 μmol/L）の蛋白結合率は 0.5～1.2%であった．

2.7.2.2.1.2 CYP 分子種に対する阻害作用

［評価資料 5.3.2.2-1］

ヒト肝ミクロソームでの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 の酵素活性に対するメチロシン（10，100 及び 1000 μmol/L）の阻害作用を評価した．メチロシンはいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さず，IC_{50} 値は 1000 μmol/L を上回った．また，いずれの CYP 分子種に対してもプレインキュベーション時間依存的な阻害作用を示さなかった．

2.7.2.2.1.3 CYP 分子種に対する誘導作用

［評価資料 5.3.2.2-2］

3 名より得られたヒト肝細胞をメチロシン（5，50 及び 500 μmol/L）存在下で 72 時間培養し，メチロシンの CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を mRNA 発現量より評価した．メチロシンによる CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の誘導倍率は 2 倍以下であった．また，陽性対照に対する相対誘導能はいずれも 20%未満であった．メチロシンは 500 μmol/L までいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった．

2.7.2.2.1.4 P-gp 及び BCRP による輸送

［評価資料 5.3.2.3-1，5.3.2.3-2］

メチロシンがヒト P-糖蛋白質（P-gp）の基質であるか否かを Caco-2 細胞を用いて評価した．Caco-2 細胞におけるメチロシン（1 μmol/L）の透過係数比（側底膜側から頂端膜側への透過係数／頂端膜側から側底膜側への透過係数）は，2 未満（0.520）であり，P-gp による輸送は示唆されなかった．また，メチロシンがヒト BCRP の基質であるか否かを BCRP 発現膜ベシクルを用いて評価した．ATP 存在下での ^{3}H-メチロシン（0.05 μmol/L）の取り込み活性は，AMP 存在下の 2 倍未満であり，BCRP による輸送は示唆されなかった．したがって，メチロシンは P-gp 及び BCRP の基質ではなかった．

2.7.2.2.1.5 各種トランスポーターに対する阻害作用

［評価資料 5.3.2.3-1，5.3.2.3-3］

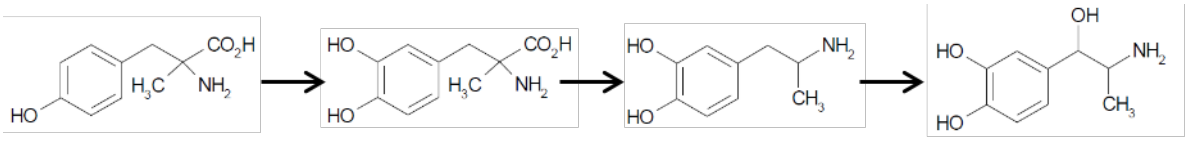
ヒト P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K に対するメチロシン（5，50 及び 500 μmol/L）の阻害作用を Caco-2 細胞，膜ベシクル又はトランスポーター発現細胞を用いて評価した．メチロシンは 500 μmol/L までいずれのトランスポーターに対しても阻害作用を示さなかった．

2.7.2.2.1.6 ヒト尿中代謝物検索

［参考資料（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）で評価されている文献）5.4-66[1)]］

褐色細胞腫患者 21 名にメチロシンを 1 日投与量として 600～4000 mg で反復経口投与したとき，投与後 24 時間までの尿中に投与量の 53～88%のメチロシンが排泄された [1)]．代謝物として，αメチルドパあるいはαメチルドパミンが尿中に排泄された．尿中排泄率はαメチルドパで 0.1～0.4%，αメチルドパミンで 0.004～0.09%であった．代謝経路を図 2.7.2.2-1 に示した．

図 2.7.2.2-1 メチロシンと代謝物の構造



メチロシン　　αメチルドパ　　αメチルドパミン　　αメチルノルアドレナリン

2.7.2.2.2 薬物動態を評価した臨床試験

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）

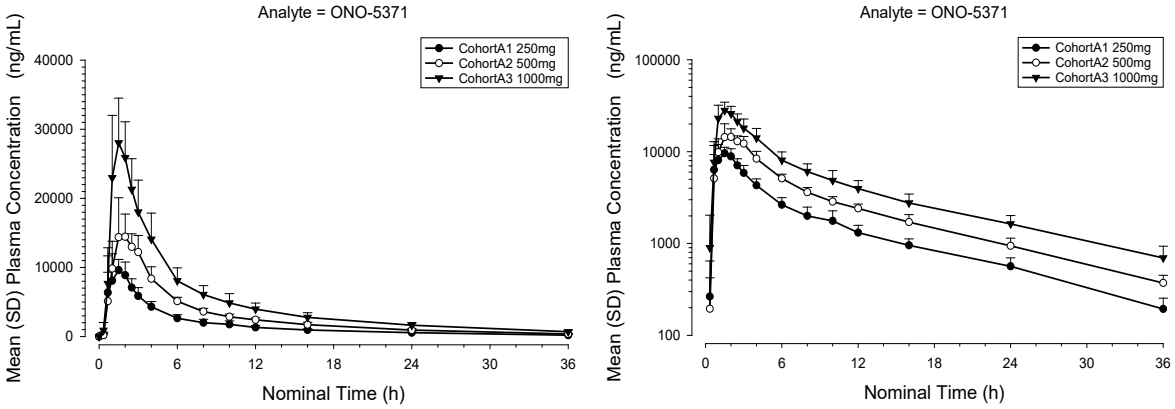
本試験は非盲検非対照試験とした．本試験は 2 パートから構成され，パート A では日本人健康成人男性を対象に，パート B では日本人成人の腎機能障害（軽度及び中等度）男性及び腎機能正常男性（eGFR の基準：正常：90 mL/min 以上，軽度：60～89 mL/min，中等度：30～59 mL/min）を対象にメチロシンを空腹時単回経口投与したときの薬物動態を評価した．

1） パートA

日本人健康成人男性（計 18 名）を対象にメチロシンを 250，500 又は 1000 mg（各用量 6 名）の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態を評価した．

血漿中メチロシン濃度推移を図 2.7.2.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した．Tmax は 1.25～2.00 時間，T1/2 は 8.71～9.76 時間であり，Tmax 及び T1/2 はいずれの投与量でも同程度であった．投与後 36 時間までのメチロシンの fe は 73.9～91.2%であった．

図 2.7.2.2-2 日本人の健康成人男性にメチロシンを単回経口投与したときの血漿中メチロシン濃度推移（平均値＋標準偏差）



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
ONO-5371：メチロシン
●：250 mg 投与群（N=6）
○：500 mg 投与群（N=6）
▼：1000 mg 投与群（N=6）

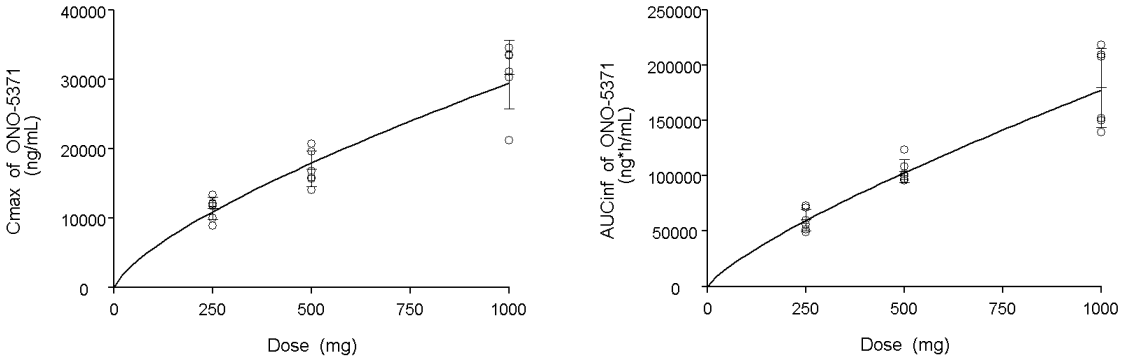
表 2.7.2.2-1　日本人の健康成人男性にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量		
	250 mg (N=6)	**500 mg (N=6)**	**1000 mg (N=6)**
Cmax (ng/mL)	11300 (1610)	17100 (2570)	30700 (4900)
Tmax (h)	1.25 (0.667, 2.00)	2.00 (1.50, 3.00)	1.50 (1.00, 2.00)
AUClast[a)] (ng·h/mL)	57600 (9170)	99300 (9420)	169000 (32300)
AUCinf (ng·h/mL)	60100 (9930)	104000 (10400)	179000 (35800)
T1/2 (h)	8.71 (0.797)	9.07 (0.367)	9.76 (1.19)
CL/F (L/h)	4.26 (0.680)	4.84 (0.440)	5.77 (1.16)
fe[b)] （%）	91.2 (6.5)	86.3 (7.1)	73.9 (13.9)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
a)　AUC36h
b)　fe36h

メチロシンの投与量（X）に対して薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf，Y）をプロットし，用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を図 2.7.2.2-3 に示した．パワーモデルを用いた回帰分析の結果，パワーモデルの回帰式の β（傾き）の点推定値（95%信頼区間）は Cmax で 0.716（0.574～0.858），AUCinf で 0.785（0.648～0.922）であった．95%信頼区間の上限値が 1 より小さく，95%信頼区間が 0.7～1.3 に含まれず，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．

図 2.7.2.2-3　投与量と薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の関係



ONO-5371：メチロシン
Bars：算術平均値±標準偏差
回帰線：パワーモデル Cmax：$Y=209X^{0.716}$，AUCinf：$Y=781X^{0.785}$

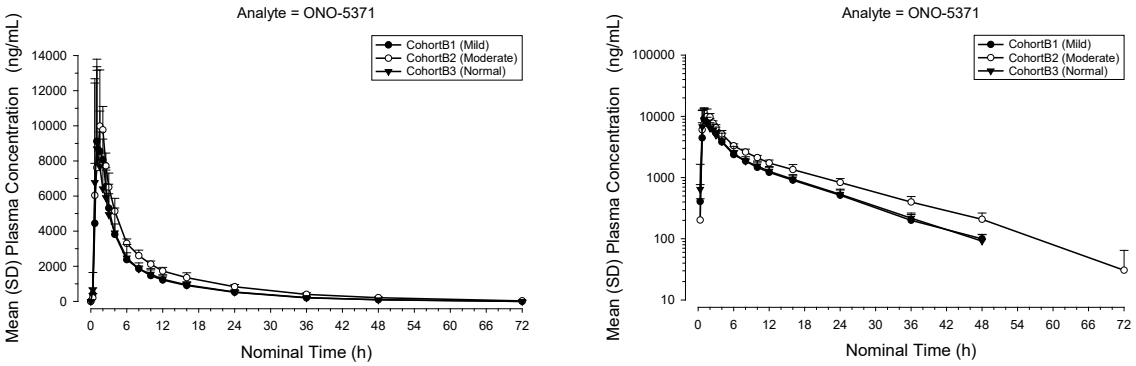
2)　パートB

日本人の腎機能障害男性（軽度：6 名，中等度：6 名）及び腎機能正常男性（6 名）を対象に，メチロシンを 250 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態を評価した．

血漿中メチロシン濃度推移を図 2.7.2.2-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した．腎機能障害男性及び腎機能正常男性の薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf 及び T1/2）の比較結果を表 2.7.2.2-3 に示した．

軽度腎機能障害男性及び中等度腎機能障害男性と腎機能正常男性の薬物動態パラメータを比較したとき，腎機能正常男性に対する軽度腎機能障害男性及び中等度腎機能障害男性の幾何平均値の比（90%信頼区間）は Cmax で 0.90（0.66～1.23）及び 1.14（0.84～1.55），AUCinf で 1.00（0.82～1.21）及び 1.40（1.15～1.70），T1/2 で 1.04（0.95～1.13）及び 1.23（1.13～1.34）であり，中等度腎機能障害男性において AUCinf の上昇及び T1/2 の延長が認められた．以上より，メチロシン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上昇することが示された．

図 2.7.2.2-4　日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中メチロシン濃度推移（平均値＋標準偏差）



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
ONO-5371：メチロシン
●：軽度腎機能障害男性（N=6）
○：中等度腎機能障害男性（N=6）
▼：腎機能正常男性（N=6）

表 2.7.2.2-2　日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	軽度腎機能障害 (N=6)	中等度腎機能障害 (N=6)	腎機能正常 (N=6)
Cmax (ng/mL)	10400 (3050)	12800 (2280)	11500 (3350)
Tmax (h)	1.25 (1.00, 2.00)	1.50 (0.667, 2.00)	1.00 (0.667, 2.50)
AUClast[a)] (ng·h/mL)	54500 (10800)	75900 (10100)	54400 (8390)
AUCinf (ng·h/mL)	55900 (10900)	77800 (9830)	55700 (8620)
T1/2 (h)	9.71 (0.605)	11.6 (0.745)	9.39 (0.791)
CL/F (L/h)	4.62 (0.900)	3.26 (0.433)	4.58 (0.736)
fe[b)] （%）	97.8 (9.5)	112.8 (20.9)	102.5 (11.7)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
a)　AUC72h
b)　fe72h

表 2.7.2.2-3　腎機能障害男性と腎機能正常男性の薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf 及び T1/2）の比較

	N	Cmax	AUCinf	T1/2
軽度／正常	6/6	0.90 (0.66, 1.23)	1.00 (0.82, 1.21)	1.04 (0.95, 1.13)
中等度／正常	6/6	1.14 (0.84, 1.55)	1.40 (1.15, 1.70)	1.23 (1.13, 1.34)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

2.7.2.2.2.2 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）

本試験は二重盲検無作為化プラセボ対象試験とした．本試験は 3 パートから構成され，非日本人健康成人男女を対象にメチロシンをパート 1 では空腹時単回経口投与，パート 2 では食後単回経口投与，パート 3 では空腹時反復経口投与したときの薬物動態を評価した．

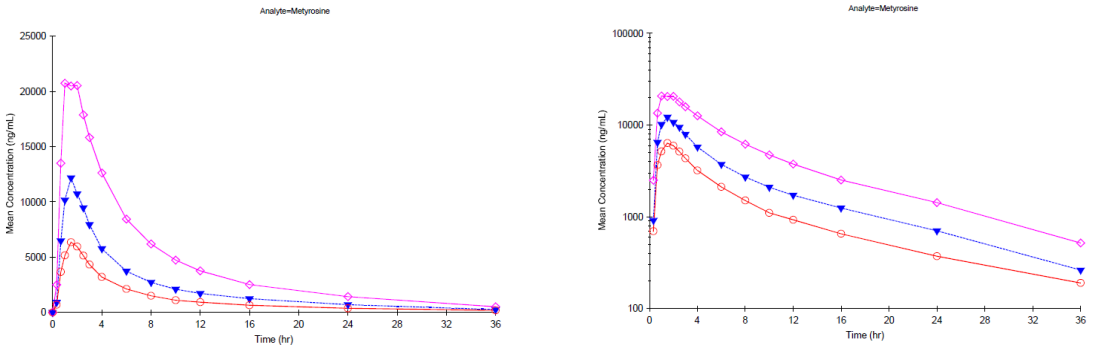
1） パート 1

非日本人健康成人男女（計 30 名）を対象にメチロシンを 250，500 又は 1000 mg（各用量 10 名うちプラセボ 2 名）の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態を評価した．

平均血漿中メチロシン濃度推移を図 2.7.2.2-5 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した．

Tmax は 1.50～1.63 時間，T1/2 は 7.00～8.89 時間であり，Tmax 及び T1/2 はいずれの投与量でも同程度であった．投与後 24 時間までのメチロシンの尿中排泄率は 72.5～85.0%であった．

図 2.7.2.2-5 非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
○：250 mg 投与群（N=8）
▼：500 mg 投与群（N=8）
◇：1000 mg 投与群（N=8）

表 2.7.2.2-4　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量		
	250 mg (N=8)	**500 mg (N=8)**	**1000 mg (N=8)**
Cmax (ng/mL)	7220 (1800)	14100 (3960)	23300 (6080)
Tmax (h)	1.50 (0.46)	1.58 (0.70)	1.63 (0.64)
AUClast[a)] (ng·h/mL)	33970 (7912)	75910 (8997)	156800 (21840)
AUCinf (ng·h/mL)	39270 (8009)	79390 (9061)	163500 (22810)
T1/2 (h)	7.00 (3.15)	8.89 (1.14)	8.60 (1.39)
CL/F (L/h)	6.701 (1.925)	6.372 (0.7455)	6.212 (0.8034)
fe[b)] （%）	84.97 (35.71)	74.28 (16.32)	72.51 (14.59)

算術平均値（標準偏差）
a)　AUC36h
b)　fe24h

メチロシンの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の用量比例性についてパワーモデルにより解析した結果を表 2.7.2.2-5 に示した．パワーモデルを用いた回帰分析の結果，パワーモデルの回帰式の β（傾き）の点推定値（90%信頼区間）は Cmax で 0.8373（0.6697～1.0048），AUClast で 1.1192（1.0019～1.2365），AUCinf で 1.0395（0.9349～1.1442）であり，250～1000 mg の投与量範囲において Cmax，AUClast 及び AUCinf は用量比に応じた増加であった．

表 2.7.2.2-5　パワーモデルによるメチロシンの用量比例性の評価（投与量範囲：250～1000 mg）

薬物動態パラメータ	傾きの推定値 (90%信頼区間)
Cmax	0.8373 (0.6697, 1.0048)
AUClast	1.1192 (1.0019, 1.2365)
AUCinf	1.0395 (0.9349, 1.1442)

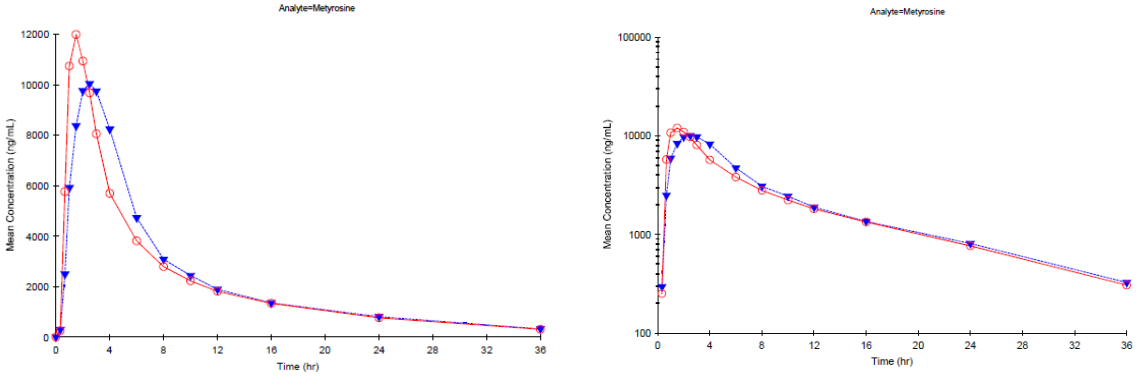
2)　パート 2

パート 1 の 500 mg 空腹時投与コホートに割付けられた被験者を対象にメチロシンを 500 mg の投与量で食後単回経口投与したときの薬物動態を評価した．パート 1 の 500 mg 空腹時投与コホートに割付けられた 10 名のうち，3 名は来院せず，更に 2 名は投与の朝の適格規準を満たさなかったため，残りの 5 名（うちプラセボ 1 名）を対象とした．

メチロシンを空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移を図 2.7.2.2-6 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示した．薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の比較結果を表 2.7.2.2-7 に示した．

空腹時投与時で Tmax（平均値±標準偏差）は 1.50±0.41 時間，食後投与時で 2.63±1.03 時間であり，空腹時投与時と比較して食後投与時で約 1 時間遅延した．食後投与時に対する空腹時投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax，AUClast 及び AUCinf でそれぞれ 114.55（85.69～153.13），102.34（84.42～124.06）及び 98.23（87.62～110.13）%であった．AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 80～125%の範囲内であった．Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲に含まれなかったが，Cmax の増加は軽微であった．以上のことから，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．

図 2.7.2.2-6　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度推移



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
○：空腹時投与群（N=4）
▼：食後投与群（N=4）

表 2.7.2.2-6　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	空腹時 (N=4)	食後 (N=4)
Cmax (ng/mL)	13500 (2600)	11800 (2440)
Tmax (h)	1.50 (0.41)	2.63 (1.03)
AUClast[a)] (ng·h/mL)	78040 (9669)	77860 (20620)
AUCinf (ng·h/mL)	82270 (9049)	84660 (17280)
T1/2 (h)	9.44 (1.20)	9.23 (1.71)
CL/F (L/h)	6.129 (0.6317)	6.084 (1.173)
fe[b)] （%）	72.48 (17.73)	82.77 (7.02)
算術平均値（標準偏差） a)　AUC36h b)　fe24h		

表 2.7.2.2-7　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）の比較

	N	Cmax	AUClast	AUCinf
空腹／食後	4/4	114.55 (85.69, 153.13)	102.34 (84.42, 124.06)	98.23 (87.62, 110.13)
幾何平均値の比（90%信頼区間）（%）				

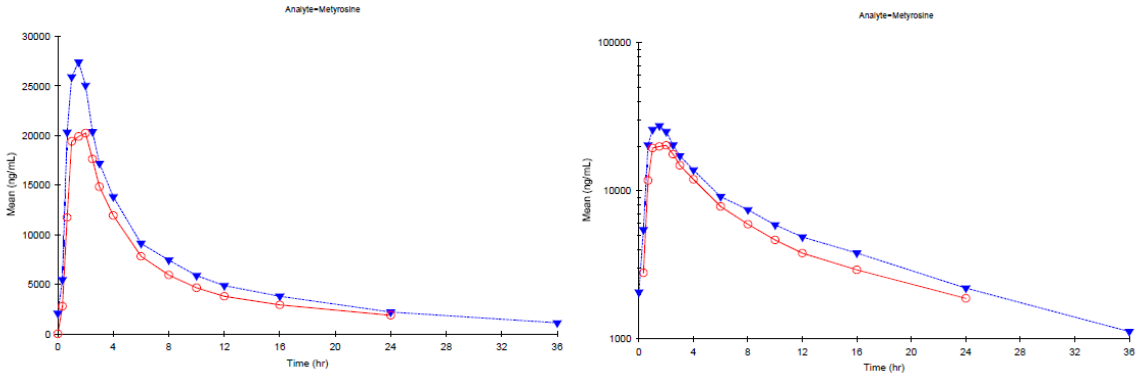
3）　パート 3

非日本人健康成人男女（計 10 名うちプラセボ 2 名）を対象にメチロシンを 1000 mg の投与量で 1 日 1 回 4 日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態を評価した.

メチロシンを 1000 mg の投与量で反復経口投与したときの投与 1 日目及び 4 日目の平均血漿中メチロシン濃度推移を図 2.7.2.2-7 に，投与 1 日目及び 4 日目のメチロシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示した.

多重比較検定（Tukey の検定）の結果，投与 3 日目と 4 日目のメチロシンのトラフ濃度（投与前）間で有意差はなく（p = 0.8904），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.

図 2.7.2.2-7　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間，反復経口投与したときの投与 1 日目及び 4 日目の平均血漿中メチロシン濃度推移



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
○：投与 1 日目（N=8）
▼：投与 4 日目（N=6）

表 2.7.2.2-8　非日本人の健康成人男性及び女性にメチロシン 1000 mg を 1 日 1 回 4 日間，反復経口投与したときの投与 1 日目及び 4 日目の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	1 日目 (N=8)	4 日目 (N=6)
Cmax (ng/mL)	23100 (5290)	28800 (4540)
Tmax (h)	1.81 (1.00)	1.50 (0.32)
AUC24h (ng·h/mL)	144000 (27440)	180800 (36170)
算術平均値（標準偏差）		

2.7.2.2.2.3　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）

本試験は非盲検非対照試験とした．日本人の褐色細胞腫患者を対象にメチロシンの開始用量を 1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）とし，反復経口投与したときの薬物動態を評価した．表 2.7.2.2-9 の投与スケジュールに従ってメチロシンの投薬を行った．

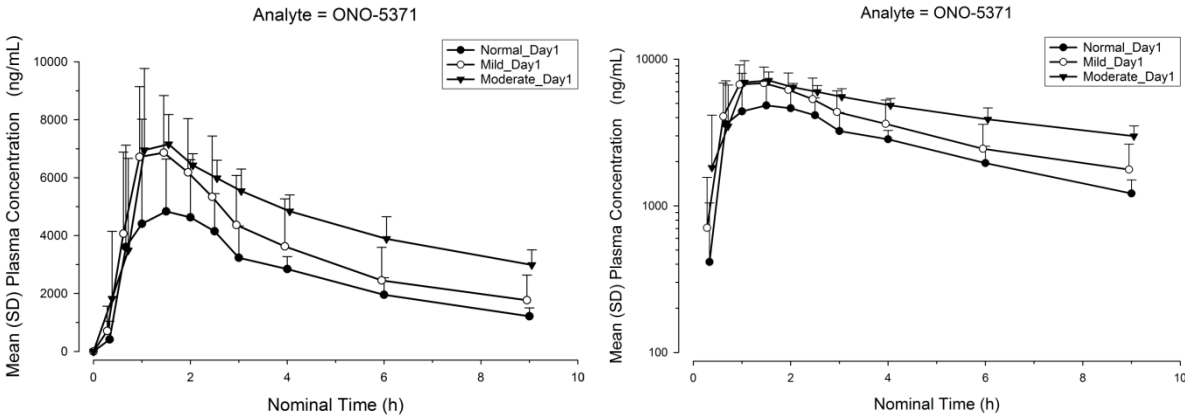
表 2.7.2.2-9　ONO-5371-02 試験における投与スケジュール

腎機能		朝	昼	夕	就寝前
腎機能正常 又は 軽度腎機能障害	Day 1，2，3 （1 日 500 mg）	9:00 （±30 分）	なし	18:00 （±30 分）	なし
	Day 4，5，6，7，8 （1 日 1000 mg）	9:00 （±30 分）	13:00 （±30 分）	18:00 （±30 分）	22:00 （±30 分）
中等度腎機能障害	Day 1，2，3 （1 日 500 mg）	9:00 （±30 分）	なし	18:00 （±30 分）	なし
	Day 4，5，6，7，8 （1 日 750 mg）	9:00 （±30 分）	13:00 （±30 分）	18:00 （±30 分）	なし
1 回投与量は 250 mg					

投与開始 1 日目のメチロシン初回投与時の血漿中メチロシン濃度推移を図 2.7.2.2-8 に，投与スケジュールに従い反復経口投与したときの 1 日目又は 7 日目における初回投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示した．

腎機能正常患者に比べ，軽度腎機能障害者で Cmax 及び AUC の上昇が認められたが，個体間のばらつきの範囲内であり，大きな差異はないと考えられた．メチロシンの消失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曝露量が上昇することが示された．

図 2.7.2.2-8　日本人の褐色細胞腫患者にメチロシンを 250 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中メチロシン濃度推移（平均値＋標準偏差）



左図：縦軸実数軸，右図：縦軸対数軸
ONO-5371：メチロシン
●：腎機能正常患者（N=5）
○：軽度腎機能障害患者（N=6）
▼：中等度腎機能障害患者（N=5）

表 2.7.2.2-10　日本人の褐色細胞腫患者にメチロシンを投与スケジュールに従い反復経口投与したときの 1 日目又は 7 日目における初回投与時のメチロシンの薬物動態パラメータ

Day	腎機能	4～6 日目の 1 日用量 (mg)	N	薬物動態パラメータ			
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC4h (ng·h/mL)	AUC9h (ng·h/mL)
1	正常	-	5	6310 (2140)	1.00 (0.667, 4.00)	13900 (4600)	22600 (4030)
1	軽度	-	6	7500 (2010)	1.24 (0.967, 1.97)	18500 (6090)	30000 (11800)
1	中等度	-	5	7880 (1730)	1.47 (1.00, 1.97)	21000 (2490)	38400 (3930)
7	正常	1000	4	10400 (1230)	1.00 (0.700, 1.03)	26700 (3920)	-
7	正常	500	1	7310	1.52	16500	-
7	軽度	1000	5	11500 (1860)	1.03 (0.667, 2.58)	32400 (6940)	-
7	軽度	250	1	7820	3.08	22700	-
7	中等度	750	2 a)	10100, 14500	1.02, 3.00	34600, 44000	-
7	中等度	500 b)	1	9120	1.00	32600	-
7	中等度	500	2 a)	19700, 13500	1.08, 2.00	43600, 61600	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
a)　2 名のデータのみ得られたパラメータに関しては個別値を示した.
b)　4 日目及び 5 日目の 1 日用量 750 mg から 6 日目に 1 日用量 500 mg に減量した.
すべての被験者に 7 日目の朝投与としてメチロシン 250 mg が経口投与された.

2.7.2.2.2.4　大脳神経膠腫症患者に L-3-[^{123}I]iodo-α-methyltyrosine を静脈内投与したときの組織分布

［参考資料 5.4-67[2)]］

大脳神経膠腫症患者 6 名に L-3-[^{123}I]iodo-α-methyltyrosine（IMT）を静脈内投与したとき，脳，腎臓，肝臓，肺，脾臓，消化管及び心臓の放射能量はいずれも投与後 90 分で最高値を示し，その後減少した [2)]．IMT の投与 5 時間後に他の組織と比較して尿路で高い放射能量が検出された．これは組織への滞留ではなく，IMT が主に尿中に排泄されることから，排泄が終了するまでは持続的に尿路が曝露されることに起因すると考えられた．IMT はメチロシンを ^{123}I で標識した化合物であるため，メチロシンは IMT に類似した分布特性を示すと考えられた.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

ONO-5371-01 試験において日本人健康成人男性にメチロシンを 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，T1/2 は 8.71～9.76 時間であり，Tmax 及び T1/2 はいずれの投与量でも同程度であった．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．

[redacted]-MET-102 試験において非日本人健康成人男女にメチロシンを 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．

2.7.2.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 健康成人又は腎機能障害者と褐色細胞腫患者の薬物動態比較

日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性を対象を対象とした ONO-5371-01 試験と褐色細胞腫患者を対象とした ONO-5371-02 試験で得られた薬物動態を比較した．

日本人成人の腎機能障害男性，腎機能正常男性及び褐色細胞腫患者にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-1 に示した．健康成人又は腎機能障害者に比べ，褐色細胞腫患者の Cmax は低かったが，AUC9h に大きな差異は認められなかった．

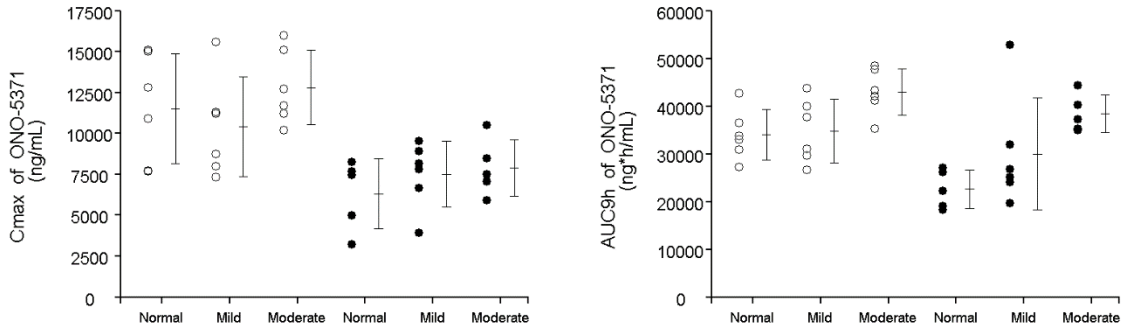
また，ONO-5371-01 試験の血漿中メチロシン濃度推移から，ONO-5371-02 試験における投与スケジュールに従い反復経口投与したときの 7 日目における健康成人又は腎機能障害者の血漿中濃度を重ね合わせ法により予測した．予測した血漿中メチロシン濃度推移から 7 日目における初回投与時の薬物動態パラメータを算出し，ONO-5371-02 試験において投与スケジュールに従い反復経口投与したときの 7 日目における初回投与時の薬物動態パラメータと比較した（表 2.7.2.3-2）．単回経口投与時の比較と同様に，反復投与時においても健康成人又は腎機能障害者に比べ褐色細胞腫患者の Cmax は低かったが，AUC4h に大きな差異は認められなかった．

健康成人又は腎機能障害者に比べ，褐色細胞腫患者における Cmax の低下が認められた原因は不明であるが，AUC に大きな差異は認められなかった．健康成人又は腎機能障害者の血漿中濃度推移に基づく重ね合わせ法により褐色細胞腫患者における AUC を概ね予測できたことから，褐色細胞腫患者においても健康成人と同様，投与量変更後 3 日目までに定常に達すると考えられた．

表 2.7.2.3-1　日本人成人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性並びに褐色細胞腫患者にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ONO-5371-01 試験			ONO-5371-02 試験		
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	正常 (N=5)	軽度 (N=6)	中等度 (N=5)
Cmax (ng/mL)	11500 (3350)	10400 (3050)	12800 (2280)	6310 (2140)	7500 (2010)	7880 (1730)
AUC9h (ng·h/mL)	34000 (5270)	34800 (6670)	43000 (4820)	22600 (4030)	30000 (11800)	38400 (3930)
算術平均値（標準偏差）						

図 2.7.2.3-1　日本人成人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性並びに褐色細胞腫患者にメチロシンを 250 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Cmax, AUC9h）



ONO-5371：メチロシン
○：ONO-5371-01 試験
●：ONO-5371-02 試験
Bars：算術平均値±標準偏差

表 2.7.2.3-2　日本人成人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性並びに褐色細胞腫患者にメチロシンを用量調節基準に従い反復経口投与したときの 7 日目における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ONO-5371-01 試験（予測値）			ONO-5371-02 試験（実測値）		
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	正常 (N=4)	軽度 (N=5)	中等度 (N=2)
4～6 日目の 1 日用量 (mg)	**1000**	**1000**	**750**	**1000**	**1000**	**750**
Cmax (ng/mL)	15500 (3430)	14200 (3880)	16800 (2530)	10400 (1230)	11500 (1860)	12300
AUC4h (ng·h/mL)	36800 (4850)	37400 (7790)	41900 (6010)	26700 (3920)	32400 (6940)	39300
算術平均値（標準偏差）						

2.7.2.3.2.2 日本人と非日本人の薬物動態比較

健康成人において，日本人（ONO-5371-01 試験）と非日本人（[redacted]-MET-102 試験）の薬物動態を比較した．日本人及び非日本人にメチロシンを 250～1000 mg の投与量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-3 に，民族間の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.2.3-4 に示した．非日本人の薬物動態パラメータと比較したとき，日本人の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値はそれぞれ 1.24～1.59 倍及び 1.09～1.55 倍であり，Tmax，T1/2 及び尿中排泄率は概ね一致していたことから，日本人と非日本人の薬物動態に大きな差異はないと考えられた．

表 2.7.2.3-3 日本人と非日本人の健康成人にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日本人			非日本人		
	250 mg (N=6)	**500 mg (N=6)**	**1000 mg (N=6)**	**250 mg (N=8)**	**500 mg (N=8)**	**1000 mg (N=8)**
Cmax (ng/mL)	11300 (1610)	17100 (2570)	30700 (4900)	7220 (1800)	14100 (3960)	23300 (6080)
Tmax (h)	1.25 (0.667, 2.00)	2.00 (1.50, 3.00)	1.50 (1.00, 2.00)	1.50 (0.46)	1.58 (0.70)	1.63 (0.64)
AUClast[a)] (ng·h/mL)	57600 (9170)	99300 (9420)	169000 (32300)	33970 (7912)	75910 (8997)	156800 (21840)
AUCinf (ng·h/mL)	60100 (9930)	104000 (10400)	179000 (35800)	39270 (8009)	79390 (9061)	163500 (22810)
T1/2 (h)	8.71 (0.797)	9.07 (0.367)	9.76 (1.19)	7.00 (3.15)	8.89 (1.14)	8.60 (1.39)
CL/F (L/h)	4.26 (0.680)	4.84 (0.440)	5.77 (1.16)	6.701 (1.925)	6.372 (0.7455)	6.212 (0.8034)
fe （%）	91.2[b)] (6.5)	86.3[b)] (7.1)	73.9[b)] (13.9)	84.97[c)] (35.71)	74.28[c)] (16.32)	72.51[c)] (14.59)

算術平均値（標準偏差），日本人における Tmax は中央値（最小値，最大値）
a) AUC36h
b) fe36h
c) fe24h

表 2.7.2.3-4 日本人と非日本人の健康成人にメチロシンを単回経口投与したときのメチロシンの薬物動態パラメータの比較

	用量 (mg)	**N**	**Cmax**	**AUCinf**
日本人／非日本人	250	6/8	1.59 (1.31, 1.94)	1.55 (1.26, 1.90)
	500	6/8	1.24 (0.99, 1.56)	1.31 (1.18, 1.46)
	1000	6/8	1.35 (1.05, 1.72)	1.09 (0.93, 1.28)
幾何平均値の比（90%信頼区間）				

2.7.2.3.2.3 薬物動態への体重及び年齢の影響

ONO-5371-01 試験及び ONO-5371-02 試験で得られたメチロシンの薬物動態データに基づいて，メチロシンの薬物動態への被験者背景（体重及び年齢）の影響を解析した．健康成人又は腎機能障害者と褐色細胞腫患者の Cmax 及び AUC9h を比較した結果，健康成人又は腎機能障害者と比べ，褐色細胞腫患者において Cmax は低下が認められ，AUC9h は大きな差異が認められなかった（2.7.2.3.2.1）．そのため，影響を評価するパラメータとして ONO-5371-01 試験及び ONO-5371-02 試験のいずれにおいても評価されている 250 mg の投与量で単回経口投与したときの AUC9h を用いた．また，ONO-5371-01 試験において軽度腎機能障害男性及び中等度腎機能障害男性の薬物動態パラメータを腎機能正常男性と比較したとき，メチロシン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上昇したことから，薬物動態への体重及び年齢の影響を，腎機能正常者及び軽度腎機能障害者と中等度腎機能障害者の 2 つのグループに分けて評価した．

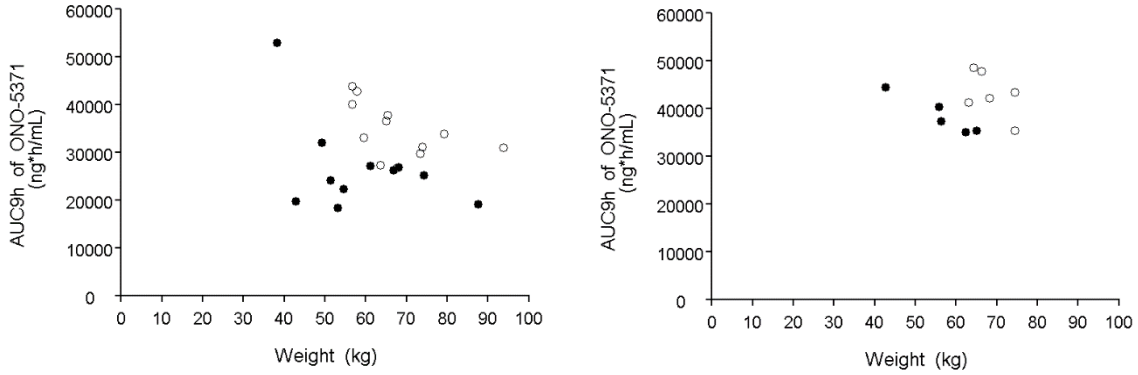
メチロシンの AUC9h は自然対数変換し，単回帰分析で評価した（表 2.7.2.3-5）．AUC9h と体重の関係を図 2.7.2.3-2 に示し，AUC9h と年齢の関係を図 2.7.2.3-3 に示した．

体重及び年齢とメチロシンの薬物動態の関係に有意な影響は認められず，体重及び年齢はメチロシンの薬物動態との明らかな関係はないことが示唆された．

表 2.7.2.3-5 メチロシンの薬物動態パラメータ（AUC9h）への影響に関する単回帰分析の結果

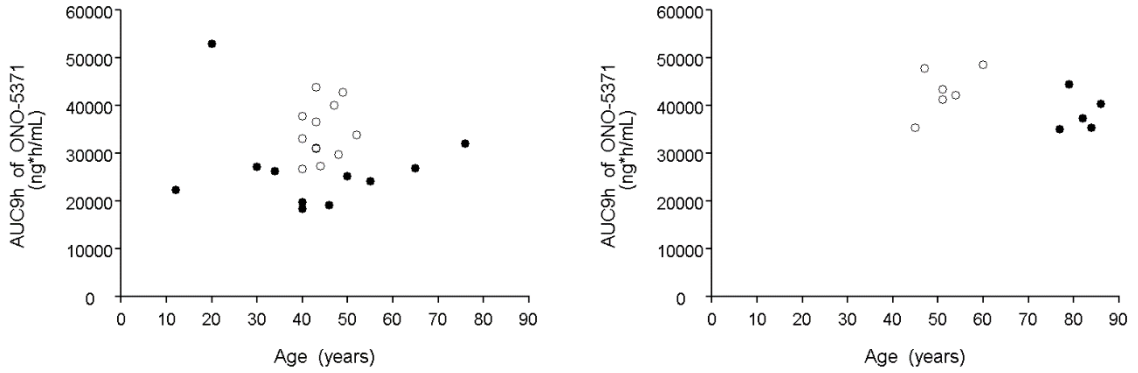
患者背景因子	腎機能	P 値	相関係数
体重	正常及び軽度腎機能障害	0.4447	-0.1676
	中等度腎機能障害	0.7321	-0.1169
年齢	正常及び軽度腎機能障害	0.9789	-0.005846
	中等度腎機能障害	0.2506	-0.3788

図 2.7.2.3-2　メチロシンの薬物動態パラメータ（AUC9h）と体重の関係



ONO-5371：メチロシン
左図：腎機能正常又は腎機能障害軽度，右図：腎機能障害中等度
○：ONO-5371-01 試験
●：ONO-5371-02 試験

図 2.7.2.3-3　メチロシンの薬物動態パラメータ（AUC9h）と年齢の関係



ONO-5371：メチロシン
左図：腎機能正常又は腎機能障害軽度，右図：腎機能障害中等度
○：ONO-5371-01 試験
●：ONO-5371-02 試験

2.7.2.3.2.4 薬物動態への性差の影響

非日本人健康成人において，男性と女性の薬物動態を比較した（[redacted]-MET-102 試験）．非日本人健康成人男性及び女性にメチロシンを 250，500 及び 1000 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-6 に示した．女性の Cmax，AUClast 及び AUCinf は男性と比較してわずかに大きかったが，男性と女性の薬物動態に大きな差異はないと考えられた．

表 2.7.2.3-6 非日本人健康成人男性及び女性にメチロシンを 250，500 及び 1000 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	男性			女性		
	250 mg (N=4)	**500 mg (N=4)**	**1000 mg (N=4)**	**250 mg (N=4)**	**500 mg (N=4)**	**1000 mg (N=4)**
Cmax (ng/mL)	5950 (659)	14400 (3680)	21500 (6700)	8500 (1660)	13900 (4780)	25100 (5740)
Tmax (h)	1.38 (0.25)	1.29 (0.58)	1.50 (0.71)	1.63 (0.63)	1.88 (0.75)	1.75 (0.65)
AUClast (ng·h/mL)	29860 (8872)	74140 (2794)	153000 (21500)	38090 (4712)	77680 (13140)	160500 (24780)
AUCinf (ng·h/mL)	34130 (8243)	78570 (3425)	162400 (23460)	44420 (3339)	80210 (13340)	164600 (25710)
T1/2 (h)	7.80 (3.63)	9.76 (0.62)	9.79 (0.49)	6.20 (2.88)	8.03 (0.79)	7.41 (0.68)
CL/F (L/h)	7.748 (2.352)	6.373 (0.2761)	6.247 (0.8426)	5.653 (0.4413)	6.371 (1.105)	6.177 (0.8905)
算術平均値（標準偏差）						

2.7.2.3.2.5 薬物動態への腎機能の影響

ONO-5371-01 試験において腎機能障害男性と腎機能正常男性の薬物動態を比較した．軽度腎機能障害男性の Cmax 及び AUCinf は腎機能正常男性と比較してそれぞれ 0.90 倍及び 1.00 倍であった．中等度腎機能障害男性の Cmax 及び AUCinf は腎機能正常男性と比較してそれぞれ 1.14 倍及び 1.40 倍であった．腎機能正常男性，軽度及び中等度腎機能障害男性の T1/2 はそれぞれ 9.39 時間，9.71 時間及び 11.6 時間であり，T1/2 は中等度腎機能障害男性でわずかに延長した（2.7.2.2.2.1）．また，ONO-5371-02 試験において腎機能正常患者に比べ，軽度腎機能障害者で Cmax 及び AUC の上昇が認められたが，個体間のばらつきの範囲内であり，大きな差異はないと考えられた（2.7.2.2.2.3）．

以上のことから，メチロシンの消失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上昇することが示された．軽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の調節は不要であるが，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の調節が望ましいと考えられた．

2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 食事の影響

[redacted]-MET-102 試験において非日本人の健康成人にメチロシンを 500 mg の投与量で空腹時及び食後単回経口投与したときの薬物動態を比較した結果，食後投与時に対する空腹時投与時の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，Cmax，AUClast 及び AUCinf でそれぞれ 114.55（85.69～153.13），102.34（84.42～124.06）及び 98.23（87.62～110.13）%であった．AUClast 及び AUCinf における幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも 80～125%の範囲内であった．Cmax における幾何平均値の比の 90%信頼区間は，80～125%の範囲に含まれなかったが，Cmax の増加は軽微であった．以上のことから，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．

2.7.2.3.3.2 薬物相互作用

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薬物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 まで主要な CYP 分子種を阻害せず，500 μmol/L まで主要な CYP 分子種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．

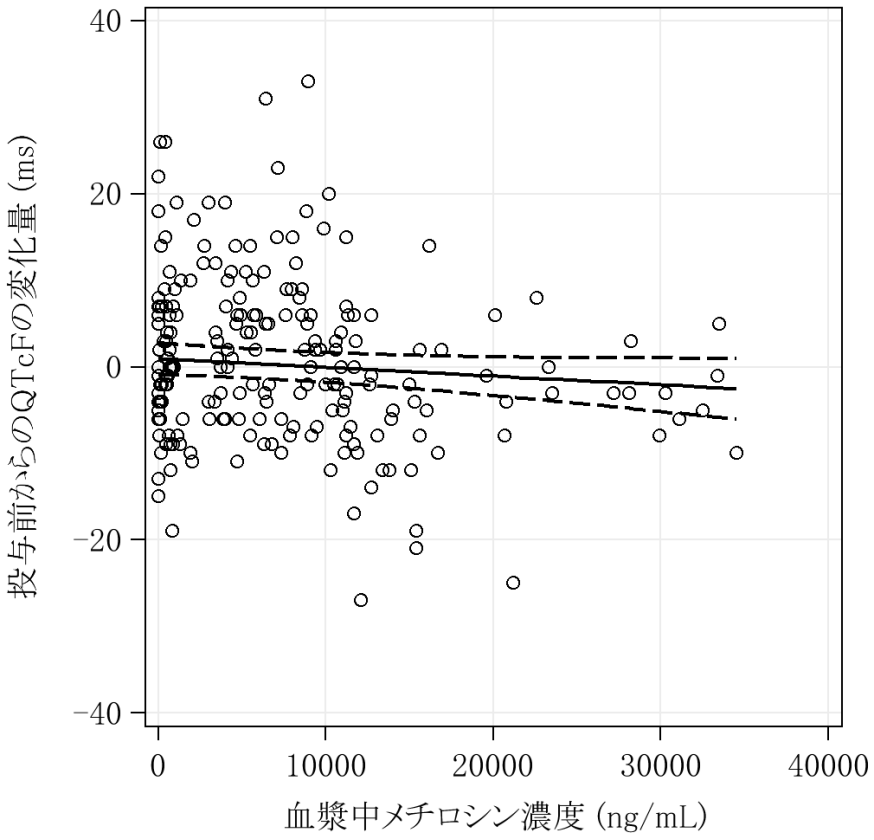
メチロシンは P-gp 及び BCRP の基質でないため，これらのトランスポーターの阻害薬や誘導薬との併用による影響を受けないと考えられた．また，メチロシンは 500 μmol/L まで主要なトランスポーターを阻害しなかったため，それらのトランスポーターで輸送される併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた．以上から，臨床においてメチロシンが薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられた．

2.7.2.3.4 薬物動態と QT 延長の関係

［5.3.4.1-1］

ONO-5371-01 試験の 36 名を解析対象として，メチロシンを 250～1000 mg の投与量で単回経口投与したときの血漿中メチロシン濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を線形混合効果モデルに当てはめて解析した．血漿中メチロシン濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を図 2.7.2.3-4 に，線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータの推定値を表 2.7.2.3-7 に，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 の変化量の推定値を表 2.7.2.3-8 に示した．線形混合効果モデルの傾きの信頼区間は 0 を含んでおり，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 と推定された．平均最高血漿中濃度における 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．

図 2.7.2.3-4 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



白丸：実測値
実線：母集団平均の推定値，点線：母集団平均の 90%信頼区間の上限又は下限

表 2.7.2.3-7　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間	変量効果の分散
α	0.926	1.09	-1.27 ～ 3.12	28.8
β	-0.000100	0.0000675	-0.000233 ～ 0.0000329	-
残差変動	-	-	-	48.6

解析対象：36 名，252 時点
⊿QTcF = α + β × Conc
⊿QTcF：投与前からの QTcF の変化量（ms），Conc：血漿中メチロシン濃度（ng/mL）

表 2.7.2.3-8　平均最大血漿中濃度における投与前からの QTcF の変化量の推定値

平均最大血漿中濃度 a)（ng/mL）	QTcF の変化量の推定値（ms）	QTcF の変化量の 90%信頼区間（ms）
30700	-2.15	-5.30 ～ 1.01

a)　ONO-5371-01 試験から得られたメチロシン 1000 mg 投与時の最高血漿中濃度の平均値

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施しなかった.

2.7.2.5　付録

メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-3 に示した.

表 2.7.2.5-1　国内第Ⅰ相試験（ONO-5371-01 試験）の要約

試験番号：ONO-5371-01　　試験デザイン：非盲検非対照
試験目的：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投与したときの薬物動態を検討する．

パート	腎機能	投与量 (mg)	被験者数	対象：血漿中及び尿中メチロシン濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）						
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	fe (%)
A	正常	250	6	11300 (1610)	1.25 (0.667, 2.00)	57600[a)] (9170)	60100 (9930)	8.71 (0.797)	4.26 (0.680)	91.2[b)] (6.5)
	正常	500	6	17100 (2570)	2.00 (1.50, 3.00)	99300[a)] (9420)	104000 (10400)	9.07 (0.367)	4.84 (0.440)	86.3[b)] (7.1)
	正常	1000	6	30700 (4900)	1.50 (1.00, 2.00)	169000[a)] (32300)	179000 (35800)	9.76 (1.19)	5.77 (1.16)	73.9[b)] (13.9)
B	軽度腎機能障害	250	6	10400 (3050)	1.25 (1.00, 2.00)	54500[c)] (10800)	55900 (10900)	9.71 (0.605)	4.62 (0.900)	97.8[d)] (9.5)
	中等度腎機能障害	250	6	12800 (2280)	1.50 (0.667, 2.00)	75900[c)] (10100)	77800 (9830)	11.6 (0.745)	3.26 (0.433)	112.8[d)] (20.9)
	正常	250	6	11500 (3350)	1.00 (0.667, 2.50)	54400[c)] (8390)	55700 (8620)	9.39 (0.791)	9.39 (0.791)	102.5[d)] (11.7)

a) AUC36h
b) fe36h
c) AUC72h
d) fe72h

表 2.7.2.5-2　海外第Ⅰ相試験（[redacted]-MET-102 試験）の要約

試験番号：[redacted]-MET-102　　試験デザイン：二重盲検無作為化プラセボ対照
試験目的：非日本人の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メチロシンの薬物動態，安全性，及び忍容性を評価する．
メチロシンを単回投与したときのメチロシンのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を探索する．

パート	投与量 (mg)	評価日	食事の条件	被験者数	対象：血漿中及び尿中メチロシン濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差）						
					Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	fe (%)
1	250	-	空腹時	8	7220 (1800)	1.50 (0.46)	33970[a)] (7912)	39270 (8009)	7.00 (3.15)	6.701 (1.925)	84.97[b)] (35.71)
	500	-	空腹時	8	14100 (3960)	1.58 (0.70)	75910[a)] (8997)	79390 (9061)	8.89 (1.14)	6.372 (0.7455)	74.28[b)] (16.32)
	1000	-	空腹時	8	23300 (6080)	1.63 (0.64)	156800[a)] (21840)	163500 (22810)	8.60 (1.39)	6.212 (0.8034)	72.51[b)] (14.59)
2	500	-	空腹時	4	13500 (2600)	1.50 (0.41)	78040[a)] (9669)	82270 (9049)	9.44 (1.20)	6.129 (0.6317)	72.48[b)] (17.73)
	500	-	食後	4	11800 (2440)	2.63 (1.03)	77860[a)] (20620)	84660 (17280)	9.23 (1.71)	6.084 (1.173)	82.77[b)] (7.02)
3	1000	1 日目	空腹時	8	23100 (5290)	1.81 (1.00)	144000[c)] (27440)	-	-	-	69.37[b)] (20.96)
	1000	4 日目	空腹時	6	28800 (4540)	1.50 (0.32)	180800[c)] (36170)	217600 (51140)	9.83 (2.37)	5.808 (1.668)	97.31[b)] (10.88)

a)　AUC36h
b)　fe24h
c)　AUC24h

表 2.7.2.5-3　国内第Ⅰ相／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）の要約

試験番号：ONO-5371-02　　試験デザイン：多施設共同非盲検非対照
試験目的：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 ONO-5371 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．

評価日	腎機能	4～6 日目の 1 日用量 (mg)	被験者数	対象：血漿中メチロシン濃度 薬物動態パラメータの算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）			
				Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC4h (ng·h/mL)	AUC9h (ng·h/mL)
1	正常	−	5	6310 (2140)	1.00 (0.667, 4.00)	13900 (4600)	22600 (4030)
	軽度腎機能障害	−	6	7500 (2010)	1.24 (0.967, 1.97)	18500 (6090)	30000 (11800)
	中等度腎機能障害	−	5	7880 (1730)	1.47 (1.00, 1.97)	21000 (2490)	38400 (3930)
7	正常	1000	4	10400 (1230)	1.00 (0.700, 1.03)	26700 (3920)	-
	正常	500	1	7310	1.52	16500	-
	軽度腎機能障害	1000	5	11500 (1860)	1.03 (0.667, 2.58)	32400 (6940)	-
	軽度腎機能障害	250	1	7820	3.08	22700	-
	中等度腎機能障害	750	2[a)]	10100, 14500	1.02, 3.00	34600, 44000	-
	中等度腎機能障害	500 [b)]	1	9120	1.00	32600	-
	中等度腎機能障害	500	2[a)]	19700, 13500	1.08, 2.00	43600, 61600	-

a)　2 名のデータのみ得られたパラメータに関しては個別値を示した．
b)　4 日目及び 5 日目の 1 日用量 750 mg から 6 日目に 1 日用量 500 mg に減量した．
すべての被験者に朝投与としてメチロシン　250 mg が経口投与された．

2.7.3 臨床的有効性

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 25
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 57
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 107
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 122
2.7.3.6　付録 130

表

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の概要 8
表 2.7.3.1-2　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）における有効性の結果の概要 9
表 2.7.3.1-3　用量調節基準（ONO-5371-02 試験） 17
表 2.7.3.1-4　禁止される治療法及び飲食物（ONO-5371-02 試験） 19
表 2.7.3.1-5　解析対象集団の定義（ONO-5371-02 試験） 24
表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性の要約（ONO-5371-02 試験） 59
表 2.7.3.3-2　患者特性の要約（ONO-5371-02 試験） 61
表 2.7.3.3-3　有効性評価のベースラインの要約―尿中カテコールアミン及び代謝物（ONO-5371-02 試験） 64
表 2.7.3.3-4　有効性評価のベースラインの要約―血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率（ONO-5371-02 試験） 66
表 2.7.3.3-5　有効性評価のベースラインの要約―交感神経受容体遮断薬及びその他の降圧薬（ONO-5371-02 試験） 67
表 2.7.3.3-6　有効性評価のベースラインの要約―カテコールアミン過剰に伴う臨床症状（ONO-5371-02 試験） 69
表 2.7.3.3-7　治験実施状況及び中止理由（ONO-5371-02 試験） 73
表 2.7.3.3-8　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（ONO-5371-02 試験） 74
表 2.7.3.3-9　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（医師評価）の要約（ONO-5371-02 試験） 92

表 2.7.3.3-10　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（患者評価）の要約（ONO-5371-02 試験）.....96
表 2.7.3.4-1　個々の被験者の最大 1 日投与量（ONO-5371-02 試験）.....112
表 2.7.3.4-2　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）における蓄尿検体と随時尿検体の関係性の要約（ONO-5371-02 試験）.....120
表 2.7.3.5-1　継続投与期 12 カ月完了例の主要な有効性の結果の要約（ONO-5371-02 試験）.....126
表 2.7.3.6-1　有効性評価に用いた臨床試験の結果.....130
表 2.7.3.6-2　尿中メタネフリン（ONO-5371-02 試験）.....131
表 2.7.3.6-3　尿中ノルメタネフリン（ONO-5371-02 試験）.....133
表 2.7.3.6-4　尿中バニリルマンデル酸（ONO-5371-02 試験）.....135
表 2.7.3.6-5　尿中アドレナリン（ONO-5371-02 試験）.....137
表 2.7.3.6-6　尿中ノルアドレナリン（ONO-5371-02 試験）.....139
表 2.7.3.6-7　尿中ドーパミン（ONO-5371-02 試験）.....141
表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）.....159
表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］.....171
表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）.....201

図

図 2.7.3.3-1　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）のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差の推移―12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）.....80
図 2.7.3.3-2　収縮期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移―12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）.....86
図 2.7.3.3-3　拡張期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移―12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）.....87
図 2.7.3.3-4　脈拍数の実測値の平均値±標準偏差の推移―12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）.....88

図 2.7.3.3-5　血糖値の実測値の平均値±標準偏差の推移―12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）..... 89
図 2.7.3.3-6　左室駆出率の実測値の平均値±標準偏差の推移―12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）..... 90
図 2.7.3.4-1　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のうち主要評価にて採用された項目）における蓄尿検体と随時尿検体の関係性（ONO-5371-02 試験）..... 121
図 2.7.3.4-2　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）における蓄尿検体と随時尿検体の診断性能の比較（ONO-5371-02 試験）..... 122
図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移―12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）..... 143

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUCinf	area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CA	catecholamine	カテコールアミン
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK（CK）	creatine phosphokinase (creatine kinase)	クレアチンキナーゼ
CRF	case report form	症例報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CVD	combination chemotherapy with CPA (cyclophosphamide), VCR (vincristine), and DTIC (dacarbazine)	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
DA	dopamine	ドーパミン
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
FAS	Full Analysis Set	有効性評価項目における主たる解析対象集団
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
GOT（AST）	glutamic oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
GPT（ALT）	glutamic pyruvic transaminase (alanine aminotransferase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
HALS	hand-assistant laparoscopic surgery	用手補助下腹腔鏡手術
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBG	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
MN	metanephrine	メタネフリン
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
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所

略語	英語	日本語
NMN	normetanephrine	ノルメタネフリン
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PPS	Per Protocol Set	－
QOL	quality of life	生活の質
ROC	receiver operating characteristic	－
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
T1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VMA	vanillylmandelic acid	バニリルマンデル酸

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

メチロシンは，「褐色細胞腫患者における（1）外科手術前の処置，（2）外科手術が禁忌の場合の患者管理，及び（3）悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療」を適応として，1979 年に米国で承認されている．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）[1)] では，臨床研究の文献に基づき，褐色細胞腫患者 37 名にメチロシンを投与したときの有効性が検討された．

国内では，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」の募集に応えて，小野薬品工業株式会社がメチロシンを Valeant Pharmaceuticals North America LLC から導入し，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）．

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 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 2.7.3.1-1 に示した．

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．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．

表 2.7.3.1-1　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 （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.

2.7.3.1.1　メチロシンの国内外での使用経験に基づく有効性情報

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.

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）

FDA NDA 資料及び SBA は，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）下の臨床研究報告から得られたメチロシンの使用経験を，評価の対象として構成されている．これらの臨床研究報告のうち，FDA SBA で取り上げられ，褐色細胞腫患者に対するメチロシンの有効性の検討に用いられたのは，7 つの臨床研究グループにより学術誌に公表された以下の 7 報であった.

Engelman_1968[2)]，Amery_1969[3)]，Serrano_1971[4)]，Jones_1968[5)]，Pyörälä_1968[6)]，Robinson_1977[7)]，Bagnall_1976[8)]

これら 7 報で報告された有効性の結果の概要を表 2.7.3.1-2 に示し，個々の症例の主要な有効性の結果の一覧を表 2.7.3.6-9 に，個々の文献の要約を 2.7.3.6.2　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）に添付した.

有効性の検討に用いられた 7 報でメチロシンの使用経験が報告された褐色細胞腫患者は 37 名であった.

37 名の患者の報告された年齢範囲は 12～73 歳であった．性別は，男性 20 名及び女性 17 名であった．また，良性患者は 22 名，悪性患者は 15 名であった.

褐色細胞腫患者 37 名に対してメチロシンは概ね 1000～4000 mg/日の範囲で投与されていた．投与期間は 20 名の患者で報告されており，その範囲は 4 日間～約 10 カ月間であった.

FDA NDA 資料及び SBA における有効性の結果の概要を表 2.7.3.1-2 に示した.

メチロシン投与前後のカテコールアミン及び／又はその代謝物の変化は 37 名のすべての患者で検討され，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%）であった．また，メチロシン投与前後の血圧の変化は 31 名で検討され，メチロシン投与により血圧が低下した患者は 27/31 名（87.1%）であった.

表 2.7.3.1-2 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）における有効性の結果の概要

文献 [a]	褐色細胞腫患者数			CA 及び／又はその代謝物が 50%以上減少した患者数 [b]	血圧低下例数／高血圧患者数
	合計	良性例	悪性例		
Engelman_1968[2)]	22	15	7	15	18/18[c]
Amery_1969[3)]	1	0	1	1	1/1
Serrano_1971[4)]	4	4	0	2	3/3
Jones_1968[5)]	3	1	2	3	2/2
Pyörälä_1968[6)]	5	0	5	1	1/5
Robinson_1977[7)]	1	1	0	1	1/1
Bagnall_1976[8)]	1	1	0	1	1/1
合計	37	22	15	24/37[d]（64.9%）	27/31（87.1%）

CA＝ カテコールアミン；MN＝ メタネフリン；NMN＝ ノルメタネフリン；VMA＝ バニリルマンデル酸；A＝ アドレナリン（エピネフリン）；NA＝ ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）

a 文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

b FDA SBA で「50%以上減少」の評価に用いられた被験物質は以下のとおり：

Engelman_1968 ＝尿中 Total［尿中 CA（NA＋A）＋（NMN＋MN）＋VMA］
Amery_1969 ＝尿中 CA（NA＋A）及び尿中 VMA（定性検査）
Serrano_1971 ＝尿中 NA 及び尿中 VMA
Jones_1968 ＝尿中 MN 及び尿中 VMA
Pyörälä_1968 ＝尿中 VMA 及び尿中 NMN＋MN
Robinson_1977 ＝尿中総 CA（NA＋A）
Bagnall_1976 ＝尿中 VMA

c Engelman_1968 では，プラセボ投与時に高血圧であった患者数を 22 名中 18 名と報告しており，FDA SBA では，この 18 名を血圧評価の分母としている．また，FDA SBA では，文献で報告された血圧値を基に，血圧の変化が明確に報告された患者を 18 名中 9 名としている［良性例 7 名：59 歳男性（文献中での症例番号：症例 4，以下同様），28 歳男性，55 歳男性，65 歳男性，57 歳男性，13 歳男性，24 歳女性；悪性例 2 名：63 歳男性（症例 2），28 歳男性（症例 3）］.

d 分母は，褐色細胞腫患者数の合計.

出典［5.4-60（FDA SBA）Section V. C. 8. Summary of Studies in Pheochromocytoma. (Page 19) より改変］

また，メチロシンの投与により，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も多くの患者で改善した．非拮抗的・非選択的α遮断薬である phenoxybenzamine（国内未承認）は，長年にわたり多くの褐色細胞腫患者の治療に使用されてきたが，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．Engelman_1968[2)] の 1 名［59 歳男性（文献中での症例番号：症例 4，以下同様）］については，phenoxybenzamine 投与により高血圧クリーゼはコントロール可能であったものの低血圧が持続し，また頻脈及び不整脈はコントロールできなかったが，メチロシン投与により血圧が正常化するとともに頻脈及び不整脈がコントロールされたことが報告された．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ことが明確に報告された患者（phenoxybenzamine 投与下及びメチロシン投与下の両時点での血圧値が文献中に明示されている患者）は 37 名のうち 7 名であった．その内訳は，Engelman_1968[2] の 5 名[1]［文献中での報告順に，55 歳男性，65 歳男性，24 歳女性，63 歳男性（症例 2），28 歳男性（症例 3）］，Jones_1968[5] の 1 名（症例 1）及び Robinson_1977[7] の 1 名であった．

褐色細胞腫摘出術を予定する患者へのメチロシンの手術前投与について，Engelman_1968[2] では，メチロシンを手術前投与した 13 名の患者で，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感じられたと報告された．一方で，Jones_1968[5] の 1 名（症例 3）及び Pyörälä_1968[6] の 2 名（症例 3 及び症例 4）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．

2.7.3.1.1.2　　日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献

［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］に示した文献検索により選別した文献 24 報（症例報告 17 報，学会抄録 7 報）から，日本人褐色細胞腫患者 27 名にメチロシンを投与したときの臨床情報が得られた．

症例報告：　Ishikawa_1987[9]，岡田_1988[10]，中神_1989[11]，岡田_1990[12]，須永_1990[13]，Nakagami_1990[14]，山門_1992[15]，成瀬_1993[16]，Teno_1996[17]，森尾_1996[18]，Arai_1998[19]，Tada_1998[20]，賀来_1999[21]，山門_2007[22]，Mori_2008[23]，永田_2010[24]，木村_2016[25]

学会抄録：　山田_1982[26]，Ohshima_1991[27]，小野沢_1995[28]，多田_1995[29]，小林_2002[30]，澁川_2005[31]，余語_2007[32]

これら 24 報で報告された個々の症例の主要な有効性の結果の一覧を表 2.7.3.6-10 に，個々の文献の要約を 2.7.3.6.3　日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献に添付した．

[1] FDA SBAでは，Engelman_1968の28歳男性（症例3）について，メチロシン投与前の平均血圧値（185/118 mmHg）をphenoxybenzamine投与下での血圧値として取り扱っており，本承認申請資料には，その情報を掲載した．ただし，Engelman_1968の文献から，当該患者がメチロシンを手術前投与した転移巣切除術後の退院時にphenoxybenzamine 20 mg/日を投与されていたことは確認できるものの，この治療がメチロシン投与前から継続されていたことは明記されていなかった．

ただし，このうち 1 報（森尾_1996[18]）は，メチロシンが投与された患者 1 名の安全性に関する臨床経過のみを報告しており，有効性に関する臨床経過の報告はなかった．

文献報告された 27 名はすべて成人患者であった．性別は，男性 12 名及び女性 15 名であった．また，27 名はいずれも悪性の褐色細胞腫患者であった．

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：本項目が確認できた患者数，以下同様），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）であった．なお，岡田_1990[12] の文献では，維持用量を 1500 mg としてメチロシンを 5 年間以上投与している患者 1 名について，長期的な有効性（カテコールアミンの減少及び血圧の低下）が認められたことを報告する一方で，投与開始後 3 年を経過した頃からカテコールアミンが徐々に増加したこと，及びその際に，メチロシンは入手しにくいため増量できなかったことを報告している．

メチロシンの投与期間に関する報告があった患者は 19 名であり，投与期間の範囲は 5 日間～5 年間以上であった．投与期間が 5 日間と短かった患者は有害事象（筋肉痛及び横紋筋融解症）によりメチロシンの投与を中止した 1 名であり，この患者について有効性に関する臨床経過の報告はなかった（森尾_1996[18]）．投与期間が 1 年間以上の患者は 11 名であった．なお，Ishikawa_1987[9] の文献では，入院下の患者 1 名にメチロシンを約 2 カ月間以上投与し，有効性（カテコールアミン及びその代謝物の減少並びに血圧の経日変動の減少及び血圧の低下などカテコールアミン分泌過剰に伴う症状の改善）を認めるも，未承認薬であるために退院前に投与を中止したことを報告している．

メチロシン投与前後を比較して，カテコールアミン及び／又はその代謝物の 50%以上減少が文献中の記述又は図表から確認された患者は 21 名であった．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．

文献報告された 27 名は，確立された根治治療のない悪性褐色細胞腫患者であり，メチロシンと何らかの抗腫瘍治療（化学療法，放射線療法など）又は降圧治療（交感神経遮断薬及び／又はその他の降圧薬）を併用した患者が多かった．抗腫瘍治療及び降圧治療の併用を文献から確認できなかった患者は 5 名であった．このうち，岡田_1988[10] の 1 名（41 歳男性）は，過去にα及びβ遮断薬の投与が無効であったためにメチロシン投与とは併用しなかったと報告された患者であり，メチロシン投与後 1 年で尿中アドレナリン，ノルアドレナリン及びバニリルマンデル酸が 50%以上減少し，血圧も 250/150 mmHg 程度から 160/100 mmHg 程度に低下したことが報告された．その他の 4 名のうち 3 名は手術及び化学療法後に褐色細胞腫の進行が認められ，メチロシンが投与された患者であり，尿中総メタネフリンの 50%以上減少及び血圧の改善効果（小林_2002[30]），血中ノルアドレナリンの 50%以上減少（澁川

_2005[31]），血中ノルアドレナリンの 50％以上減少及び麻痺性イレウスの改善（余語_2007[32]）がそれぞれ報告された．残り 1 名（Ohshima_1991[27]）ではメチロシン投与開始以降に尿中カテコールアミン排泄が徐々に増加したことが報告されたが，メチロシン投与開始からの期間などの詳細な経過の報告はなかった．

メチロシンと交感神経受容体遮断薬及び／又は他の降圧薬を併用した報告があった患者は 12 名であった．なお，このうちの 1 名は，フェントラミンが血圧調節目的ではなく，麻痺性イレウスの改善・予防目的で投与されていた（木村_2016[25]）．この患者は，麻痺性イレウスを反復し，週 3 日のフェントラミン投与で排便を得ていたところに，メチロシンを 250 mg/回，週 2 回程度で投与開始し，約 6 カ月間投与した．メチロシン投与開始後よりカテコラミン値の低下，便秘症状の改善を認め，週 1 回のフェントラミン投与で良好な排便コントロールが得られるようになったことが報告された．また，メチロシンの追加投与後に血圧が低下したことにより，降圧薬が減量された患者は 1 名（Ishikawa_1987[9]），降圧薬が中止された患者は 1 名（岡田_1990[12]）であった．

メチロシンを腫瘍摘出又は部分切除の手術前に投与した報告（その後も継続投与した報告を含む）があった患者は 4 名であった．これら 4 名のうち，メチロシンと CVD 療法（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）を併用した手術前治療を受けた患者は 2 名（Tada_1998[20] の症例 2，多田_1995[29] の症例 2），メチロシンとα遮断薬を併用した手術前治療を受けた患者は 1 名（Tada_1998[20] の症例 3）であり，もう 1 名（小野沢_1995[28]）についてはメチロシン以外に手術前に投与した薬剤の報告はなかった．腫瘍の縮小（CVD 療法併用の 2 名），カテコールアミンの減少［CVD 療法併用の 1 名（Tada_1998[20] の症例 2）を除く 3 名］が認められた後，手術が実施された．いずれの患者についても，手術中の高血圧クリーゼの発生の有無など，手術中及び手術後の血圧コントロールに関する報告はなかった．

高血圧クリーゼについて，Tada_1998[20] の文献では，メチロシンと CVD 療法を併用した 3 名［症例 1，症例 2（上記のとおり手術前に併用）及び症例 3（手術後に併用）］のいずれの患者でも CVD 療法後に高血圧クリーゼは起こらず，CVD 療法とメチロシンの併用は安全で，臨床経過を向上させたと報告された．一方で，Teno_1996[17] の文献では，メチロシン 500～750 mg/日及びプロプラノロール 20 mg/日併用下の患者 1 名に放射線外照射療法を行ったところ高血圧クリーゼの徴候が認められたため，それ以降の放射線外照射療法を中止し，メチロシン 1250 mg/日，プロプラノロール 50 mg/日及びフェントラミン 1400 mg/日に増量して高血圧をコントロールしたことが報告された．この文献の著者らは，放射線外照射療法前の血圧及びカテコールアミン分泌過剰をコントロールするのに十分な用量のメチロシン及び交感神経受容体遮断薬では高血圧クリーゼを予防できなかったが，放射線外照射療法前に

これらの薬剤をより高用量で投与することにより高血圧クリーゼを減らすことができる可能性があると考察している[17]．

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要

ONO-5371-02 試験の実施計画を以下に要約した．

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

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．対象となる患者数は少数であることから，プラセボなどの同時対照を設定することや，検証的試験の実施は困難であると判断した．そこで，メチロシン投与前後の比較から投与による変化を評価する非盲検のベースライン対照試験として実施するため，治験薬（メチロシン）を投与せずに観察を行う観察期（4 週間以内）と非盲検下で投与する治療期（12 週間）で構成するとともに，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項目とした．

なお，治験責任医師が安全性に問題がないと判断し，メチロシン投与の継続を希望する被験者は，継続投与期に移行可能とした．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て継続する計画とした．

1） 対象

褐色細胞腫の診断は，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[33] に準じることとした．尿中メタネフリン及びノルメタネフリンはカテコールアミンの安定な代謝産物であり，診断に有用とされていることから，尿中メタネフリン又はノルメタネフリンのいずれかが基準値上限の 3 倍以上（観察期の測定値）の患者を選択した．

更に，交感神経受容体遮断薬による治療が行われている患者，かつ，カテコールアミン過剰に起因する臨床症状を有する患者を選択することにより，メチロシンの有効性及び安全性を適切に評価できる患者を組み入れた．

また，同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者を組入れ可とした．これは，米国におけるメチロシン（DEMSER®）の承認用法・用量が成人患者と 12 歳以上の小児患者に対して同じであること[34] に加え，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）と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）

の結果を比較し，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［2.7.2.3.2.2　日本人と非日本人の薬物動態比較］から設定した.

文献報告によると，日本人の褐色細胞腫患者 61 名の心血管系臓器障害について解析した結果，27.9%の患者に腎機能障害（血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上又は 24 時間クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以下）が認められた [35]．したがって，市販後のメチロシンは，腎機能障害を有する患者にも投与されることが予想される．そこで，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.

有効性及び安全性評価への影響が懸念される前治療歴がある患者の場合，各前治療から観察期の検査実施までに十分な期間が経過していない患者の組入れは不可とした（2.7.3.1.2.15） 前治療及び併用療法参照）．なお，過去にメチロシン（個人輸入した DEMSER®など）を投与されたことがある患者は，評価のバイアスになるため，対象から除外した.

ONO-5371-02 試験のすべての選択基準及び除外基準は［表 2.7.6.3-1］に示した．治験責任医師又は治験分担医師が観察期終了時に被験者の適格性を確認した後，治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者が手順に従い，被験者を登録した.

2）　目標被験者数

国内の褐色細胞腫患者の数は極めて少ないことに加え，メチロシンの有効性及び安全性を適切に評価できる患者として，交感神経受容体遮断薬による治療が行われている患者，かつ，カテコールアミン過剰に起因する臨床症状を有する患者を選択することから，目標被験者数は，実施可能性を考慮して 10 名以上と設定した．10 名の被験者を組み入れた場合の有効性及び安全性の評価可能性を以下のとおり検討し，目標被験者数は妥当と判断した.

・ 中止・脱落を考慮し，有効性評価の可能な被験者数が 8 名であった場合，少なくとも 1 名のレスポンダー［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%以上減少した被験者］を検出できる確率を推定すると，以下のとおりであった.

真のレスポンダー割合	少なくとも 1 名のレスポンダーが検出される確率（%）
40%	98.3
50%	99.6
60%	99.9

したがって，日本人褐色細胞腫患者の真のレスポンダー割合が 40%～60%の範囲内と想定したとき，少なくとも 1 名のレスポンダーを 95%以上の確率で検出することは可

能と考えられた．なお，日本人褐色細胞腫患者の真のレスポンダー割合の想定に当たっては，FDA NDA 資料及び SBA で検討された「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」の割合が 24/37 名（64.9%）であったことを参考とした（表 2.7.3.1-2 参照）．

・ 米国の DEMSER®の添付文書では，中枢神経系の副作用として，鎮静がほぼすべての患者に認められ，錐体外路障害が約 10%の患者に認められたこと，不安及び精神障害が発現する可能性があること（発現割合の記載なし）が記載されているのに加え，下痢が約 10%の患者に発現すると記載されている [34]．メチロシンに特有の有害事象の真の発現割合を 10%以上と想定し，被験者数 10 名のうち少なくとも 1 名の被験者でメチロシンに特有の有害事象が発現する確率を推定すると，以下のとおりであった．

真の有害事象発現割合	少なくとも 1 名の被験者で メチロシンに特有の有害事象が発現する確率（%）
10%	65.1
15%	80.3
20%	89.3

したがって，メチロシンの最も特徴的な事象である鎮静は十分に検出できると考えられ，日本人褐色細胞腫患者にメチロシンを投与したときの安全性プロファイルを考察することは可能と考えられた．

3） 用法・用量

ONO-5371-02 試験では，非盲検下で，メチロシンを 1 日投与量（用量調節基準に従って適宜用量調節）に合わせて 1 日 1～4 回に分割経口投与した．メチロシンの開始用量を 1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）とし，最大用量は 1 日 4000 mg（1000 mg を 1 日 4 回）とした．

ONO-5371-02 試験では，メチロシン投与開始日を Day 1 とし，Day 1～8 には投与時刻を規定したが，Day 9 以降は朝・昼・夕・就寝前の各投与の間隔を 4 時間以上空けて服薬することとした．1 回投与量の服薬ができなかった場合に，他の時点で追加して服薬しないこととした．1 日投与量ごとの分割投与時点及び 1 回投与量の詳細は［表 2.7.6.3-1］に示した．

メチロシンの開始用量について，米国の承認用法・用量では 1 日 1000 mg が推奨されている [34]．ONO-5371-01 試験の結果，日本人と非日本人の薬物動態に大きな差異はなく［2.7.2.3.2.2　日本人と非日本人の薬物動態比較］，安全性に問題はなかったことから［2.7.4.2.1.6 1）国内第 I 相試験（ONO-5371-01 試験）］，ONO-5371-02 試験の開始用量を，米国の承認用法・用量と同様に設定することは可能と考えられた．一方で，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，開始用量を 1 日 1000 mg 未満とした使用経験が報告されていた（2.7.3.1.1.2　日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献参照）．以

上を踏まえて，被験者の安全性を考慮し，開始用量を 1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）と設定した．

メチロシンの最大用量について，米国の承認用法・用量では 1 日 4000 mg（1000 mg を 1 日 4 回）が設定されている[34]．上記の ONO-5371-01 試験の結果から，ONO-5371-02 試験の最大用量を，米国の承認用法・用量と同様に設定することは可能と考えられた．一方で，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 1 日 2000 mg を超える使用経験の報告はなかった（2.7.3.1.1.2　日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献参照）．ただし，メチロシンは患者ごとに用量調節して投与する薬剤であり，日本人褐色細胞腫患者に対するメチロシンの使用経験が少ないことを考慮すると，日本人褐色細胞腫患者でも 1 日 2000 mg を超える投与を必要とする患者が存在する可能性がある．以上を踏まえて，ONO-5371-02 試験では最大用量を 1 日 4000 mg と設定するとともに，以下に示す用量調節基準を設定して入院管理下で被験者の状態を確認しながらメチロシンを増量することとした．これにより，被験者の安全性を担保することが可能であり，被験者に最適な維持用量を設定することが可能と考えた．

ONO-5371-02 試験の用量調節基準を表 2.7.3.1-3 に示した．ONO-5371-02 試験では用量調節基準として，増量の基準と減量・休薬の基準の 2 つの基準を設定した．

ONO-5371-02 試験ではメチロシンを増量する場合，投与量の増量中（1 日投与量を一定とした投与 3 日目以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施するまで）は入院管理とした．3 日間以上投与して安全性に問題のないことが確認された 1 日投与量を変更しない場合は，入院管理を必要とせず，外来でのメチロシンの投与を可能とした．

表 2.7.3.1-3　用量調節基準（ONO-5371-02 試験）

1）増量の基準

1. 開始用量を 1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）とし，Day 1～3 の 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，Day 4 に 1 日 1000 mg（250 mg を 1 日 4 回）へ増量する．投与 3 日目の Day 6 以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施して尿中メタネフリン 2 分画の測定を行う．なお，腎機能障害が中等度の被験者は，Day 4 に 1 日 750 mg（250 mg を 1 日 3 回）へ増量する．安全性を考慮して Day 4 に増量を行わずに 1 日 500 mg で一定とする場合は，Day 6 以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施して尿中メタネフリン 2 分画の測定を行う．
2. 被験者の安全性に問題がなく，尿中メタネフリン 2 分画の測定値がベースラインから 50%以上減少していなかった場合は原則増量する．増量する場合は，入院管理下で 250 mg 又は 500 mg ずつ増量する．同一の投与量を少なくとも 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増量する．1 日投与量を一定とした投与 3 日目以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施して尿中メタネフリン 2 分画の測定を行う．なお，腎機能障害が中等度の被験者が増量する場合は，入院管理下で 250 mg ずつ増量し，500 mg ずつの増量は認めない．
3. 被験者の維持用量は，尿中メタネフリン 2 分画のみならず，尿中バニリルマンデル酸又は尿中カテコールアミン 3 分画のベースラインから 50%以上の減少，カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の改善を治験責任医師又は治験分担医師が総合的に判断して決定する．

2）減量・休薬の基準

1. 高度の副作用が発現した場合は，休薬，又は高度の副作用が発現する前の安全性に問題のないことが確認された投与量以下に減量する．
2. 減量した場合は，減量した投与量で一定とした投与 3 日目以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施して尿中メタネフリン 2 分画の測定を行う．ただし，既に減量した投与量で 24 時間蓄尿を 2 回実施してメタネフリン 2 分画の測定が完了しており，安全性に問題のないことが確認されていた場合はこれを不要とする．
3. 休薬した場合は，以下の対応に従う．

休薬期間	対応
3 日間以内	休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量以下から投与を再開する．
4～27 日間	・休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量が 1 日 2000 mg 未満の場合は，1 日 500 mg 以下から投与を再開する． ・休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量が 1 日 2000 mg 以上の場合は，1 日 1000 mg 以下から投与を再開する．
28 日間以上	投与を中止する．

副作用を理由に休薬した場合は，副作用の回復又は軽快を確認した後に投与を再開する．再開した投与量で 24 時間蓄尿を 2 回実施したメタネフリン 2 分画の測定が完了していない場合は，投与量を一定とした投与 3 日目以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施して尿中メタネフリン 2 分画の測定を行う．

4. 開始用量である 1 日 500 mg で安全性に問題があった場合には，休薬して副作用の回復又は軽快を確認した後に，1 日 250 mg から投与を再開する，又は投与を中止する．

メチロシンの増量幅及び増量間隔について，米国の承認用法・用量では，250 mg 又は 500 mg ずつ連日増量可能とされている[34]．ONO-5371-01 試験の結果，日本人と非日本人の薬物動態に大きな差異はなかったことから［2.7.2.3.2.2　日本人と非日本人の薬物動態比較］，ONO-5371-02 試験でのメチロシンの増量幅を，米国の承認用法・用量と同様に設定することは可能と考えられた．一方で，ONO-5371-01 試験にて日本人の腎機能障害男性と腎機能正常男性の薬物動態を比較した結果，軽度腎機能障害男性のメチロシンの薬物動態は腎機能正常男性と同様であったが，中等度腎機能障害男性の Cmax 及び AUCinf は腎機能正常男性よりもやや高く，T1/2 はわずかに延長し，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［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）］．以上を踏まえ，ONO-5371-02 試験でのメチロシンの増量幅は，被験者の状態に応じて 250 mg 又は 500 mg とするが，中等度の腎機能障害を有する患者では，被験者の安全性を考慮して 250 mg とし，500 mg の増量を認めないこととした．なお，被験者の安全性を考慮して，高度及び末期腎不全の腎機能障害を有する患者は本治験に組み入れていない．また，ONO-5371-02 試験でのメチロシンの増量間隔については，米国の DEMSER®の添付文書[34]に記載されている以下の情報も踏まえて，より適切に被験者ごとの安全性及び有効性を確認するために，腎機能障害の程度によらず，いずれの被験者でも同一の投与量を少なくとも 3 日間投与することとした．

- メチロシンの生化学的な作用は通常 2～3 日以内に最大となること
- 最も発現頻度が高いメチロシンの副作用である鎮静は投与開始後 24 時間以内に発現し，2～3 日後に症状が最大となり，その後の数日間で減弱する傾向があること

4）　投与期間

ONO-5371-02 試験では，メチロシンを治療期に 12 週間投与した．ただし，手術を実施する被験者では，メチロシンを少なくとも 14 日間投与した後に手術を実施した．

米国の DEMSER®の添付文書には，メチロシンの生化学的な作用は通常 2～3 日以内に最大となることが記載されており[34]，用量調節に要する期間に個人差があるとしても，個々の被験者に適切な維持用量を設定し，安全性及び有効性の評価が可能な期間として，治療期を 12 週間と設定した．手術を実施する被験者ではメチロシンの投与期間が最短 14 日間となる可能性があるが，これは実臨床でのメチロシンの使用状況と同様の状況を再現しており，手術前投与時の安全性及び有効性を評価することは妥当と考えた．

また，ONO-5371-02 試験では，治療期を完了した被験者，又は，手術後に実施した尿中メタネフリン 2 分画の測定結果が「尿中メタネフリン又はノルメタネフリンのいずれかが基準

値上限の 3 倍以上」（選択基準の 7.［表 2.7.6.3-1］）を満たした被験者では，治験責任医師が安全性に問題がないと判断し，被験者がメチロシンの投与継続を希望する場合に継続投与期へ移行可能とした．手術適応がない褐色細胞腫患者に対する慢性的な治療を想定して，長期投与時の安全性及び有効性を評価するために継続投与期を設定した．

5） 前治療及び併用療法

ONO-5371-02 試験では，有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性のある治療法及び飲食物等を，表 2.7.3.1-4 のとおり禁止した．

表 2.7.3.1-4 禁止される治療法及び飲食物（ONO-5371-02 試験）

禁止される 治療法及び飲食物	禁止される期間・対象	許容される期間・対象
がん化学療法	観察期の検査実施前 90 日から治療期の最終検査終了まで禁止	継続投与期においては被験者の臨床症状を踏まえ，十分に必要性を検討した上で実施することを許容
放射線外照射療法	観察期の検査実施前 90 日から治療期の最終検査終了まで禁止	
放射線内照射療法	観察期の検査実施前 180 日から治療期の最終検査終了まで禁止	
尿中カテコールアミン及び代謝物測定に影響する薬剤 ・ 三環系抗うつ薬 ・ モノアミン酸化酵素阻害薬 ・ レボドパ，カルビドパ，メチルドパ ・ アドレナリン受容体作動薬（フェニレフリン，エフェドリンなど），カテコールアミン製剤などの交感神経刺激薬 ・ ラベタロール ・ ソタロール ・ アセトアミノフェン ・ プロクロルペラジン ・ レセルピン ・ メトクロプラミド ・ サラゾスルファピリジン ・ メサラジン ・ グルカゴン ・ コカイン ・ カフェイン又はニコチンを含む薬剤 ・ テオフィリン ・ グルココルチコイド ・ 造影剤	治験期間中（観察期，治療期及び継続投与期）における新規の継続使用を禁止	・ 一時的に使用する薬剤に限り，尿中カテコールアミン及び代謝物測定の各検査の実施前 7 日[a]から採尿終了までを除き，使用可能 ・ 観察期における尿中カテコールアミン及び代謝物測定の検査前より継続使用している薬剤は，継続投与期を含めた最終検査が終了するまでは，原則，用法・用量の変更を禁止；観察期における尿中カテコールアミン及び代謝物測定の検査実施前 7 日[a]から治験薬（メチロシン）投与までに用法・用量を変更した患者は治験から除外 ・ 褐色細胞腫に対する手術実施後に行う尿中カテコールアミン及び代謝物測定については，薬剤使用の規定なし
すべての未承認薬（臨床研究による投与並びに未承認の配合薬及び新剤形薬も含む）	観察期の検査実施前 120 日から継続投与期も含めた最終検査終了まで使用を禁止	—

a 又は，該当する薬剤の消失半減期（活性代謝物が存在する場合はその消失半減期）の 5 倍以上の期間のうち長い期間とした．

表 2.7.3.1-4　禁止される治療法及び飲食物（ONO-5371-02 試験）（続き）

禁止される 治療法及び飲食物	禁止される期間・対象	許容される期間・対象
尿中カテコールアミン及び代謝物測定に影響する飲食物並びに喫煙 ・ チラミンを多く含有する飲食物（チーズ，赤ワイン，バナナなど） ・ バニラを多く含有する飲食物（バニラアイス，バニラを含む菓子など） ・ カフェインを多く含有する飲食物（コーヒー，紅茶など） ・ アルコールを含有する飲食物 ・ タバコ（喫煙）	治験期間中（観察期，治療期及び継続投与期）の尿中カテコールアミン及び代謝物測定の各検査の実施前日から採尿終了まで摂取を禁止	—

以上の禁止される治療法及び飲食物以外のすべての治療法を許容した．ただし，メチロシンの有効性及び安全性を適切に評価するため，以下の薬剤については，原則として，観察期における検査実施前 7 日［又は，該当する薬剤の消失半減期（活性代謝物が存在する場合はその消失半減期）の 5 倍以上の期間のうち長い期間］から継続投与期を含めた最終検査が終了するまで，用法・用量を変更しないこととした．

1. 褐色細胞腫の基礎治療薬である降圧薬（α_1 遮断薬，β 遮断薬，カルシウム拮抗薬など）
2. 利尿剤
3. 睡眠導入剤，鎮静剤，オピオイド，精神安定剤（抗精神病薬，抗うつ薬，抗不安薬及び気分安定薬を含む）などの中枢神経を抑制する薬剤

2.7.3.1.2.2　有効性評価項目

ONO-5371-02 試験の主要評価項目は，以下のとおりとした．

・ 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

最終評価時の定義は，Day 84，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．

ONO-5371-02 試験の副次評価項目は，以下のとおりとした．

1. 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

2. 治験期間中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%以上減少した患者割合
3. 治験期間中における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）がベースラインから 50%以上減少した患者割合
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
9. 左室駆出率の変化
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
12. 手術後の昇圧処置の有無

副次評価項目の 7. については，以下の症状を「カテコールアミン過剰に伴う症状」とし，症状の有無及び症状の程度を治験責任医師又は治験分担医師が被験者から確認した．また，規定の時点で，カテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度について，治験責任医師又は治験分担医師による医師評価，及び被験者による患者評価をそれぞれ行った．

カテコールアミン過剰に伴う症状

嘔気・悪心，嘔吐，便秘，下痢，腹痛，頭痛，その他の疼痛，発熱・熱感，紅潮，発汗・多汗症，動悸，不安・神経過敏，浮動性めまい・動揺感，立ちくらみ，疲労，振戦，痙攣，呼吸困難，視力障害，その他

症状の程度

- な　し：　症状がない
- 軽　度：　症状はあるが，治療の必要がない，無理なく耐えられる，日常生活に支障がない程度
- 中等度：　治療が必要だったり，日常生活や通常の活動に支障を来したり，不快感を感じる程度
- 高　度：　日常生活や通常の活動が不可能になる程度

症状の全般改善度

各評価時点で治験薬（メチロシン）投与前と比較し，以下の 7 段階で評価.

- 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

ONO-5371-02 試験の主要評価項目及び副次評価項目の 1.～9. は，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とそれに伴う臨床症状の変化を評価するために設定した．副次評価項目の 10.～12. は，メチロシンを手術前に使用したときの影響を評価するために設定した.

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．主要評価項目及び副次評価項目 1. に用いた「尿中メタネフリン 2 分画」は，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[33] で診断に有用とされている．また，副次評価項目 2. に用いた「尿中バニリルマンデル酸」は米国の DEMSER®の添付文書で投与量の設定に利用されており [34]，副次評価項目 3. に用いた「尿中カテコールアミン 3 分画」は日本国内の褐色細胞腫の診断に利用されている [33]．したがって，これらのカテコールアミン及び代謝物は，カテコールアミン量の指標として適切であると考えた.

尿中メタネフリン 2 分画がベースラインから 50%以上減少することの臨床的意義については，FDA NDA 資料の中で説明されており，Engelman らはカテコールアミン合成の 50%を超える減少はメチロシンの臨床使用において受け入れられ，実践的な指標であると報告している [36]．米国の DEMSER®の添付文書 [34] においては，最適な投与量の設定として「高血圧症患者では，血圧の正常化及び臨床症状が管理できる用量まで漸増すること．血圧正常の患者では，尿中メタネフリン／バニリルマンデル酸の両方又はいずれか一方が 50%以上減

少する用量まで漸増すること」と記載されている．加えて，褐色細胞腫に対する化学療法の主流である CVD 療法の臨床研究において，Averbuch らは CVD 療法の効果判定基準として，腫瘍縮小の奏効率と合わせて生化学的な奏効率としての尿中遊離カテコールアミン，メタネフリン，バニリルマンデル酸の減少を指標とした．この生化学的な効果判定では，complete response をすべての項目の正常化，partial response をすべての項目の 50%以上の減少，minimal response をすべての項目の 25%以上 50%未満の減少と設定している [37]．この生化学的な効果判定基準は，褐色細胞腫の治療効果を確認する近年の臨床研究においても利用されている [38] [39]．以上より，カテコールアミン及び代謝物をベースラインから 50%以上減少させることは褐色細胞腫患者の治療効果を評価する上で一般的な基準と考えた．

2.7.3.1.2.3 統計的手法

ONO-5371-02 試験では，データ固定を伴う中間解析は実施せず，治療期終了後に継続投与期に移行した被験者のうち，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 6 カ月を経過した時点，12 カ月を経過した時点でデータをカットオフし，それまでに得られた固定データ（カットオフデータ）に対して解析を行うこととした．

本申請資料に提示した ONO-5371-02 試験の解析に用いた解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-5 に示した．有効性評価項目における主たる解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とし，副次的に Per Protocol Set（PPS）での解析も行った．

表 2.7.3.1-5　解析対象集団の定義（ONO-5371-02 試験）

同意取得集団	同意取得した被験者の集団とする.
Enrolled Set	登録された被験者の集団とする.
Safety Set（SAF）	治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とする.
Full Analysis Set（FAS）	SAF に含まれる被験者で，有効性の解析を実施できる最大の被験者の集団とする．以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とする. 1. 被験者の取扱い基準で示す GCP 不遵守例ではない. 2. 主要な登録基準[a]を満たしている. 3. 治験薬が投与され，投与後に 1 回以上有効性評価が行われている.
Per Protocol Set（PPS）	FAS に含まれる被験者で，計画された有効性解析に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者の集団とする．以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とする. 1. 被験者の取扱い基準で示す不適格例ではない．ただし，除外基準の 7.～19.[b]にのみ抵触する不適格例は PPS として採用する. 2. 「PPS の対象となる投与期間，服薬率」の定義[c]で示す投与期間及び服薬率をいずれも満たしている. 3. 最終評価時前において，治験実施計画書に示されている禁止若しくは制限される治療法を実施していない，又は飲食物を摂取していない. 4. 観察期及び最終評価時において，主要評価項目の 24 時間蓄尿の 2 回平均値データが存在している.

a　主要な登録基準は，以下の選択基準 6.，7. 及び除外基準 22. とした.
　選択基準 6.　褐色細胞腫と診断*された患者
　　* 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[33] に準じた診断とした.
　選択基準 7.　尿中メタネフリン又はノルメタネフリンのいずれかが基準値上限の 3 倍以上（観察期の測定値）の患者
　除外基準 22. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者
b　上記 a の主要な登録基準を含むすべての選択基準・除外基準は［表 2.7.6.3-1］参照.
c　以下の投与期間及び服薬率の条件を満たすこととした.
　投与期間　12 週間（84 日間）以上（休薬期間は考慮しない）の被験者を対象とした.
　　治療期に褐色細胞腫に対する手術を実施する被験者では 14 日間以上（休薬期間は考慮しない）のメチロシン投与を行った被験者を対象とした.
　服薬率　80%以上の被験者を対象とした.
　　服薬率の算出では，分母は，予定されたメチロシン投与の日数（中止例は中止日までの予定されたメチロシン投与の日数），分子は，被験者が処方指示のとおりに服薬した日数を用いた.

ONO-5371-02 試験は非盲検のベースライン対照試験であり，ONO-5371-02 試験の解析では，検定は用いなかった．2.7.3.1.2.2 有効性評価項目に示した主要評価項目及び副次評価項目 1.～3. については，50%以上減少した被験者の割合を算出し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した．これらの評価項目に用いた尿中カテコールアミン及び代

謝物の測定値については，実測値，ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を算出し，ベースラインからの変化率について個別推移図を作成した．副次評価項目 8. については，投与量の個別推移図を薬剤ごとに作成した．その他の定量的データについては実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し，実測値の平均値±標準偏差の推移図及び実測値の個別推移図を作成した．定性的データについては頻度分布を作成した．

主要評価項目の解析に用いる尿中メタネフリン 2 分画は，メタネフリン又はノルメタネフリンのうち，基準値上限と比較した観察期（ベースライン）の測定値の倍率が高い項目を対象とした．なお，メタネフリンとノルメタネフリンの倍率が一致した場合は，両方の項目を対象とし，両方の項目が 50%以上減少した被験者を割合の分子に加えることとした．

主要評価項目及び副次評価項目 1.～3.のための尿中カテコールアミン及び代謝物測定は，24 時間蓄尿を 2 回採取してそれぞれ測定を行い，その 2 回の平均値を評価に使用した．2 回の 24 時間蓄尿値のうち，1 回以上欠測した被験者は，50%以上減少しなかった被験者として取り扱った．治療期を中止した被験者については，最終評価なしで，主要評価項目を未達として取り扱った．

また，尿中カテコールアミン及び代謝物測定のために 24 時間蓄尿を 2 回（合計 48 時間蓄尿）又は 1 回実施して蓄尿検体を採取する際，各蓄尿の第一尿から随時尿検体を採取し，尿中メタネフリン 2 分画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について，蓄尿検体と随時尿検体（クレアチニン補正値）の関係性を検討するために，以下の解析を行った．

1. 蓄尿検体と随時尿検体から測定した値に対して，Pearson の積率相関係数を算出した．また，散布図を作成した．
2. 蓄尿検体と随時尿検体から測定した値について，ベースライン（蓄尿検体の値を用いた）からの変化率の差の要約統計量を算出した．
3. 蓄尿検体での評価結果（ベースラインから 50%以上減少）を reference standard とし，随時尿検体から測定した値のベースラインからの変化率を index test とした ROC 曲線を作成し，曲線下面積（AUC）を算出した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

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）の結果を以下に要約した．

1） 試験の全般的な結果の要約

文書同意を取得した日本人褐色細胞腫患者（同意取得集団）は 21 名であった．このうち，観察期に適格性が確認された被験者（適格例）は 16 名，不適格例となり観察期から治療期に移行しなかった被験者（観察期脱落例）は 5 名であった．治療期に移行した 16 名すべてに治験薬（メチロシン）が 1 回以上投与された．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．

慢性例 13 名のうち，9 名は治療期を完了し（治療期完了例），4 名は治療期を中止した（治療期中止例）［被験者又は代諾者からの治験中止の申出：3 名，治験責任医師又は治験分担医師の判断：1 名（死亡のため）］．治療期完了例 9 名は継続投与期に移行した．このうち 7 名は 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（継続投与期 12 カ月完了例），2 名は 12 カ月データカットオフ時点までに継続投与期を中止した（継続投与期中止例）［被験者又は代諾者からの治験中止の申出：1 名，治験責任医師又は治験分担医師の判断：1 名（死亡したため）］．

手術例 3 名はいずれも，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，メチロシン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．

有効性評価項目における主たる解析対象集団である FAS からの除外例に該当した被験者はなく，16 名すべてを FAS に採用した．

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）は，FAS 全体で 31.3%（5/16 名），慢性例で 23.1%（3/13 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であり，その両側 95%信頼区間は FAS 全体で 11.0%～58.7%，慢性例で 5.0%～53.8%，手術例で 9.4%～99.2%であった．

2） 個々の被験者の経過の要約

メチロシンが投与された被験者 16 名について，個々の被験者の経過を以下に要約した．

カテコールアミン及び代謝物は，略号で表記した［CA：カテコールアミン，MN：メタネフリン，NMN：ノルメタネフリン，VMA：バニリルマンデル酸，A：アドレナリン，NA：ノルアドレナリン，DA：ドーパミン］．

有害事象名は，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver 20.0J の基本語［症例報告書（CRF）記載名が基本語と異なる場合に括弧書き］で示した．

（1） 被験者識別コード 001001

治験参加期間	同意取得日 ：20[redacted]年 11 月 5 日 最終規定観察日：20[redacted]年 1 月 14 日（投与終了後検査日）
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	7[redacted] 歳女性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：4669 日間．転移：あり．転移部位：肝，腎，腹膜，リンパ節（腹腔内），その他（右耳下腺）．手術歴：左副腎摘出術（投与開始 12 年前 2 月）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：CVD 療法（投与開始前年 12 月～翌年 3 月，4 クール）．腎機能の程度：中等度． 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対するα1 遮断薬（デタントール R，ドキサゾシン），α β 遮断薬（アーチスト）及びカルシウム拮抗薬（ヘルベッサー，アムロジピン OD） · うっ血性心不全に対する利尿薬（ラシックス） ラシックスはメチロシン投与 9 日目まで投与され，以降は「脱水への影響を考慮したため」に投与中止された． · 睡眠障害に対するリーゼ · 腰部脊柱管狭窄症に対するリリカカプセル
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）． Day 4 での規定の増量はせず（投与 1 日目に発現した有害事象のため），500 mg/日での投与を投与 26 日目まで継続． 投与 27 日目に最終投与（同日に発現した有害事象のため同日夕方より休薬を指示，被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため治療期中止）．最終投与日の投与量は 250 mg/日（朝投与のみ）． 投与期間：27 日間 治療期 ：20[redacted]年 12 月 4 日～20[redacted]年 12 月 30 日 継続投与期：移行せず治験中止
有効性・安全性	· 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした．

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	参考[b]：Day 6～8 実測値[a] （変化率）[a]
MN	0.05 mg/day ［0.05～0.20］	— (—)	0.04 mg/day (20.0%減少)
NMN	57.5 mg/day ［0.10～0.28］	— (—)	30 mg/day (47.8%減少)
VMA	122 mg/day ［1.4～4.9］	— (—)	54.6 mg/day (55.2%減少)

＜次ページに続く＞

＊なし：「 同年」を意味する
＊ ：「 翌年」を意味する

＜前ページから続く＞

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	参考[b]：Day 6～8 実測値[a] （変化率）[a]
A	4.1 μg/day ［1～23］	— (—)	1.4 μg/day (65.9%減少)
NA	2310 μg/day ［29～120］	— (—)	2360 μg/day (2.2%増加)
DA	2350 μg/day ［100～1000］	— (—)	7550 μg/day (221.3%増加)

—＝2 回の 24 時間蓄尿の 1 回以上欠測（規定どおりに実施できなかった場合を含む）

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

b 当該被験者は治療期中止例のため，最終評価時（慢性例では Day 84）の評価は実施されておらず，メチロシン投与後に評価が実施されたのは Day 6～8 のみであったため，参考としてこの評価時期のデータを掲載した.

· 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～治療期のメチロシン最終投与日に発現：
食欲減退 1 件，鎮静（鎮静，鎮静の悪化）2 件，膀胱炎 1 件.
上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）：
食欲減退 1 件，鎮静（鎮静，鎮静の悪化）2 件.

4 件の有害事象のうち，食欲減退及び膀胱炎の程度は軽度で非重篤であった．4 件のいずれの有害事象も転帰は「回復」であった.
鎮静（鎮静）は投与 1 日目に発現し，程度は中等度で非重篤と判断された．当該事象のため，Day 4 でのメチロシンの規定の増量は行われなかった．また，睡眠障害に対するリーゼは服用する必要がなくなったため中止された．その後，投与 27 日目に高度の鎮静（鎮静の悪化）が発現した．治験担当医師は，被験者の安全を考慮し，同日夕方より休薬を指示した．被験者の配偶者から，鎮静に伴う傾眠症状が強くなり，通常の日常生活が困難である旨の連絡を受けたため，治験担当医師は当該事象を重篤（「その他，医学的に重要な状態と判断される事象」に該当）と判断し，治療期を中止した．高度の鎮静（鎮静の悪化）の発現日から 15 日後に，回復が確認された．詳細は［2.7.6.5.12）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）］を参照.

(2) **被験者識別コード** 001004

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 1 月 8 日 最終規定観察日：20[redacted]年 4 月 4 日（手術後 7 日目評価日）
治験中の手術	20[redacted]年 3 月 28 日実施：腹腔鏡下左副腎摘除術
患者背景・併用治療	7[redacted]歳男性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：72 日間．転移：なし．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：中等度.

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対するα1遮断薬（デタントール R，ドキサゾシンメシル酸塩）及びαβ遮断薬（アーチスト） デタントール R 及びドキサゾシンメシル酸塩は手術 1 日前まで，アーチストは手術当日まで投与された．
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）． 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 750 mg/日へ増量． 投与 6 日目に 500 mg/日へ減量［被験者の申出（目のうるみ）を受け，治験担当医師は有害事象ではないと判断した上で安全性確保のために減量を指示］．500 mg/日での投与を投与 31 日目（手術 1 日前）まで継続． 投与 32 日目（手術当日）に最終投与（手術当日の手術前まで投与）．最終投与日の投与量は 250 mg/日（朝投与のみ）． 手術後に投与再開せず（手術後に実施した尿中メタネフリンの測定値が基準値上限の 3 倍以下であり，メチロシンの継続投与が不要であったため）． 投与期間：32 日間 治療期　　：20[redacted] 年 2 月 26 日～20[redacted] 年 3 月 28 日（手術当日） 継続投与期：移行せず手術完了
有効性・安全性	· 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では MN を主要評価項目とした．

項目	ベースライン 実測値[a]［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a]（変化率）[a]	備考
MN	1.75 mg/day［0.05～0.20］	0.79 mg/day（54.9%減少）	主要評価項目を達成
NMN	0.44 mg/day［0.10～0.28］	0.165 mg/day（62.5%減少）	
VMA	5.25 mg/day［1.4～4.9］	2.2 mg/day（58.1%減少）	
A	83.75 μg/day［1～23］	58.8 μg/day（29.8%減少）	
NA	177 μg/day［29～120］	75.15 μg/day（57.5%減少）	
DA	665 μg/day［100～1000］	1200 μg/day（80.5%増加）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した．

· 手術中の高血圧クリーゼの発現：あり（2 回）．
収縮期血圧（最高血圧）／拡張期血圧（最高血圧）及び脈拍数
1 回目：212/87 mmHg 及び 39 回／分
2 回目：186/64 mmHg 及び 70 回／分
これら 2 回の高血圧クリーゼは，それぞれ 1 件の有害事象「高血圧クリーゼ」として報告され，いずれも程度は軽度で非重篤と判断され，治験薬との因果関係は 1 回目が「関連ないともいえない」，2 回目が

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

	「関連なし（手術操作のため）」と判断された. · 手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置：あり. 1 回目：α1 遮断薬（レギチーン注射液）及びカルシウム拮抗薬（ペルジピン注射液），いずれも静脈内投与. 2 回目：α1 遮断薬（レギチーン注射液），カルシウム拮抗薬（ペルジピン注射液）及びβ遮断薬（オノアクト点滴静注用），いずれも静脈内投与. · 手術時の昇圧処置：あり，手術後の昇圧処置：なし. 有害事象「血圧低下」に対する処置：エフェドリン注射液を静脈内投与. 予防投与（血圧低下予防のため）：ネオシネジンコーワを静脈内投与. · 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き） 治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～手術のための投与中止時に発現： 鎮静 1 件，発熱（不明熱）1 件. 治療期の有害事象―手術のための投与中止後に発現： 血圧上昇 1 件，血圧低下 1 件，高血圧クリーゼ 2 件，出血 1 件，処置後合併症（術後戦慄）1 件，創合併症（創部痛）1 件，低血糖 1 件，尿中血陽性（尿潜血陽性）1 件，発熱（不明熱，発熱）2 件，不眠症（不眠）1 件，譫妄（せん妄）1 件. 上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 鎮静 1 件，高血圧クリーゼ 1 件，発熱（不明熱）2 件. 15 件のいずれの有害事象も程度は軽度で非重篤と判断された．また，15 件の有害事象のうち，尿中血陽性 1 件を除き，いずれも転帰は「回復」であった．尿中血陽性 1 件の転帰は「軽快」であった［「手術後 7 日目」の規定の検査（投与 39 日目）で尿潜血 (3+)，発現日から 32 日後の追跡調査で尿潜血 (1+)］.

(3) **被験者識別コード** 001005

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 1 月 14 日 最終規定観察日：20[redacted]年 5 月 25 日（投与終了後検査日）
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	8[redacted] 歳男性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：1781 日間．転移：なし．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：中等度. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対するα1 遮断薬（デタントール R，ドキサゾシンメシル酸塩），αβ遮断薬（アーチスト），カルシウム拮抗薬（アムロジピンベシル酸塩）及びアンジオテンシンⅡ受容体遮断薬（アジルサルタン）

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

	アーチストは，メチロシン投与開始日から「徐脈進行予防」のために減量されて投与継続された． ・ 糖尿病に対するネシーナ，ボグリボース及びメトグルコ
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1） Day 4 での規定の増量はせず，500 mg/日での投与を投与 24 日目まで継続． 投与 25 日目に 750 mg/日へ増量し，750 mg/日での投与を投与 56 日目まで継続． その後，被験者からの申出（治験終了の意思あり）を受け，治験担当医師は，投与 57 日目から 500 mg/日への減量を指示した後，投与 67 日目から 250 mg/日への減量を指示．投与 89 日目に最終投与（被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため治療期中止）． 投与期間：89 日間 治療期　：20[redacted] 年 2 月 12 日～20[redacted] 年 5 月 10 日 継続投与期：移行せず治験中止
有効性・安全性	・ 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では MN を主要評価項目とした．

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	参考[b]：Day 56 実測値 （変化率）
MN	1.5 mg/day ［0.05～0.20］	— (—)	1.1 mg/day （26.7%減少）
NMN	0.675 mg/day ［0.10～0.28］	— (—)	0.39 mg/day （42.2%減少）
VMA	5.8 mg/day ［1.4～4.9］	— (—)	2.3 mg/day （60.3%減少）
A	123 μg/day ［1～23］	— (—)	117 μg/day （4.9%減少）
NA	235 μg/day ［29～120］	— (—)	97.6 μg/day （58.5%減少）
DA	750 μg/day ［100～1000］	— (—)	840 μg/day （12.0%増加）

— ＝2 回の 24 時間蓄尿の 1 回以上欠測（規定どおりに実施できなかった場合を含む）
a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した．
b 当該被験者は治療期中止例のため，最終評価時（慢性例では Day 84）の評価は実施されておらず，メチロシン投与後の最も遅い評価が実施されたのは Day 56 であったため，参考としてこの評価時期のデータを掲載した．Day 56 では 1 回の 24 時間蓄尿を実施し，評価に使用した．

・ 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象—治療期のメチロシン投与開始日～治療期のメチロシン最終投与日に発現：
傾眠（眠気）1 件，尿中蛋白陽性（尿蛋白陽性）1 件，靭帯捻挫（左足捻挫）1 件．
上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）：

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

	傾眠（眠気）1 件，尿中蛋白陽性（尿蛋白陽性）1 件. 3 件のいずれの有害事象も程度は軽度で非重篤であった．また，3 件のいずれの有害事象も転帰は「回復」であった.

（4） 被験者識別コード 001006

治験参加期間	同意取得日 ：20[redacted]年 1 月 15 日 最終規定観察日：20[redacted]年 5 月 19 日（手術後 7 日目評価日）
治験中の手術	20[redacted]年 5 月 12 日実施：腹腔鏡下後腹膜腫瘍摘出術（対象部位：左）
患者背景・併用治療	4[redacted]歳男性．原疾患：副腎外性のパラガングリオーマ．罹病期間：70 日間．転移：なし．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：正常. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシン錠） ドキサゾシン錠は手術当日まで投与された. · 糖尿病に対するメトグルコ錠
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）. 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量. 投与 25 日目に 1500 mg/日へ増量. 投与 53 日目に 1750 mg/日へ増量し，1750 mg/日での投与を投与 83 日目（手術 1 日前）まで継続. 投与 84 日目（手術当日）に最終投与（手術当日の手術前まで投与）．最終投与日の投与量は 500 mg/日（朝投与のみ）. 手術後に投与再開せず（手術後に実施した尿中ノルメタネフリンの測定値が基準値上限の 3 倍以下であり，メチロシンの継続投与が不要であったため）. 投与期間：84 日間 治療期 ：20[redacted]年 2 月 19 日～20[redacted]年 5 月 12 日（手術当日） 継続投与期：移行せず手術完了
有効性・安全性	· 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a] [基準値範囲]	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	0.135 mg/day [0.05～0.20]	0.11 mg/day （18.5%減少）	
NMN	1.8 mg/day [0.10～0.28]	0.715 mg/day （60.3%減少）	主要評価項目を達成
VMA	9.8 mg/day [1.4～4.9]	2.35 mg/day （76.0%減少）	
A	10 μg/day [1～23]	4.25 μg/day （57.5%減少）	

＜次ページに続く＞

＊なし：「 同年」を意味する
＊ ：「 翌年」を意味する

＜前ページから続く＞

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
NA	797.5 μg/day ［29～120］	268 μg/day （66.4%減少）	
DA	865 μg/day ［100～1000］	805 μg/day （6.9%減少）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

- 手術中の高血圧クリーゼの発現：なし.

- 手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置：該当せず.

- 手術時の昇圧処置：あり，手術後の昇圧処置：なし.

予防投与（血圧低下予防のため）：エフェドリン注射液を静脈内投与

- 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～手術のための投与中止時に発現：
下痢 1 件，傾眠（眠気）1 件，体重増加 1 件，不安（不安症）1 件，不眠症 1 件.

治療期の有害事象―手術のための投与中止後に発現：
処置による出血（術中出血）1 件，処置後便秘（術後便秘）1 件，上腹部痛（胃痛）1 件，水疱（左腹部水疱）1 件，接触皮膚炎（接触性皮膚炎）1 件，創合併症（創部痛）1 件，不眠症 1 件，無気肺（右無気肺）1 件.

上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）：
下痢 1 件，傾眠（眠気）1 件，体重増加 1 件，不安（不安症）1 件，不眠症 1 件（メチロシン投与中に発現した 1 件）.

13 件のいずれの有害事象も程度は軽度で非重篤であった．転帰は，不安 1 件，不眠症 2 件（メチロシン投与中に発現した 1 件及び手術のための投与中止後に発現した 1 件）及び上腹部痛 1 件が「軽快」であり，その他の 9 件は「回復」であった.

(5) **被験者識別コード** 003001

治験参加期間	同意取得日 ：20[redacted]年 1 月 22 日 最終規定観察日：20[redacted]年 2 月 15 日［Day 364 評価日（12 カ月データカットオフ時点）］ *
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	7[redacted] 歳男性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：37 日間．転移：なし．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：軽度. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

制限薬又は糖尿病治療薬：
- 起立性低血圧の悪化防止（予防投与）を目的としたα1遮断薬（カルデナリン OD 錠）
  カルデナリン OD 錠は，治療期のメチロシン投与 89 日目から「合併症：起立性低血圧の悪化予防のため」に減量されて投与継続された.
- 2 型糖尿病に対するトレシーバ注フレックスタッチ及びノボラピッド注フレックスタッチ

メチロシン投与量・投与期間

500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）.
投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量.
投与 22 日目に 1500 mg/日へ増量.
投与 85 日目に 2000 mg/日へ増量.
投与 246 日目に 2500 mg/日へ増量し，2500 mg/日での投与を投与 278 日目まで継続.
投与 279 日目に 2000 mg/日へ減量（有害事象のため）し，2000 mg/日で投与継続中.

投与期間：370 日間（12 カ月データカットオフ時点）
治療期　　：20[redacted]年 2 月 12 日～20[redacted]年 5 月 11 日
継続投与期：20[redacted]年 5 月 12 日～20[redacted]年 2 月 15 日（投与継続中）

有効性・安全性

- 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿）

当該被験者では MN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a] [基準値範囲]	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	1.4 mg/day [0.05～0.20]	0.785 mg/day （43.9%減少）	主要評価項目を未達
NMN	0.835 mg/day [0.10～0.28]	0.465 mg/day （44.3%減少）	
VMA	11.25 mg/day [1.4～4.9]	5.4 mg/day （52.0%減少）	
A	72.1 μg/day [1～23]	34.4 μg/day （52.3%減少）	
NA	192 μg/day [29～120]	65.9 μg/day （65.7%減少）	
DA	605 μg/day [100～1000]	560 μg/day （7.4%減少）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

項目	Day 168 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 252 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 336 評価時 実測値[a] （変化率）[a]
MN	0.81 mg/day （42.1%減少）	0.835 mg/day （40.4%減少）	1.15 mg/day （17.9%減少）
NMN	0.5 mg/day （40.1%減少）	0.44 mg/day （47.3%減少）	0.58 mg/day （30.5%減少）

＜次ページに続く＞

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

＜前ページから続く＞

項目	Day 168 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 252 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 336 評価時 実測値[a] （変化率）[a]
VMA	4.75 mg/day （57.8%減少）	4.55 mg/day （59.6%減少）	5.2 mg/day （53.8%減少）
A	39.05 μg/day （45.8%減少）	57.2 μg/day （20.7%減少）	54.95 μg/day （23.8%減少）
NA	72.6 μg/day （62.2%減少）	80.1 μg/day （58.3%減少）	92.4 μg/day （51.9%減少）
DA	560 μg/day （7.4%減少）	725 μg/day （19.8%増加）	770 μg/day （27.3%増加）

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

・ 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現：
傾眠（眠気）1 件，血中トリグリセリド増加（トリグリセリド上昇）1 件，血中ブドウ糖減少（血糖値低下）1 件.

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～12 カ月データカットオフ時点に発現：
血中トリグリセリド増加（トリグリセリド上昇）3 件，歯周炎 1 件，運動緩慢 1 件，動作時振戦 1 件，表情減少（仮面様顔貌）1 件，血中コレステロール増加（総コレステロール上昇）1 件.

上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）：
傾眠（眠気）1 件，血中トリグリセリド増加（トリグリセリド上昇）4 件，運動緩慢 1 件，動作時振戦 1 件，表情減少（仮面様顔貌）1 件，血中コレステロール増加（総コレステロール上昇）1 件.

11 件のいずれの有害事象も程度は軽度で非重篤であった．11 件の有害事象のうち，以下の 3 件を除く 8 件の転帰は「回復」であった．12 カ月データカットオフ時点で，傾眠及び血中コレステロール増加の転帰は「未回復」［ただし，血中コレステロール増加は投与 370 日目（12 カ月データカットオフ時点である Day 364 評価時）に発現］であり，4 件目の血中トリグリセリド増加（投与 337 日目に発現）の転帰は「軽快」であった.
投与 279 日目に発現した運動緩慢，動作時振戦及び表情減少に対して，投与 279 日目からメチロシンが減量された．いずれの有害事象も，その他の処置なしで回復した.

(6) **被験者識別コード** 004001

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 12 月 3 日 最終規定観察日：20[redacted]年 2 月 19 日（Day 28 評価日） 被験者死亡のため，規定*の治験中止時検査及び投与終了後検査は実施できず

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

2.7.3 臨床的有効性
メチロシン

<table>
<tr><td>治験中の手術</td><td>実施せず</td></tr>
<tr><td>患者背景・併用治療</td><td>8[redacted] 歳男性．原疾患：副腎外性のパラガングリオーマ．罹病期間：4096 日間．転移：なし．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：中等度．

観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬：
· 高血圧症に対するα1 遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩）及びカルシウム拮抗薬（アムロジピンベシル酸塩）</td></tr>
<tr><td>メチロシン投与量・投与期間</td><td>500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）．
投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 750 mg/日へ増量．
投与 39 日目に 500 mg/日への減量を指示（血圧低下傾向にあり，安全性を考慮したため）．
投与 57 日目に被験者の死亡が判明（治療期中止）．
投与 19 日目～投与 30 日目及び投与 32 日目の昼投与～投与 57 日目の服薬量は不明（患者日誌に服薬情報の記載がなかったため）．患者日誌の記載は投与 32 日目の朝投与まで．最終投与日の投与量は 250 mg/日（朝投与のみ）．

投与期間：32 日間
治療期　　：20[redacted] 年 1 月 19 日～20[redacted] 年 2 月 19 日
継続投与期：移行せず治験中止</td></tr>
<tr><td>有効性・安全性</td><td>· 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿）
当該被験者では MN を主要評価項目とした．
<table>
<tr><th>項目</th><th>ベースライン
実測値[a]
［基準値範囲］</th><th>最終評価時
実測値[a]
（変化率）[a]</th><th>参考[b]：Day 28
実測値
（変化率）</th></tr>
<tr><td>MN</td><td>52 mg/day
［0.05～0.20］</td><td>—
(—)</td><td>42 mg/day
（19.2%減少）</td></tr>
<tr><td>NMN</td><td>8.2 mg/day
［0.10～0.28］</td><td>—
(—)</td><td>6.1 mg/day
（25.6%減少）</td></tr>
<tr><td>VMA</td><td>91.8 mg/day
［1.4～4.9］</td><td>—
(—)</td><td>63.4 mg/day
（30.9%減少）</td></tr>
<tr><td>A</td><td>2230 μg/day
［1～23］</td><td>—
(—)</td><td>2840 μg/day
（27.4%増加）</td></tr>
<tr><td>NA</td><td>679.5 μg/day
［29～120］</td><td>—
(—)</td><td>711 μg/day
（4.6%増加）</td></tr>
<tr><td>DA</td><td>860 μg/day
［100～1000］</td><td>—
(—)</td><td>1100 μg/day
（27.9%増加）</td></tr>
</table>
— = 2 回の 24 時間蓄尿の 1 回以上欠測（規定どおりに実施できなかった場合を含む）
a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した．
b 当該被験者は治療期中止例のため，最終評価時（慢性例では Day 84）の評価は実施されておらず，メチロシン投与後の最も遅い評価が実施されたのは Day 28 であったため，参考としてこの評価時期のデータを掲載した．Day 28 では 1 回の 24 時間蓄尿を実施し，評価に使用した．

· 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に</td></tr>
</table>

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	括弧書き） 治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～治療期のメチロシン最終投与日に発現： 傾眠 1 件，死亡 1 件. 上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 傾眠 1 件，死亡 1 件. 傾眠の程度は軽度で非重篤であった．傾眠の転帰は「回復」であった. 死亡（高度・重篤）は，投与 57 日目（20[redacted]*年 3 月 15 日）に判明した．同日に治験コーディネーターが電話するも連絡がとれず，その後，警察署からの連絡で，同日に死亡しているところを発見されたとの情報が得られた．治験担当医師が電話により情報収集した結果，司法解剖は実施されず，法医学医による死亡時の診断は「虚血性心不全」，推定死亡時刻は「3 月 12 日ごろ」であった．詳細は［2.7.6.5.11）死亡の原因となった有害事象の叙述（ONO-5371-02 試験）］を参照.

（7） **被験者識別コード** 004002

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 1 月 7 日 最終規定観察日：20[redacted]年 4 月 6 日（手術後 7 日目評価日）
治験中の手術	20[redacted]年 3 月 30 日実施：HALS 右副腎摘出術
患者背景・併用治療	6[redacted]歳女性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：12 日間．転移：なし．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：軽度. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対するα1遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩錠） ドキサゾシンメシル酸塩錠は手術当日まで投与された.
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）. 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量し，1000 mg/日での投与を投与 43 日目（手術 1 日前）まで継続. 投与 44 日目（手術当日）に最終投与（手術当日の手術前まで投与）．最終投与日の投与量は 250 mg/日（朝投与のみ）. 手術後に投与再開せず（手術後に実施した尿中メタネフリン 2 分画の測定値が基準値上限の 3 倍に満たず，メチロシンの継続投与が不要であったため）. 投与期間：44 日間 治療期　　：20[redacted]年 2 月 16 日～20[redacted]年 3 月 30 日（手術当日） 継続投与期：移行せず手術完了

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

有効性・安全性

· 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿）

当該被験者では MN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値 [a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値 [a] （変化率）[a]	参考 [b]：手術 2 日前 実測値 （変化率）
MN	6.25 mg/day ［0.05～0.20］	— (—)	2.2 mg/day （64.8%減少）
NMN	0.825 mg/day ［0.10～0.28］	— (—)	0.55 mg/day （33.3%減少）
VMA	11.45 mg/day ［1.4～4.9］	— (—)	3.5 mg/day （69.4%減少）
A	102 μg/day ［1～23］	— (—)	32.3 μg/day （68.3%減少）
NA	119 μg/day ［29～120］	— (—)	52.6 μg/day （55.8%減少）
DA	3500 μg/day ［100～1000］	— (—)	4800 μg/day （37.1%増加）

— = 2 回の 24 時間蓄尿の 1 回以上欠測（規定どおりに実施できなかった場合を含む）

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

b 当該被験者では，最終評価時（手術例では手術 2 日前～手術当日の手術前）の規定された 2 回の 24 時間蓄尿のうち，1 回目（手術 2 日前）は規定どおりに実施されたが，2 回目（手術 1 日前）は「術前処置の下剤使用中のために採尿できないことがあった（2 回）」との理由により規定どおりに実施できなかった．そのため「最終評価時の 1 回以上の採取が欠測」に該当し，当該被験者については主要評価項目を未達として取り扱った．参考として，手術 2 日前の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

· 手術中の高血圧クリーゼの発現：あり（3 回）.

収縮期血圧（最高血圧）／拡張期血圧（最高血圧）及び脈拍数

1 回目：240/100 mmHg 及び 110 回／分

2 回目：188/73 mmHg 及び 101 回／分

3 回目：181/75 mmHg 及び 101 回／分

これら 3 回の高血圧クリーゼは一連の 1 件の有害事象「高血圧クリーゼ」として報告され，程度は軽度で非重篤と判断され，治験薬との因果関係は「関連なし（手術の為）」と判断された.

· 手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置：あり.

カルシウム拮抗薬（ニカルジピン塩酸塩注射液），静脈内投与.

· 手術時の昇圧処置：なし，手術後の昇圧処置：なし.

· 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象—治療期のメチロシン投与開始日～手術のための投与中止時に発現：

体位性めまい（立ちくらみ）1 件，迷走神経障害（迷走神経反射）1 件.

治療期の有害事象—手術のための投与中止後に発現：

	アシドーシス 1 件，悪心（嘔気）1 件，肝機能異常（肝機能障害）1 件，高血圧クリーゼ 1 件，低カリウム血症 1 件，不眠症（不眠）1 件，疼痛（術後疼痛）1 件. 上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 体位性めまい（立ちくらみ）1 件，アシドーシス 1 件，低カリウム血症 1 件. 9 件のいずれの有害事象も程度は軽度で非重篤であった．また，9 件のいずれの有害事象も転帰は「回復」であった.

(8) 被験者識別コード 005001

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 11 月 18 日 最終規定観察日：20[redacted]年 1 月 18 日［Day 364 評価日（12 カ月データカットオフ時点）］**
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	8[redacted] 歳男性．原疾患：副腎外性のパラガングリオーマ．罹病期間：882 日間．転移：あり．転移部位：肝，肺，骨，腹膜，リンパ節（腹腔内）．手術歴：腹腔鏡下腫瘍摘除術（対象部位：後腹膜）（投与開始 2 年前 7 月）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：中等度. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対するα1遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩） ドキサゾシンメシル酸塩は，メチロシン投与 12 日目まで投与され，以降は「血圧低下」のために投与中止された. · 糖尿病に対するエクア錠，セイブル錠及びランタンス注ソロスター
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）. 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 750 mg/日へ増量し，750 mg/日での投与を投与 12 日目まで継続. 投与 13 日目に 500 mg/日へ減量（有害事象のため）し，翌投与 14 日目～投与 21 日目に休薬（有害事象のため）. 投与 22 日目に 250 mg/日で投与再開（有害事象が軽快したため）し，250 mg/日で投与継続中. 投与期間：370 日間（12 カ月データカットオフ時点） 治療期　　：20[redacted]*年 1 月 15 日～20[redacted]*年 4 月 14 日 継続投与期：20[redacted]*年 4 月 15 日～20[redacted]**年 1 月 18 日（投与継続中）
有効性・安全性	· 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a]［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a]（変化率）[a]	備考
MN	0.1 mg/day［0.05～0.20］	0.065 mg/day（35.0%減少）	

＜次ページに続く＞

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＜前ページから続く＞

項目	ベースライン 実測値 a ［基準値範囲］	最終評価時 実測値 a （変化率）a	備考
NMN	4.6 mg/day ［0.10～0.28］	3.75 mg/day （18.5%減少）	主要評価項目を未達
VMA	17.8 mg/day ［1.4～4.9］	12.4 mg/day （30.3%減少）	
A	7.8 μg/day ［1～23］	1.15 μg/day （85.3%減少）	
NA	1470 μg/day ［29～120］	1465 μg/day （0.3%減少）	
DA	655 μg/day ［100～1000］	1800 μg/day （174.8%増加）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

項目	Day 168 評価時 実測値 a （変化率）a	Day 252 評価時 実測値 a （変化率）a	Day 336 評価時 実測値 a （変化率）a
MN	0.06 mg/day （40.0%減少）	0.08 mg/day （20.0%減少）	0.065 mg/day （35.0%減少）
NMN	3.1 mg/day （32.6%減少）	5.6 mg/day （21.7%増加）	6.05 mg/day （31.5%増加）
VMA	7.8 mg/day （56.2%減少）	10.95 mg/day （38.5%減少）	13.7 mg/day （23.0%減少）
A	0.4 μg/day （94.9%減少）	8.7 μg/day （11.5%増加）	2.65 μg/day （66.0%減少）
NA	1004.5 μg/day （31.7%減少）	1880 μg/day （27.9%増加）	2015 μg/day （37.1%増加）
DA	2400 μg/day （266.4%増加）	4250 μg/day （548.9%増加）	5300 μg/day （709.2%増加）

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

· 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現：
傾眠（ねむけ）2 件，貧血（貧血の悪化）1 件.

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～12 カ月データカットオフ時点に発現：
浮動性めまい 1 件，脱水 1 件，嘔吐 1 件，起立性低血圧 1 件，肝機能異常（肝機能障害）1 件，皮膚剥脱（臀部表皮剥離）1 件，落ち着きのなさ（不穏）1 件，下痢 1 件.

上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）：
傾眠（ねむけ）2 件，貧血（貧血の悪化）1 件，嘔吐 1 件.

11 件の有害事象のうち，以下の 4 件を除く 7 件の程度は軽度で非重篤

	であった．起立性低血圧 1 件及び落ち着きのなさ 1 件の程度は中等度で非重篤であり，貧血 1 件及び嘔吐 1 件の程度は中等度で重篤（「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）であった．落ち着きのなさ 1 件を除く 10 件の転帰はいずれも「回復」であった．12 カ月データカットオフ時点で，落ち着きのなさ（投与 345 日目に発現）の転帰は「軽快」であった． 貧血（貧血の悪化）は投与 13 日目に発現した．被験者は治験開始前から軽度の貧血傾向であり，投与 13 日目に規定受診（Day 14）し，血液検査の結果，急激な貧血の悪化（実施医療機関での測定値：Hb 8.8 g/dL，Ht 26.7%）が認められ，緊急入院となった．治験担当医師は，治験薬開始時期と貧血の悪化の時期が重なっており，治験薬との因果関係が否定できないと判断し，メチロシンを休薬した．発現日の 9 日後に，貧血の進行を確認しながらメチロシン 250 mg/日の投与が再開された．発現日の 14 日後に，貧血症状は入院前の状況まで改善したと治験担当医師により判断されたため，被験者は退院となった．詳細は［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）］を参照． 嘔吐は Day 252 規定入院中の投与 259 日目に発現した．当日，被験者は，朝食摂取後にメチロシン及び併用薬服用後，水分摂取時にむせ，その後，嘔吐した．嘔吐等の原因精査のために退院が延期となった．発現日の 26 日後に被験者は退院となった．嘔吐の発現は一度しか認められなかったが，付随するすべての症状が回復した日（退院日）が，治験担当医師により嘔吐の転帰日と判断された．治験担当医師は「治験薬用量は一定であるが，加齢，原疾患の進行による腎機能低下により治験薬が過量となっている可能性により本事象が出現したと考えられるため治験薬との因果関係は否定できないと判断した．」と報告した．また，「『嘔吐』の一連の事象は，被験者の安全性担保の上で管理可能なものであり，且つ治験薬による一定の効果が得られていたことから，治験薬の継続は問題ないと判断した」と報告し，メチロシンの投与は変更されなかった．詳細は［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）］を参照．

(9) **被験者識別コード** 005002

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 2 月 8 日 最終規定観察日：20[redacted]年 6 月 14 日（投与終了後検査日）
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	2[redacted] 歳女性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：2424 日間．転移：なし．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：軽度． 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 原疾患の褐色細胞腫及び高血圧症に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩） · 原疾患の褐色細胞腫に対する β 遮断薬（プロプラノロール塩酸塩）

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

メチロシン投与量・投与期間	規定の開始用量よりも減量した 250 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）し，Day 4 での規定の増量せず，250 mg/日での投与を投与 25 日目まで継続（当該被験者が Fallot 四徴症のために低心機能であることから，治験担当医師は，安全性を考慮し，開始用量を 250 mg/日として経過観察）． 投与 26 日目に 500 mg/日へ増量し，500 mg/日での投与を投与 87 日目まで継続. 投与 88 日目に 250 mg/日へ減量（有害事象が改善しないため）し，250 mg/日での投与を投与 100 日目まで継続. 投与 101 日目～投与 105 日目に休薬（有害事象が改善しないため）した後，投与再開せず（被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため継続投与期中止）．最終投与日（投与 100 日目）の投与量は 250 mg/日. 投与期間：100 日間 治療期　　：20[redacted] 年 2 月 26 日～20[redacted] 年 5 月 23 日 継続投与期：20[redacted] 年 5 月 24 日～20[redacted] 年 6 月 4 日
有効性・安全性	・　尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値 a ［基準値範囲］	最終評価時 実測値 a （変化率） a	備考
MN	1.15 mg/day ［0.05～0.20］	0.27 mg/day （76.5%減少）	
NMN	16 mg/day ［0.10～0.28］	5.4 mg/day （66.3%減少）	主要評価項目を達成
VMA	56.25 mg/day ［1.4～4.9］	20.75 mg/day （63.1%減少）	
A	218 μg/day ［1～23］	42.65 μg/day （80.4%減少）	
NA	8020 μg/day ［29～120］	2335 μg/day （70.9%減少）	
DA	755 μg/day ［100～1000］	1950 μg/day （158.3%増加）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

・　有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現：
傾眠（眠気）1 件，うつ病（抑うつ）1 件.

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン最終投与日に発現：
該当なし.

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン最終投与日翌日以降に発現：
血小板数減少（血小板減少）1 件，尿中蛋白陽性（尿蛋白陽性）1 件.

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

	上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 傾眠（眠気）1 件，うつ病（抑うつ）1 件. 有害事象の程度は，うつ病が軽度，傾眠，血小板数減少及び尿中蛋白陽性が中等度であり，4 件の有害事象はいずれも非重篤であった. 継続投与期の有害事象 2 件の発現日はいずれもメチロシン最終投与日（投与 100 日目）の翌日以降（血小板数減少：投与 105 日目，尿中蛋白陽性：投与 110 日目）であり，転帰はいずれも「回復」であった（それぞれ投与 139 日目及び投与 145 日目に経過判定）. 傾眠は投与 57 日目に発現し，発現当初はメチロシンの用量が 500 mg/日のまま継続されたが，改善しないため，投与 88 日目から 250 mg/日に減量された．また，うつ病は投与 85 日目に発現し，その後，改善しないため，傾眠及びうつ病に対して，投与 101 日目からメチロシンが休薬された．メチロシンの投与は再開されず，継続投与期中止となった（被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため）．傾眠及びうつ病に対してメチロシンの用量変更以外の処置は行われなかった．傾眠及びうつ病の転帰はいずれも「軽快」であった（投与 117 日目に経過判定）.

（10） **被験者識別コード** 006001

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 11 月 20 日 最終規定観察日：20[redacted]年 6 月 2 日（Day 140 評価日） 被験者死亡のため，規定の治験中止時検査及び投与終了後検査は実施できず
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	4[redacted] 歳男性．原疾患：副腎外性のパラガングリオーマ．罹病期間：862 日間．転移：あり．転移部位：骨，胸膜，リンパ節（左鎖骨上窩）．手術歴：なし．放射線治療歴：頚椎への外照射（疼痛緩和目的）（投与開始前年 1 月）．がん化学療法歴：CVD 療法（投与開始前年 1 月～9 月，11 クール）．腎機能の程度：軽度. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩）及びカルシウム拮抗薬（アダラート CR 錠） · 高血圧及び頻脈に対する β 遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩） · 非持続性心室頻拍に対する β 遮断薬（ソタコール錠） ドキサゾシンメシル酸塩，アダラート CR 錠，ビソプロロールフマル酸塩及びソタコール錠はいずれも，メチロシン最終投与日の 2 日後（メチロシン投与 157 日目）から，「体調不良により服用できず」との理由により投与中止された. · 食欲不振に対するプレドニゾロン錠 継続投与期へ移行後に許容された併用療法： · 放射線外照射療法 メチロシン投与 95 日目及びメチロシン投与 126 日目に実施された（各 8 Gy/日，単回照射）. · CVD 療法

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	メチロシン投与 124 日目（レジメン開始日）に実施された． CVD 療法実施時の予防投与を目的として，同日に利尿薬（マンニットール注射液）が静脈内投与され，同日～メチロシン投与 126 日目にデカドロンが静脈内投与された．
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）． 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量． 投与 25 日目に 1250 mg/日へ増量． 投与 53 日目に 1500 mg/日へ増量． 投与 81 日目に 1750 mg/日へ増量し，1750 mg/日での投与を投与 155 日目まで継続． 投与 157 日目に被験者が自宅にて心肺停止状態となり，救急搬送先で死亡確認（「その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため（死亡のため）」に継続投与期中止）．なお，被験者は投与 156 日目の朝からメチロシンの内服中断．最終投与日（投与 155 日目）の投与量は 1750 mg/日． 投与期間：155 日間 治療期　：20[redacted]年 1 月 22 日～20[redacted]年 4 月 15 日 継続投与期：20[redacted]年 4 月 16 日～20[redacted]年 6 月 24 日
有効性・安全性	・　尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした．

項目	ベースライン 実測値[a] [基準値範囲]	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	0.39 mg/day [0.05～0.20]	0.095 mg/day （75.6%減少）	
NMN	115 mg/day [0.10～0.28]	79.5 mg/day （30.9%減少）	主要評価項目を未達
VMA	202.5 mg/day [1.4～4.9]	155 mg/day （23.5%減少）	
A	36.7 μg/day [1～23]	0.4 μg/day （98.9%減少）	
NA	23600 μg/day [29～120]	26150 μg/day （10.8%増加）	
DA	5500 μg/day [100～1000]	9900 μg/day （80.0%増加）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した．

・　有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現：
傾眠（眠気）1 件．

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン最終投与日に発現：
高尿酸血症 1 件，白血球数減少 1 件．

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン最終投与日翌日以降

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	に発現： 心不全 1 件. 上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 傾眠（眠気）1 件. 4 件の有害事象の程度は，傾眠及び高尿酸血症が軽度，白血球数減少が中等度，心不全が高度であった．心不全は重篤（「死に至るもの」に該当），その他の 3 件はいずれも非重篤であった．有害事象の転帰は，心不全が「死亡」（投与 157 日目），傾眠及び高尿酸血症が「未回復」（それぞれ投与 135 日目及び投与 152 日目に経過判定），白血球数減少が「回復」（投与 152 日目に経過判定）であった． 心不全は投与 157 日目に発現した．被験者は継続投与期に移行後，前医（実施医療機関とは別）での CVD 療法を再開していた．投与 151 日目から CVD 療法 33 クール目実施目的で前医に入院したが，全身状態の悪化・腫瘍巣の病勢進行などにより CVD 療法は中止された．この入院経過について，投与 155 日目に，前医から治験担当医師へ連絡があり，治験担当医師は当該被験者の原疾患の悪化による治験参加中止を予想した．投与 156 日目朝から，被験者はメチロシンの内服を中断した．投与 157 日目に，被験者は自宅にて心肺停止状態となり，救急搬送先で死亡確認された．治験担当医師は，心不全と治験薬との因果関係は「関連なし（原疾患が原因であると考えられるため）」と判断した．詳細は［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）］を参照.

（11） 被験者識別コード 006002

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 1 月 13 日 最終規定観察日：20[redacted]年 1 月 26 日［Day 364 評価日（12 カ月データカットオフ時点）］*
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	3[redacted] 歳男性．原疾患：副腎外性のパラガングリオーマ．罹病期間：1276 日間．転移：あり．転移部位：骨，リンパ節（左閉鎖リンパ節，左右頚部，左右鎖骨上窩，縦隔，左右肺門，腹部）．手術歴：膀胱部分切除術（投与開始 4 年前 10 月）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：CVD 療法（投与開始前年 3 月～10 月，6 クール）．腎機能の程度：正常. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシン錠） ドキサゾシン錠は，「血圧上昇」によりメチロシン投与 249 日目から漸増された後，「血圧が安定したため」に 1 段階減量され，メチロシン投与 280 日目（「今後の治療方針検討のため」のメチロシン休薬中）から一定用量で継続投与された. 新規に使用された交感神経受容体遮断薬及び降圧薬： · 高血圧及び原疾患（頻脈）の治療に対する β 遮断薬（インデラル） インデラルは，「カテコールアミンに伴う臨床症状の出現，増

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	悪・血圧上昇」を理由として，メチロシン投与 249 日目（ドキサゾシン錠の漸増開始と同日）に投与開始され，漸増後，メチロシン投与 282 日目（「今後の治療方針検討のため」のメチロシン休薬中）から一定用量で継続投与された． ・ 高血圧に対するカルシウム拮抗薬（アムロジピン） アムロジピンは，「血圧上昇」によりメチロシン投与 270 日目（「今後の治療方針検討のため」のメチロシン休薬中）に投与開始されたが，メチロシン投与 285 日目（メチロシンの投与を再開した投与 2 日目）に発現した有害事象［MedDRA 基本語：起立性低血圧（CRF 記載名：起立性低血圧）］に対する処置としてメチロシン投与 299 日目から減量されてメチロシン投与 346 日目まで投与継続され，以降は「血圧低下」のために投与中止された（なお，当該有害事象はメチロシン投与 305 日目に回復が確認された）． ・ 有害事象（急性放射線障害）に対する利尿薬（フロセミド） フロセミドは，メチロシン投与 316 日目に発現した有害事象［MedDRA 基本語：早期放射線障害（CRF 記載名：急性放射線障害）］に対する処置としてメチロシン投与 352 日目から 5 日間投与された後，以降は「有害事象の軽快，消失」のために投与中止された（なお，当該有害事象の転帰は 12 カ月データカットオフ時点で「未回復」であった）． 継続投与期へ移行後に許容された併用療法： ・ 放射線外照射療法 メチロシン投与 231 日目～投与 263 日目（平日のみ）に実施された（2 Gy/日，中止理由：予定治療終了のため）． ・ 放射線外照射療法 メチロシン投与 305 日目～投与 315 日目（平日のみ）に実施された（5 Gy/日，中止理由：有害事象の発現）． 予防投与（放射線外照射時の嘔気予防）を目的として，メチロシン投与 307 日目～投与 313 日目にメトクロプラミドが経口投与された．
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）． 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量． 投与 200 日目に 1250 mg/日へ増量． 投与 203 日目に 1500 mg/日へ増量し，1500 mg/日での投与を投与 263 日目まで継続． 投与 264 日目～投与 283 日目に休薬（今後の治療方針検討のため）． 投与 284 日目に 500 mg/日で投与再開． 投与 287 日目に 1000 mg/日へ増量． 投与 290 日目に 1500 mg/日へ増量． 投与 294 日目に 2000 mg/日へ増量し，2000 mg/日で投与継続中． 投与期間：364 日間（12 カ月データカットオフ時点） 治療期　　：20[redacted] 年 1 月 29 日～20[redacted] 年 4 月 26 日 継続投与期：20[redacted] 年 4 月 27 日～20[redacted] 年 1 月 26 日（投与継続中） ＊

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

有効性・安全性

· 尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿）

当該被験者ではNMNを主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	0.14 mg/day ［0.05～0.20］	0.085 mg/day （39.3%減少）	
NMN	13.5 mg/day ［0.10～0.28］	8.6 mg/day （36.3%減少）	主要評価項目を未達
VMA	32.35 mg/day ［1.4～4.9］	17.85 mg/day （44.8%減少）	
A	11.05 μg/day ［1～23］	0.4 μg/day （96.4%減少）	
NA	5230 μg/day ［29～120］	3235 μg/day （38.1%減少）	
DA	1150 μg/day ［100～1000］	5900 μg/day （413.0%増加）	

a 2回の24時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

項目	Day 168 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 252 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 336 評価時 実測値[a] （変化率）[a]
MN	0.1 mg/day （28.6%減少）	0.09 mg/day （35.7%減少）	0.1 mg/day （28.6%減少）
NMN	17 mg/day （25.9%増加）	24 mg/day （77.8%増加）	22.5 mg/day （66.7%増加）
VMA	36.35 mg/day （12.4%増加）	32.5 mg/day （0.5%増加）	34.25 mg/day （5.9%増加）
A	0.4 μg/day （96.4%減少）	0.4 μg/day （96.4%減少）	0.4 μg/day （96.4%減少）
NA	7275 μg/day （39.1%増加）	5710 μg/day （9.2%増加）	5445 μg/day （4.1%増加）
DA	4000 μg/day （247.8%増加）	1105 μg/day （3.9%減少）	14000 μg/day （1117.4%増加）

a 2回の24時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

· 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現：

傾眠（眠気）1件，ウイルス性上気道感染（感冒）1件.

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～12 カ月データカットオフ時点に発現：

起立性低血圧 1 件，早期放射線障害（急性放射線障害）1 件，肛門周囲痛 1 件，皮膚乾燥（皮膚乾燥症）1 件，不眠症（不眠）1 件，高血糖（薬剤性血糖上昇）1 件，薬物性肝障害（薬剤性肝障害）1件.

	上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 傾眠（眠気）1 件，起立性低血圧 1 件. 9 件の有害事象のうち，早期放射線障害 1 件を除く 8 件の程度は軽度で非重篤であった．早期放射線障害の程度は高度で重篤（「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）であった．以下の 4 件を除く 5 件の転帰は「回復」であった．12 カ月データカットオフ時点で，傾眠，早期放射線障害，皮膚乾燥（投与 333 日目に発現）及び薬物性肝障害（投与 361 日目に発現）の転帰は「未回復」であった. 早期放射線障害は投与 316 日目に発現した．当該被験者では，投与 113 日目に治験実施医療機関で実施した FDG-PET にて全身骨多発転移の増加・増大が認められていた．被験者本人及び家族の強い希望により，投与 305 日目から他院での放射線外照射療法が開始された．この他院での放射線外照射療法の最終照射前実施の血液検査にて白血球及び好中球の減少が認められ，投与 316 日目に被験者は他院に入院となった．このとき被験者は嚥下時の咽頭痛を自覚していた．他院入院の翌日，被験者本人及び家族から転院希望があり，被験者は治験実施医療機関へ入院した．投与 336 日目の胸部 X 線検査では右肺野浸潤影増強が認められた．治験担当医師により，入院管理を必要とする骨髄抑制及び続発する発熱性好中球減少症，上部消化管粘膜障害並びに肺臓炎などの急性に発症した事象はいずれも放射線外照射療法による急性放射線障害と判断された．早期放射線障害に対して，メチロシンの投与は変更されなかった．なお，12 カ月データカットオフ時点（投与 364 日目）での早期放射線障害の転帰は「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．詳細は［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）］を参照.

（12） **被験者識別コード** 006003

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 2 月 10 日 最終規定観察日：20[redacted]年 2 月 16 日［Day 364 評価日（12 カ月データカットオフ時点）］ *
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	5[redacted] 歳女性．原疾患：副腎外性のパラガングリオーマ．罹病期間：10283 日間．転移：あり．転移部位：骨．手術歴：開腹（対象部位：大動脈と下大静脈の間の腫瘍）（投与開始 28 年前 12 月）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：軽度. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧に対する α_1 遮断薬（カルデナリン錠） カルデナリン錠は，メチロシン投与 15 日目まで投与され，以降は，メチロシン投与 6 日目に発現した有害事象［MedDRA 基本語：浮動性めまい（CRF 記載名：めまい感）］のために投与中止された. · 手根管症候群に対するリリカカプセル

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）. 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量し，1000 mg/日での投与を投与 25 日目まで継続. 投与 26 日目に 500 mg/日へ減量（有害事象のため）し，500 mg/日での投与を投与 52 日目まで継続. 投与 53 日目に 750 mg/日へ増量し，750 mg/日で投与継続中. 投与期間：357 日間（12 カ月データカットオフ時点） 治療期　：20[redacted] 年 2 月 26 日～20[redacted] 年 5 月 19 日 継続投与期：20[redacted] 年 5 月 20 日～20[redacted]* 年 2 月 16 日（投与継続中）
有効性・安全性	・　尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	0.165 mg/day ［0.05～0.20］	0.08 mg/day （51.5%減少）	
NMN	1.35 mg/day ［0.10～0.28］	0.965 mg/day （28.5%減少）	主要評価項目を未達
VMA	6.05 mg/day ［1.4～4.9］	2.6 mg/day （57.0%減少）	
A	8.55 μg/day ［1～23］	1.75 μg/day （79.5%減少）	
NA	616.5 μg/day ［29～120］	319.5 μg/day （48.2%減少）	
DA	540 μg/day ［100～1000］	410 μg/day （24.1%減少）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

項目	Day 168 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 252 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 336 評価時 実測値[a] （変化率）[a]
MN	0.07 mg/day （57.6%減少）	0.055 mg/day （66.7%減少）	0.06 mg/day （63.6%減少）
NMN	0.935 mg/day （30.7%減少）	0.775 mg/day （42.6%減少）	0.76 mg/day （43.7%減少）
VMA	2.6 mg/day （57.0%減少）	2.45 mg/day （59.5%減少）	2.3 mg/day （62.0%減少）
A	2.55 μg/day （70.2%減少）	2.75 μg/day （67.8%減少）	3.1 μg/day （63.7%減少）
NA	369 μg/day （40.1%減少）	380.5 μg/day （38.3%減少）	282 μg/day （54.3%減少）
DA	430 μg/day （20.4%減少）	400 μg/day （25.9%減少）	440 μg/day （18.5%減少）

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

・　有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	括弧書き） 治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現： 傾眠（眠気）1 件，浮動性めまい（めまい感）1 件，末梢性浮腫（下腿浮腫）1 件，慢性胃炎 1 件. 継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～12 カ月データカットオフ時点に発現： 傾眠（眠気の悪化）1 件，帯状疱疹 1 件，嘔吐 1 件，高尿酸血症 1 件. 上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 傾眠（眠気）1 件（治療期に発現した 1 件），浮動性めまい（めまい感）1 件. 8 件の有害事象はいずれも程度は軽度で非重篤であった．以下の 3 件を除く 5 件の転帰は「回復」であった．12 カ月データカットオフ時点で，治療期に発現した傾眠（眠気）1 件及び高尿酸血症（投与 340 日目に発現）が「未回復」，慢性胃炎が「軽快」であった． 投与 21 日目に発現した末梢性浮腫に対して，投与 26 日目からメチロシンが減量された．その後，投与 53 日目からメチロシンが増量されたが浮腫の再発がなかったため，治験担当医師は，当該有害事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した．

（13） **被験者識別コード** 007001

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 3 月 7 日 （代諾者同意取得日：20[redacted]年 3 月 7 日） 最終規定観察日：20[redacted]年 3 月 27 日［Day 364 評価日（12 カ月データカットオフ時点）］ *
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	1[redacted] 歳男性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：685 日間．転移：なし．手術歴：開胸開腹下右副腎摘出術（投与開始 2 年前 8 月）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：正常. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシン錠）及び β 遮断薬（プロプラノロール塩酸塩錠） ドキサゾシン錠及びプロプラノロール塩酸塩錠は，「血圧上昇」によりそれぞれメチロシン投与 343 日目及び 344 日目から増量されて投与継続された. · Ⅱ型糖尿病に対するノボラピット注フレックスタッチ及びレベミル注フレックスペン 新規に使用された交感神経受容体遮断薬及び降圧薬： · 予防投与を目的とした α_1 遮断薬（レギチーン 1%） レギチーン 1%は，「造影剤によるクリーゼ予防のため」に，メチロシン投与 259 日目に屯用で静脈内投与された.

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

メチロシン投与量・投与期間	規定の開始用量よりも減量した 250 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）（投与 1 日目の朝投与後に発現した有害事象のため，朝投与のみ実施）． 投与 4 日目に 500 mg/日へ増量（有害事象が軽快したため）． 投与 78 日目に 750 mg/日へ増量． 投与 339 日目に 1250 mg/日へ増量し，1250 mg/日で投与継続中． 投与期間：369 日間（12 カ月データカットオフ時点） 治療期　：20[redacted]年 3 月 24 日～20[redacted]年 6 月 13 日 継続投与期：20[redacted]年 6 月 14 日～20[redacted]年 3 月 27 日（投与継続中）
有効性・安全性	・　尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした．

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	0.05 mg/day ［0.05～0.20］	0.055 mg/day （10.0%増加）	
NMN	11.5 mg/day ［0.10～0.28］	9.4 mg/day （18.3%減少）	主要評価項目を未達
VMA	32.45 mg/day ［1.4～4.9］	24.95 mg/day （23.1%減少）	
A	8.75 μg/day ［1～23］	3.7 μg/day （57.7%減少）	
NA	6265 μg/day ［29～120］	4415 μg/day （29.5%減少）	
DA	840 μg/day ［100～1000］	1250 μg/day （48.8%増加）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した．

項目	Day 168 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 252 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 336 評価時 実測値[a] （変化率）[a]
MN	0.04 mg/day （20.0%減少）	0.06 mg/day （20.0%増加）	0.035 mg/day （30.0%減少）
NMN	10.15 mg/day （11.7%減少）	17.5 mg/day （52.2%増加）	15 mg/day （30.4%増加）
VMA	18.45 mg/day （43.1%減少）	33.1 mg/day （2.0%増加）	35.95 mg/day （10.8%増加）
A	4.15 μg/day （52.6%減少）	5.35 μg/day （38.9%減少）	1.55 μg/day （82.3%減少）
NA	4485 μg/day （28.4%減少）	6370 μg/day （1.7%増加）	6970 μg/day （11.3%増加）
DA	1900 μg/day （126.2%増加）	1800 μg/day （114.3%増加）	3300 μg/day （292.9%増加）

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した．

・　有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	括弧書き） 治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現： 傾眠 1 件. 継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～12 カ月データカットオフ時点に発現： 該当なし. 上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 傾眠 1 件. 傾眠の程度は中等度で非重篤であった．投与 1 日目の朝投与後に傾眠が発現したため，メチロシンの開始用量が規定の 500 mg/日から 250 mg/日に減量された．その後，傾眠が軽快したため，投与 4 日目にメチロシンが 500 mg/日に増量された．その後も，メチロシンは投与 78 日目に 750 mg/日，投与 339 日目に 1250 mg/日へ増量された．傾眠の転帰は，12 カ月データカットオフ時点で「軽快」であった.

（14） 被験者識別コード 009001

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 10 月 26 日 最終規定観察日：20[redacted]年 11 月 10 日［Day 364 評価日（12 カ月データカットオフ時点）］ *
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	男性 3[redacted] 歳．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：2720 日間．転移：あり．転移部位：骨，リンパ節（下大静脈背側）．手術歴：右副腎摘出術（投与開始 7 年前 5 月），椎弓切除術（対象部位：椎弓 S2～S4）（投与開始 3 年前 9 月）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：正常. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩錠） ドキサゾシンメシル酸塩錠は，メチロシン投与 8 日目に発現した有害事象［MedDRA 基本語：血圧低下（CRF 記載名：血圧低下）］に対する処置としてメチロシン投与 9 日目から減量されて投与継続された（なお，当該有害事象は発現日の当日に回復が確認された）. · 洞性頻脈に対する β 遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩錠） ビソプロロールフマル酸塩錠は，メチロシン投与 37 日目から「血圧低下」のために減量されて投与継続された．なお，この減量以前に，ビソプロロールフマル酸塩錠は，当該被験者の「手持ち分がなくなり服用ができなかったため」にメチロシン投与 29 日目から一時的に休薬されたが，処方が再開され，メチロシン投与 33 日目から投与再開されていた.
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）. 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量. 投与 33 日目に 1250 mg/日へ増量. 投与 89 日目に 1500 mg/日へ増量し，1500 mg/日で投与継続中.

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

投与期間：371 日間（12 カ月データカットオフ時点）
治療期　　：20[redacted]*年 11 月 6 日～20[redacted]年 2 月 6 日
継続投与期：20[redacted]*年 2 月 7 日～20[redacted]*年 11 月 10 日（投与継続中）

有効性・安全性

・　尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿）

当該被験者では MN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a] [基準値範囲]	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	2.15 mg/day [0.05～0.20]	0.91 mg/day (57.7%減少)	主要評価項目を達成
NMN	1.5 mg/day [0.10～0.28]	0.83 mg/day (44.7%減少)	
VMA	11.55 mg/day [1.4～4.9]	3.7 mg/day (68.0%減少)	
A	270.5 μg/day [1～23]	65.45 μg/day (75.8%減少)	
NA	455.5 μg/day [29～120]	139 μg/day (69.5%減少)	
DA	990 μg/day [100～1000]	335 μg/day (66.2%減少)	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

項目	Day 168 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 252 評価時 実測値[a] （変化率）[a]	Day 336 評価時 実測値[a] （変化率）[a]
MN	0.9 mg/day (58.1%減少)	0.82 mg/day (61.9%減少)	0.77 mg/day (64.2%減少)
NMN	0.955 mg/day (36.3%減少)	1 mg/day (33.3%減少)	0.87 mg/day (42.0%減少)
VMA	3.35 mg/day (71.0%減少)	2.9 mg/day (74.9%減少)	2.7 mg/day (76.6%減少)
A	51.85 μg/day (80.8%減少)	59.6 μg/day (78.0%減少)	54.75 μg/day (79.8%減少)
NA	112 μg/day (75.4%減少)	150 μg/day (67.1%減少)	127.5 μg/day (72.0%減少)
DA	325 μg/day (67.2%減少)	370 μg/day (62.6%減少)	335 μg/day (66.2%減少)

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

・　有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現：
傾眠（眠気）1 件，軟便 3 件，血圧低下 4 件，体重増加 1 件，徐脈 1 件.

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～12 カ月

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	データカットオフ時点に発現： 脂質異常症 3 件，ウイルス性上気道感染（感冒）1 件，血圧低下 1 件，徐脈 1 件，齲歯（う歯）1 件. 上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）： 傾眠（眠気）1 件，軟便 2 件，血圧低下 5 件，体重増加 1 件，徐脈 1 件. 17 件の有害事象はいずれも，程度は軽度で非重篤であった．以下の 2 件を除く 15 件の転帰は「回復」であった．12 カ月データカットオフ時点で，傾眠の転帰は「軽快」，体重増加の転帰は「未回復」であった.

（15） 被験者識別コード 009002

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 10 月 26 日 最終規定観察日：20[redacted]年 11 月 26 日（Day 14 評価日） 被験者死亡のため，規定の治験中止時検査及び投与終了後検査は実施できず
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	4[redacted] 歳女性．原疾患：副腎外性のパラガングリオーマ．罹病期間：718 日間．転移：あり．転移部位：肝，肺，骨，リンパ節（大動脈周囲，右総腸骨領域）．手術歴：なし．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：CVD 療法（投与開始年 1 月～2 月，2 クール）．腎機能の程度：正常. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： · 高血圧症に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシン錠） ドキサゾシン錠は，メチロシン投与 6 日目から「血圧低下」のために減量されて投与継続された. · 洞性頻脈に対する β 遮断薬（ビソプロロールフマル酸塩錠） · がん疼痛に対するオキシコンチン錠及びオキノーム散
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）. 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日へ増量. 投与 14 日目の規定受診時（Day 14）に，前日までは 1000 mg/日を，当日には朝及び昼の各 250 mg（計 500 mg）を，処方指示どおり服薬していることを確認し，1000 mg/日での投与継続を指示. 投与 18 日目に被験者から電話連絡があり，治療期中止（被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため治療期中止）. 翌投与 19 日目から，当該被験者は自宅近くのかかりつけ病院に入院し，脊椎転移（CRF 記載名：悪性褐色細胞腫の脊椎転移，脊髄浸潤の悪化）と診断され，治療期中止後の投与 37 日目に死亡. 投与 14 日目夕投与～投与 17 日目の服薬量は不明（患者日誌が回収できなかったため）．患者日誌の記載が確認できたのは投与 14 日目の昼投与まで．最終投与日の投与量は 500 mg/日（朝及び昼投与のみ）. 投与期間：14 日間

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	治療期　　：20[redacted]年 11 月 13 日～20[redacted]年 11 月 26 日 継続投与期：移行せず治験中止
有効性・安全性	・　尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	参考[b]：Day 6～8 実測値[a] （変化率）[a]
MN	0.07 mg/day ［0.05～0.20］	— (—)	0.045 mg/day （35.7%減少）
NMN	22 mg/day ［0.10～0.28］	— (—)	15.5 mg/day （29.5%減少）
VMA	135 mg/day ［1.4～4.9］	— (—)	79.35 mg/day （41.2%減少）
A	13.55 μg/day ［1～23］	— (—)	2.85 μg/day （79.0%減少）
NA	6170 μg/day ［29～120］	— (—)	3225 μg/day （47.7%減少）
DA	1450 μg/day ［100～1000］	— (—)	7200 μg/day （396.6%増加）

—：2 回の 24 時間蓄尿の 1 回以上欠測（規定どおりに実施できなかった場合を含む）
a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.
b 当該被験者は治療期中止例のため，最終評価時（慢性例では Day 84）の評価は実施されておらず，メチロシン投与後に評価が実施されたのは Day 6～8 のみであったため，参考としてこの評価時期のデータを掲載した.

・　有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～治療期のメチロシン最終投与日に発現：
傾眠（眠気）1 件，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CK 上昇）1 件，嘔吐 3 件.

治療期の有害事象―治療期のメチロシン最終投与日翌日以降に発現：
脊椎転移（悪性褐色細胞腫の脊椎転移，脊髄浸潤の悪化）1 件，嘔吐 2 件.

上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）：
傾眠（眠気）1 件，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CK 上昇）1 件，嘔吐 5 件.

8 件の有害事象のうち，脊椎転移以外の 7 件はいずれも程度は軽度で非重篤であった．脊椎転移の程度は高度で重篤（「死に至るもの」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）であった．有害事象の転帰は，嘔吐 5 件はいずれも発現日当日に「回復」であったが，脊椎転移は「死亡」（投与 37 日目），傾眠及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は「不明（追跡不能）」（いずれも投与 18 日目に経過判定）であった.

脊椎転移の発現日は投与 19 日目で，被験者より治験中止の申出があった日の翌日であり，当該事象発現前に被験者判断にてメチロシン

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

	の服薬は中止されていた．投与 19 日目から当該被験者は，自宅近くのかかりつけ病院に入院した．治験担当医師はかかりつけ病院から情報収集し，この入院日前日に実施された CT 検査にて Th4 骨転移の増大が認められ，異常感覚の原因と考えられるとの CT 検査報告書を確認した．また，脊椎転移の発現日の 18 日後（投与 37 日目）に，被験者が腫瘍増殖による全身状態悪化のためかかりつけ病院にて死亡したことを確認した．治験担当医師は，脊椎転移について，原疾患の自然経過であるため，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した．詳細は［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）］を参照.

（16） **被験者識別コード** 011002

治験参加期間	同意取得日　　：20[redacted]年 12 月 17 日 最終規定観察日：20[redacted]年 1 月 10 日［Day 364 評価日（12 カ月データカットオフ時点）］　＊＊
治験中の手術	実施せず
患者背景・併用治療	5[redacted] 歳男性．原疾患：副腎性の褐色細胞腫．罹病期間：15719 日間．転移：あり．転移部位：副腎，リンパ節（傍大動脈右側に 2 カ所）．手術歴：左副腎摘出術（投与開始 43 年前），左副咽頭間隙腫瘍摘出術（投与開始 13 年前 9 月）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし．腎機能の程度：軽度. 観察期の Day -14 より前から使用され，メチロシンと併用された併用制限薬又は糖尿病治療薬： ・　高血圧症に対する α_1 遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩）及びカルシウム拮抗薬（ニフェジピン CR） ・　不眠症に対するゾルピデム酒石酸塩及び塩酸リルマザホン
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始（投与 1 日目／Day 1）. 投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 1000 mg/日に増量. 投与 54 日目に 1500 mg/日に増量し，1500 mg/日で投与継続中. 投与期間：362 日間（12 カ月データカットオフ時点） 治療期　　：20[redacted]＊年 1 月 15 日～20[redacted]＊年 4 月 14 日 継続投与期：20[redacted]＊年 4 月 15 日～20[redacted]＊＊年 1 月 10 日（投与継続中）
有効性・安全性	・　尿中カテコールアミン及び代謝物（蓄尿） 当該被験者では NMN を主要評価項目とした.

項目	ベースライン 実測値[a] ［基準値範囲］	最終評価時 実測値[a] （変化率）[a]	備考
MN	0.075 mg/day ［0.05～0.20］	0.035 mg/day （53.3%減少）	
NMN	6.15 mg/day ［0.10～0.28］	2.2 mg/day （64.2%減少）	主要評価項目を達成
VMA	17.1 mg/day ［1.4～4.9］	5.85 mg/day （65.8%減少）	

＜次ページに続く＞

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する
＊＊　：「翌々年」を意味する

＜前ページから続く＞

項目	ベースライン 実測値 a ［基準値範囲］	最終評価時 実測値 a （変化率）a	備考
A	5.85 μg/day ［1～23］	0.4 μg/day （93.2%減少）	
NA	2075 μg/day ［29～120］	752 μg/day （63.8%減少）	
DA	795 μg/day ［100～1000］	2350 μg/day （195.6%増加）	

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

項目	Day 168 評価時 実測値 a （変化率）a	Day 252 評価時 実測値 a （変化率）a	Day 336 評価時 実測値 a （変化率）a
MN	0.05 mg/day （33.3%減少）	0.03 mg/day （60.0%減少）	0.03 mg/day （60.0%減少）
NMN	2.25 mg/day （63.4%減少）	2.55 mg/day （58.5%減少）	2.35 mg/day （61.8%減少）
VMA	5.5 mg/day （67.8%減少）	5.15 mg/day （69.9%減少）	6.5 mg/day （62.0%減少）
A	0.4 μg/day （93.2%減少）	0.55 μg/day （90.6%減少）	6.55 μg/day （12.0%増加）
NA	658.5 μg/day （68.3%減少）	726 μg/day （65.0%減少）	813.5 μg/day （60.8%減少）
DA	1100 μg/day （38.4%増加）	1850 μg/day （132.7%増加）	1350 μg/day （69.8%増加）

a 2 回の 24 時間蓄尿の平均値を評価に使用した.

· 有害事象（MedDRA 基本語，CRF 記載名が基本語と異なる場合に括弧書き）

治療期の有害事象―治療期のメチロシン投与開始日～継続投与期のメチロシン投与開始日前日に発現：
傾眠（眠気）1 件.

継続投与期の有害事象―継続投与期のメチロシン投与開始日～12 カ月データカットオフ時点に発現：
該当なし.

上記のうち，副作用（治験薬との因果関係が「関連なし」以外）：
傾眠（眠気）1 件.

傾眠の程度は軽度で非重篤であり，転帰は「回復」であった.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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）の結果を以下に要約した.

2.7.3.3.1 試験対象集団

ONO-5371-02 試験で文書同意を取得した日本人褐色細胞腫患者（同意取得集団）は 21 名であった．このうち，観察期に適格性が確認された被験者（適格例）は 16 名，不適格例となり観察期から治療期に移行しなかった被験者（観察期脱落例）は 5 名であった．適格例となり治療期に移行した 16 名すべてに治験薬（メチロシン）が 1 回以上投与された．したがって，これら 16 名すべてを SAF に採用した．また，有効性評価項目における主たる解析対象集団である FAS からの除外例に該当した被験者はなく，16 名すべてを FAS に採用した．

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．手術例 3 名はいずれも，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，メチロシン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（手術完了例）．一方，慢性例 13 名のうち，4 名は治療期を中止し（治療期中止例），9 名は治療期を完了した（治療期完了例）．治療期完了例 9 名はすべて継続投与期に移行した．このうち 7 名は 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（継続投与期 12 カ月完了例），2 名は 12 カ月データカットオフ時点までに継続投与期を中止した（継続投与期中止例）．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）10.1　被験者の内訳，11.1　解析したデータセット］

個々の被験者の治験中止理由は 2.7.3.3.1.2　治験実施状況及び中止理由に示した．

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

SAF を対象とした人口統計学的特性及び他の基準値の要約を表 2.7.3.3-1～表 2.7.3.3-6 に示した．

1） 人口統計学的特性

被験者全体の性別の内訳は，男性 11/16 名（68.8%），女性 5/16 名（31.3%）であった．慢性例では男性 9/13 名（69.2%），女性 4/13 名（30.8%），手術例では男性 2/3 名（66.7%），女性 1/3 名（33.3%）であった．

被験者全体の同意取得時の年齢の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 54.8±24.3 歳（12～86 歳）であり，慢性例では 52.9±26.0 歳（12～86 歳），手術例では 62.7±15.6 歳（46～77 歳）であった．被験者全体で 65 歳未満は 9/16 名（56.3%），65 歳以上は 7/16 名（43.8%）であった．20 歳未満の被験者は [redacted] であった（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）．

表 2.7.3.3-1　人口統計学的特性の要約（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
性別			
男性	11 (68.8)	9 (69.2)	2 (66.7)
女性	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
年齢（歳）			
65歳未満	9 (56.3)	8 (61.5)	1 (33.3)
65歳以上	7 (43.8)	5 (38.5)	2 (66.7)
平均値 ± 標準偏差	54.8 ± 24.3	52.9 ± 26.0	62.7 ± 15.6
中央値	52.5	50.0	65.0
最小値 ～ 最大値	12 ～ 86	12 ～ 86	46 ～ 77
身長（cm）			
平均値 ± 標準偏差	163.21 ± 7.85	162.42 ± 7.71	166.60 ± 9.18
中央値	163.85	163.70	164.00
最小値 ～ 最大値	146.5 ～ 176.8	146.5 ～ 172.3	159.0 ～ 176.8
体重（kg）			
平均値 ± 標準偏差	58.14 ± 12.71	54.78 ± 10.37	72.73 ± 13.18
中央値	56.10	54.70	68.10
最小値 ～ 最大値	38.2 ～ 87.6	38.2 ～ 74.4	62.5 ～ 87.6
BMI（kg/m^2）			
平均値 ± 標準偏差	21.73 ± 3.88	20.74 ± 3.56	26.02 ± 1.76
中央値	21.62	20.13	25.32
最小値 ～ 最大値	14.4 ～ 28.3	14.4 ～ 28.3	24.7 ～ 28.0

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 14.1-5 より改変］

2）　患者特性

被験者全体の褐色細胞腫の診断名別の内訳は，副腎性の褐色細胞腫 9/16 名（56.3%），副腎外性のパラガングリオーマ 7/16 名（43.8%）であった．慢性例では副腎性の褐色細胞腫 7/13 名（53.8%），副腎外性のパラガングリオーマ 6/13 名（46.2%），手術例では副腎性の褐色細胞腫 2/3 名（66.7%），副腎外性のパラガングリオーマ 1/3 名（33.3%）であった．

被験者全体の褐色細胞腫の罹病期間（疾患診断日から登録日までの期間）の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 2894.1±4304.9 日（12～15719 日）であった．慢性例では 3550.2±4547.3 日（37～15719 日），手術例では 51.3±34.1 日（12～72 日）であった．

観察期に褐色細胞腫の転移が確認されていた被験者は 8/16 名（50.0%）であり，8 名すべてが慢性例であった．これら 8 名のほとんどが複数の転移部位を有しており，最も多く報告された転移部位はリンパ節（7 名）で，次いで骨（6 名），肝（3 名），肺及び腹膜（各 2 名）並びに腎，副腎，胸膜及びその他（各 1 名）であった．

すべての被験者が何らかの合併症を有していた．

褐色細胞腫の手術歴のある被験者は 7/16 名（43.8%）であり，7 名すべてが慢性例であった．放射線外照射療法歴のある被験者は 1/16 名（6.3%）であり，慢性例であった．放射線内照射療法歴のある被験者はいなかった．CVD 療法歴のある被験者は 4/16 名（25.0%）であり，4 名すべてが慢性例であった．CVD 療法以外のがん化学療法歴のある被験者はいなかった．

被験者全体のメチロシン投与開始日投与前（Day 1 投与前評価時）の eGFR の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，78.599±40.163 mL/min（30.43～184.82 mL/min）であった．慢性例では 77.870 ± 41.608 mL/min （30.43 ～ 184.82 mL/min），手術例では 81.760 ± 41.135 mL/min（38.14～119.85 mL/min）であった．腎機能障害の程度別では，腎機能正常（eGFR ≧ 90 mL/min）は 5/16 名（31.3 %），軽度腎機能障害（eGFR ≧ 60 mL/min，＜90 mL/min）は 6/16 名（37.5%），中等度腎機能障害（eGFR≧30 mL/min，＜60 mL/min）は 5/16 名（31.3%）であった．

表 2.7.3.3-2　患者特性の要約（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
褐色細胞腫の診断名			
副腎性の褐色細胞腫	9 (56.3)	7 (53.8)	2 (66.7)
副腎外性のパラガングリオーマ	7 (43.8)	6 (46.2)	1 (33.3)
褐色細胞腫の罹病期間（日）[a)]			
平均値 ± 標準偏差	2894.1 ± 4304.9	3550.2 ± 4547.3	51.3 ± 34.1
中央値	1079.0	1781.0	70.0
最小値 ～ 最大値	12 ～ 15719	37 ～ 15719	12 ～ 72
褐色細胞腫の転移			
無	8 (50.0)	5 (38.5)	3 (100.0)
有	8 (50.0)	8 (61.5)	0 (0.0)
褐色細胞腫の転移部位[b)]			
肝	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
肺	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
骨	6 (37.5)	6 (46.2)	0 (0.0)
腎	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
副腎	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
胸膜	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
腹膜	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
リンパ節	7 (43.8)	7 (53.8)	0 (0.0)
その他	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
合併症			
無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)

a）疾患診断日から登録日までの期間（日）=「登録日」-「原疾患診断日」+1
b）1被験者が複数の転移部位に該当する場合がある.
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 14.1-5 より改変］

表 2.7.3.3-2　患者特性の要約（ONO-5371-02 試験）（続き）
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
褐色細胞腫の手術歴			
無	9 (56.3)	6 (46.2)	3 (100.0)
有	7 (43.8)	7 (53.8)	0 (0.0)
前治療（放射線外照射療法）			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
前治療（放射線内照射療法）			
無	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前治療（がん化学療法（CVD療法））			
無	12 (75.0)	9 (69.2)	3 (100.0)
有	4 (25.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
前治療（がん化学療法（その他））			
無	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR（mL/min）			
腎機能正常（90≦）	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
軽度腎機能障害（60≦ ＜90）	6 (37.5)	5 (38.5)	1 (33.3)
中等度腎機能障害（30≦ ＜60）	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
平均値 ± 標準偏差	78.599 ± 40.163	77.870 ± 41.608	81.760 ± 41.135
中央値	75.550	74.840	87.290
最小値 ～ 最大値	30.43 ～ 184.82	30.43 ～ 184.82	38.14 ～ 119.85

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 14.1-5 より改変］

3） 有効性評価のベースライン

（1） 尿中カテコールアミン及び代謝物

ベースラインの尿中カテコールアミン及び代謝物測定のために観察期に 24 時間蓄尿を 2 回採取した際の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，被験者全体で，メタネフリン 4.211±12.840 mg/day（0.05～52.00 mg/day），ノルメタネフリン 16.367±29.928 mg/day（0.44～115.00 mg/day），メタネフリンとノルメタネフリンの合計 20.578±31.327 mg/day（1.52～115.39 mg/day），バニリルマンデル酸 48.03±58.93 mg/day（5.3～202.5 mg/day），アドレナリン 200.36±547.18 μg/day（4.1～2230.0 μg/day），ノルアドレナリン 3650.75±5923.57 μg/day（119.0～23600.0 μg/day），ドーパミン 1391.88±1339.59 μg/day（540.0～5500.0 μg/day）であった.

表 2.7.3.3-3　有効性評価のベースラインの要約―尿中カテコールアミン及び代謝物（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
メタネフリン（mg/day）[c)]			
平均値 ± 標準偏差	4.211 ± 12.840	4.557 ± 14.272	2.712 ± 3.169
中央値	0.278	0.165	1.750
最小値 ～ 最大値	0.05 ～ 52.00	0.05 ～ 52.00	0.14 ～ 6.25
ノルメタネフリン（mg/day）[c)]			
平均値 ± 標準偏差	16.367 ± 29.928	19.908 ± 32.358	1.022 ± 0.701
中央値	5.375	8.200	0.825
最小値 ～ 最大値	0.44 ～ 115.00	0.68 ～ 115.00	0.44 ～ 1.80
メタネフリンとノルメタネフリンの合計（mg/day）[c)]			
平均値 ± 標準偏差	20.578 ± 31.327	24.465 ± 33.735	3.733 ± 2.897
中央値	6.650	11.550	2.190
最小値 ～ 最大値	1.52 ～ 115.39	1.52 ～ 115.39	1.94 ～ 7.08
バニリルマンデル酸（mg/day）[c)]			
平均値 ± 標準偏差	48.03 ± 58.93	57.07 ± 62.19	8.83 ± 3.21
中央値	17.45	32.35	9.80
最小値 ～ 最大値	5.3 ～ 202.5	5.8 ～ 202.5	5.3 ～ 11.5
アドレナリン（μg/day）[c)]			
平均値 ± 標準偏差	200.36 ± 547.18	231.53 ± 606.83	65.25 ± 48.71
中央値	25.13	13.55	83.75
最小値 ～ 最大値	4.1 ～ 2230.0	4.1 ～ 2230.0	10.0 ～ 102.0
ノルアドレナリン（μg/day）[c)]			
平均値 ± 標準偏差	3650.75 ± 5923.57	4409.12 ± 6365.09	364.50 ± 376.11
中央値	1133.75	2075.00	177.00
最小値 ～ 最大値	119.0 ～ 23600.0	192.0 ～ 23600.0	119.0 ～ 797.5
ドーパミン（μg/day）[c)]			
平均値 ± 標準偏差	1391.88 ± 1339.59	1326.15 ± 1341.99	1676.67 ± 1582.22
中央値	850.00	840.00	865.00
最小値 ～ 最大値	540.0 ～ 5500.0	540.0 ～ 5500.0	665.0 ～ 3500.0

c）2回蓄尿の平均値について算出
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 14.1-5 より改変］

（2） 血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率

ベースライン（Day 1 投与前評価時）の収縮期及び拡張期血圧の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，被験者全体でそれぞれ 126.4±16.6 mmHg（96～157 mmHg）及び 71.1±16.1 mmHg（39～96 mmHg）であった．なお，16 名のすべての被験者が，観察期の Day-14 より前から少なくとも 1 剤の降圧薬を継続的に使用していた（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）．また，ベースライン（Day 1 投与前評価時）の脈拍数の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，被験者全体で 70.3±16.1 回／分（52～110 回／分）であった．ベースラインの収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数には，慢性例と手術例で大きな違いはなかった．

ベースライン（Day -7～Day 1 投与前評価時）の血糖値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，被験者全体で 112.9±18.5 mg/dL（81～152 mg/dL）であった．なお，16 名のうち 5 名（被験者識別コード 001005，001006，003001，005001 及び 007001）の被験者が，観察期の Day -14 より前から糖尿病治療薬を継続的に使用していた（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）．

ベースライン（Day -14～Day 1 投与前評価時）の左室駆出率の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，被験者全体で 65.89±7.45%（47.8～75.0%）であった．ベースラインの左室駆出率には，慢性例と手術例で大きな違いはなかった．

表 2.7.3.3-4　有効性評価のベースラインの要約―血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率（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
収縮期血圧（mmHg）			
平均値 ± 標準偏差	126.4 ± 16.6	125.8 ± 16.7	128.7 ± 19.7
中央値	125.0	128.0	121.0
最小値 ～ 最大値	96 ～ 157	96 ～ 157	114 ～ 151
拡張期血圧（mmHg）			
平均値 ± 標準偏差	71.1 ± 16.1	69.8 ± 17.7	76.7 ± 2.5
中央値	75.5	66.0	77.0
最小値 ～ 最大値	39 ～ 96	39 ～ 96	74 ～ 79
脈拍数（回／分）			
平均値 ± 標準偏差	70.3 ± 16.1	71.9 ± 17.3	63.3 ± 8.1
中央値	68.0	69.0	67.0
最小値 ～ 最大値	52 ～ 110	52 ～ 110	54 ～ 69
血糖値（mg/dL）			
平均値 ± 標準偏差	112.9 ± 18.5	115.5 ± 19.2	102.0 ± 11.5
中央値	114.5	118.0	106.0
最小値 ～ 最大値	81 ～ 152	81 ～ 152	89 ～ 111
左室駆出率（%）			
平均値 ± 標準偏差	65.89 ± 7.45	66.02 ± 7.89	65.33 ± 6.51
中央値	67.05	67.40	65.00
最小値 ～ 最大値	47.8 ～ 75.0	47.8 ～ 75.0	59.0 ～ 72.0

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 14.1-5 より改変］

（3）　交感神経受容体遮断薬及びその他の降圧薬

本治験では「交感神経受容体遮断薬による治療が行われている患者」を対象としており，16 名すべての被験者にα1 遮断薬が併用された．α1 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%）］，αβ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.

表 2.7.3.3-5　有効性評価のベースラインの要約—交感神経受容体遮断薬及びその他の降圧薬（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
交感神経受容体遮断薬（α_1遮断薬）の投与			
無	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
交感神経受容体遮断薬（β遮断薬）の投与			
無	11 (68.8)	8 (61.5)	3 (100.0)
有	5 (31.3)	5 (38.5)	0 (0.0)
交感神経受容体遮断薬（α β遮断薬）の投与			
無	13 (81.3)	11 (84.6)	2 (66.7)
有	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)
アンジオテンシンII受容体遮断薬の投与			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
カルシウム拮抗薬の投与			
無	11 (68.8)	8 (61.5)	3 (100.0)
有	5 (31.3)	5 (38.5)	0 (0.0)
利尿薬の投与			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)

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 14.1-5 より改変］

（4） カテコールアミン過剰に伴う臨床症状

メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた，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，両手足末梢の冷感及び両前腕から手の皮フ紫色が各 1/16 名（6.3%）であった.

表 2.7.3.3-6　有効性評価のベースラインの要約―カテコールアミン過剰に伴う臨床症状

（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
カテコールアミン過剰に伴う臨床症状			
嘔気・悪心			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
嘔吐			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
便秘			
無	5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)
有	11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)
下痢			
無	10 (62.5)	9 (69.2)	1 (33.3)
有	6 (37.5)	4 (30.8)	2 (66.7)
腹痛			
無	12 (75.0)	10 (76.9)	2 (66.7)
有	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
頭痛			
無	9 (56.3)	6 (46.2)	3 (100.0)
有	7 (43.8)	7 (53.8)	0 (0.0)
その他疼痛			
無	14 (87.5)	12 (92.3)	2 (66.7)
有	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)

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 14.1-5 より改変］

表 2.7.3.3-6　有効性評価のベースラインの要約―カテコールアミン過剰に伴う臨床症状（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
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
発熱・熱感			
無	13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
有	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
紅潮			
無	12 (75.0)	9 (69.2)	3 (100.0)
有	4 (25.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
発汗・多汗症			
無	9 (56.3)	7 (53.8)	2 (66.7)
有	7 (43.8)	6 (46.2)	1 (33.3)
動悸			
無	7 (43.8)	5 (38.5)	2 (66.7)
有	9 (56.3)	8 (61.5)	1 (33.3)
不安・神経過敏			
無	10 (62.5)	8 (61.5)	2 (66.7)
有	6 (37.5)	5 (38.5)	1 (33.3)
浮動性めまい・動揺感			
無	9 (56.3)	6 (46.2)	3 (100.0)
有	7 (43.8)	7 (53.8)	0 (0.0)
立ちくらみ			
無	7 (43.8)	5 (38.5)	2 (66.7)
有	9 (56.3)	8 (61.5)	1 (33.3)

ONO-5371 = メチロシン

表 2.7.3.3-6　有効性評価のベースラインの要約―カテコールアミン過剰に伴う臨床症状（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
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
疲労			
無	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)
有	12 (75.0)	11 (84.6)	1 (33.3)
振戦			
無	14 (87.5)	11 (84.6)	3 (100.0)
有	2 (12.5)	2 (15.4)	0 (0.0)
痙攣			
無	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難			
無	12 (75.0)	9 (69.2)	3 (100.0)
有	4 (25.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
視力障害			
無	12 (75.0)	10 (76.9)	2 (66.7)
有	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
両手足末梢の冷感			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
両足先の冷感			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
両前腕から手の皮フ紫色			
無	15 (93.8)	12 (92.3)	3 (100.0)
有	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)

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 14.1-5 より改変］

4） 人口統計学的特性及び他の基準値の特性のまとめ

日本内分泌学会臨床重要課題「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[33] では，厚生省「副腎ホルモン産生異常症調査研究班」の竹田班及び名和田班並びに厚生労働省「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成研究班」の成瀬班による全国疫学調査で得られた臨床情報として，褐色細胞腫の発症には男女差なく，幅広い年齢層に分布していると報告されている．ONO-5371-02 試験では，男性の割合が約 7 割とやや高かったものの，男女の慢性例及び手術例を含み，同意取得時に 12～86 歳と幅広い年齢層の患者が登録された．また，ONO-5371-02 試験での腫瘍の局在は 56.3%が副腎性，43.8%が副腎外性であった．

2.7.3.3.1.2 治験実施状況及び中止理由

ONO-5371-02 試験でメチロシンが 1 回以上投与された被験者の 12 カ月データカットオフ時点までの治験実施状況（治療期中止例，手術完了例，継続投与期中止例，継続投与期 12 カ月完了例）及び中止例の中止理由を表 2.7.3.3-7 に要約した．

治療期に治験を中止した治療期中止例は 4 名，治療期を完了し，継続投与期に移行した後に治験を中止した継続投与期中止例は 2 名であった．被験者識別コード 004001 は治療期に死亡したため，被験者識別コード 006001 は継続投与期に心不全を発現し死亡したために，治験を中止した．

表 2.7.3.3-7　治験実施状況及び中止理由（ONO-5371-02 試験）

治験実施状況 被験者識別コード		性別	年齢 (歳) [a]	腎機能の 程度 [b]	中止理由	備考
治療期中止例						
001001	慢性例	女性	7●[redacted]	中等度	被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため	投与 27 日目に発現した副作用「鎮静」†に対する「治験薬の投与継続の判断」が「中止」であった.
001005	慢性例	男性	8●[redacted]	中等度	被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため	被験者に治験終了の意思があり，投与 57 日目からメチロシンの漸減が指示された.
004001	慢性例	男性	8●[redacted]	中等度	その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため（死亡のため）	投与 57 日目に被験者の死亡が判明し，副作用「死亡」†として報告された.
009002	慢性例	女性	4[redacted]	正常	被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため	投与 19 日目（被験者から治験中止の申出があった翌日）に発現した有害事象「脊椎転移」†の転帰は死亡であった.
手術完了例						
001004*	手術例	男性	7●[redacted]	中等度		
001006*	手術例	男性	4[redacted]	正常		
004002	手術例	女性	6●[redacted]	軽度		
継続投与期中止例						
005002*	慢性例	女性	2[redacted]	軽度	被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため	投与 57 日目に発現した副作用「傾眠」及び 85 日目に発現した副作用「うつ病」に対してメチロシン休薬中に治験中止の申出があり，メチロシンの投与を再開しなかった.
006001	慢性例	男性	4[redacted]	軽度	その他，治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断したため（死亡したため）	投与 157 日目に発現した有害事象「心不全」†により死亡した.
継続投与期 12 カ月完了例						
003001	慢性例	男性	7●[redacted]	軽度		
005001	慢性例	男性	8●[redacted]	中等度		
006002	慢性例	男性	3[redacted]	正常		
006003	慢性例	女性	5[redacted]	軽度		
007001	慢性例	男性	1[redacted]	正常		
009001*	慢性例	男性	3[redacted]	正常		
011002*	慢性例	男性	5[redacted]	軽度		

* = 主要評価項目を達成した被験者；● = 65 歳以上の高齢被験者；† = 重篤な有害事象.
腎機能の程度　正常 = 腎機能正常，軽度 = 軽度腎機能障害，中等度 = 中等度腎機能障害.
a　同意取得時点の年齢
b　メチロシン投与開始日投与前（Day 1 投与前評価時）の検査での eGFR 値に基づく腎機能の程度を示した.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）付録 16.2.1，16.2.4，16.2.7］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項には，ONO-5371-02 試験の結果を記載した．治験実施計画書及び統計解析計画書に従い，有効性評価項目における主たる解析対象集団は FAS とし，副次的に PPS での解析も行った．

2.7.3.3.2.1 尿中カテコールアミン及び代謝物

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を表 2.7.3.3-8 に示した．

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），慢性例で 23.1%（3/13 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．

表 2.7.3.3-8 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（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS

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

a） Clopper-Pearson法による両側95%信頼区間

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 11.4.1.1-1］

慢性例 13 名のうち，治療期中止例 4 名（被験者識別コード 001001，001005，004001 及び 009002）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

を達成した被験者は 3 名（被験者識別コード 005002，009001 及び 011002）であり，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最終評価時におけるベースラインからの変化は，それぞれ 66.3%減少，57.7%減少及び 64.2%減少であった．また，治療期完了例 9 名のうち，主要評価項目が未達であった被験者 6 名（被験者識別コード 003001，005001，006001，006002，006003 及び 007001）では，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，それぞれ 43.9%減少，18.5%減少，30.9%減少，36.3%減少，28.5%減少及び 18.3%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．

手術例 3 名のうち，1 名（被験者識別コード 004002）については，手術 1 日前の 24 時間蓄尿が「術前処置の下剤使用中の為採尿できないことがあった（2 回）」との理由により規定どおりに実施できなかったため，最終評価時（手術前）の 1 回以上の採取が欠測となり（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．ただし，当該被験者の手術 2 日前の 1 回の 24 時間蓄尿データを用いて，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を算出した場合，64.8%減少であった．また，手術例 3 名のうち，主要評価項目を達成した 2 名（被験者識別コード 001004 及び 001006）では，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，それぞれ 54.9%減少及び 60.3%減少であった．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

PPS を対象とした解析では，FAS を対象とした解析で主要評価項目を未達として取り扱った「主要評価不完備例」の 5 名（慢性例 4 名及び手術例 1 名）のほか，FAS を対象とした解析で主要評価項目を達成した慢性例 2 名（被験者識別コード 009001 及び 011002）がそれぞれ「処置違反例」及び「投与期間及び服薬率違反例」に該当し，主要評価項目が未達であった慢性例 1 名（被験者識別コード 006003）が「処置違反例」に該当したため，これらの 3 名を除外した［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.2］．したがって，12 カ月データカットオフ時点の解析で PPS に採用された被験者は，FAS のうち 8 名（慢性例 6 名，手術例 2 名）であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.1-1］．PPS を対象とした場合の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 37.5%（3/8 名），慢性例で 16.7%（1/6 名），手術例で 100.0%（2/2 名）であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-2］．

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

（1） 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

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．

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，Day 6～8 では 20.0%（全体 3/15 名；慢性例 3/13 名，手術例 0/2 名），Day 28 では 35.7%（全体 5/14 名；慢性例 3/11 名，手術例 2/3 名），Day 56 では 45.5%（全体 5/11 名；慢性例 4/10 名，手術例 1/1 名），Day 84 では 40.0%（全体 4/10 名；慢性例 3/9 名，手術例 1/1 名）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-3］

（2） 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

最終評価時における尿中メタネフリン 2 分画がベースラインから 50%以上減少した被験者割合は，メタネフリンでは，被験者全体で 50.0%（6/12 名），慢性例で 55.6%（5/9 名），手術例で 33.3%（1/3 名）であり，ノルメタネフリンでは，被験者全体で 33.3%（4/12 名），慢性例で 22.2%（2/9 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．メタネフリンとノルメタネフリンの合計では，被験者全体で 41.7%（5/12 名），慢性例で 33.3%（3/9 名），手術例で 66.7%（2/3 名）であった．

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．

メタネフリンがベースラインから 50%以上減少した被験者割合は，Day 6～8 では 0.0%（全体 0/15 名；慢性例 0/13 名，手術例 0/2 名），Day 28 では 42.9%（全体 6/14 名；慢性例 4/11 名，手術例 2/3 名），Day 56 では 36.4%（全体 4/11 名；慢性例 4/10 名，手術例 0/1 名），Day 84 では 50.0%（全体 5/10 名；慢性例 5/9 名，手術例 0/1 名）であった．

ノルメタネフリンがベースラインから 50%以上減少した被験者割合は，Day 6～8 では 40.0%（全体 6/15 名；慢性例 5/13 名，手術例 1/2 名），Day 28 では 28.6%（全体 4/14 名；慢性例 3/11 名，手術例 1/3 名），Day 56 では 45.5%（全体 5/11 名；慢性例 4/10 名，手術例 1/1 名），Day 84 では 30.0%（全体 3/10 名；慢性例 2/9 名，手術例 1/1 名）であった．

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は，Day 6～8 では 20.0%（全体 3/15 名；慢性例 3/13 名，手術例 0/2 名），Day 28 では

35.7%（全体 5/14 名；慢性例 3/11 名，手術例 2/3 名），Day 56 では 36.4%（全体 4/11 名；慢性例 4/10 名，手術例 0/1 名），Day 84 では 40.0%（全体 4/10 名；慢性例 3/9 名，手術例 1/1 名）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-4］

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

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．

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，Day 6～8 では 33.3%（全体 5/15 名；慢性例 4/13 名，手術例 1/2 名），Day 28 では 64.3%（全体 9/14 名；慢性例 6/11 名，手術例 3/3 名），Day 56 では 72.7%（全体 8/11 名；慢性例 7/10 名，手術例 1/1 名），Day 84 では 60.0%（全体 6/10 名；慢性例 5/9 名，手術例 1/1 名）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-7］

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

（1） アドレナリン

最終評価時における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．

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，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．

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，Day 6～8 では 46.7%（全体 7/15 名；慢性例 7/13 名，手術例 0/2 名），Day 28 では 50.0%（全体 7/14 名；慢性例 6/11 名，手術例 1/3 名），Day 56 では 63.6%（全体 7/11 名；慢性例 6/10 名，手術例 1/1 名），Day 84 では 100.0%（全体 10/10 名；慢性例 9/9 名，手術例 1/1 名）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-9］

(2) ノルアドレナリン

最終評価時における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.

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，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.

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，Day 6～8 では 33.3%（全体 5/15 名；慢性例 4/13 名，手術例 1/2 名），Day 28 では 50.0%（全体 7/14 名；慢性例 6/11 名，手術例 1/3 名），Day 56 では 63.6%（全体 7/11 名；慢性例 6/10 名，手術例 1/1 名），Day 84 では 50.0%（全体 5/10 名；慢性例 4/9 名，手術例 1/1 名）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-9］

(3) ドーパミン

最終評価時における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.

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.

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，Day 6～8 では 6.7%（全体 1/15 名；慢性例 1/13 名，手術例 0/2 名），Day 28 では 0.0%（全体 0/14 名；慢性例 0/11 名，手術例 0/3 名），Day 56 では 0.0%（全体 0/11 名；慢性例 0/10 名，手術例 0/1 名），Day 84 では 10.0%（全体 1/10 名；慢性例 1/9 名，手術例 0/1 名）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-9］

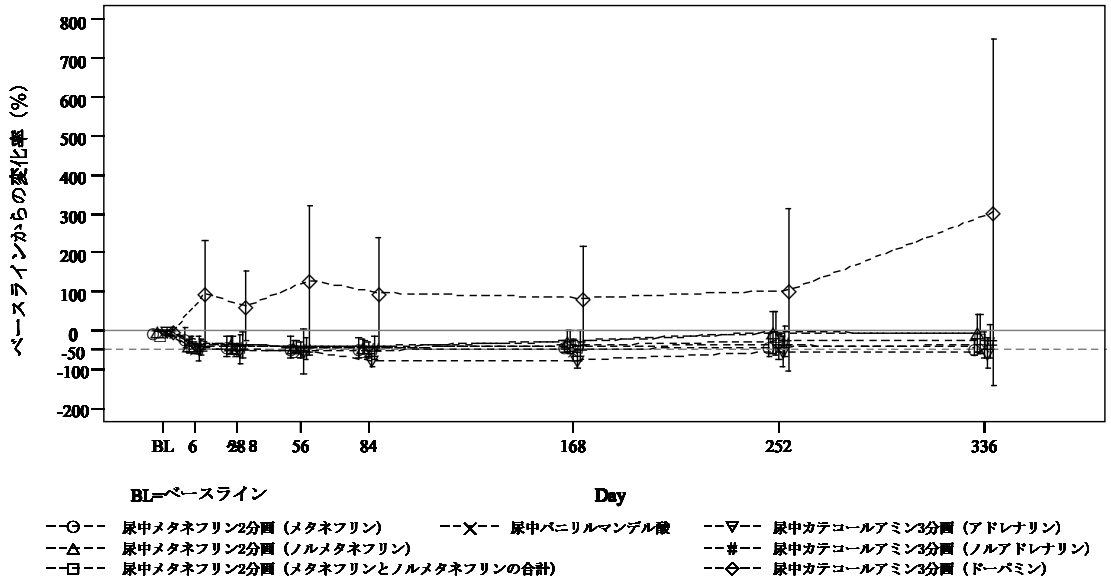
最終評価時にドーパミンがベースラインから 50%以上減少した慢性例 1 名（被験者識別コード 009001）は，主要評価項目を達成した被験者 5 名のうちの 1 名であった．主要評価項目を達成した被験者 5 名［被験者識別コード 005002，009001，011002（以上，慢性例），001004 及び 001006（以上，手術例）］では，ドーパミンのベースラインからの変化はそれぞれ 158.3%増加，66.2%減少，195.6%増加，80.5%増加及び 6.9%減少であった．その他の被験者でも治療期にドーパミンのベースラインからの増加が認められた被験者が多かった（表 2.7.3.6-7 参照）.

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）

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）のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差の推移［12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）］を図 2.7.3.3-1 に示した．

検討した項目のうち，メタネフリン，ノルメタネフリン，メタネフリンとノルメタネフリンの合計，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いずれも，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，減少の程度は小さかった．ドーパミンの平均値は，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．その後，Day 252 までの評価時点で増加の程度に大きな変化は認められなかったが，Day 336 の評価時点では大幅な増加が認められた．また，各評価時点でのドーパミンの平均値の増加の程度は他の項目の減少の程度と比較して大きく，標準偏差も他の項目と比較して大きかった．

図 2.7.3.3-1　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）のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差の推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-2］

被験者ごとのメチロシンの 1 日投与量（実投与量）の推移と尿中メタネフリン 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）のベースラインからの変化率の推移とを重ね合わせた個別推移図［12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）］を図 2.7.3.6-1 に示した.

（1）　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）

a）　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

被験者全体（対象者数）では，メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は，最終評価時（12 名）に-45.37±18.26%であり，Day 6～8（15 名），Day 28（14 名），Day 56（11 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び Day 336（7 名）にそれぞれ-27.06±

20.43％，-34.65±23.04％，-41.80±16.26％，-42.48±18.61％，-30.41±30.34％，-7.38±57.09％及び-8.42±51.70％であった.

慢性例では，メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目の最終評価時（対象者数：9 名）でのベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は-40.50±18.60％であった.

手術例では，メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目の最終評価時（対象者数：3 名）でのベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は-59.98±4.98％であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-6］

b） メタネフリン

被験者全体（対象者数）でのメタネフリンの実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（12 名）にそれぞれ 4.211±12.840 mg/day 及び 0.457±0.641 mg/day であり，最終評価時での変化率の平均値±標準偏差は-46.76±24.34％であった. また，Day 6～8（15 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び Day 336（7 名）での実測値の平均値±標準偏差はそれぞれ 3.901±12.249 mg/day，0.249±0.323 mg/day，0.290±0.387 mg/day，0.281±0.374 mg/day 及び 0.316±0.454 mg/day であり，変化率の平均値±標準偏差はそれぞれ-16.89±26.42％，-44.14±25.94％，-39.97±14.25％，-37.80±30.48％及び-42.75±19.31％であった．メタネフリンの変化率の最大値は，最終評価時，Day 84 及び Day 252 では正の値であったが，Day 168 及び Day 336 では負の値を示し，Day 168 及び Day 336 で評価されたすべての被験者（いずれも 7 名）でメタネフリンのベースラインからの減少が認められた．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-5］

c） ノルメタネフリン

被験者全体（対象者数）でのノルメタネフリンの実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（12 名）にそれぞれ 16.367±29.928 mg/day 及び 9.378±22.316 mg/day であり，最終評価時での変化率の平均値±標準偏差は-42.33±17.52％であった. また，Day 6～8（15 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び Day 336（7 名）での実測値の平均値±標準偏差はそれぞれ 10.592±18.936 mg/day，11.183±24.227 mg/day，4.984±6.256 mg/day，7.409±9.466 mg/day 及び 6.873±8.606 mg/day であり，変化率の平均値±標準偏差はそれぞれ-39.95±17.17％，-41.22±17.88％，-27.00±27.88％，-4.30±54.32％及び-7.06±49.06％であった．ノルメタネフリンの変化率の最大値は，Day 168，Day 252 及び Day 336 では正の値であったが，最終評価時及び Day 84 では負の値

を示し，最終評価時及び Day 84 で評価されたすべての被験者（それぞれ 12 名及び 10 名）でノルメタネフリンのベースラインからの減少が認められた．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-5］

d） メタネフリンとノルメタネフリンの合計

被験者全体（対象者数）でのメタネフリンとノルメタネフリンの合計の実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（12 名）にそれぞれ 20.578±31.327 mg/day 及び 9.835±22.169 mg/day であり，最終評価時での変化率の平均値±標準偏差は-44.81±17.36%であった．また，Day 6～8（15 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び Day 336（7 名）での実測値の平均値±標準偏差はそれぞれ 14.493±21.141 mg/day，11.432±24.156 mg/day，5.274±6.096 mg/day，7.691±9.302 mg/day 及び 7.189±8.411 mg/day であり，変化率の平均値±標準偏差はそれぞれ-30.29±16.94%，-42.01±17.75%，-29.49±28.89%，-6.77±55.56%及び-8.48±50.15%であった．メタネフリンとノルメタネフリンの合計の変化率の最大値は Day 168，Day 252 及び Day 336 では正の値であったが，最終評価時及び Day 84 では負の値を示し，最終評価時及び Day 84 で評価されたすべての被験者（それぞれ 12 名及び 10 名）でメタネフリンとノルメタネフリンの合計のベースラインからの減少が認められた．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-5］

（2） 尿中バニリルマンデル酸

被験者全体（対象者数）での尿中バニリルマンデル酸の実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（12 名）にそれぞれ 48.03±58.93 mg/day 及び 21.38±42.82 mg/day であり，最終評価時での変化率の平均値±標準偏差は-52.60±18.28%であった．また，Day 6～8（15 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び Day 336（7 名）での実測値の平均値±標準偏差はそれぞれ 29.35±35.13 mg/day，25.09±46.36 mg/day，11.26±12.29 mg/day，13.09±13.75 mg/day 及び 14.37±14.66 mg/day であり，変化率の平均値±標準偏差はそれぞれ-46.80±13.86%，-50.36±19.19%，-48.66±28.37%，-42.84±32.20%及び-37.25±35.16%であった．尿中バニリルマンデル酸の変化率の最大値は，Day 168，Day 252 及び Day 336 では正の値であったが，最終評価時及び Day 84 では負の値を示し，最終評価時及び Day 84 で評価されたすべての被験者（それぞれ 12 名及び 10 名）で尿中バニリルマンデル酸のベースラインからの減少が認められた．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-8］

(3) 尿中カテコールアミン３分画（アドレナリン，ノルアドレナリン及びドーパミン）

a) アドレナリン

被験者全体（対象者数）でのアドレナリンの実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（12 名）にそれぞれ 200.36±547.18 μg/day 及び 20.47±24.85 μg/day であり，最終評価時での変化率の平均値±標準偏差は-72.93±20.61%であった．また，Day 6～8（15 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び Day 336（7 名）での実測値の平均値±標準偏差はそれぞれ 139.50±405.06 μg/day，15.46±23.41 μg/day，14.11±21.77 μg/day，19.22±26.93 μg/day 及び 17.71±25.44 μg/day であり，変化率の平均値±標準偏差はそれぞれ-45.43±31.50%，-77.70±16.87%，-76.26±20.74%，-54.40±39.87%及び-57.14±38.07%であった．アドレナリンの変化率の最大値は，Day 252 及び Day 336 では正の値であったが，最終評価時，Day 84 及び Day 168 で負の値を示し，最終評価時，Day 84 及び Day 168 で評価されたすべての被験者（それぞれ 12 名，10 名及び 7 名）でアドレナリンのベースラインからの減少が認められた．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10］

b) ノルアドレナリン

被験者全体（対象者数）でのノルアドレナリンの実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（12 名）にそれぞれ 3650.75±5923.57 μg/day 及び 3272.68±7346.15 μg/day であり，最終評価時での変化率の平均値±標準偏差は-46.24±27.25%であった．また，Day 6～8（15 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び Day 336（7 名）での実測値の平均値±標準偏差はそれぞれ 2529.16±4196.29 μg/day，3914.44±7950.63 μg/day，1996.66±2790.79 μg/day，2185.23±2707.69 μg/day 及び 2249.34±2817.75 μg/day であり，変化率の平均値±標準偏差はそれぞれ-42.26±19.09%，-44.16±29.64%，-38.14±38.69%，-27.13±39.37%及び-26.64±42.94%であった．ノルアドレナリンの変化率の最大値は，最終評価時，Day 84，Day 168，Day 252 及び Day 336 で正の値を示し，いずれの評価時点でもノルアドレナリンがベースラインから増加した被験者が認められた．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10］

c) ドーパミン

被験者全体（対象者数）でのドーパミンの実測値の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（12 名）にそれぞれ 1391.88±1339.59 μg/day 及び 2605.00±2879.98 μg/day であり，最終評価時での変化率の平均値±標準偏差は 90.29±130.85%であった．また，Day 6～8（15 名），Day 84（10 名），Day 168（7 名），Day 252（7 名）及び

Day 336（7 名）での実測値の平均値±標準偏差はそれぞれ 3004.67±3625.97 μg/day，2526.00±3062.00 μg/day，1530.71±1340.55 μg/day，1500.00±1355.15 μg/day 及び 3642.14±4913.33 μg/day であり，変化率の平均値±標準偏差はそれぞれ 94.43±135.19%，96.59±143.38%，83.40±132.97%，103.32±209.04%及び 304.54±446.90%であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10］

Day 336 でのドーパミンの実測値及び変化率の平均値の大幅な増加は，評価対象者 7 名のうち 1 名（被験者識別コード 006002）での実測値及び変化率の大幅な増加による影響が大きいと考えられた［ドーパミンのベースラインからの変化率（Day 252→Day 336）：3.9%減少→1117.4%増加，以下同様］．当該被験者は，継続投与期移行後に FDG-PET で原疾患（多発転移を伴う副腎外性のパラガングリオーマ）の進行が確認され，Day 252 の評価以降に他院にて放射線外照射療法を受けた．投与 316 日目に重篤な有害事象（早期放射線障害：メチロシンとの因果関係は「関連なし」と判断された事象）を発現し，Day 336 の評価時点で入院加療中であった．したがって，Day 336 での当該被験者の尿中ドーパミンの大幅な増加には，原疾患の進行，治療法の変更の影響などの要因が考えられた．当該被験者以外の Day 336 での評価対象者 6 名のドーパミンのベースラインからの変化率は，2 名（被験者識別コード 005001 及び 007001）では Day 252 評価時点よりもやや大きく（それぞれ 548.9%増加→709.2%増加，及び 114.3%増加→292.9%増加），残り 4 名（被験者識別コード 003001，006003，009001 及び 011002）では Day 252 評価時点と概ね同程度であり（それぞれ 19.8%増加→27.3%増加，25.9%減少→18.5%減少，62.6%減少→66.2%減少，及び 132.7%増加→69.8%増加），変動幅の個人差を考慮すると，大きな変化は認められなかった．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約及び図 2.7.3.6-1 参照）

2.7.3.3.2.1 4）（3）ドーパミンに述べたように，全体として治療期に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が多く，主要評価項目を達成した被験者 5 名でも，最終評価時に増加が認められた被験者は 3 名（被験者識別コード 005002，011002 及び 001004：それぞれ 158.3%増加，195.6%増加及び 80.5%増加），減少が認められた被験者は 2 名（被験者識別コード 009001 及び 001006：それぞれ 66.2%減少及び 6.9%減少）であった（表 2.7.3.6-7 参照）．

メチロシン投与後の尿中ドーパミンの増加は，FDA SBA で取り上げられ有効性の検討に用いられた文献にも報告がある [3) 4)]．メチロシンによりチロシン水酸化酵素が阻害され，カテコールアミン生合成が抑制された後のカテコールアミン代謝について研究した文献 [40)] によると，褐色細胞腫患者のメチロシン投与前（ベースライン）と投与後（約 14 カ月後）の血漿中カテコールアミン及びカテコールアミンの硫酸抱合体濃度並びに尿中カテコールアミン及びその代謝物濃度を測定した結果，血漿中ドーパミンはほとんど変化しなかった一方

で，尿中ドーパミンの有意な増加，血漿中及び尿中 DOPA（3,4-dihydroxyphenylalanine）の有意な増加，並びに血漿中の DOPA 硫酸抱合体及びドーパミン硫酸抱合体の有意な増加が認められた．これらの結果から，メチロシンにより褐色細胞腫の細胞内で代謝されなくなったチロシンは，神経以外の細胞で DOPA 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た．この代謝経路で生じる DOPA は中等度の降圧作用を有しており，ドーパミン硫酸抱合体はアドレナリン受容体及びドーパミン受容体で非活性である．以上の知見から，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．ONO-5371-02 試験においても，明らかにドーパミンの増加によって生じたと考えられる副作用は認められていない．

2.7.3.3.2.2 血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，血糖値及び左室駆出率の実測値の平均値±標準偏差の推移［12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）］を，それぞれ図 2.7.3.3-2，図 2.7.3.3-3，図 2.7.3.3-4，図 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6 に示した．

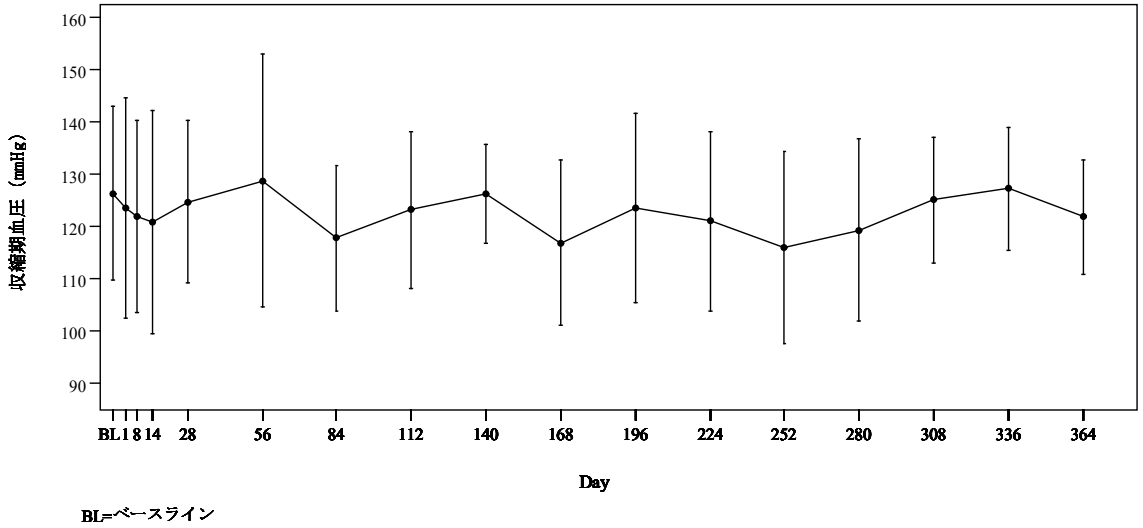
1） 血圧

（1） 収縮期血圧

被験者全体（対象者数）での収縮期血圧の実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（13 名）にそれぞれ 126.4±16.6 mmHg（96～157 mmHg）及び 120.6±14.5 mmHg（101～143 mmHg）であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は-3.8±22.1 mmHg（-56～16 mmHg）であった．また，Day 1 投与後（16 名），Day 8（16 名），Day 84（11 名），Day 168（7 名），Day 336（7 名）及び Day 364（7 名）での実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ 123.6±21.2 mmHg（97～176 mmHg），121.9±18.4 mmHg（94～155 mmHg），117.8±13.9 mmHg（101～143 mmHg），116.9±15.8 mmHg（104～143 mmHg），127.3±11.7 mmHg（105～140 mmHg）及び 121.9±11.0 mmHg（112～144 mmHg）であり，変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ-2.8±22.8 mmHg（-40～44 mmHg），-4.4±22.2 mmHg（-41～45 mmHg），-4.5±23.7 mmHg（-56～16 mmHg），-9.1±23.8 mmHg（-53～15 mmHg），1.3±19.8 mmHg（-33～25 mmHg）及び-4.1±18.2 mmHg（-35～17 mmHg）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-11］

以上の結果から，収縮期血圧の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.3.3-2　収縮期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移—12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-4］

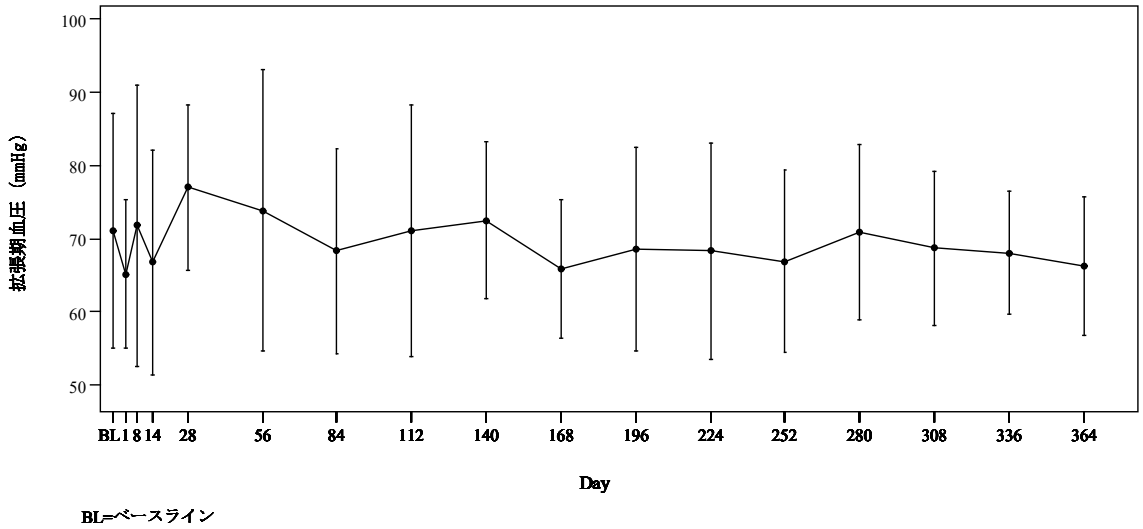
（2）　拡張期血圧

被験者全体（対象者数）での拡張期血圧の実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（13 名）にそれぞれ 71.1±16.1 mmHg（39～96 mmHg）及び 69.8±13.8 mmHg（45～90 mmHg）であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 0.3±13.7 mmHg（-31～30 mmHg）であった．また，Day 1 投与後（16 名），Day 8（16 名），Day 84（11 名），Day 168（7 名），Day 336（7 名）及び Day 364（7 名）での実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ 65.2±10.1 mmHg（47～84 mmHg），71.8±19.2 mmHg（43～105 mmHg），68.3±14.1 mmHg（45～85 mmHg），65.9±9.4 mmHg（54～80 mmHg），68.1±8.4 mmHg（56～79 mmHg）及び 66.3±9.5 mmHg（51～78 mmHg）であり，変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ-5.9±10.0 mmHg（-24～9 mmHg），0.7±18.6 mmHg（-25～53 mmHg），0.3±14.8 mmHg（-31～30 mmHg），-6.3±16.1 mmHg（-34～14 mmHg），-4.0±12.6 mmHg（-24～7 mmHg）及び-5.9±14.2 mmHg（-23～12 mmHg）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-11］

以上の結果から，拡張期血圧の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.3.3-3　拡張期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移—12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-6］

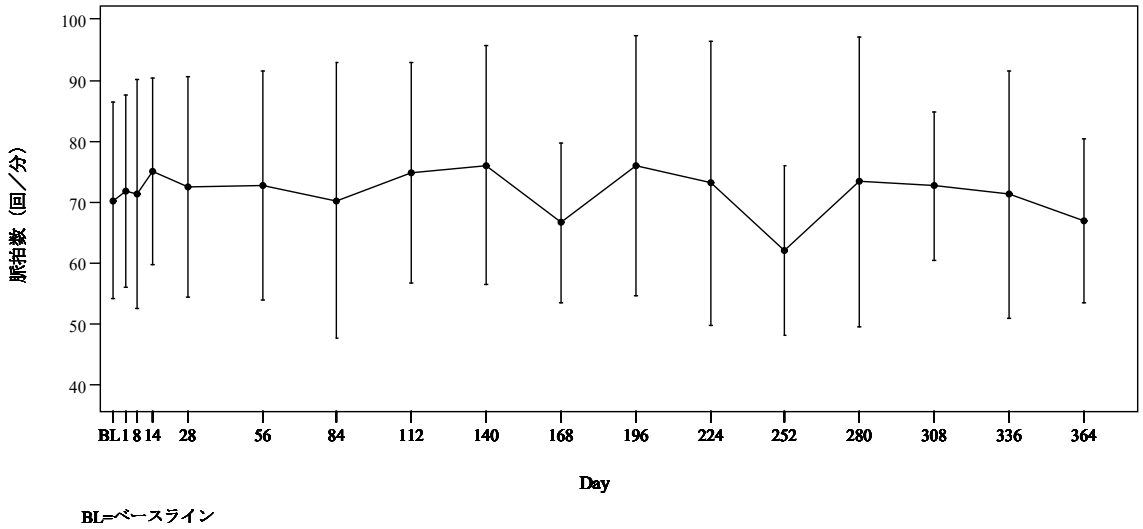
2）　脈拍数

被験者全体（対象者数）での脈拍数の実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（13 名）にそれぞれ 70.3±16.1 回／分（52～110 回／分）及び 67.4±21.3 回／分（34～120 回／分）であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 0.4±15.5 回／分（-25～38 回／分）であった．また，Day 1 投与後（16 名），Day 8（16 名），Day 84（11 名），Day 168（7 名），Day 336（7 名）及び Day 364（7 名）での実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ 71.8±15.7 回／分（49～105 回／分），71.4±18.8 回／分（45～123 回／分），70.3±22.6 回／分（34～120 回／分），66.6±13.2 回／分（53～88 回／分），71.3±20.3 回／分（55～113 回／分）及び 66.9±13.4 回／分（51～90 回／分）であり，変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ 1.5±10.7 回／分（-14～31 回／分），1.1±13.4 回／分（-16～41 回／分），2.1±17.0 回／分（-25～38 回／分），0.9±9.9 回／分（-11～16 回／分），5.6±7.3 回／分（-4～15 回／分）及び 1.1±8.9 回／分（-9～14 回／分）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-11］

以上の結果から，脈拍数の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.3.3-4　脈拍数の実測値の平均値±標準偏差の推移—12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-8］

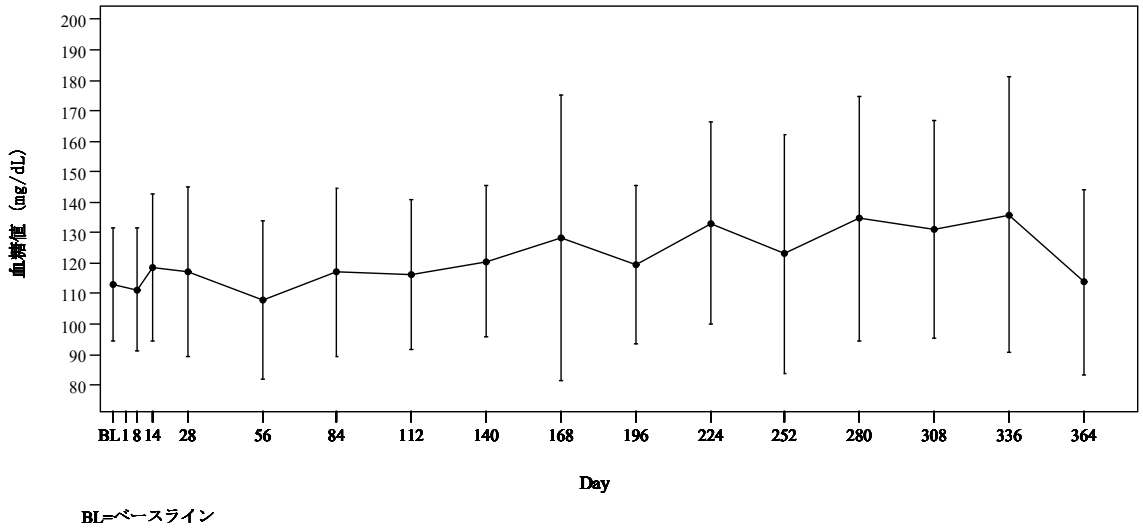
3）　血糖値

被験者全体（対象者数）での血糖値の実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（13 名）にそれぞれ 112.9±18.5 mg/dL（81～152 mg/dL）及び 111.8±28.7 mg/dL（71～194 mg/dL）であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 0.4±20.9 mg/dL（-25～42 mg/dL）であった．また，Day 8（16 名），Day 84（11 名），Day 168（7 名），Day 336（7 名）及び Day 364（7 名）での実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ 111.3±20.1 mg/dL（79～148 mg/dL），117.0±27.6 mg/dL（88～194 mg/dL），128.4±46.8 mg/dL（87～226 mg/dL），135.9±45.2 mg/dL（91～224 mg/dL）及び 113.7±30.5 mg/dL（75～159 mg/dL）であり，変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ-1.7±16.7 mg/dL（-39～36 mg/dL），3.1±21.7 mg/dL（-25～42 mg/dL），13.7±33.1 mg/dL（-30～74 mg/dL），21.1±32.2 mg/dL（-8～72 mg/dL）及び-1.0±44.0 mg/dL（-77～53 mg/dL）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-11］

以上の結果から，血糖値の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.3.3-5　血糖値の実測値の平均値±標準偏差の推移—12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS



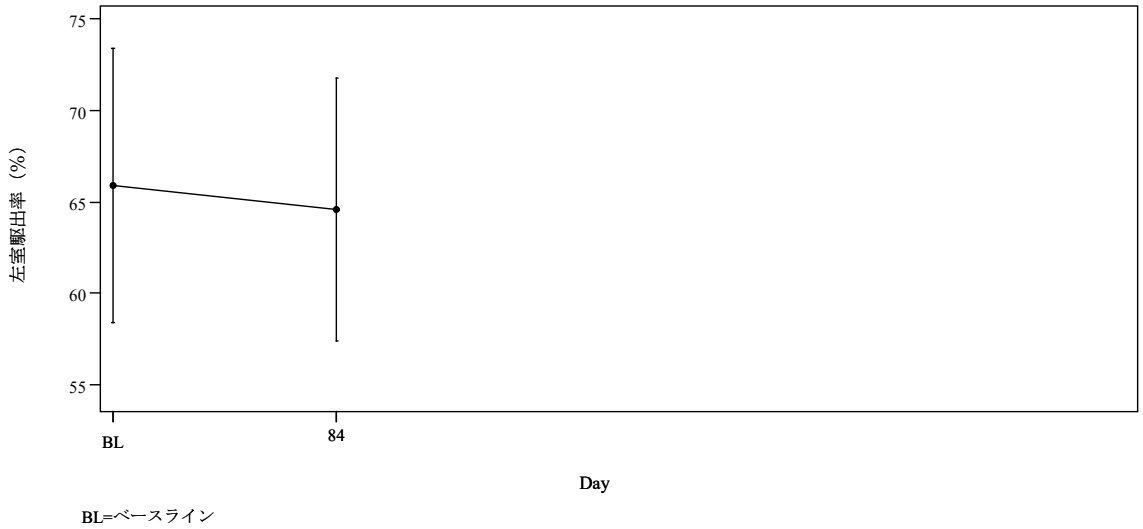
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-10］

4）　**左室駆出率**

被験者全体（対象者数）での左室駆出率の実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，ベースライン（16 名）及び最終評価時（11 名）にそれぞれ 65.89±7.45%（47.8～75.0%）及び 63.97±7.13%（50.0～75.7%）であり，最終評価時での変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 0.04±4.41%（-7.0～6.0%）であった．また，Day 84（10 名）での実測値の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 64.57±7.22%（50.0～75.7%）であり，変化量の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 0.74±3.95%（-5.5～6.0%）であった．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-11］

以上の結果から，左室駆出率の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.3.3-6　左室駆出率の実測値の平均値±標準偏差の推移—12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：FAS



BL=ベースライン
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-12］

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

各評価時点におけるカテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度の頻度分布を表 2.7.3.3-9（医師評価）及び表 2.7.3.3-10（患者評価）に示した.

カテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度は，各評価時点で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．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-04］

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（被験者識別コード 003001）は，Day 14 の評価以降，「尿中メタネフリン値がベース

ラインより 50%減少していないため」にメチロシンを増量（1000→1500 mg/日）するために入院しており，その退院日に Day 28 の評価が実施され，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．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.4-08，表 16.2.5-02，表 16.2.6-04］

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（それぞれ被験者識別コード 005001，006002 及び 007001），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（被験者識別コード 005001 及び 007001），「軽度改善」が 1 名（被験者識別コード 006002）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（被験者識別コード 003001）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．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-04］

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．［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-04］

カテコールアミン過剰に伴う症状の要約を表 2.7.3.6-8 に示した．

表 2.7.3.3-9　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（医師評価）の要約（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-5371 全体 n （%）	ONO-5371 慢性例 n （%）	ONO-5371 手術例 n （%）
	N	16	13	3
臨床症状の全般改善度（医師評価）				
最終評価時				
対象者数		13	10	3
不変		6 (46.2)	3 (30.0)	3 (100.0)
軽度改善		5 (38.5)	5 (50.0)	0 (0.0)
中等度改善		1 (7.7)	1 (10.0)	0 (0.0)
著明改善		1 (7.7)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 8				
対象者数		16	13	3
不変		9 (56.3)	7 (53.8)	2 (66.7)
軽度改善		6 (37.5)	5 (38.5)	1 (33.3)
中等度改善		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14				
対象者数		16	13	3
不変		9 (56.3)	6 (46.2)	3 (100.0)
軽度改善		5 (31.3)	5 (38.5)	0 (0.0)
中等度改善		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
著明改善		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 28				
対象者数		14	11	3
不変		6 (42.9)	4 (36.4)	2 (66.7)
軽度改善		6 (42.9)	5 (45.5)	1 (33.3)
中等度改善		1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
著明改善		1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)

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 11.4.1.2-1］

表 2.7.3.3-9　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（医師評価）の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：FAS

		ONO-5371		
		全体	慢性例	手術例
項目		n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3
Day 56				
対象者数		12	10	2
不変		6 (50.0)	5 (50.0)	1 (50.0)
軽度改善		4 (33.3)	3 (30.0)	1 (50.0)
中等度改善		2 (16.7)	2 (20.0)	0 (0.0)
Day 84				
対象者数		11	10	1
不変		4 (36.4)	3 (30.0)	1 (100.0)
軽度改善		5 (45.5)	5 (50.0)	0 (0.0)
中等度改善		1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
著明改善		1 (9.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 112				
対象者数		9	9	0
不変		3 (33.3)	3 (33.3)	0 (0.0)
軽度改善		4 (44.4)	4 (44.4)	0 (0.0)
中等度改善		2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
Day 140				
対象者数		8	8	0
不変		2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
軽度改善		3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0.0)
中等度改善		2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
著明改善		1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168				
対象者数		7	7	0
不変		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

表 2.7.3.3-9　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（医師評価）の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-5371 全体 n （%）	ONO-5371 慢性例 n （%）	ONO-5371 手術例 n （%）
	N	16	13	3
Day 196				
対象者数		7	7	0
不変		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 224				
対象者数		7	7	0
軽度悪化		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
不変		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 252				
対象者数		7	7	0
不変		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
軽度改善		4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 280				
対象者数		7	7	0
軽度悪化		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
不変		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
軽度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 308				
対象者数		7	7	0
不変		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
軽度改善		4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

表 2.7.3.3-9　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（医師評価）の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：FAS

		ONO-5371		
		全体	慢性例	手術例
項目		n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3
Day 336				
対象者数		7	7	0
軽度悪化		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
不変		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
Day 364				
対象者数		7	7	0
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
中等度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)

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 11.4.1.2-1］

表 2.7.3.3-10　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（患者評価）の要約（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-5371 全体 n （%）	ONO-5371 慢性例 n （%）	ONO-5371 手術例 n （%）
	N	16	13	3
臨床症状の全般改善度（患者評価）				
最終評価時				
対象者数		13	10	3
不変		5 (38.5)	2 (20.0)	3 (100.0)
軽度改善		8 (61.5)	8 (80.0)	0 (0.0)
Day 8				
対象者数		16	13	3
不変		9 (56.3)	7 (53.8)	2 (66.7)
軽度改善		6 (37.5)	5 (38.5)	1 (33.3)
中等度改善		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 14				
対象者数		16	13	3
不変		9 (56.3)	6 (46.2)	3 (100.0)
軽度改善		6 (37.5)	6 (46.2)	0 (0.0)
中等度改善		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Day 28				
対象者数		14	11	3
軽度悪化		1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)
不変		7 (50.0)	5 (45.5)	2 (66.7)
軽度改善		5 (35.7)	4 (36.4)	1 (33.3)
中等度改善		1 (7.1)	1 (9.1)	0 (0.0)

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 11.4.1.2-2］

表 2.7.3.3-10　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（患者評価）の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
解析対象集団：FAS

		ONO-5371		
		全体	慢性例	手術例
項目		n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3
Day 56				
対象者数		12	10	2
不変		7 (58.3)	5 (50.0)	2 (100.0)
軽度改善		4 (33.3)	4 (40.0)	0 (0.0)
中等度改善		1 (8.3)	1 (10.0)	0 (0.0)
Day 84				
対象者数		11	10	1
不変		3 (27.3)	2 (20.0)	1 (100.0)
軽度改善		8 (72.7)	8 (80.0)	0 (0.0)
Day 112				
対象者数		9	9	0
不変		5 (55.6)	5 (55.6)	0 (0.0)
軽度改善		4 (44.4)	4 (44.4)	0 (0.0)
Day 140				
対象者数		8	8	0
不変		3 (37.5)	3 (37.5)	0 (0.0)
軽度改善		4 (50.0)	4 (50.0)	0 (0.0)
中等度改善		1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
Day 168				
対象者数		7	7	0
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

表 2.7.3.3-10　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（患者評価）の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
解析対象集団：FAS

		ONO-5371		
		全体	慢性例	手術例
項目		n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3
Day 196				
対象者数		7	7	0
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 224				
対象者数		7	7	0
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 252				
対象者数		7	7	0
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 280				
対象者数		7	7	0
軽度悪化		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 308				
対象者数		7	7	0
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

ONO-5371 = メチロシン

表 2.7.3.3-10　カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般改善度（患者評価）の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
解析対象集団：FAS

項目		ONO-5371 全体 n （%）	ONO-5371 慢性例 n （%）	ONO-5371 手術例 n （%）
	N	16	13	3
Day 336				
対象者数		7	7	0
不変		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
軽度改善		3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
Day 364				
対象者数		7	7	0
不変		2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)
軽度改善		4 (57.1)	4 (57.1)	0 (0.0)
中等度改善		1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)

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 11.4.1.2-2］

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

交感神経受容体遮断薬及び降圧薬については「観察期における検査実施前 7 日［あるいは該当する薬剤の消失半減期（活性代謝物が存在する場合はその消失半減期）の 5 倍以上の期間のうち長い期間］から継続投与期を含めた最終検査が終了するまでは，原則，用法・用量を変更しない」と規定していた．

治療期に交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の用法・用量が変更されなかった被験者は 6 名（被験者識別コード 001005，005002，006001，006002，007001 及び 011002）であった．治療期に褐色細胞腫に対する手術を受けた手術例 3 名（被験者識別コード 001004，001006 及び 004002）では，手術のための変更を除き，交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の用法・用量は変更されなかった．残り 7 名（被験者識別コード 001001，003001，004001，005001，006003，009001 及び 009002）では，治療期に交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の用法・用量が変更された．これら 7 名のうち，血圧の低下に関連する理由により，治療期に交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の用法・用量を変更した被験者は以下の 5 名であった．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

- 被験者識別コード 003001 では，予防投与として投与されていたα1遮断薬が「合併症：起立性低血圧の悪化防止のため」に投与 89 日目（当該被験者の治療期は，Day 84 評価が行われた投与 90 日目まで）から減量された．
- 被験者識別コード 005001 では，合併症の高血圧症に対するα1遮断薬が「血圧低下」により投与 13 日目から中止された．
- 被験者識別コード 006003 では，合併症の高血圧に対するα1遮断薬が「有害事象（浮動性めまい：投与 6 日目に発現）」により投与 16 日目から中止された．
- 被験者識別コード 009001 では，合併症の高血圧症に対するα1遮断薬が「有害事象（血圧低下：投与 8 日目に発現）」により投与 9 日目から減量された．また，合併症の洞性頻脈に対するβ遮断薬が，「血圧低下」により投与 37 日目から減量された．
- 被験者識別コード 009002 では，合併症の高血圧症に対するα1遮断薬が「血圧低下」により投与 6 日目から減量された．

継続投与期に移行した 9 名のうち，継続投与期移行後に交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の用法・用量が変更されず，かつ，12 カ月データカットオフ時点で治験継続中の被験者は 5 名（被験者識別コード 003001，005001，006003，009001 及び 011002）であった．残り 4 名のうち 2 名（被験者識別コード 005002 及び 006001）は継続投与期中止例で，残り 2 名（被験者識別コード 006002 及び 007001）は 12 カ月データカットオフ時点で治験継続中の被験者であった．これら 4 名のうち被験者識別コード 006001 及び 007001 では，それぞれ利尿薬（投与 124 日目のみ）及びα1遮断薬（投与 259 日目のみ）が予防投与（それぞれ「CVD 療法のため」及び「造影剤によるクリーゼ予防のため」）として投与された．また，被験者識別コード 006002 及び 007001 では，合併症に対して観察期の Day -14 より前から使用されていた交感神経受容体遮断薬が「血圧上昇」のために増量され，投与継続された．更に，被験者識別コード 006002 では，β遮断薬，カルシウム拮抗薬及び利尿薬の新規使用が開始された（それぞれ投与 249 日目，270 日目及び 352 日目に投与開始）．これらの使用理由はそれぞれ「カテコールアミンに伴う臨床症状の出現，増悪・血圧上昇」，「血圧上昇」及び「有害事象（急性放射線障害）」であり，血圧の低下に関連する理由ではなかった．β遮断薬は 12 カ月データカットオフ時点で投与継続中であり，利尿薬は 5 日間投与された後に「有害事象の軽快，消失」のために投与中止されたが，カルシウム拮抗薬は血圧の低下に関連する理由により減量され，投与中止された．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

2.7.3.3.2.5　　褐色細胞腫に対する手術関連処置

手術例は 3 名であり，手術時間の平均値±標準偏差は 6.76±1.55 時間であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.1.2-3］.

いずれの被験者も，手術当日の朝投与までメチロシンを服薬した．また，いずれの被験者も，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，メチロシン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中止した．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

1)　　手術中の高血圧クリーゼの発現頻度

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.

手術中に高血圧クリーゼを発現した被験者は 2/3 名（被験者識別コード 001004 及び 004002）であり，残り 1/3 名（被験者識別コード 001006）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．発現した 5 回の高血圧クリーゼについて，最高収縮期血圧及び最高拡張期血圧の平均値±標準偏差はそれぞれ 226.0±19.8 mmHg 及び 93.5±9.2 mmHg であった．（［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.1.2-3］及び 2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

- 被験者識別コード 001004 には高血圧クリーゼが 2 回発現した．これら 2 回の高血圧クリーゼは，それぞれ 1 件の有害事象「高血圧クリーゼ」として報告され，いずれも程度は軽度で非重篤と判断され，治験薬との因果関係は 1 回目が「関連ないともいえない」，2 回目が「関連なし（手術操作のため）」と判断された（2.7.3.2 2）（2）被験者識別コード 001004 参照）.
- 被験者識別コード 004002 には高血圧クリーゼが 3 回発現した．これら 3 回の高血圧クリーゼは一連の 1 件の有害事象「高血圧クリーゼ」として報告され，程度は軽度で非重篤と判断され，治験薬との因果関係は「関連なし（手術の為）」と判断された（2.7.3.2 2）（7）被験者識別コード 004002 参照）.

2)　　手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置の頻度

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.

- 被験者識別コード 001004 では，1 回目の高血圧クリーゼに対して α_1 遮断薬（レギチーン注射液）及びカルシウム拮抗薬（ペルジピン注射液），2 回目の高血圧クリーゼに対して α_1 遮断薬（レギチーン注射液），カルシウム拮抗薬（ペルジピン注射液）

及びβ遮断薬（オノアクト点滴静注用）がいずれも静脈内投与された（2.7.3.2 2）（2）被験者識別コード 001004 参照）.

・ 被験者識別コード 004002 ではカルシウム拮抗薬（ニカルジピン塩酸塩注射液）が静脈内投与された（2.7.3.2 2）（7）被験者識別コード 004002 参照）.

3） 昇圧処置の有無

昇圧処置が行われた被験者は 2/3 名（被験者識別コード 001004 及び 001006）であり，残り 1/3 名（被験者識別コード 004002）に対して昇圧処置は行われなかった.

・ 被験者識別コード 001004 は，高血圧クリーゼを発現した被験者であり，手術時に昇圧処置のための薬剤 2 剤を静脈内投与された（2.7.3.2 2）（2）被験者識別コード 001004 参照）.
  - 有害事象「血圧低下」に対するエフェドリン注射液
  - 予防投与（血圧低下予防のため）としてネオシネジンコーワ

・ 被験者識別コード 001006 は，高血圧クリーゼを発現しなかった被験者であり，手術時に昇圧処置のための薬剤 1 剤を静脈内投与された（2.7.3.2 2）（4）被験者識別コード 001006 参照）.
  - 予防投与（血圧低下予防のため）としてエフェドリン注射液

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

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 5 名のカテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度は以下のとおりであった.

・ 被験者識別コード 009001（慢性例）では，最終評価時［1500 mg/日投与（メチロシンの 1 日投与量，以下同様）］における尿中メタネフリン（当該被験者の主要評価にて採用された項目，以下同様）は 57.7%減少し，最終評価時における全般改善度の医師評価及び患者評価はいずれも「軽度改善」であった（表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-8 参照）.

・ 被験者識別コード 011002（慢性例）では，最終評価時（1500 mg/日投与）における尿中ノルメタネフリンは 64.2%減少し，最終評価時における全般改善度の医師評価及び患者評価はそれぞれ「中等度改善」及び「軽度改善」であった（表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-8 参照）.

- 被験者識別コード 005002（慢性例）では，最終評価時（500 mg/日投与）における尿中ノルメタネフリンは 66.3%減少し，最終評価時における全般改善度の医師評価及び患者評価はそれぞれ「著明改善」及び「軽度改善」であった（表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-8 参照）．
- 被験者識別コード 001004（手術例）では，最終評価時（500 mg/日投与）における尿中メタネフリンは 54.9%減少し，最終評価時における全般改善度の医師評価及び患者評価はいずれも「不変」であった（表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-8 参照）．
- 被験者識別コード 001006（手術例）では，最終評価時（1750 mg/日投与）における尿中ノルメタネフリンは 60.3%減少し，最終評価時における全般改善度の医師評価及び患者評価はいずれも「不変」であった（表 2.7.3.6-3 及び表 2.7.3.6-8 参照）．

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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．

1） 年齢

（1） 小児

ONO-5371-02 試験では，小児被験者が [redacted] 組み入れられ，FAS に採用された．

当該小児被験者（被験者識別コード 007001）は慢性例で，継続投与期 12 カ月完了例であった．当該小児被験者の尿中ノルメタネフリン（尿中メタネフリン 2 分画のうち，当該被験者の主要評価にて採用された項目）の測定値（2 回の 24 時間蓄尿の平均値）は，ベースライン時に 11.5 mg/day（基準値上限 0.28 mg/day の 41.071 倍），最終評価時に 9.4 mg/day であった．主要評価項目を達成しなかったものの，尿中ノルメタネフリン，尿中バニリルマンデル酸，尿中アドレナリン及び尿中ノルアドレナリンの減少が認められ，最終評価時におけるベースラインからの変化はそれぞれ 18.3%減少，23.1%減少，57.7%減少及び 29.5%減少であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-01］．なお，尿中ドーパミンについては，他の成人被験者の大半と同様に，メチロシン投与後にベースラインからの増加が認められた．

当該小児被験者とその他の成人被験者との間で，メチロシンによるカテコールアミン過剰分泌抑制効果に大きな違いはないと考えられた．

（2） 高齢者

ONO-5371-02 試験では，FAS 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．

主要評価項目を達成した被験者 5 名のうち，65 歳未満は 4 名，65 歳以上は 1 名であった．主要評価項目を達成した被験者割合は 65 歳未満（4/9 名）よりも 65 歳以上（1/7 名）で低かったものの，主要評価項目を達成しなかった 65 歳以上の被験者でも，メチロシン投与により尿中メタネフリン又はノルメタネフリンの減少が認められた．

65 歳以上の被験者 7 名の内訳は，慢性例 5 名（被験者識別コード 001001，001005，003001，004001 及び 005001；それぞれ 7[redacted] 歳，8[redacted] 歳，7[redacted] 歳，8[redacted] 歳及び 8[redacted] 歳）及び手術例 2 名（被験者識別コード 001004 及び 004002；それぞれ 7[redacted] 歳及び 6[redacted] 歳）であり，このうち，主要評価項目を達成した被験者は手術例の 1 名（被験者識別コード 001004；7[redacted] 歳）であった．手術例のもう 1 名（被験者識別コード 004002；6[redacted] 歳）は最終評価時（手術前）に 2 回目の 24 時間蓄尿を規定どおりに実施できなかったものの，規定どおりに実施された 1 回目の 24 時間蓄尿を用いて尿中メタネフリン（当該被験者の主要評価にて採用された項目；以下，他の 65 歳以上の被験者についても同様）のベースラインからの変化を算出した場合，64.8%減少であった．また，慢性例 5 名のうち継続投与期に移行した 2 名（被験者識別コード 003001 及び 005001；それぞれ 7[redacted] 歳及び 8[redacted] 歳）では，最終評価時にそれぞれ尿中メタネフリンの 43.9%減少及び尿中ノルメタネフリンの 18.5%減少が認められた．これら 2 名は 12 カ月データカットオフ時点でメチロシンの投与を継続中であった．残りの慢性例 3 名（被験者識別コード 001001，001005 及び 004001；それぞれ 7[redacted] 歳，8[redacted] 歳及び 8[redacted] 歳）は治療期を中止したため，最終評価時に評価なしであった．各被験者のメチロシン投与後の最も遅い評価時点では尿中メタネフリン 2 分画が減少し，被験者識別コード 001001 は Day 6～8 で尿中ノルメタネフリンの 47.8%減少，被験者識別コード 001005 は Day 56 で尿中メタネフリンの 26.7%減少，被験者識別コード 004001 は Day 28 で尿中メタネフリンの 19.2%減少が認められた．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

2） 性別

ONO-5371-02 試験では，FAS の被験者 16 名の性別は，男性が 11 名，女性が 5 名であった．

主要評価項目を達成した被験者 5 名のうち，男性は 4 名，女性は 1 名であった．主要評価項目を達成した被験者割合は男性（4/11 名）よりも女性（1/5 名）で低かったものの，主要評価項目を達成しなかった女性被験者でも，メチロシン投与により尿中メタネフリン又はノルメタネフリンの減少が認められた．

女性被験者 5 名の内訳は，慢性例 4 名（被験者識別コード 001001，005002，006003 及び 009002）及び手術例 1 名（被験者識別コード 004002）であり，このうち，主要評価項目を達成した被験者は慢性例の 1 名（被験者識別コード 005002）であった．その他の 4 名の女性被験者のうち，手術例の 1 名（被験者識別コード 004002）及び慢性例の 1 名（被験者識別コード 001001）は 65 歳以上（それぞれ 6[redacted] 歳及び 7[redacted] 歳）であった．上記 1）年齢（2）高齢者に述べたように，被験者識別コード 004002 では最終評価時（手術前）の 1 回目の 24 時間蓄尿を用いて尿中メタネフリン（当該被験者の主要評価にて採用された項目；以下，他の女性被験者についても同様）のベースラインからの変化を算出した場合，64.8%減少であった．また，治療期を中止した被験者識別コード 001001 では Day 6～8（メチロシン投与後の最も遅い評価時点）で尿中ノルメタネフリンの 47.8%減少が認められていた．残りの慢性例 2 名のうち，継続投与期に移行した 1 名（被験者識別コード 006003）では最終評価時に尿中ノルメタネフリンの 28.5%減少が認められ，12 カ月データカットオフ時点でメチロシンの投与を継続中であった．もう 1 名（被験者識別コード 009002）は治療期を中止したため，最終評価時に評価なしであったが，Day 6～8（メチロシン投与後の最も遅い評価時点）で尿中ノルメタネフリンの 29.5%減少が認められた．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

3） 腎機能の程度

ONO-5371-02 試験では，FAS の被験者 16 名のうち，メチロシン投与開始日投与前（Day 1 投与前評価時）の eGFR に基づく腎機能の程度が，腎機能正常（eGFR≧90 mL/min）の被験者は 5 名，軽度腎機能障害（eGFR≧60 mL/min，＜90 mL/min）の被験者は 6 名，中等度腎機能障害（eGFR≧30 mL/min，＜60 mL/min）の被験者は 5 名であった．

主要評価項目を達成した被験者 5 名のうち，腎機能正常は 2 名（被験者識別コード 001006 及び 009001），軽度腎機能障害は 2 名（被験者識別コード 005002 及び 011002），中等度腎機能障害は 1 名（被験者識別コード 001004）であった．主要評価項目を達成した被験者割合は，腎機能正常（2/5 名）及び軽度腎機能障害（2/6 名）よりも中等度腎機能障害（1/5 名）で低かったものの，主要評価項目を達成しなかった中等度腎機能障害被験者でも，メチロシン投与により尿中メタネフリン又はノルメタネフリンの減少が認められた．

中等度腎機能障害被験者 5 名の内訳は，慢性例 4 名（被験者識別コード 001001，001005，004001 及び 005001）及び手術例 1 名（被験者識別コード 001004）であり，このうち主要評価項目を達成した被験者は手術例 1 名（被験者識別コード 001004）であった．この手術例 1 名を含め，中等度腎機能障害被験者はすべて 65 歳以上の被験者であった（慢性例はそれぞれ 7[redacted] 歳，8[redacted] 歳，8[redacted] 歳及び 8[redacted] 歳；手術例は 7[redacted] 歳）．上記 1）年齢（2）高齢者に述べたよ

うに，主要評価項目を達成しなかった慢性例 4 名のうち，継続投与期に移行した 1 名（被験者識別コード 005001）では最終評価時に尿中ノルメタネフリン（当該被験者の主要評価にて採用された項目；以下，他の中等度腎機能障害被験者についても同様）の 18.5%減少が認められた．治療期を中止した 3 名（被験者識別コード 001001，001005 及び 004001）では，各被験者のメチロシン投与後の最も遅い評価時点では尿中メタネフリン 2 分画が減少し，被験者識別コード 001001 は Day 6～8 で尿中ノルメタネフリンの 47.8%減少，被験者識別コード 001005 は Day 56 で尿中メタネフリンの 26.7%減少，被験者識別コード 004001 は Day 28 で尿中メタネフリンの 19.2%減少が認められた．（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）

4） 慢性的治療／手術前処置

ONO-5371-02 試験では，FAS の被験者 16 名のうち，慢性例が 13 名，手術例が 3 名であった．

主要評価項目を達成した 5 名のうち，慢性例は 3 名，手術例は 2 名であった．主要評価項目を達成した被験者の割合は手術例（2/3 名）よりも慢性例（3/13 名）で低かったものの，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）に述べたように，手術例又は慢性例にかかわらず，主要評価項目を達成しなかった被験者でも，メチロシン投与により尿中メタネフリン又はノルメタネフリンの減少が認められた．

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ONO-5371-02 試験の用法・用量は，米国の承認用法・用量（DEMSER®の添付文書）[34]，国内外の第 I 相試験（ONO-5371-01 試験及び [redacted]-MET-102 試験）で得られたメチロシンの薬物動態データ及び日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献情報を参考に設定した（2.7.3.1.2.1 3）用法・用量参照）．ONO-5371-02 試験では，非盲検下で，メチロシンを 1 日投与量（用量調節基準に従って適宜用量調節）に合わせて 1 日 1～4 回に分割経口投与した．

2.7.3.4.1 開始用量

ONO-5371-02 試験では，メチロシンの開始用量は 500 mg/日（250 mg を 1 日 2 回）とし，Day 1～3 の 3 日間投与して安全性に問題のないことを確認した後，Day 4 に腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者では 1000 mg/日（250 mg を 1 日 4 回）へ増量し，中等度腎機能障害被験者では 750 mg/日（250 mg を 1 日 3 回）へ増量することとした．

ONO-5371-02 試験で登録された 16 名のうち，14 名に対しては規定どおり 500 mg/日で投与が開始されたが，2 名（被験者識別コード 005002 及び 007001）に対しては減量した 250 mg/日で投与が開始された．これらの 2 名は腎機能正常（被験者識別コード 007001）又は軽度腎機能障害（被験者識別コード 005002）の被験者であった．

- 被験者識別コード 005002（2[redacted] 歳女性）は，Fallot 四徴症のために低心機能であることから，安全性を考慮して開始用量 250 mg/日で経過観察された．当該被験者では，開始用量 250 mg/日のまま投与 25 日目まで投与継続された後，安全性に問題がないと判断されて 500 mg/日に増量された（2.7.3.2 2）（9）被験者識別コード 005002 参照）．
- 被験者識別コード 007001（1[redacted] 歳男性）は，投与 1 日目の朝投与後に傾眠（程度：中等度，非重篤）が発現したため，規定の夕投与を実施せず，250 mg/日で投与が開始された．当該被験者では，開始用量 250 mg/日が投与 1 日目から投与 3 日目まで 3 日間投与された．傾眠の軽快が確認されたため，投与 4 日目に 500 mg/日へ増量された（2.7.3.2 2）（13）被験者識別コード 007001 参照）．

規定どおり 500 mg/日で投与が開始された 14 名のうち 9 名でも，上記の被験者識別コード 007001 と同様に傾眠が投与 1 日目に発現した．また，その他に投与 1 日目から投与 3 日目までの 3 日間に発現した有害事象として，傾眠が投与 2 日目に 2 名，鎮静及び嘔吐が投与 1 日目に各 1 名，食欲減退が投与 2 日目に 1 名，下痢が投与 3 日目に 1 名に発現した．これらの有害事象により投与 1 日目から投与 3 日目までの 3 日間に開始用量 500 mg/日から減量又は休薬した被験者はいなかった．

規定どおり 500 mg/日で投与が開始された 14 名のうち，12 名に対しては，投与 4 日目に Day 4 での規定どおり 500 mg/日から 1000 mg/日又は 750 mg/日に増量されたが，2 名（被験

者識別コード 001001 及び 001005）に対しては，Day 4 での規定の増量が実施されず，投与 4 日目以降も 500 mg/日のまま投与が継続された．これらの 2 名はいずれも中等度腎機能障害被験者であった．

- 被験者識別コード 001001（7[redacted] 歳女性）は，鎮静（程度：中等度，非重篤）が投与 1 日目に発現した被験者であり，開始用量 500 mg/日で投与継続中の投与 27 日目に，鎮静の悪化（MedDRA 基本語：鎮静，程度：高度，重篤）が認められて投与中止に至った（2.7.3.2 2）（1）被験者識別コード 001001 参照）．
- 被験者識別コード 001005（8[redacted] 歳男性）では，投与 25 日目に 500 mg/日から 750 mg/日へ増量された．その後，被験者からの申出（治験終了の意思あり）を受けて投与 57 日目から漸減することとなり，投与 89 日目を最終投与として治験が中止された（2.7.3.2 2）（3）被験者識別コード 001005 参照）．

また，有効性の評価において，蓄尿を 2 回実施した時点で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初めて 50%以上減少した時点の 1 日投与量は 500 mg/日が 2 名，750 mg/日が 1 名，1000 mg/日が 2 名，1500 mg/日が 1 名及び 1750 mg/日が 1 名であった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.5-04］．また，主要評価項目を達成した 5 名の被験者の最終評価時の 1 日投与量は，500 mg/日が 2 名，1500 mg/日が 2 名及び 1750 mg/日が 1 名であった．したがって，メチロシン 500 mg/日以上の投与により，カテコールアミン過剰分泌に対する抑制効果が得られることが示唆された．

以上の結果から，安全性及び有効性を確認しながらメチロシンの用量を調節する上で，ONO-5371-02 試験で規定した開始用量 500 mg/日は妥当であったと考えられた．

2.7.3.4.2 増量幅及び増量間隔

ONO-5371-02 試験では，メチロシンの増量幅は，腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者では，被験者の状態に応じて 250 mg 又は 500 mg とし，腎機能正常被験者よりも曝露量が増加することが想定される中等度腎機能障害被験者では 250 mg のみとした．また，メチロシンの増量間隔については，被験者ごとに臨床状態を確認しながら用量調節するために，同一の投与量を少なくとも 3 日間投与することとした．

ONO-5371-02 試験で増量幅又は増量間隔に関する規定からの逸脱は認められず，被験者ごとに安全性及び有効性を確認しながら適切にメチロシンの用量が調節された．ONO-5371-02 試験では，投与量の増量中（1 日投与量を一定とした投与 3 日目以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施するまで）は入院管理として，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することとしたが，増量した 1 日投与量での投与 1 日目から投与 3 日目までの 3 日間

に高度の副作用が発現するなど，安全性に問題を生じて減量又は休薬を必要とした被験者はいなかった（2.7.3.2 2）個々の被験者の経過の要約参照）．なお，被験者識別コード 001004（7[redacted] 歳男性，中等度腎機能障害被験者）では，投与 4 日目に Day 4 で規定どおりにメチロシンが増量（500→750 mg/日）された後，投与 6 日目（増量した 1 日投与量での投与 3 日目）に減量（750→500 mg/日）されたが，この減量は，被験者の申出（目のうるみ）を受けて，治験担当医師が有害事象ではないと判断した上で安全性確保のために指示したものであり，副作用による減量ではなかった．これ以降に当該被験者はメチロシンの休薬又は減量を必要とせず，手術当日の手術前まで投与を継続し，主要評価項目を達成した（2.7.3.2 2）（2）被験者識別コード 001004 参照）．

以上の結果から，安全性及び有効性を確認しながらメチロシンの用量を調節する上で，ONO-5371-02 試験で規定した増量幅及び増量間隔は妥当であったと考えられた．

2.7.3.4.3 最大用量

ONO-5371-02 試験では，メチロシンの最大用量は 4000 mg/日（1000 mg を 1 日 4 回）とした．

12 カ月データカットオフ時点までの個々の被験者の最大 1 日投与量は 500～2500 mg/日であった［2.7.4.1.2 全般的な曝露状況］．2500 mg/日が投与された被験者は 1 名（被験者識別コード 003001）であった．

- 被験者識別コード 003001（7[redacted] 歳男性，軽度腎機能障害被験者）は，継続投与期 12 カ月完了例であった．12 カ月データカットオフ時点までに，メチロシンは 4 回増量された後，1 回減量（有害事象のため）された．当該被験者の最大 1 日投与量は 2500 mg/日，12 カ月データカットオフ時点での 1 日投与量は 2000 mg/日であった（2.7.3.2 2）（5）被験者識別コード 003001 参照）．当該被験者の尿中メタネフリン（尿中メタネフリン 2 分画のうち，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は，最終評価時に 43.9％減少（2000 mg/日投与），Day 168 評価時に 42.1％減少（2000 mg/日投与），Day 252 評価時に 40.4%減少（2500 mg/日投与），Day 336 評価時に 17.9%減少（2000 mg/日投与）であった（表 2.7.3.6-2 参照）．

被験者識別コード 003001 以外に，継続投与期移行後にメチロシンが増量された被験者は 2 名（被験者識別コード 006002 及び 007001）であった．

- 被験者識別コード 006002（3[redacted] 歳男性，腎機能正常被験者）は，継続投与期 12 カ月完了例であった．12 カ月データカットオフ時点までに，メチロシンは 3 回増量された後，休薬され，投与再開後に 3 回増量された．当該被験者の最大 1 日投与量と 12 カ月データカットオフ時点での 1 日投与量は一致し，2000 mg/日であった．（2.7.3.2 2）（11）

被験者識別コード 006002 参照）．当該被験者の尿中ノルメタネフリン（尿中メタネフリン 2 分画のうち，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は，最終評価時に 36.3%減少（1000 mg/日投与），Day 168 評価時に 25.9%増加（1000 mg/日投与），Day 252 評価時に 77.8%増加（1500 mg/日投与），Day 336 評価時に 66.7%増加（2000 mg/日投与）であった（表 2.7.3.6-2 参照）．

・ 被験者識別コード 007001（1[redacted] 歳男性，腎機能正常被験者）は，継続投与期 12 カ月完了例であった．12 カ月データカットオフ時点までにメチロシンは 3 回増量された．当該被験者の最大 1 日投与量と 12 カ月データカットオフ時点での 1 日投与量は一致し，1250 mg/日であった（2.7.3.2 2）（13）被験者識別コード 007001 参照）．当該被験者の尿中ノルメタネフリン（尿中メタネフリン 2 分画のうち，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は，最終評価時に 18.3%減少（750 mg/日投与），Day 168 評価時に 11.7%減少（750 mg/日投与），Day 252 評価時に 52.2%増加（750 mg/日投与），Day 336 評価時に 30.4%増加（1250 mg/日投与）であった（表 2.7.3.6-2 参照）．

また，主要評価項目を達成した 5 名の被験者の最大 1 日投与量及び最終評価時の 1 日投与量は以下のとおりであった．

・ 被験者識別コード 001004（7[redacted] 歳男性，中等度腎機能障害被験者）は手術完了例であった．当該被験者の最大 1 日投与量は 750 mg/日，最終評価時の 1 日投与量（手術 1 日前）は 500 mg/日であった．（2.7.3.2 2）（2）被験者識別コード 001004 参照）

・ 被験者識別コード 001006（4[redacted] 歳男性，腎機能正常被験者）は手術完了例であった．当該被験者の最大 1 日投与量と最終評価時の 1 日投与量（手術 1 日前）は一致し，1750 mg/日であった．（2.7.3.2 2）（4）被験者識別コード 001006 参照）

・ 被験者識別コード 005002（2[redacted] 歳女性，軽度腎機能障害被験者）は継続投与期中止例（被験者又はその代諾者より治験中止の申出があったため）であった．当該被験者の最大 1 日投与量と最終評価時の 1 日投与量（Day 84 評価日）は一致し，500 mg/日であった．継続投与期移行後に，有害事象に対してメチロシンは減量及び休薬され，投与再開されずに継続投与期中止となった．（2.7.3.2 2）（9）被験者識別コード 005002 参照）

・ 被験者識別コード 009001（3[redacted] 歳男性，腎機能正常被験者）は継続投与期 12 カ月完了例であった．12 カ月データカットオフ時点までに，継続投与期移行後のメチロシンの処方変更はなく，当該被験者の最大 1 日投与量と最終評価時の 1 日投与量（Day 84 評価日）及び 12 カ月データカットオフ時点での 1 日投与量は一致し，1500 mg/日であった．（2.7.3.2 2）（14）被験者識別コード 009001 参照）

・ 被験者識別コード 011002（5[redacted] 歳男性，軽度腎機能障害被験者）は継続投与期 12 カ月完了例であった．12 カ月データカットオフ時点までに，継続投与期移行後のメチロシンの処方変更はなく，当該被験者の最大 1 日投与量と最終評価時の 1 日投与量（Day 84 評価日）及び 12 カ月データカットオフ時点での 1 日投与量は一致し，1500 mg/日であった．（2.7.3.2 2）（16）被験者識別コード 011002 参照）

以上の結果は，メチロシンが患者ごとに有効性と安全性を確認しながら用量調節して投与する薬剤であり，患者ごとに最適な維持用量が異なり一定ではないと想定したことと合致した．この想定に基づいて，より多くの投与量が必要となる患者に対して不利益が生じることがないように，ONO-5371-02 試験での最大用量を 4000 mg/日と設定した（2.7.3.1.2.1 3）用法・用量参照）．ONO-5371-02 試験では 2500 mg/日を超えて増量した被験者はいなかったが，メチロシンの使用経験のある日本人褐色細胞腫患者の数が少ないことや原疾患の褐色細胞腫の症状が進行することを踏まえると，1 日 2500 mg を超える投与を必要とする日本人褐色細胞腫患者が存在する可能性は否定できないと考えられる．

2.7.3.4.4 特別な患者集団

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較に記載したとおり，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．安全性については，有害事象及び副作用の発現頻度に対して，同意取得時の年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別（男性，女性）及びメチロシン投与開始日投与前（Day 1 投与前評価時）の eGFR に基づく腎機能の程度（腎機能正常：eGFR≧90 mL/min，軽度腎機能障害：eGFR≧60 mL/min，＜90 mL/min，中等度腎機能障害：eGFR≧30 mL/min，＜60 mL/min）を層別因子とするサブグループ解析を実施した［2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性］．また，ONO-5371-02 試験では，Day 1～7 のメチロシンの血漿中濃度を測定し，薬物動態解析に用いた．ONO-5371-02 試験で得られた日本人褐色細胞腫患者のメチロシンの血漿中濃度データを用いて，eGFR に基づく腎機能の程度別に，血漿中濃度及び血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を算出した［2.7.2.2.2.3 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 試験の 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 日投与量を，同意取得時の年齢（65 歳未満，65 歳以上）及び 12 カ月データカットオフ時点までの治験実施状況（治療期中止例，手術完了例，継続投与期中止例，継続投与期 12 カ月完了例）別に表 2.7.3.4-1 に要約した．被験者識別コードとともに，個々の被験者の同意取得時の年齢，性別及びメチロシン投与開始日投与前（Day 1 投与前評価時）の腎機能の程度を示した．

表 2.7.3.4-1　個々の被験者の最大 1 日投与量（ONO-5371-02 試験）

最大1日投与量(mg/日)	被験者識別コード　同意取得時年齢 (歳) / 性別 / 腎機能の程度 [a]							
	65 歳未満（9 名）				65 歳以上（7 名）			
	治療期中止例	手術完了例	継続投与期中止例	継続投与期 12 カ月完了例	治療期中止例	手術完了例	継続投与期中止例	継続投与期 12 カ月完了例
250								
500			005002* 2[redacted]/w/軽		001001 7[redacted]/w/中			
750					001005 8[redacted]/m/中 004001 8[redacted]/m/中	001004* 7[redacted]/m/中		005001 8[redacted]/m/中
1000	009002 4[redacted]/w/正			006003 5[redacted]/w/軽		004002 6[redacted]/w/軽		
1250				007001 1[redacted]/m/正				
1500				009001* 3[redacted]/m/正 011002* 5[redacted]/m/軽				
1750		001006* 4[redacted]/m/正	006001 4[redacted]/m/軽					
2000				006002 3[redacted]/m/正				
2500								003001 7[redacted]/m/軽

* = 主要評価項目を達成した被験者；性別　w = 女性，m = 男性；腎機能の程度　正 = 腎機能正常，軽 = 軽度腎機能障害，中 = 中等度腎機能障害.

a　メチロシン投与開始日投与前（Day 1 投与前評価時）の検査での eGFR 値に基づく腎機能の程度を示した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）付録 16.2.4，16.2.5］

1）　小児

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®の添付文書[34)]では，12 歳以上の小児患者に対しては成人と同じ用法・用量を使用できることが記載されている一方で，「PRECAUTIONS」の項に，小児への使用について「12 歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない．」と記載されている.

ONO-5371-02 試験では，米国におけるメチロシン（DEMSER®）の承認用法・用量が成人患者と 12 歳以上の小児患者に対して同じであること[34)]及び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［2.7.2.3.2.2　日本人と非日本人の薬物動態比較］から，同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者を組入れ可とした（2.7.3.1.2.1 1）対象参照）．ONO-5371-02 試験でメチロシンが投与された被験者 16 名のうち，12 歳以上の小児患者は[redacted]であった.

・ 被験者識別コード 007001（1[redacted] 歳男性，腎機能正常被験者）は継続投与期 12 カ月完了例であり，開始用量は 250 mg/日（2.7.3.4.1 開始用量参照），最終評価時の 1 日投与量（Day 84 評価日）は 750 mg/日，最大 1 日投与量と 12 カ月データカットオフ時点での 1 日投与量は一致し，1250 mg/日であった．当該被験者に認められた有害事象は，投与 1 日目（250 mg/日投与）に発現した傾眠（程度：中等度，非重篤）のみであり，傾眠の転帰は，12 カ月データカットオフ時点（1250 mg/日投与）で「軽快」であった（2.7.3.2 2）（13）被験者識別コード 007001 参照）．当該被験者の尿中ノルメタネフリン（尿中メタネフリン 2 分画のうち，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は，Day 6～8 評価時（500 mg/日投与）に 13.0％減少，最終評価時（750 mg/日投与）に 18.3％減少，Day 168 評価時（750 mg/日投与）に 11.7％減少，Day 252 評価時に 52.2％増加（750 mg/日投与），Day 336 評価時に 30.4％増加（1250 mg/日投与）であった（表 2.7.3.6-3 参照）．メチロシン投与前（ベースライン）に当該被験者に認められたカテコールアミン過剰に伴う症状は，下痢（軽度），紅潮（軽度），立ちくらみ（軽度）及び呼吸困難（中等度）であったが，これらの症状はメチロシン投与開始日以降 12 カ月データカットオフ時点までに認められず（表 2.7.3.6-8 参照），メチロシン投与開始日以降 12 カ月データカットオフ時点までに認められた症状は，Day 4 評価日（投与 3 日目起床後～投与 4 日目起床時）に認められた便秘（軽度）のみであった［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-03］．

以上，被験者識別コード 007001（1[redacted] 歳男性，腎機能正常被験者）では，有効性に関してメチロシンによるカテコールアミン過剰分泌抑制効果に成人被験者との大きな違いは認められず，また，安全性に関し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．

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，小児患者の使用経験の報告はなかった（2.7.3.1.1.2 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献参照）．

以上，限定的な情報ではあるが，12 歳以上の小児の日本人褐色細胞腫患者に対する用法・用量を，成人の日本人褐色細胞腫患者に対する用法・用量と同じものとすることは妥当であったと考えられた．

2） 高齢者

ONO-5371-02 試験では，同意取得時の年齢が 12 歳以上の患者を組入れ可とし（2.7.3.1.2.11）対象参照），上限は設けなかった．米国の DEMSER® の添付文書[34)]では，「PRECAUTIONS」の項に，高齢者への使用について「DEMSER®の臨床試験に組み入れた 65 歳以上の被験者数が十分ではなかったため，その反応が非高齢被験者と異なるかを評価

できなかった．その他に報告されている臨床経験から高齢患者と非高齢患者間の反応の差異は確認されていない．一般的に，高齢患者に対する用量選択は慎重に行わなければならず，肝機能，腎機能又は心機能の低下の頻度及び合併症又は他の薬物療法の頻度の高さを踏まえ，通常は用量範囲の最低用量から開始すること．」と記載されている．ONO-5371-02 試験では，高齢患者でのメチロシンの安全性をより適切に検討するために，有害事象及び副作用の発現頻度に対して，年齢（65 歳未満，65 歳以上）を層別因子としたサブグループ解析を行った．ONO-5371-02 試験でメチロシンが投与された被験者 16 名のうち，同意取得時の年齢が 65 歳未満の被験者は 9 名（慢性例 8 名，手術例 1 名），65 歳以上の被験者は 7 名（慢性例 5 名，手術例 2 名）であった．

表 2.7.3.4-1 に要約したとおり，中等度腎機能障害被験者 5 名はすべて 65 歳以上であり，その最大 1 日投与量は 750 mg/日（4 名）又は 500 mg/日（1 名）と低かった．その他の 65 歳以上の被験者 2 名はいずれも軽度腎機能障害被験者であり，その最大 1 日投与量は 2500 mg/日及び 1000 mg/日が各 1 名であった．一方，65 歳未満の被験者 9 名では，最大 1 日投与量は 750 mg/日を除く 500～2000 mg/日に分散しており，1750 mg/日，1500 mg/日及び 1000 mg/日が各 2 名，2000 mg/日，1250 mg/日及び 500 mg/日が各 1 名であった．65 歳以上の被験者では 65 歳未満の被験者よりも腎機能が低下した被験者の割合が高かったのに応じて，メチロシンの 1 日投与量が低い用量範囲で調節された被験者の割合が高かったが，ONO-5371-02 試験の被験者全体のうち最大 1 日投与量が 2500 mg/日と最も高かった被験者（被験者識別コード 003001）は 65 歳以上であった．また，主要評価項目を達成した被験者 5 名のうち最大 1 日投与量が 500 mg/日と最も低かった被験者（被験者識別コード 005002）は，65 歳未満で軽度腎機能障害被験者であった．

更に，主要評価項目を達成した被験者 5 名のうち 1 名（被験者識別コード 001004）は 65 歳以上で，最大 1 日投与量は 750 mg/日，最終評価時の 1 日投与量（手術 1 日前）は 500 mg/日であった（2.7.3.4.3 最大用量参照）．主要評価項目を達成した被験者の割合は 65 歳未満（4/9 名）よりも 65 歳以上（1/7 名）で低かったものの，主要評価項目を達成しなかった 65 歳以上の被験者でも，メチロシン投与により尿中メタネフリン又はノルメタネフリンの減少が認められた（2.7.3.3.3 1）年齢（2）高齢者参照）．

したがって，患者ごとのメチロシンの最適な維持用量は年齢層によらず，患者によっては 500～750 mg/日でカテコールアミン分泌過剰に対する抑制効果が得られることが示唆された．

メチロシンの薬物動態への年齢の影響を探索的に解析した結果，年齢はメチロシンの薬物動態との明らかな関係はないことが示唆された［2.7.2.3.2.3　薬物動態への体重及び年齢の影響］．

安全性に関して，ONO-5371-02 試験の被験者数が少ない点で限界はあるが，65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者の間で副作用の発現頻度及び程度分布を比較した結果，年齢層別のサブグループ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［2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性］．

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，24 報で報告された患者 27 名のうち，65 歳以上の患者は 2 名（小林_2002[30] 及び余語_2007[32] の各 1 名）であった．これらの 2 名を報告した文献は，いずれも学会抄録であり，メチロシンの投与量の記載はなかったものの，65 歳以上の高齢患者でカテコールアミン分泌過剰に対する抑制効果及びカテコールアミン分泌過剰に伴う症状の改善が得られたことを報告した文献であった．

- 小林_2002[30] の 1 名（77 歳女性）では，有効性について尿中総メタネフリンの 50%以上減少及び血圧の改善効果が報告された．安全性についての報告はなかった．
- 余語_2007[32] の 1 名（77 歳女性）では，有効性については血中ノルアドレナリンの 50%以上減少及び麻痺性イレウスの改善が報告された．安全性については，メチロシンの副作用として，鎮静作用による傾眠，及び錐体外路障害が認められたが，コントロール可能であったと報告された．

一般的に 65 歳以上の高齢者では 65 歳未満の非高齢者よりも腎機能の低下の頻度は高く，原疾患の褐色細胞腫の進行によって全身状態が悪化する可能性が考えられる．このことから，メチロシンの市販後に，65 歳以上の高齢患者では 65 歳未満の非高齢患者よりも慎重にメチロシンの投与量が調節され，低用量の 1 日投与量で維持される頻度が高くなることが予想される．一方，メチロシンの最適な維持用量は年齢層によらず患者ごとに異なり，ONO-5371-02 試験で設定した用量調節基準により年齢層を問わずメチロシンの用量を調節可能であったことから，高齢患者に限定した用量調節基準を規定することは不要と考えられる．

3）　性別

褐色細胞腫診療指針 2012[33] では，褐色細胞腫の発症に男女差はないと報告されており，ONO-5371-02 試験では，被験者の性別は不問とした（選択基準・除外基準は［表 2.7.6.3-1］参照）．ONO-5371-02 試験でメチロシンが投与された被験者 16 名のうち，男性の被験者は 11 名（慢性例 9 名，手術例 2 名），女性の被験者は 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名）であった．

表 2.7.3.4-1 に要約したとおり，男性被験者 11 名では，最大 1 日投与量は 750 mg/日が 4 名と最も多く，次いで 1750 mg/日及び 1500 mg/日が各 2 名，2500 mg/日，2000 mg/日及び 1250 mg/日が各 1 名であった．一方，女性被験者 5 名では，最大 1 日投与量は 1000 mg/日が 3 名，500 mg/日が 2 名であった．12 カ月データカットオフ時点までに 1000 mg/日を超えて

増量した女性被験者はいなかったが，最も頻度が高かった最大 1 日投与量には男性被験者（750 mg/日）と女性被験者（1000 mg/日）の間で大きな違いはなかった．

また，ONO-5371-02 試験で主要評価項目を達成した被験者 5 名のうち，男性被験者は 4 名，女性被験者は 1 名であった（2.7.3.3.3 2）性別参照）．これら 5 名の最終評価時の 1 日投与量は，男性被験者では 500 mg/日が 1 名，1500 mg/日が 2 名及び 1750 mg/日が 1 名であり，女性被験者では 500 mg/日が 1 名であった（2.7.3.4.3 最大用量参照）．

被験者全体として男性被験者（11 名）が女性被験者（5 名）よりも多かったことを考慮すると，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は，性別による大きな違いはないと考えられた．

非日本人健康成人（[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，男性と女性の薬物動態に大きな差異はないと考えられた［2.7.2.3.2.4　薬物動態への性差の影響］．

安全性について，ONO-5371-02 試験の被験者数が少ない点で限界があるが，男性被験者と女性被験者の間で副作用の発現頻度及び程度分布を比較した結果，性別のサブグループ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［2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性］．

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，24 報で報告された患者 27 名の性別の内訳は男性 12 名及び女性 15 名であり，このうち安全性情報が確認された 13 報 13 名の性別の内訳は男性 7 名及び女性 6 名であった．有効性については，文献によって評価方法及び患者背景が異なるため文献間の比較はできないが，男性及び女性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及びその他の臨床症状の改善について報告した文献があり，安全性については，男性又は女性のいずれかに特有と考えられる有害事象の集積は認められなかった．

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及び有効性に及ぼす影響は認められなかったことから，性別による用量調節は不要と考えられた．

4）　腎機能障害

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）の結果，メチロシン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上昇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）］．したがって，ONO-5371-02 試験では，中等度腎機能障害被験者に対して，開始用量は腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者と同様に 500 mg/日とするが，安全性に問題のないことを確認した後，腎機能正常又は軽度

腎機能障害の被験者では 1000 mg/日へ増量し，中等度腎機能障害被験者では，腎機能が正常な患者に 1000 mg/日を投与したときと同等の曝露量になることが想定される 750 mg/日へ増量することとした．また，その後更に増量する場合も，腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者に対しては 250 mg/日又は 500 mg/日ずつの増量を認めるが，中等度腎機能障害被験者に対しては，安全性を考慮して 250 mg/日ずつ増量することとし，500 mg/日ずつの増量は認めなかった．

ONO-5371-02 試験でメチロシンが投与された被験者 16 名のうち，メチロシン投与開始日投与前（Day 1 投与前評価時）の eGFR に基づく腎機能の程度が，腎機能正常（eGFR≧90 mL/min）の被験者は 5 名，軽度腎機能障害（eGFR≧60 mL/min，＜90 mL/min）の被験者は 6 名，中等度腎機能障害（eGFR≧30 mL/min，＜60 mL/min）の被験者は 5 名であった．

表 2.7.3.4-1 に要約したとおり，中等度腎機能障害被験者 5 名はすべて 65 歳以上であり，その最大 1 日投与量は 750 mg/日（4 名）又は 500 mg/日（1 名）と低かった．一方，腎機能正常被験者 5 名では，最大 1 日投与量 2000 mg/日，1750 mg/日，1500 mg/日，1250 mg/日及び 1000 mg/日が各 1 名であり，軽度腎機能被験者 6 名では，最大 1 日投与量 1000 mg/日が 2 名，2500 mg/日，1750 mg/日，1500 mg/日及び 500 mg/日が各 1 名であった．中等度腎機能障害被験者では腎機能正常又は軽度腎機能被験者よりも，メチロシンの 1 日投与量が低い用量範囲で調節された被験者の割合が高かったが，主要評価項目を達成した被験者 5 名のうち 1 名（被験者識別コード 001004）は中等度腎機能障害被験者であった．当該被験者の最終評価時の 1 日投与量（手術 1 日前）は 500 mg/日であった（2.7.3.4.3 最大用量参照）．

また，主要評価項目を達成した被験者の割合は腎機能正常被験者（2/5 名）及び軽度腎機能障害被験者（2/6 名）よりも中等度腎機能障害被験者（1/5 名）で低かったものの，主要評価項目を達成しなかった中等度腎機能障害被験者でも，メチロシン投与により尿中メタネフリン又はノルメタネフリンの減少が認められた（2.7.3.3.3 3）腎機能の程度参照）．

安全性については，ONO-5371-02 試験の被験者数が少ない点で限界はあるが，腎機能正常又は軽度腎機能障害の被験者と中等度腎機能障害被験者の間で副作用の発現頻度及び程度分布を比較した結果，腎機能障害の程度別のサブグループ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［2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性］．

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，患者の腎機能障害がメチロシンの有効性又は安全性に及ぼす影響について報告した文献はなかった（2.7.3.1.1.2 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献参照）．

以上，中等度腎機能障害のある患者に対して，メチロシンの開始用量を腎機能正常又は軽度腎機能障害のある患者と同様に 500 mg/日とし，増量幅を腎機能正常又は軽度腎機能障害のある患者（500 mg/日）の半量（250 mg/日）とすることにより，中等度腎機能障害のある

患者では全般的に，腎機能正常又は軽度腎機能障害のある患者よりも低い 1 日投与量で維持される頻度が高くなることが予想される．一方，メチロシンの最適な維持用量は患者ごとに異なり，ONO-5371-02 試験で設定した用量調節基準により，中等度腎機能障害のある患者でも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く，メチロシンの用量を調節可能であったと考えられた．なお，ONO-5371-02 試験において，中等度腎機能障害を超えて腎機能が低下した患者に対してメチロシンを投与開始した経験はない．

2.7.3.4.5　　食事の影響

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）にてメチロシンを 500 mg の投与量で単回経口投与したときの食事の影響を検討した結果，メチロシンを食後投与したときの Tmax は空腹時投与したときと比較して約 1 時間遅延したが，Cmax，AUCinf 及び T1/2 は食事の影響を受けず［2.7.2.3.3.1　食事の影響］，また，空腹時及び食後投与のいずれでも，重篤な有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.6　2）海外第 I 相試験（[redacted]-MET-102 試験）］．更に，ONO-5371-01 試験で得られた薬物動態パラメータを[redacted]-MET-102 試験と比較した結果，日本人と非日本人の薬物動態に大きな差異はないと考えられた［2.7.2.3.2.2　日本人と非日本人の薬物動態比較］．これらの薬物動態の検討結果に基づき，ONO-5371-02 試験では，薬物動態解析のために Day 1 及び Day 7 の各評価日の朝食をメチロシン朝投与から 30 分後以降と規定したのを除き，食事と投与時期について特段の規定は設けなかった．

日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献では，食事がメチロシンの有効性又は安全性に及ぼす影響について報告した文献はなかった（2.7.3.1.1.2 日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献参照）．

米国の DEMSER®の添付文書 [34] でも，食事と投与時期について特段の規定は設けられていない．ただし，「WARNINGS」及び「PRECAUTIONS」の項には「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」と同様に「アルコール」との併用により，DEMSER®がそれらの鎮静作用を増強する可能性があることが注意喚起されている．また，「PRECAUTIONS」の項に，一般的注意として，「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，水分摂取量を更に増やすこと．結晶尿が持続する場合，減量又は本剤を中止すること．」と記載されている．ONO-

5371-02 試験では，アルコールとの併用による有害事象又は結晶尿の有害事象は認められていないが，注意する必要があると考えた．

2.7.3.4.6 増量判断の指標として用いる項目

ONO-5371-02 試験では，メチロシンの投与開始時及び増量中は被験者を入院管理下におき，一定の 1 日投与量を 3 日間以上投与して安全性に問題のないことが確認された後に，外来でのメチロシン投与を可能とした．1 日投与量を一定とした投与 3 日目以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施し，24 時間蓄尿による尿中メタネフリン 2 分画の測定値がベースラインから 50%以上減少していないことを増量の基準とし，更に，24 時間蓄尿による尿中バニリルマンデル酸又は尿中カテコールアミン 3 分画のベースラインから 50%以上の減少，カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の改善を治験責任医師又は治験分担医師が総合的に判断して，被験者ごとに維持用量を決定した．

褐色細胞腫診療指針 2012[33] では，24 時間蓄尿による尿中メタネフリン及びノルメタネフリンの測定が褐色細胞腫の診断に有用としているのに加え，随時尿中メタネフリン及びノルメタネフリンのクレアチニン補正値が外来でのスクリーニング検査として有用であると述べている．そこで，ONO-5371-02 試験では，24 時間蓄尿を 2 回又は 1 回実施した時点で，各蓄尿の第一尿から随時尿検体を採取して尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン，ノルメタネフリン）及びクレアチニン値を測定し，尿中メタネフリン 2 分画のうち，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について，蓄尿検体と随時尿検体（クレアチニン補正値）の関係性を検討した．

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主要評価にて採用された項目）における蓄尿検体と随時尿検体の関係性の要約を表 2.7.3.4-2 に示した．また，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主要評価にて採用された項目）における蓄尿検体と随時尿検体の関係性を図 2.7.3.4-1 に，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）における蓄尿検体と随時尿検体の診断性能の比較を図 2.7.3.4-2 に示した．

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）のうち，主要評価にて採用された項目のベースライン（蓄尿検体のベースライン）からの変化率を，同一測定時点の蓄尿検体と随時尿検体についてそれぞれ算出した結果，蓄尿検体と随時尿検体の変化率の差の平均値±標準偏差は-1.57±28.87%であった．蓄尿検体と随時尿検体から測定した値に対して算出された Pearson の積率相関係数は 0.73 であった．また，蓄尿検体と随時尿検体の診断性能の AUC は 0.89 であり，随時尿検体の測定値の診断性能は蓄尿検体の測定値の診断性能と大きく異なるものではなかった．

表 2.7.3.4-2　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）における蓄尿検体と随時尿検体の関係性の要約（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS

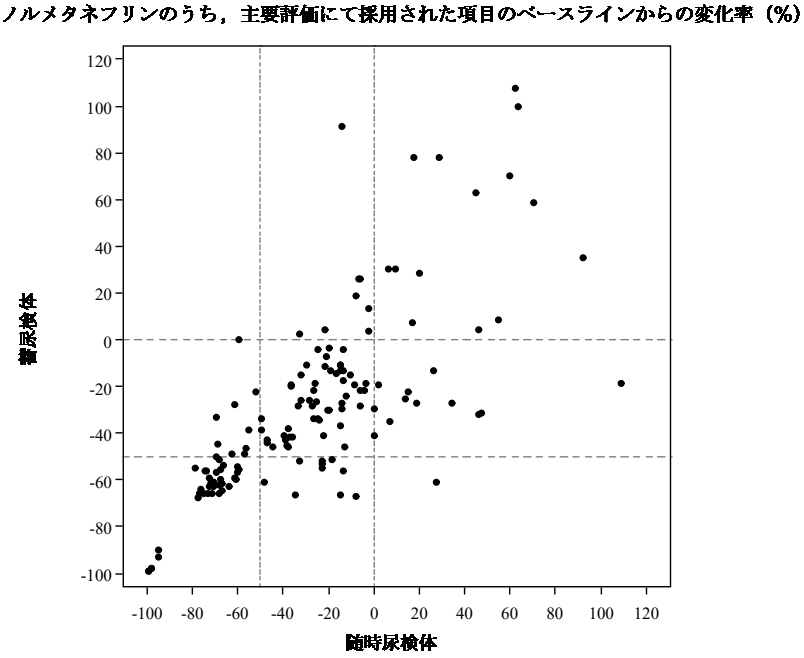
項目	要約統計量	ONO-5371 蓄尿検体	ONO-5371 随時尿検体[a)]
	N	16	16
	対象検体数[b)]	143	
変化率（%）			
	平均値 ± 標準偏差	-29.27 ± 38.36	-27.70 ± 40.52
	中央値	-34.07	-26.26
	最小値 ～ 最大値	-99.0 ～ 107.4	-99.2 ～ 108.8
変化率の差（%）			
	平均値 ± 標準偏差	-1.57 ± 28.87	
	中央値	2.86	
	最小値 ～ 最大値	-127.5 ～ 105.7	

a）蓄尿検体のベースラインからの変化率について算出した.
b）対象となる同一測定時点の蓄尿検体，随時尿検体の数

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 11.4.1.3-1］

図 2.7.3.4-1　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のうち主要評価にて採用された項目）における蓄尿検体と随時尿検体の関係性（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS



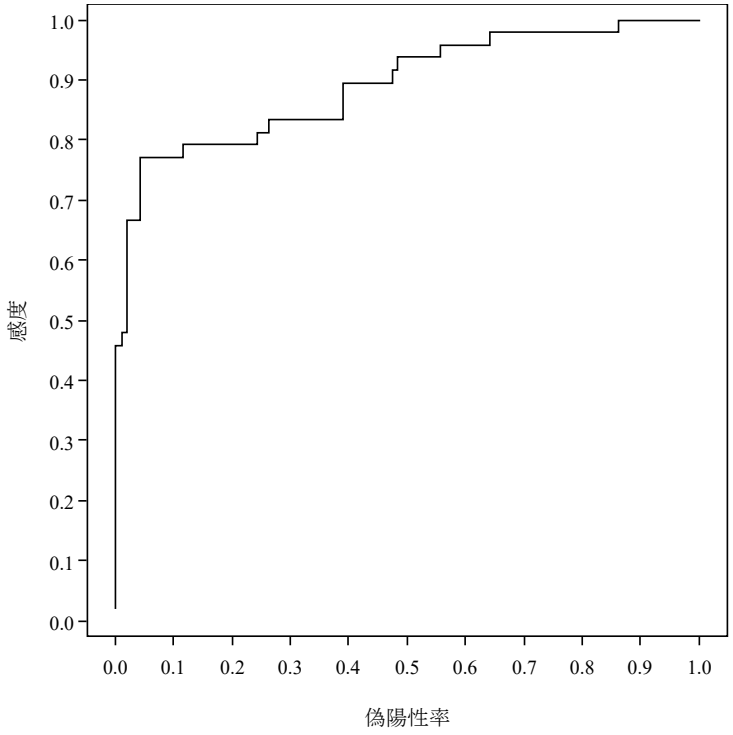
pearsonの相関係数 0.73340817

蓄尿検体及び随時尿検体のベースライン値は，双方ともに蓄尿検体の値を用いた.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.3-1］

図 2.7.3.4-2　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）における蓄尿検体と随時尿検体の診断性能の比較（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS



AUC　0.891
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.3-2］

2.7.3.5　　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（2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析参照）は，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 9 名（いずれも慢性例）であった．このうち，12 カ月データカットオフ時点までに継続投与期を中止した被験者は 2 名であり，継続投与期 12 カ月完了例は 7 名であった．継続投与期 12 カ月完了例 7 名の主要な有効性の結果の要約を表 2.7.3.5-1 に示した．

継続投与期の規定の評価時点（Day 84 以降の 84±7 日ごとを始点とする 3 日間）で尿中カテコールアミン及び代謝物測定のための 24 時間蓄尿を 2 回実施した被験者数は，Day 168,

Day 252 及び Day 336 に各 7 名であった．これらの評価時点では，同 7 名のカテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度も評価した．なお，カテコールアミン過剰に伴う症状の全般改善度については，Day 84 以降の 28±7 日ごとに評価しており，Day 364（12 カ月データカットオフ前の最終の規定評価時点）でも 7 名が評価された．

Day 168，Day 252 及び Day 336 での尿中メタネフリンの実測値（基準値範囲：0.05～0.20 mg/day）の平均値±標準偏差は 0.290±0.387 mg/day，0.281±0.374 mg/day 及び 0.316±0.454 mg/day であり，変化率の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は -39.97±14.25％（-58.1～-20.0％），-37.80±30.48％（-66.7～20.0％）及び-42.75±19.31％（-64.2～-17.9％）であった．Day 168，Day 252 及び Day 336 での尿中ノルメタネフリンの実測値（基準値範囲：0.10～0.28 mg/day）の平均値±標準偏差は 4.984±6.256 mg/day，7.409±9.466 mg/day 及び 6.873±8.606 mg/day であり，変化率の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は -27.00±27.88％（-63.4～25.9％），-4.30±54.32％（-58.5～77.8％）及び-7.06±49.06％（-61.8～66.7％）であった．また，Day 168，Day 252 及び Day 336 での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の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は -30.41±30.34％（-63.4～25.9％），-7.38±57.09％（-61.9～77.8％）及び-8.42±51.70％（-64.2～66.7％）であった．

主要評価にて採用された項目にベースラインからの増加が認められた被験者は，Day 168 では 1 名（被験者識別コード 006002），Day 252 及び Day 336 では 3 名（被験者識別コード 005001，006002 及び 007001）であった．これらの被験者の詳細を以下に示した．

- 被験者識別コード 006002 の尿中ノルメタネフリン（当該被験者の主要評価にて採用された項目，以下同様）は，Day 84 にベースラインから 36.3％減少を示していたが，Day 168 では 25.9％増加，Day 252 では 77.8％増加，Day 336 では 66.7％増加を示した．当該被験者では投与 113 日目に実施した FDG-PET で全身骨多発転移の増加・増大を認め，メチロシンの増量が検討されていた．ただし，メチロシンは Day 168 の評価時点では増量されておらず，Day 84 の評価時点と同じ 1000 mg/日投与であった．メチロシンは投与 200 日目から漸増され，Day 252 の評価時点では 1500 mg/日投与であったが，投与 264 日目から「今後の治療方針検討のため」に休薬され，投与 284 日目に投与再開されて漸増され，Day 336 の評価時点では 2000 mg/日投与であった．また，当該被験者は投与 305 日目から他院にて放射線外照射療法を受け，投与 316 日目に重篤な有害事象（早期放射線障害：メチロシンとの因果関係は「関連なし」と判断された事象）を発現し，Day 336 の評価時点で入院加療中であった．
- 被験者識別コード 005001 の尿中ノルメタネフリンは，Day 168 にベースラインから 32.6％減少を示していたが，Day 252 では 21.7％増加，Day 336 では 31.5％増加を示し

た．当該被験者では，メチロシンの 1 日投与量は投与 22 日目から 250 mg/日で投与継続されていた．当該被験者は，Day 252 規定入院中の投与 259 日目に重篤な有害事象（嘔吐：メチロシンとの因果関係は「関連ないともいえない」と判断された事象）を発現した（投与 285 日目に回復）．

・ 被験者識別コード 007001 の尿中ノルメタネフリンは，Day 168 にベースラインから 11.7%減少を示していたが，Day 252 では 52.2%増加，Day 336 では 30.4%増加を示した．当該被験者では，メチロシンの 1 日投与量は投与 78 日目から 750 mg/日で投与継続されていたが，投与 339 日目に 1250 mg/日へ増量された．合併症の高血圧症に対して観察期の Day -14 より前から使用されていたα1 遮断薬及びβ遮断薬がメチロシンの増量と同時期（それぞれ投与 343 日目及び 344 日目）に，「血圧上昇」により増量された．

被験者識別コード 006002 は悪性例であり，尿中ノルメタネフリンが Day 168 に増加に転じる前に全身骨多発転移の増加・増大が認められていることから，褐色細胞腫の進行によってカテコールアミン過剰分泌が亢進した可能性がある．被験者識別コード 005001 は悪性例であり，メチロシンの 1 日投与量が最低用量である 250 mg/日で維持されていたことから，褐色細胞腫の進行に対して十分な有効性が発揮されていない可能性がある．被験者識別コード 007001 では，メチロシン増量後の Day 336（尿中ノルメタネフリン 30.4%増加）には増量前の Day 252（52.2%増加）よりもカテコールアミン過剰分泌が抑制された可能性がある．これら被験者のカテコールアミン増加の原因は，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．継続投与期 12 カ月完了例 7 名のうち 4 名では，メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目でベースラインからの減少が維持されており，メチロシンの長期投与時のカテコールアミン過剰分泌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．これら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．

Day 364 に「中等度改善」と評価された被験者 2 名（被験者識別コード 009001 及び 011002）はいずれも主要評価項目を達成した被験者であった．Day 364 の全般改善度と同じ評価が，被験者識別コード 009001 では Day 140 から継続（医師評価及び患者評価ともに「中等度改善」）し，被験者識別コード 011002 では Day 56 から継続（医師評価が「中等度改善」で患者評価が「軽度改善」）しており［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-04］，カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般的な改善がメチロシン投与下で長期的に維持されていた．これら 2 名では，メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目が，Day 336 でもベースラインから 50%以上減少した状態に維持されていた．これらの被験者の詳細を以下に示した．

- 被験者識別コード 009001 では，メチロシンの 1 日投与量は投与 89 日目（Day 84 評価時）から 12 カ月データカットオフ時点まで 1500 mg/日で投与継続されており，尿中メタネフリン（当該被験者の主要評価にて採用された項目，以下同様）のベースラインからの変化は，Day 84 では 57.7%減少，Day 336 では 64.2%減少であった．
- 被験者識別コード 011002 では，メチロシンの 1 日投与量は投与 54 日目から 12 カ月データカットオフ時点まで 1500 mg/日で投与継続されており，尿中ノルメタネフリンのベースラインからの変化は，Day 84 では 64.2%減少，Day 336 では 61.8%減少であった．

また，これら 2 名とは異なり主要評価項目は未達であったが，メチロシンの 1 日投与量の変更なく，カテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般的な改善が長期的に維持され，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減少が 50%には達しないものの改善傾向にある被験者が 1 名（被験者識別コード 006003）認められた．当該被験者の詳細を以下に示した．

- 被験者識別コード 006003 では，メチロシンの 1 日投与量は投与 53 日目から 12 カ月データカットオフ時点まで 750 mg/日で投与継続されており，Day 364 の全般改善度と同じ評価（医師評価及び患者評価ともに「軽度改善」）が，Day 112（患者評価が「不変」）を除いて，Day 84 から継続していた．尿中ノルメタネフリンのベースラインからの変化は，Day 84 では 28.5%減少であったが，Day 168 では 30.7%減少，Day 252 では 42.6%減少，Day 336 では 43.7%減少であった．

以上，日本人の褐色細胞腫患者にメチロシンを 12 カ月にわたって投与したとき，持続的なカテコールアミン過剰分泌の抑制効果及びカテコールアミン過剰に伴う臨床症状の全般的な改善効果が期待できることが示された．

表 2.7.3.5-1　継続投与期 12 カ月完了例の主要な有効性の結果の要約（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード			最終評価時（Day 84）	Day 168	Day 252	Day 336	Day 364
003001	1 日投与量 [a]		2000 mg	2000 mg	2500 mg	2000 mg	2000 mg
	全般改善度	医師評価	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善
		患者評価	軽度改善	不変	不変	不変	軽度改善
	MN 変化 [b]	●	43.9%減少	42.1%減少	40.4%減少	17.9%減少	—
	NMN 変化 [b]		44.3%減少	40.1%減少	47.3%減少	30.5%減少	—
005001	1 日投与量 [a]		250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
	全般改善度	医師評価	不変	不変	軽度改善	不変	不変
		患者評価	軽度改善	不変	不変	不変	不変
	MN 変化 [b]		35.0%減少	40.0%減少	20.0%減少	35.0%減少	—
	NMN 変化 [b]	●	18.5%減少	32.6%減少	21.7%増加	31.5%増加	—
006002	1 日投与量 [a]		1000 mg	1000 mg	1500 mg	2000 mg	2000 mg
	全般改善度	医師評価	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善	不変
		患者評価	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善
	MN 変化 [b]		39.3%減少	28.6%減少	35.7%減少	28.6%減少	—
	NMN 変化 [b]	●	36.3%減少	25.9%増加	77.8%増加	66.7%増加	—
006003	1 日投与量 [a]		750 mg	750 mg	750 mg	750 mg	750 mg
	全般改善度	医師評価	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善
		患者評価	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善
	MN 変化 [b]		51.5%減少	57.6%減少	66.7%減少	63.6%減少	—
	NMN 変化 [b]	●	28.5%減少	30.7%減少	42.6%減少	43.7%減少	—
007001	1 日投与量 [a]		750 mg	750 mg	750 mg	1250 mg	1250 mg
	全般改善度	医師評価	不変	不変	不変	軽度悪化	不変
		患者評価	不変	不変	不変	不変	不変
	MN 変化 [b]		10.0%増加	20.0%減少	20.0%増加	30.0%減少	—
	NMN 変化 [b]	●	18.3%減少	11.7%減少	52.2%増加	30.4%増加	—
009001 *	1 日投与量 [a]		1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg
	全般改善度	医師評価	軽度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善
		患者評価	軽度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善
	MN 変化 [b]	●	57.7%減少	58.1%減少	61.9%減少	64.2%減少	—
	NMN 変化 [b]		44.7%減少	36.3%減少	33.3%減少	42.0%減少	—
011002 *	1 日投与量 [a]		1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg
	全般改善度	医師評価	中等度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善
		患者評価	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善	軽度改善
	MN 変化 [b]		53.3%減少	33.3%減少	60.0%減少	60.0%減少	—
	NMN 変化 [b]	●	64.2%減少	63.4%減少	58.5%減少	61.8%減少	—

MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；● = 尿中メタネフリン 2 分画のうち主要評価項目；* = 主要評価項目を達成した被験者.
a　各評価時点でのメチロシンの処方指示量.
b　各評価時点でのベースラインからの変化率（2 回の 24 時間蓄尿の平均値）に基づく.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）付録 16.2.5，16.2.6］

2） 海外における臨床情報

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）に要約したように，FDA NDA 資料及び SBA で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．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[34]．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[34]．

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[10]，岡田_1990[12]，山門_1992[15]，成瀬_1993[16]，Arai_1998[19]，山門_2007[22]，Mori_2008[23]，永田_2010[24] 及び小林_2002[30] の各 1 名並びに Tada_1998[20] の 2 名（症例 1 及び症例 2）］．

- 岡田_1988[10] 及び小林_2002[30] の計 2 名では，メチロシン投与開始後のカテコールアミン及び／又は代謝物の減少が報告されているが，それらの推移を含む詳細な報告はなかった．岡田_1988[10] の 1 名は，α及びβ遮断薬とメチロシンを併用しなかったことが報告されている患者であり，メチロシン投与後 1 年時での尿中カテコールアミン及び代謝物の 50%以上減少，血中カテコールアミンの減少（データ提示がないため減少の程度は不明），並びに血圧の低下が報告され，患者はメチロシン投与 3 年を経過した後も存命していると報告されている．小林_2002[30] の 1 名は，メチロシンを 5 年間投与された患者であり，メチロシン投与中に尿中カテコールアミン代謝物の減少及び血圧の改善効果が認められたことが報告されている．
- 山門_1992[15] の 1 名は，不完全摘出術後のメチロシン投与下で転移巣が増大したために化学療法を追加することとなり，その時点で血漿中及び尿中カテコールアミンの増加が認められていた患者であった．この患者のメチロシンの投与期間は化学療法前後を通して 1 年間以上であったが，化学療法前又は後のいずれの間についても，メチロシンによる明らかな効果は報告されていなかった．

・ 永田_2010[24] の 1 名は，上記の山門_1992[15] の 1 名とは逆に，化学療法によるカテコールアミン産生抑制が不十分であったためにメチロシンを追加併用した患者であり，メチロシンの追加後，血中カテコールアミン及び代謝物が正常化し，尿中カテコールアミン及び代謝物が低い値に安定したことが報告された．血中カテコールアミン及び代謝物は，メチロシン投与開始から約 7.5 カ月後（CVD 療法開始から約 15 カ月後）に，尿中カテコールアミン及び代謝物はメチロシン投与開始から約 11 カ月後（CVD 療法開始から約 18.5 カ月後）に増加したことが報告されたものの，経過図によると，その後，メチロシン投与開始から約 19 カ月後（CVD 療法開始から約 26.5 カ月後）にメチロシン及び化学療法が中止されるまでの期間には，血中並びに尿中カテコールアミン及び代謝物が大きく増加したことはなかった．なお，この患者に対するメチロシンの投与量の報告はなく，メチロシン投与開始から約 7.5～11 カ月後にカテコールアミン及び代謝物の増加を認めた際に，メチロシンの用量調節が行われたかどうかを確認することはできなかった．

・ 成瀬_1993[16]，Arai_1998[19]，山門_2007[22] 及び Mori_2008[23] の各 1 名並びに Tada_1998[20] の 2 名（症例 1 及び症例 2）の計 6 名は，メチロシンと化学療法の併用治療が行われた患者であった．このうち，Tada_1998[20] の症例 2 は，手術前治療としてメチロシンと化学療法の併用治療が行われ，手術後もメチロシンを長期投与された患者であった．この患者では，カテコールアミン分泌過剰に対するメチロシンと化学療法の併用治療（手術前治療）の効果は報告されていなかったが，手術前後の計 4 年間のメチロシン投与期間中，カテコールアミン値は正常値を維持した．その他の 5 名では，メチロシンと化学療法の併用治療によりカテコールアミン及び／又はその代謝物が減少し，維持されたことが，文献中の記述又は図より確認された（成瀬_1993[16] 及び Arai_1998[19] では約 2 年間，Tada_1998[20] の症例 1 では約 3 年間，山門_2007[22] では 1 年間以上，Mori_2008[23] では 30 カ月間）．なお，成瀬_1993[16] 及び Arai_1998[19] の各 1 名では，約 2 年間のメチロシンと化学療法の併用治療の後，これらを有害事象により中止したところ尿中カテコールアミン代謝物が増加し，メチロシンの投与再開（α 遮断薬などと併用）により減少したことが報告されている．

・ 岡田_1990[12] の 1 名は，メチロシンを 5 年間以上にわたり継続投与されている患者であり，メチロシン投与後，尿中カテコールアミン及び血圧が改善したが，投与開始後 3 年を経過すると，カテコールアミンが徐々に増加し，血圧も同様に上昇傾向にあったことが報告されている．ただし，同時に，メチロシンは入手しにくいために増量できなかったことも報告されている．この患者の維持用量は 1500 mg/日であった．なお，文献中にはメチロシンの投与開始から約 5 年間の尿中カテコールアミンの推移が図示

されており，投与開始後 3 年以降の値もメチロシン投与開始前と比較して 50%以上減少した値を推移していたことが確認できる．

以上，メチロシンが 1 年間以上長期投与された 11 名のうち 3 名（岡田_1988[10]，小林_2002[30] 及び山門_1992[15] 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[24] 及び岡田_1990[12] 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[24] ）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[12] ）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[20] の症例 1）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[16]，Arai_1998[19]，Tada_1998[20] の症例 2，山門_2007[22] 及び Mori_2008[23] 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[16] 及び Arai_1998[19] 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．

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 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）

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた臨床試験の結果

試験番号	ONO-5371-02	**実施医療機関**	日本／11 施設
対象	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		
用法・用量	非盲検下で，メチロシンを 1 日投与量（用量調節基準に従って適宜用量調節）に合わせて 1 日 1～4 回に分割経口投与 開始用量：1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回） 増量間隔：同一投与量を少なくとも 3 日間投与 増量幅　：被験者の状態に応じて 250 mg 又は 500 mg （腎機能障害が中等度の被験者の場合は 250 mg のみ） 最大用量：1 日 4000 mg（1000 mg を 1 日 4 回）		
投与期間	治療期に 12 週間投与；手術を実施する被験者では，メチロシンを少なくとも 14 日間投与した後に手術を実施 治療期を完了した被験者，又は，手術後に実施した尿中メタネフリン 2 分画の測定結果が「尿中メタネフリン又はノルメタネフリンのいずれかが基準値上限の 3 倍以上」を満たした被験者では，治験責任医師が安全性に問題がないと判断し，被験者が投与継続を希望する場合に継続投与期への移行可		
解析データ	治療期終了後に継続投与期に移行した被験者のうち，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に得られたカットオフデータ		

		全体	慢性例	手術例
被験者数 (名)	Enrolled Set	16	13	3
	治療期完了例／治療期中止例／手術完了例	9／4／3	9／4／0	0／0／3
	継続投与期への移行例／移行しなかった中止例	9／0	9／0	0／0
	継続投与期 12 カ月完了例／継続投与期中止例	7／2	7／2	0／0
	Safety Set（SAF）／Full Analysis Set（FAS）	16／16	13／13	3／3

			全体	慢性例	手術例
人口統計学的特性及び他の基準値の特性	性別　男性／女性 (名)		11／5	9／4	2／1
	年齢 (歳)	平均値±標準偏差	54.8±24.3	52.9±26.0	62.7±15.6
		[最小値～最大値]	[12～86]	[12～86]	[46～77]
	腎機能正常／軽度障害／中等度障害 (名)		5／6／5	4／5／4	1／1／1
曝露状況	服薬率 (%)[a]	平均値±標準偏差	90.56±19.58	88.39±21.26	100.00±0.00
		[最小値～最大値]	[22.8～100.0]	[22.8～100.0]	[100.0～100.0]
	投与期間 (日)	平均値±標準偏差	196.3±158.4	229.2±157.9	53.3±27.2
		[最小値～最大値]	[14～371]	[14～371]	[32～84]
主要な有効性の結果（FAS 対象）	最終評価時[b]における尿中 MN 2 分画［MN 又は NMN のうち主要評価にて採用された項目（基準値と比較した観察期の測定値の倍率が高い項目）］がベースラインから 50%以上減少した被験者割合				
	割合		5/16 (31.3%)	3/13 (23.1%)	2/3 (66.7%)
	信頼区間（%）[c]		[11.0, 58.7]	[5.0, 53.8]	[9.4, 99.2]

MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン.

a 予定された薬剤投与の日数（中止例は中止日までの予定された薬剤投与の日数）を分母，被験者が処方指示のとおりに服薬した日数を分子として算出.

b 最終評価時の定義は，Day 84，あるい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．治療期を中止した被験者については，最終評価なしで，主要評価項目を未達として取り扱った.

c Clopper-Pearson 法による両側 95%信頼区間.

表 2.7.3.6-2　尿中メタネフリン（ONO-5371-02 試験）

集団又は	ベースライン		Day 6〜8				最終評価時 [b]				Day 168			
被験者識別コード	n	実測値 [a] (mg/day)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)
全体	16	4.211 ±12.840	15	3.901 ±12.249	−16.89 ±26.42%	算出せず	12	0.457 ±0.641	−46.76 ±24.34%	算出せず	7	0.290 ±0.387	−39.97 ±14.25%	算出せず
慢性例	13	4.557 ±14.272	13	4.174 ±13.184	−21.06 ±18.17%	算出せず	9	0.264 ±0.339	−46.99 ±25.81%	算出せず	7	0.290 ±0.387	−39.97 ±14.25%	算出せず
手術例	3	2.712 ±3.169	2	2.130 ±2.715	10.18 ±64.17%	算出せず	3	1.033 ±1.066	−46.06 ±24.36%	算出せず	0			
慢性例														
001001		0.05		0.04	20.0%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005 ●		1.5		1.14	24.0%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001 ●		1.4		1.65	17.9%増加	1000		0.785	43.9%減少	2000		0.81	42.1%減少	2000
004001 ●		52		48	7.7%減少	750		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		0.1		0.085	15.0%減少	750		0.065	35.0%減少	250		0.06	40.0%減少	250
005002 *		1.15		0.95	17.4%減少	250		0.27	76.5%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止
006001		0.39		0.21	46.2%減少	1000		0.095	75.6%減少	1750		測定せず	測定せず	投与中止
006002		0.14		0.085	39.3%減少	1000		0.085	39.3%減少	1000		0.1	28.6%減少	1000
006003		0.165		0.095	42.4%減少	1000		0.08	51.5%減少	750		0.07	57.6%減少	750
007001		0.05		0.035	30.0%減少	500		0.055	10.0%増加	750		0.04	20.0%減少	750
009001 ●*		2.15		1.85	14.0%減少	1000		0.91	57.7%減少*	1500		0.9	58.1%減少	1500
009002		0.07		0.045	35.7%減少	1000		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		0.075		0.075	0.0%	1000		0.035	53.3%減少	1500		0.05	33.3%減少	1500
手術例														
001004 ●*		1.75		1.3 [c]	25.7%減少 [c]	500		0.79	54.9%減少*	500		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		0.135		0.21	55.6%増加	1000		0.11	18.5%減少	1750		測定せず	測定せず	手術完了
004002 ●		6.25		4.05	35.2%減少	1000		2.2[d]	64.8%減少 [d]	1000		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (mg/day) = 0.05〜0.20；● = 尿中メタネフリン 2 分画のうちメタネフリンが主要評価項目であった被験者；* = 主要評価項目を達成した被験者及びその主要評価項目の変化率.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

b　Day 84（慢性例）又は手術 2 日前〜手術当日の手術前（手術例）.

c　被験者識別コード 001004 では，Day 6〜8 の 2 回の 24 時間蓄尿が欠測（投与 4 日目に Day 4 での規定どおり増量したが投与 6 日目に減量したため「減量した投与量で一定とした投与 3 日目以降」に該当する投与 9 及び 10 日目に 2 回の 24 時間蓄尿を実施）であった．参考として投与 10 日目の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

d　被験者識別コード 004002 では，最終評価時の 2 回の 24 時間蓄尿のうち 2 回目（手術 1 日前）が欠測であった．参考として 1 回目（手術 2 日前）の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-5，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-2　尿中メタネフリン（ONO-5371-02 試験）（続き）

集団又は	ベースライン		Day 252				Day 336			
被験者識別コード	n	実測値 [a] (mg/day)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)
全体	16	4.211 ±12.840	7	0.281 ±0.374	−37.80 ±30.48%	算出せず	7	0.316 ±0.454	−42.75 ±19.31%	算出せず
慢性例	13	4.557 ±14.272	7	0.281 ±0.374	−37.80 ±30.48%	算出せず	7	0.316 ±0.454	−42.75 ±19.31%	算出せず
手術例	3	2.712 ±3.169	0				0			
慢性例										
001001		0.05		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005 ●		1.5		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001 ●		1.4		0.835	40.4%減少	2500		1.15	17.9%減少	2000
004001 ●		52		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		0.1		0.08	20.0%減少	250		0.065	35.0%減少	250
005002 *		1.15		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006001		0.39		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006002		0.14		0.09	35.7%減少	1500		0.1	28.6%減少	2000
006003		0.165		0.055	66.7%減少	750		0.06	63.6%減少	750
007001		0.05		0.06	20.0%増加	750		0.035	30.0%減少	1250
009001 ●*		2.15		0.82	61.9%減少	1500		0.77	64.2%減少	1500
009002		0.07		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		0.075		0.03	60.0%減少	1500		0.03	60.0%減少	1500
手術例										
001004 ●*		1.75		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		0.135		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
004002 ●		6.25		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (mg/day) = 0.05～0.20；● = 尿中メタネフリン 2 分画のうちメタネフリンが主要評価項目であった被験者；* = 主要評価項目を達成した被験者及びその主要評価項目の変化率.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-5，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-3　尿中ノルメタネフリン（ONO-5371-02 試験）

集団又は	ベースライン		Day 6〜8				最終評価時 [b]				Day 168			
被験者識別コード	n	実測値 [a] (mg/day)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)
全体	16	16.367 ±29.928	15	10.592 ±18.936	−39.95 ±17.17%	算出せず	12	9.378 ±22.316	−42.33 ±17.52%	算出せず	7	4.984 ±6.256	−27.00 ±27.88%	算出せず
慢性例	13	19.908 ±32.358	13	12.072 ±20.012	−40.72 ±15.63%	算出せず	9	12.346 ±25.399	−39.10 ±17.58%	算出せず	7	4.984 ±6.256	−27.00 ±27.88%	算出せず
手術例	3	1.022 ±0.701	2	0.970 ±0.891	−34.95 ±33.71%	算出せず	3	0.477 ±0.282	−52.04 ±16.24%	算出せず	0			
慢性例														
001001 ●		57.5		30	47.8%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		0.675		0.285	57.8%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		0.835		0.525	37.1%減少	1000		0.465	44.3%減少	2000		0.5	40.1%減少	2000
004001		8.2		3.2	61.0%減少	750		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001 ●		4.6		2.25	51.1%減少	750		3.75	18.5%減少	250		3.1	32.6%減少	250
005002 ●*		16		12	25.0%減少	250		5.4	66.3%減少*	500		測定せず	測定せず	投与中止
006001 ●		115		72.5	37.0%減少	1000		79.5	30.9%減少	1750		測定せず	測定せず	投与中止
006002 ●		13.5		5.8	57.0%減少	1000		8.6	36.3%減少	1000		17	25.9%増加	1000
006003 ●		1.35		1.1	18.5%減少	1000		0.965	28.5%減少	750		0.935	30.7%減少	750
007001 ●		11.5		10	13.0%減少	500		9.4	18.3%減少	750		10.15	11.7%減少	750
009001 *		1.5		0.875	41.7%減少	1000		0.83	44.7%減少	1500		0.955	36.3%減少	1500
009002 ●		22		15.5	29.5%減少	1000		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 ●*		6.15		2.9	52.8%減少	1000		2.2	64.2%減少*	1500		2.25	63.4%減少	1500
手術例														
001004 *		0.44		0.2 [c]	54.5%減少 [c]	500		0.165	62.5%減少	500		測定せず	測定せず	手術完了
001006 ●*		1.8		1.6	11.1%減少	1000		0.715	60.3%減少*	1750		測定せず	測定せず	手術完了
004002		0.825		0.34	58.8%減少	1000		0.55[d]	33.3%減少 [d]	1000		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (mg/day) = 0.10〜0.28；● = 尿中メタネフリン 2 分画のうちノルメタネフリンが主要評価項目であった被験者；* = 主要評価項目を達成した被験者及びその主要評価項目の変化率.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

b　Day 84（慢性例）又は手術 2 日前〜手術当日の手術前（手術例）.

c　被験者識別コード 001004 では，Day 6〜8 の 2 回の 24 時間蓄尿が欠測（投与 4 日目に Day 4 での規定どおり増量したが投与 6 日目に減量したため「減量した投与量で一定とした投与 3 日目以降」に該当する投与 9 及び 10 日目に 2 回の 24 時間蓄尿を実施）であった．参考として投与 10 日目の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

d　被験者識別コード 004002 では，最終評価時の 2 回の 24 時間蓄尿のうち 2 回目（手術 1 日前）が欠測であった．参考として 1 回目（手術 2 日前）の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-5，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-3　尿中ノルメタネフリン（ONO-5371-02 試験）（続き）

集団又は被験者識別コード	ベースライン n	ベースライン 実測値[a] (mg/day)	Day 252 n	Day 252 実測値[a] (mg/day)	Day 252 変化率[a]	Day 252 1 日投与量 (mg)	Day 336 n	Day 336 実測値[a] (mg/day)	Day 336 変化率[a]	Day 336 1 日投与量 (mg)
全体	16	16.367 ±29.928	7	7.409 ±9.466	−4.30 ±54.32%	算出せず	7	6.873 ±8.606	−7.06 ±49.06%	算出せず
慢性例	13	19.908 ±32.358	7	7.409 ±9.466	−4.30 ±54.32%	算出せず	7	6.873 ±8.606	−7.06 ±49.06%	算出せず
手術例	3	1.022 ±0.701	0				0			
慢性例										
001001 ●		57.5		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		0.675		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		0.835		0.44	47.3%減少	2500		0.58	30.5%減少	2000
004001		8.2		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001 ●		4.6		5.6	21.7%増加	250		6.05	31.5%増加	250
005002 ●*		16		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006001 ●		115		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006002 ●		13.5		24	77.8%増加	1500		22.5	66.7%増加	2000
006003 ●		1.35		0.775	42.6%減少	750		0.76	43.7%減少	750
007001 ●		11.5		17.5	52.2%増加	750		15	30.4%増加	1250
009001 *		1.5		1	33.3%減少	1500		0.87	42.0%減少	1500
009002 ●		22		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 ●*		6.15		2.55	58.5%減少	1500		2.35	61.8%減少	1500
手術例										
001004 *		0.44		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
001006 ●*		1.8		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
004002		0.825		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (mg/day) = 0.10～0.28；● = 尿中メタネフリン 2 分画のうちノルメタネフリンが主要評価項目であった被験者；* = 主要評価項目を達成した被験者及びその主要評価項目の変化率.
a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-5，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-4　尿中バニリルマンデル酸（ONO-5371-02 試験）

集団又は被験者識別コード	ベースライン n	ベースライン 実測値 [a] (mg/day)	Day 6〜8 n	Day 6〜8 実測値 [a] (mg/day)	Day 6〜8 変化率 [a]	Day 6〜8 1 日投与量 (mg)	最終評価時 [b] n	最終評価時 実測値 [a] (mg/day)	最終評価時 変化率 [a]	最終評価時 1 日投与量 (mg)	Day 168 n	Day 168 実測値 [a] (mg/day)	Day 168 変化率 [a]	Day 168 1 日投与量 (mg)
全体	16	48.03 ±58.93	15	29.35 ±35.13	−46.80 ±13.86%	算出せず	12	21.38 ±42.82	−52.60 ±18.28%	算出せず	7	11.26 ±12.29	−48.66 ±28.37%	算出せず
慢性例	13	57.07 ±62.19	13	33.15 ±36.37	−45.44 ±14.15%	算出せず	9	27.61 ±48.44	−47.51 ±17.97%	算出せず	7	11.26 ±12.29	−48.66 ±28.37%	算出せず
手術例	3	8.83 ±3.21	2	4.65 ±0.57	−55.68 ±10.19%	算出せず	3	2.68 ±0.71	−67.85 ±9.07%	算出せず	0			
慢性例														
001001		122		54.6	55.2%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		5.8		2.05	64.7%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		11.25		7.2	36.0%減少	1000		5.4	52.0%減少	2000		4.75	57.8%減少	2000
004001		91.8		69.45	24.3%減少	750		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		17.8		6.15	65.4%減少	750		12.4	30.3%減少	250		7.8	56.2%減少	250
005002 *		56.25		39.4	30.0%減少	250		20.75	63.1%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止
006001		202.5		116.05	42.7%減少	1000		155	23.5%減少	1750		測定せず	測定せず	投与中止
006002		32.35		16.95	47.6%減少	1000		17.85	44.8%減少	1000		36.35	12.4%増加	1000
006003		6.05		3.55	41.3%減少	1000		2.6	57.0%減少	750		2.6	57.0%減少	750
007001		32.45		23.5	27.6%減少	500		24.95	23.1%減少	750		18.45	43.1%減少	750
009001 *		11.55		4.05	64.9%減少	1000		3.7	68.0%減少	1500		3.35	71.0%減少	1500
009002		135		79.35	41.2%減少	1000		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		17.1		8.6	49.7%減少	1000		5.85	65.8%減少	1500		5.5	67.8%減少	1500
手術例														
001004 *		5.25		3.3 [c]	37.1%減少 [c]	500		2.2	58.1%減少	500		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		9.8		5.05	48.5%減少	1000		2.35	76.0%減少	1750		測定せず	測定せず	手術完了
004002		11.45		4.25	62.9%減少	1000		3.5[d]	69.4%減少 [d]	1000		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (mg/day) = 1.4〜4.9；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

b　Day 84（慢性例）又は手術 2 日前〜手術当日の手術前（手術例）.

c　被験者識別コード 001004 では，Day 6〜8 の 2 回の 24 時間蓄尿が欠測（投与 4 日目に Day 4 での規定どおり増量したが投与 6 日目に減量したため「減量した投与量で一定とした投与 3 日目以降」に該当する投与 9 及び 10 日目に 2 回の 24 時間蓄尿を実施）であった．参考として投与 10 日目の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

d　被験者識別コード 004002 では，最終評価時の 2 回の 24 時間蓄尿のうち 2 回目（手術 1 日前）が欠測であった．参考として 1 回目（手術 2 日前）の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-8，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-4　尿中バニリルマンデル酸（ONO-5371-02 試験）（続き）

集団又は	ベースライン		Day 252				Day 336			
被験者識別コード	n	実測値 [a] (mg/day)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (mg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)
全体	16	48.03 ±58.93	7	13.09 ±13.75	−42.84 ±32.20%	算出せず	7	14.37 ±14.66	−37.25 ±35.16%	算出せず
慢性例	13	57.07 ±62.19	7	13.09 ±13.75	−42.84 ±32.20%	算出せず	7	14.37 ±14.66	−37.25 ±35.16%	算出せず
手術例	3	8.83 ±3.21	0				0			
慢性例										
001001		122		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		5.8		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		11.25		4.55	59.6%減少	2500		5.2	53.8%減少	2000
004001		91.8		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		17.8		10.95	38.5%減少	250		13.7	23.0%減少	250
005002 *		56.25		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006001		202.5		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006002		32.35		32.5	0.5%増加	1500		34.25	5.9%増加	2000
006003		6.05		2.45	59.5%減少	750		2.3	62.0%減少	750
007001		32.45		33.1	2.0%増加	750		35.95	10.8%増加	1250
009001 *		11.55		2.9	74.9%減少	1500		2.7	76.6%減少	1500
009002		135		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		17.1		5.15	69.9%減少	1500		6.5	62.0%減少	1500
手術例										
001004 *		5.25		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		9.8		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
004002		11.45		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (mg/day) = 1.4〜4.9；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-8，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-5　尿中アドレナリン（ONO-5371-02 試験）

集団又は被験者識別コード	ベースライン n	ベースライン 実測値 [a] (μg/day)	Day 6〜8 n	Day 6〜8 実測値 [a] (μg/day)	Day 6〜8 変化率 [a]	Day 6〜8 1 日投与量 (mg)	最終評価時 [b] n	最終評価時 実測値 [a] (μg/day)	最終評価時 変化率 [a]	最終評価時 1 日投与量 (mg)	Day 168 n	Day 168 実測値 [a] (μg/day)	Day 168 変化率 [a]	Day 168 1 日投与量 (mg)
全体	16	200.36 ±547.18	15	139.50 ±405.06	−45.43 ±31.50%	算出せず	12	20.47 ±24.85	−72.93 ±20.61%	算出せず	7	14.11 ±21.77	−76.26 ±20.74%	算出せず
慢性例	13	231.53 ±606.83	13	156.06 ±434.83	−46.45 ±33.83%	算出せず	9	16.70 ±24.48	−79.94 ±16.24%	算出せず	7	14.11 ±21.77	−76.26 ±20.74%	算出せず
手術例	3	65.25 ±48.71	2	31.83 ±35.60	−38.81 ±7.51%	算出せず	3	31.78 ±27.28	−51.87 ±19.88%	算出せず	0			
慢性例														
001001		4.1		1.4	65.9%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		123		89	27.6%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		72.1		89.55	24.2%増加	1000		34.4	52.3%減少	2000		39.05	45.8%減少	2000
004001		2230		1595	28.5%減少	750		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		7.8		6.4	17.9%減少	750		1.15	85.3%減少	250		0.4	94.9%減少	250
005002 *		218		117.95	45.9%減少	250		42.65	80.4%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止
006001		36.7		5.95	83.8%減少	1000		0.4	98.9%減少	1750		測定せず	測定せず	投与中止
006002		11.05		1.25	88.7%減少	1000		0.4	96.4%減少	1000		0.4	96.4%減少	1000
006003		8.55		3.35	60.8%減少	1000		1.75	79.5%減少	750		2.55	70.2%減少	750
007001		8.75		2.95	66.3%減少	500		3.7	57.7%減少	750		4.15	52.6%減少	750
009001 *		270.5		107.5	60.3%減少	1000		65.45	75.8%減少	1500		51.85	80.8%減少	1500
009002		13.55		2.85	79.0%減少	1000		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		5.85		5.65	3.4%減少	1000		0.4	93.2%減少	1500		0.4	93.2%減少	1500
手術例														
001004 *		83.75		92.6 [c]	10.6%増加 [c]	500		58.8	29.8%減少	500		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		10		6.65	33.5%減少	1000		4.25	57.5%減少	1750		測定せず	測定せず	手術完了
004002		102		57	44.1%減少	1000		32.3 [d]	68.3%減少 [d]	1000		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (μg/day) = 1〜23；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

b　Day 84（慢性例）又は手術 2 日前〜手術当日の手術前（手術例）.

c　被験者識別コード 001004 では，Day 6〜8 の 2 回の 24 時間蓄尿が欠測（投与 4 日目に Day 4 での規定どおり増量したが投与 6 日目に減量したため「減量した投与量で一定とした投与 3 日目以降」に該当する投与 9 及び 10 日目に 2 回の 24 時間蓄尿を実施）であった．参考として投与 10 日目の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

d　被験者識別コード 004002 では，最終評価時の 2 回の 24 時間蓄尿のうち 2 回目（手術 1 日前）が欠測であった．参考として 1 回目（手術 2 日前）の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-5　尿中アドレナリン（ONO-5371-02 試験）（続き）

集団又は	ベースライン		Day 252				Day 336			
被験者識別コード	n	実測値 [a] (μg/day)	n	実測値 [a] (μg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (μg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)
全体	16	200.36 ±547.18	7	19.22 ±26.93	−54.40 ±39.87%	算出せず	7	17.71 ±25.44	−57.14 ±38.07%	算出せず
慢性例	13	231.53 ±606.83	7	19.22 ±26.93	−54.40 ±39.87%	算出せず	7	17.71 ±25.44	−57.14 ±38.07%	算出せず
手術例	3	65.25 ±48.71	0				0			
慢性例										
001001		4.1		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		123		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		72.1		57.2	20.7%減少	2500		54.95	23.8%減少	2000
004001		2230		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		7.8		8.7	11.5%増加	250		2.65	66.0%減少	250
005002 *		218		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006001		36.7		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006002		11.05		0.4	96.4%減少	1500		0.4	96.4%減少	2000
006003		8.55		2.75	67.8%減少	750		3.1	63.7%減少	750
007001		8.75		5.35	38.9%減少	750		1.55	82.3%減少	1250
009001 *		270.5		59.6	78.0%減少	1500		54.75	79.8%減少	1500
009002		13.55		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		5.85		0.55	90.6%減少	1500		6.55	12.0%増加	1500
手術例										
001004 *		83.75		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		10		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
004002		102		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (μg/day) = 1～23；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-6　尿中ノルアドレナリン（ONO-5371-02 試験）

集団又は	ベースライン		Day 6〜8				最終評価時 [b]				Day 168			
被験者識別コード	n	実測値 [a] (μg/day)	n	実測値 [a] (μg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (μg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)	n	実測値 [a] (μg/day)	変化率 [a]	1 日投与量 (mg)
全体	16	3650.75 ±5923.57	15	2529.16 ±4196.29	−42.26 ±19.09%	算出せず	12	3272.68 ±7346.15	−46.24 ±27.25%	算出せず	7	1996.66 ±2790.79	−38.14 ±38.69%	算出せず
慢性例	13	4409.12 ±6365.09	13	2869.61 ±4426.02	−41.95 ±19.25%	算出せず	9	4319.60 ±8322.70	−41.69 ±30.32%	算出せず	7	1996.66 ±2790.79	−38.14 ±38.69%	算出せず
手術例	3	364.50 ±376.11	2	316.23 ±383.64	−44.28 ±25.38%	算出せず	3	131.92 ±118.39	−59.91 ±5.68%	算出せず	0			
慢性例														
001001		2310		2360	2.2%増加	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		235		81.35	65.4%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		192		129.5	32.6%減少	1000		65.9	65.7%減少	2000		72.6	62.2%減少	2000
004001		679.5		312	54.1%減少	750		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		1470		795	45.9%減少	750		1465	0.3%減少	250		1004.5	31.7%減少	250
005002 *		8020		5140	35.9%減少	250		2335	70.9%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止
006001		23600		16400	30.5%減少	1000		26150	10.8%増加	1750		測定せず	測定せず	投与中止
006002		5230		2695	48.5%減少	1000		3235	38.1%減少	1000		7275	39.1%増加	1000
006003		616.5		400.5	35.0%減少	1000		319.5	48.2%減少	750		369	40.1%減少	750
007001		6265		4645	25.9%減少	500		4415	29.5%減少	750		4485	28.4%減少	750
009001 *		455.5		116.1	74.5%減少	1000		139	69.5%減少	1500		112	75.4%減少	1500
009002		6170		3225	47.7%減少	1000		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		2075		1005.5	51.5%減少	1000		752	63.8%減少	1500		658.5	68.3%減少	1500
手術例														
001004 *		177		88.8[c]	49.8%減少 [c]	500		75.15	57.5%減少	500		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		797.5		587.5	26.3%減少	1000		268	66.4%減少	1750		測定せず	測定せず	手術完了
004002		119		44.95	62.2%減少	1000		52.6[d]	55.8%減少 [d]	1000		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (μg/day) = 29〜120；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

b　Day 84（慢性例）又は手術 2 日前〜手術当日の手術前（手術例）.

c　被験者識別コード 001004 では，Day 6〜8 の 2 回の 24 時間蓄尿が欠測（投与 4 日目に Day 4 での規定どおり増量したが投与 6 日目に減量したため「減量した投与量で一定とした投与 3 日目以降」に該当する投与 9 及び 10 日目に 2 回の 24 時間蓄尿を実施）であった．参考として投与 10 日目の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

d　被験者識別コード 004002 では，最終評価時の 2 回の 24 時間蓄尿のうち 2 回目（手術 1 日前）が欠測であった．参考として 1 回目（手術 2 日前）の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-6　尿中ノルアドレナリン（ONO-5371-02 試験）（続き）

集団又は被験者識別コード	ベースライン n	ベースライン 実測値 [a] (μg/day)	Day 252 n	Day 252 実測値 [a] (μg/day)	Day 252 変化率 [a]	Day 252 1 日投与量 (mg)	Day 336 n	Day 336 実測値 [a] (μg/day)	Day 336 変化率 [a]	Day 336 1 日投与量 (mg)
全体	16	3650.75 ±5923.57	7	2185.23 ±2707.69	−27.13 ±39.37%	算出せず	7	2249.34 ±2817.75	−26.64 ±42.94%	算出せず
慢性例	13	4409.12 ±6365.09	7	2185.23 ±2707.69	−27.13 ±39.37%	算出せず	7	2249.34 ±2817.75	−26.64 ±42.94%	算出せず
手術例	3	364.50 ±376.11	0				0			
慢性例										
001001		2310		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		235		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		192		80.1	58.3%減少	2500		92.4	51.9%減少	2000
004001		679.5		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		1470		1880	27.9%増加	250		2015	37.1%増加	250
005002 *		8020		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006001		23600		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006002		5230		5710	9.2%増加	1500		5445	4.1%増加	2000
006003		616.5		380.5	38.3%減少	750		282	54.3%減少	750
007001		6265		6370	1.7%増加	750		6970	11.3%増加	1250
009001 *		455.5		150	67.1%減少	1500		127.5	72.0%減少	1500
009002		6170		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		2075		726	65.0%減少	1500		813.5	60.8%減少	1500
手術例										
001004 *		177		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		797.5		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
004002		119		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (μg/day) = 29～120；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-7　尿中ドーパミン（ONO-5371-02 試験）

集団又は被験者識別コード	ベースライン n	ベースライン 実測値 [a] (μg/day)	Day 6〜8 n	Day 6〜8 実測値 [a] (μg/day)	Day 6〜8 変化率 [a]	Day 6〜8 1 日投与量 (mg)	最終評価時 [b] n	最終評価時 実測値 [a] (μg/day)	最終評価時 変化率 [a]	最終評価時 1 日投与量 (mg)	Day 168 n	Day 168 実測値 [a] (μg/day)	Day 168 変化率 [a]	Day 168 1 日投与量 (mg)
全体	16	1391.88 ±1339.59	15	3004.67 ±3625.97	94.43 ±135.19%	算出せず	12	2605.00 ±2879.98	90.29 ±130.85%	算出せず	7	1530.71 ±1340.55	83.40 ±132.97%	算出せず
慢性例	13	1326.15 ±1341.99	13	3211.15 ±3850.97	112.52 ±136.61%	算出せず	9	2717.22 ±3183.78	108.10 ±147.10%	算出せず	7	1530.71 ±1340.55	83.40 ±132.97%	算出せず
手術例	3	1676.67 ±1582.22	2	1662.50 ±1396.54	−23.13 ±1.64%	算出せず	3	2268.33 ±2201.37	36.89 ±43.69%	算出せず	0			
慢性例														
001001		2350		7550	221.3%増加	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		750		565	24.7%減少	500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		605		730	20.7%増加	1000		560	7.4%減少	2000		560	7.4%減少	2000
004001		860		545	36.6%減少	750		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		655		1750	167.2%増加	750		1800	174.8%増加	250		2400	266.4%増加	250
005002 *		755		2650	251.0%増加	250		1950	158.3%増加	500		測定せず	測定せず	投与中止
006001		5500		13200	140.0%増加	1000		9900	80.0%増加	1750		測定せず	測定せず	投与中止
006002		1150		3400	195.7%増加	1000		5900	413.0%増加	1000		4000	247.8%増加	1000
006003		540		460	14.8%減少	1000		410	24.1%減少	750		430	20.4%減少	750
007001		840		1250	48.8%増加	500		1250	48.8%増加	750		1900	126.2%増加	750
009001 *		990		395	60.1%減少	1000		335	66.2%減少	1500		325	67.2%減少	1500
009002		1450		7200	396.6%増加	1000		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		795		2050	157.9%増加	1000		2350	195.6%増加	1500		1100	38.4%増加	1500
手術例														
001004 *		665		1800 [c]	170.7%増加 [c]	500		1200	80.5%増加	500		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		865		675	22.0%減少	1000		805	6.9%減少	1750		測定せず	測定せず	手術完了
004002		3500		2650	24.3%減少	1000		4800[d]	37.1%増加 [d]	1000		測定せず	測定せず	手術完了

基準値範囲 (μg/day) = 100〜1000；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた.

b　Day 84（慢性例）又は手術 2 日前〜手術当日の手術前（手術例）.

c　被験者識別コード 001004 では，Day 6〜8 の 2 回の 24 時間蓄尿が欠測（投与 4 日目に Day 4 での規定どおり増量したが投与 6 日目に減量したため「減量した投与量で一定とした投与 3 日目以降」に該当する投与 9 及び 10 日目に 2 回の 24 時間蓄尿を実施）であった．参考として投与 10 日目の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

d　被験者識別コード 004002 では，最終評価時の 2 回の 24 時間蓄尿のうち 2 回目（手術 1 日前）が欠測であった．参考として 1 回目（手術 2 日前）の 1 回の 24 時間蓄尿データを掲載した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

表 2.7.3.6-7　尿中ドーパミン（ONO-5371-02 試験）（続き）

集団又は被験者識別コード	ベースライン n	ベースライン 実測値 [a] (μg/day)	Day 252 n	Day 252 実測値 [a] (μg/day)	Day 252 変化率 [a]	Day 252 1 日投与量 (mg)	Day 336 n	Day 336 実測値 [a] (μg/day)	Day 336 変化率 [a]	Day 336 1 日投与量 (mg)
全体	16	1391.88 ±1339.59	7	1500.00 ±1355.15	103.32 ±209.04%	算出せず	7	3642.14 ±4913.33	304.54 ±446.90%	算出せず
慢性例	13	1326.15 ±1341.99	7	1500.00 ±1355.15	103.32 ±209.04%	算出せず	7	3642.14 ±4913.33	304.54 ±446.90%	算出せず
手術例	3	1676.67 ±1582.22	0				0			
慢性例										
001001		2350		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
001005		750		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
003001		605		725	19.8%増加	2500		770	27.3%増加	2000
004001		860		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
005001		655		4250	548.9%増加	250		5300	709.2%増加	250
005002 *		755		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006001		5500		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
006002		1150		1105	3.9%減少	1500		14000	1117.4%増加	2000
006003		540		400	25.9%減少	750		440	18.5%減少	750
007001		840		1800	114.3%増加	750		3300	292.9%増加	1250
009001 *		990		370	62.6%減少	1500		335	66.2%減少	1500
009002		1450		測定せず	測定せず	投与中止		測定せず	測定せず	投与中止
011002 *		795		1850	132.7%増加	1500		1350	69.8%増加	1500
手術例										
001004 *		665		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
001006 *		865		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了
004002		3500		測定せず	測定せず	手術完了		測定せず	測定せず	手術完了

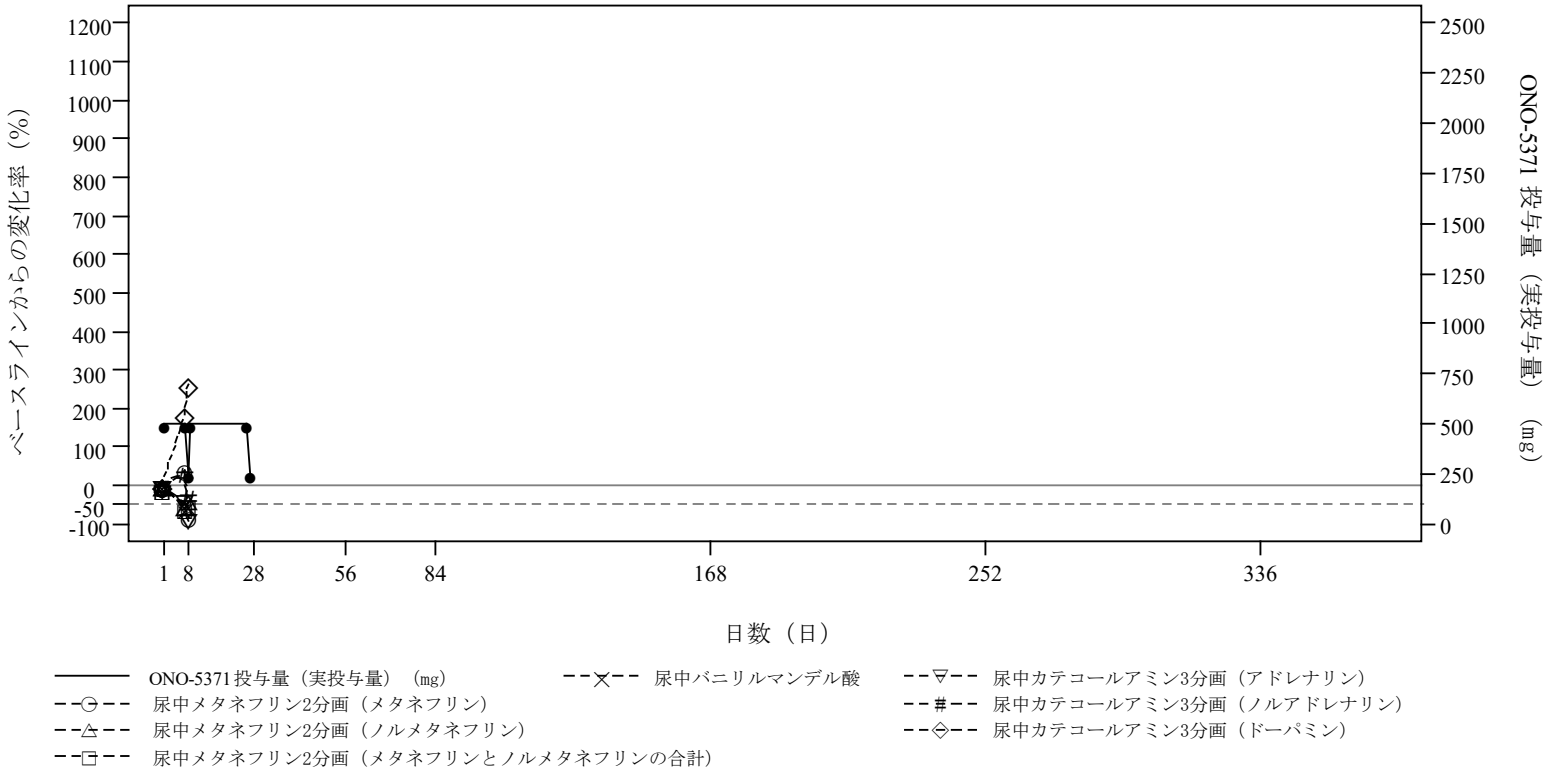
基準値範囲 (μg/day) = 100～1000；* = 主要評価項目を達成した被験者.

a　個々の被験者については，2 回の 24 時間蓄尿の平均値を示した．全体，慢性例及び手術例については，各集団の平均値±標準偏差を示した．各集団の集計では，2 回の採取のうち 1 回の採取が欠測した被験者については，採取した 1 回の値を用いた．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 14.2-10，表 16.2.5-02，表 16.2.6-01］

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）

解析対象集団：FAS



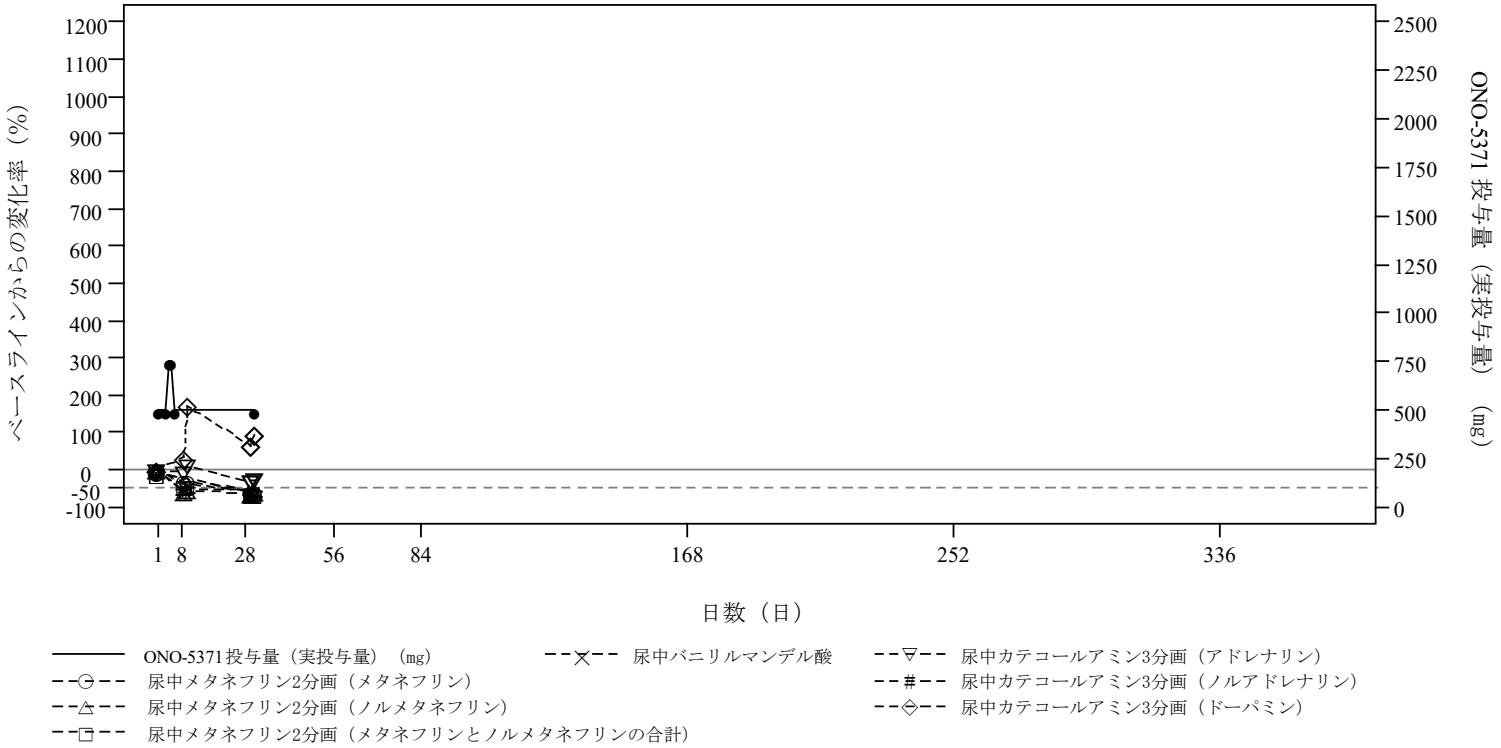
被験者識別コード＝001001　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371＝メチロシン

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 14.2-4］

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 1）

解析対象集団：FAS

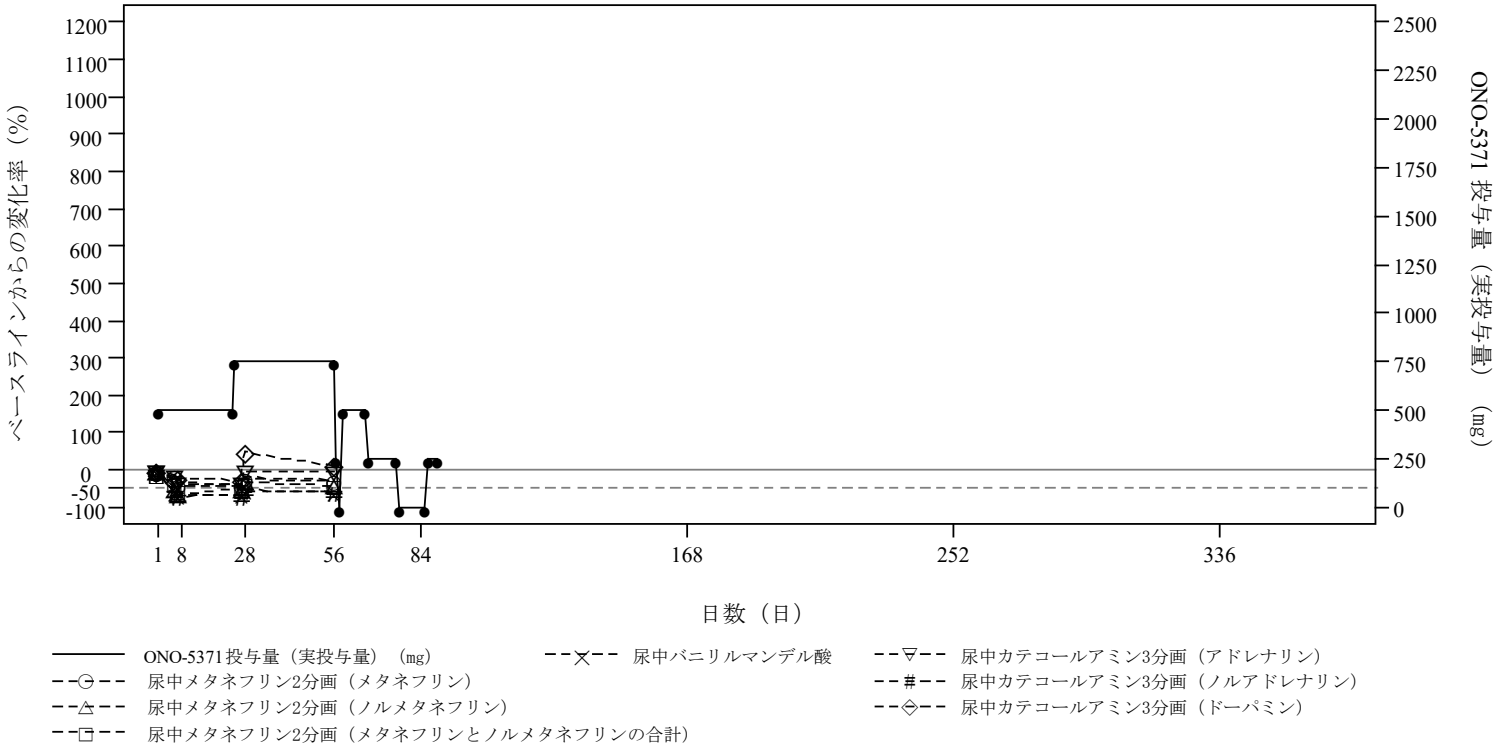


被験者識別コード = 001004　メタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 2）

解析対象集団：FAS

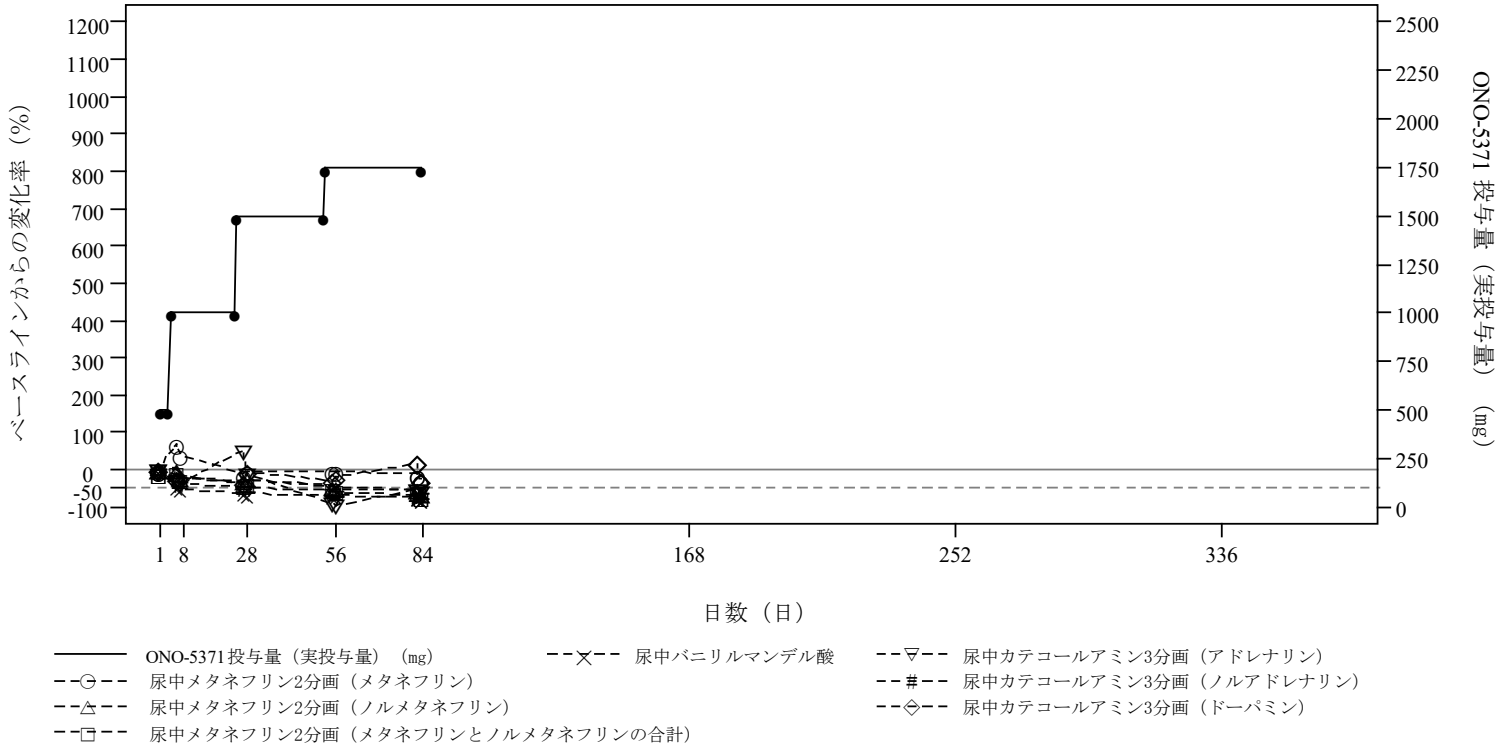


被験者識別コード = 001005　メタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 3）

解析対象集団：FAS

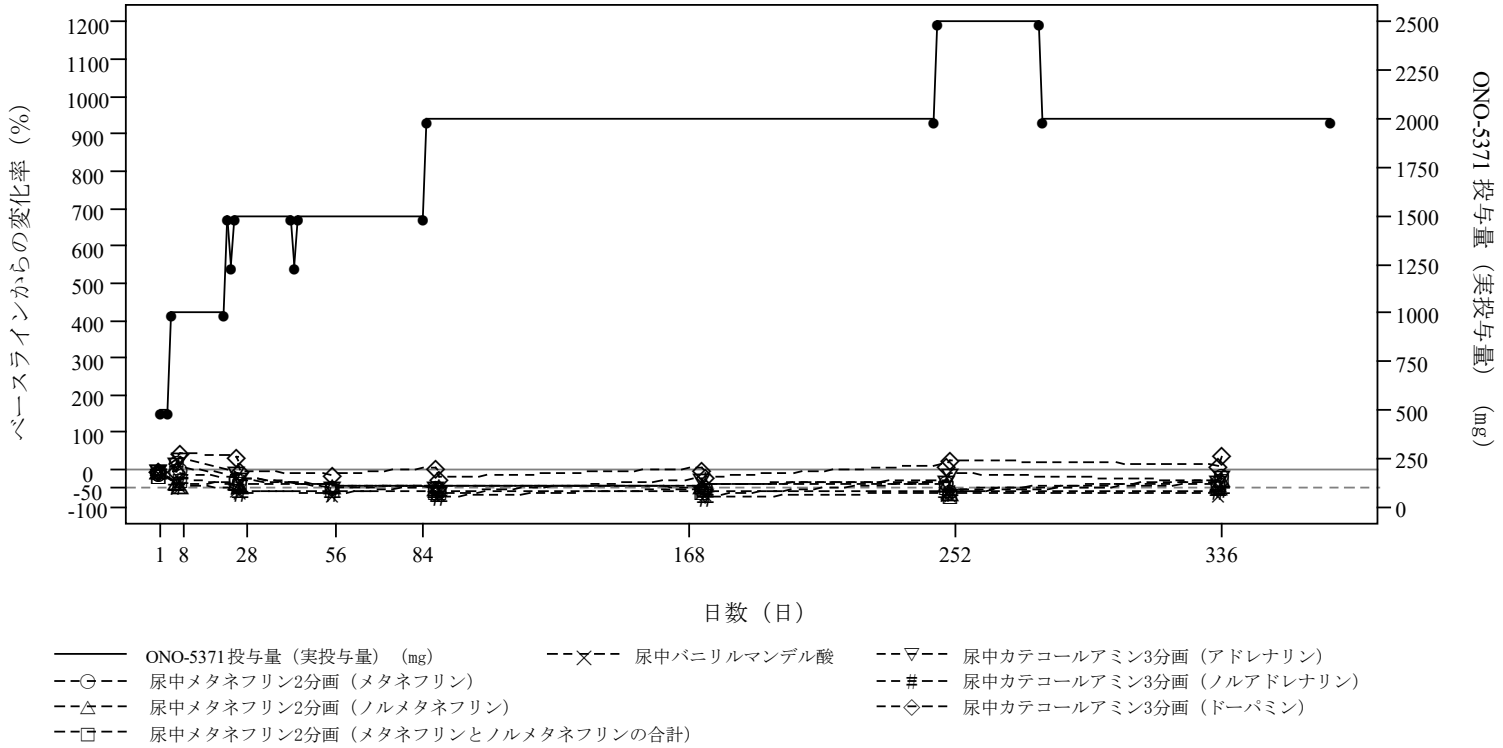


被験者識別コード = 001006　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 4）

解析対象集団：FAS

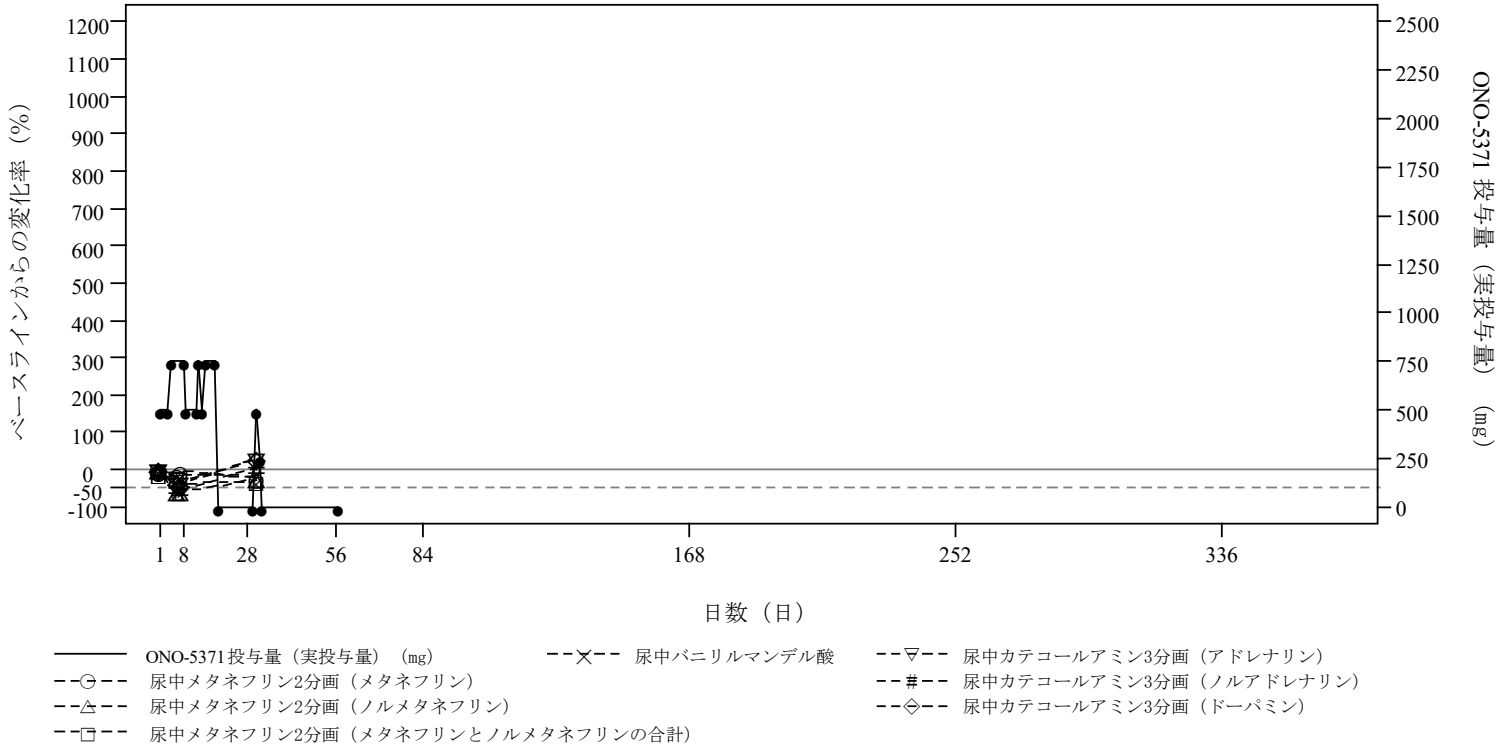


被験者識別コード = 003001　メタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 5）

解析対象集団：FAS

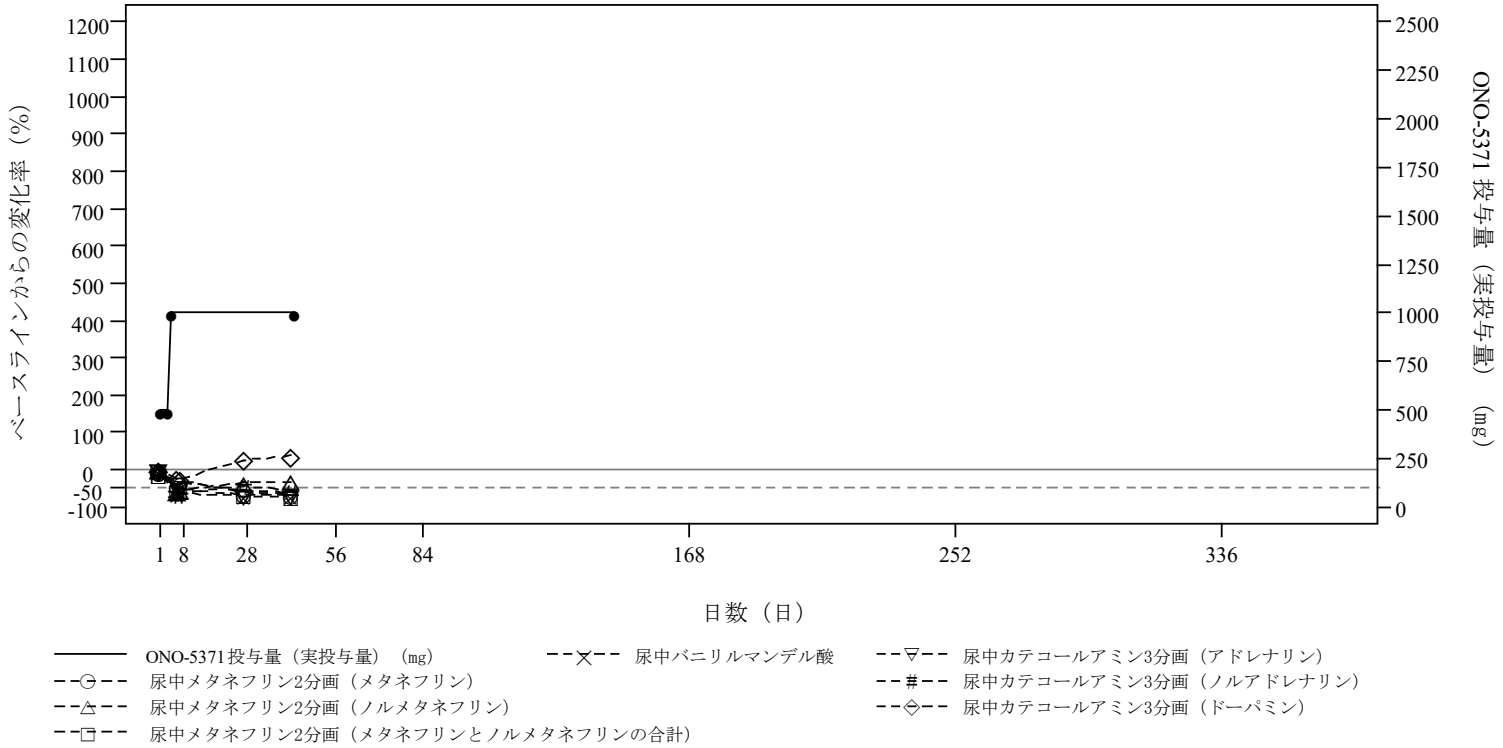


被験者識別コード = 004001　メタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 6）

解析対象集団：FAS

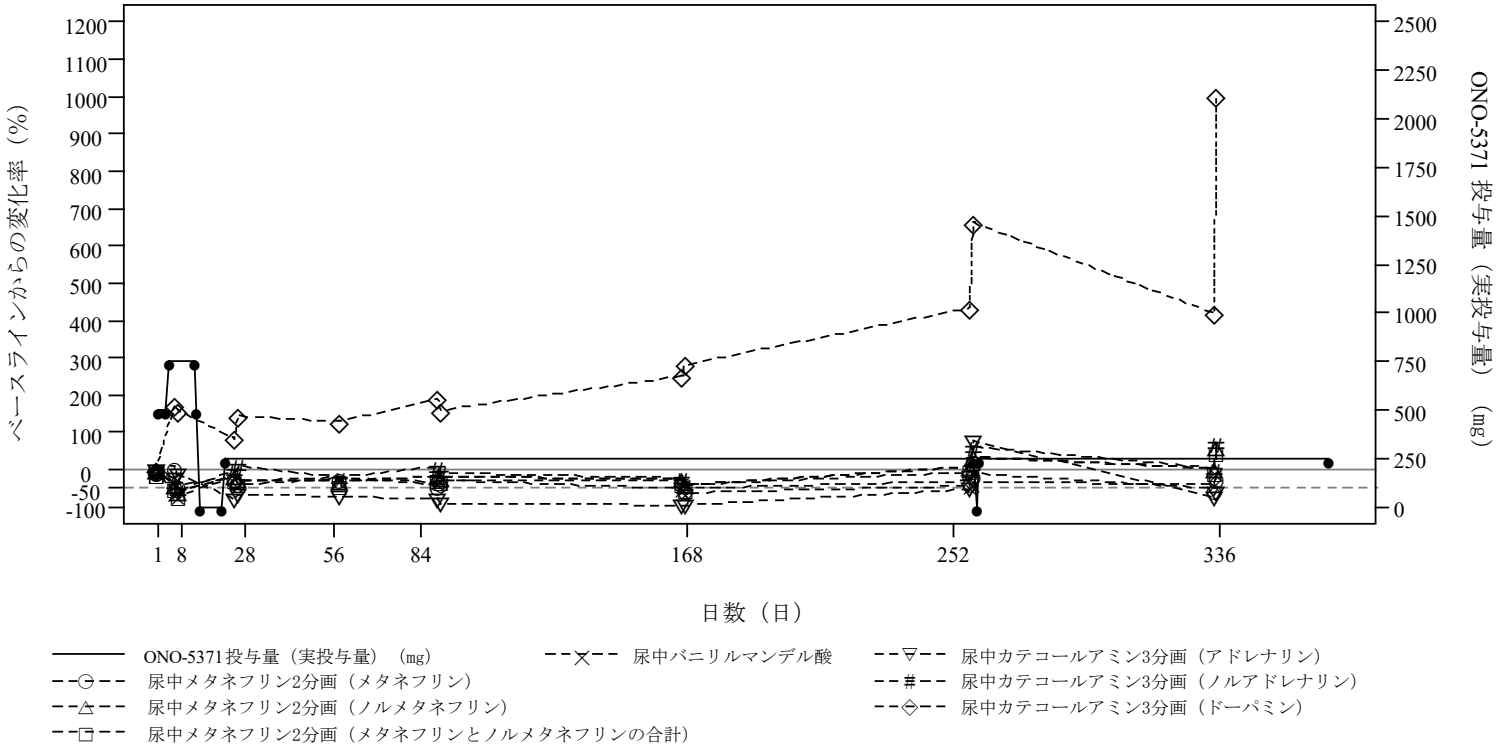


被験者識別コード = 004002　メタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 7）

解析対象集団：FAS

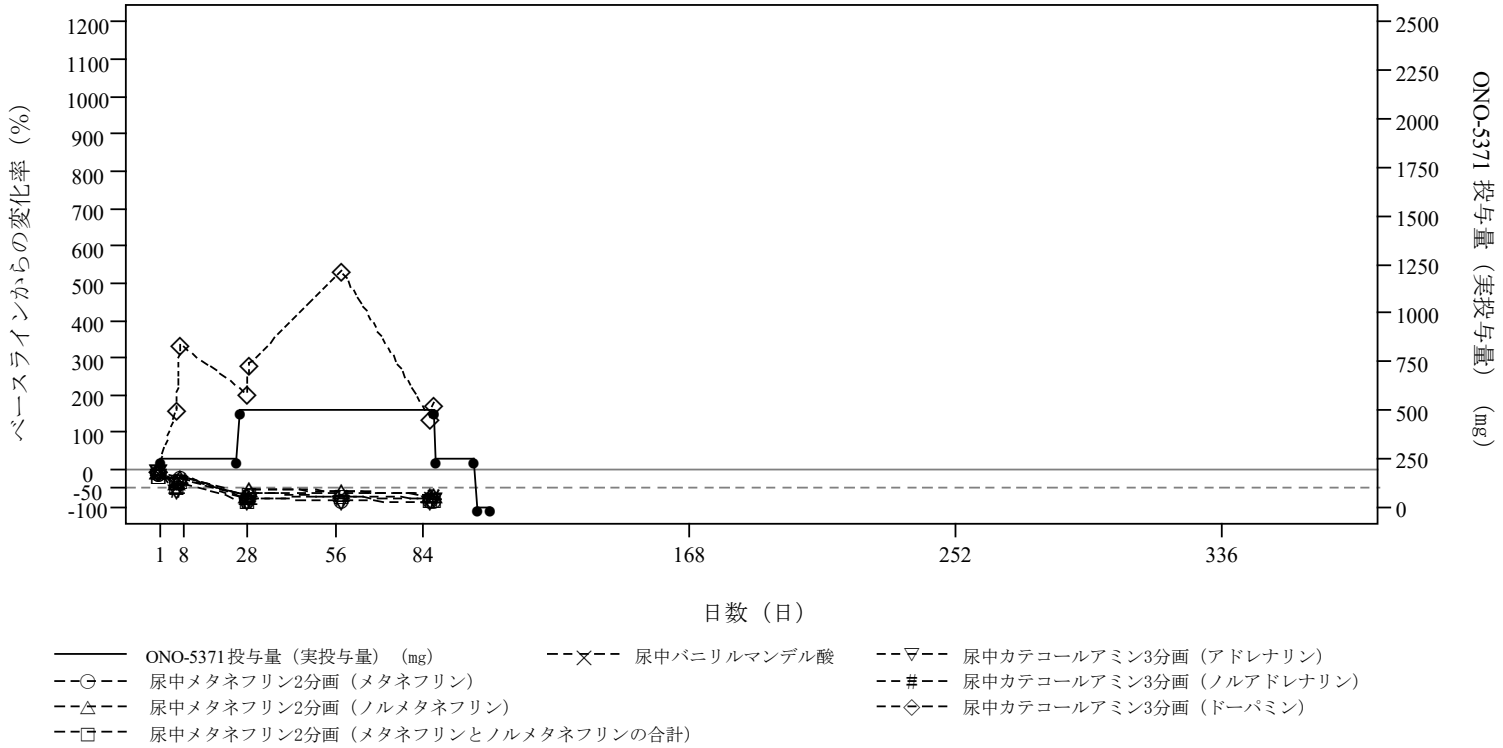


被験者識別コード = 005001　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 8）

解析対象集団：FAS

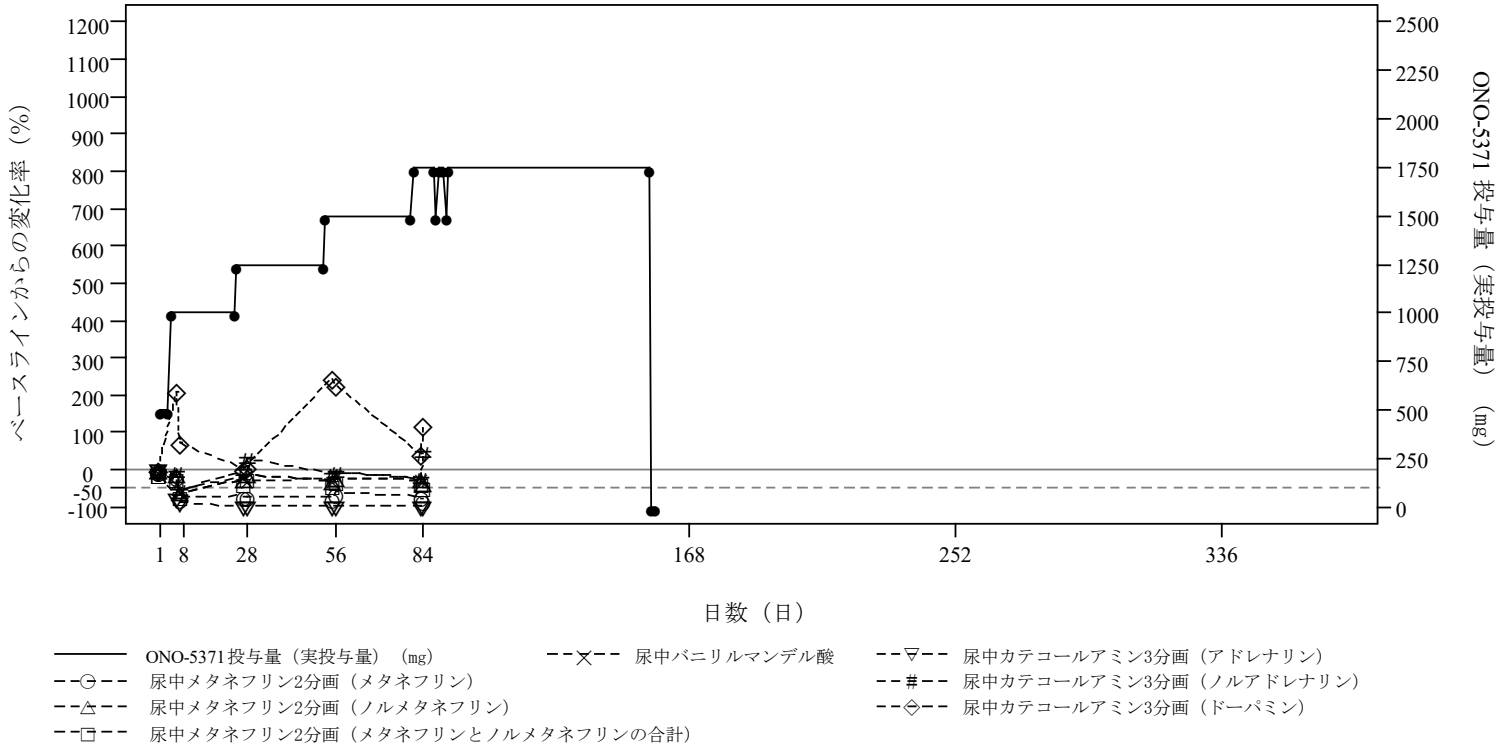


被験者識別コード = 005002　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 9）

解析対象集団：FAS

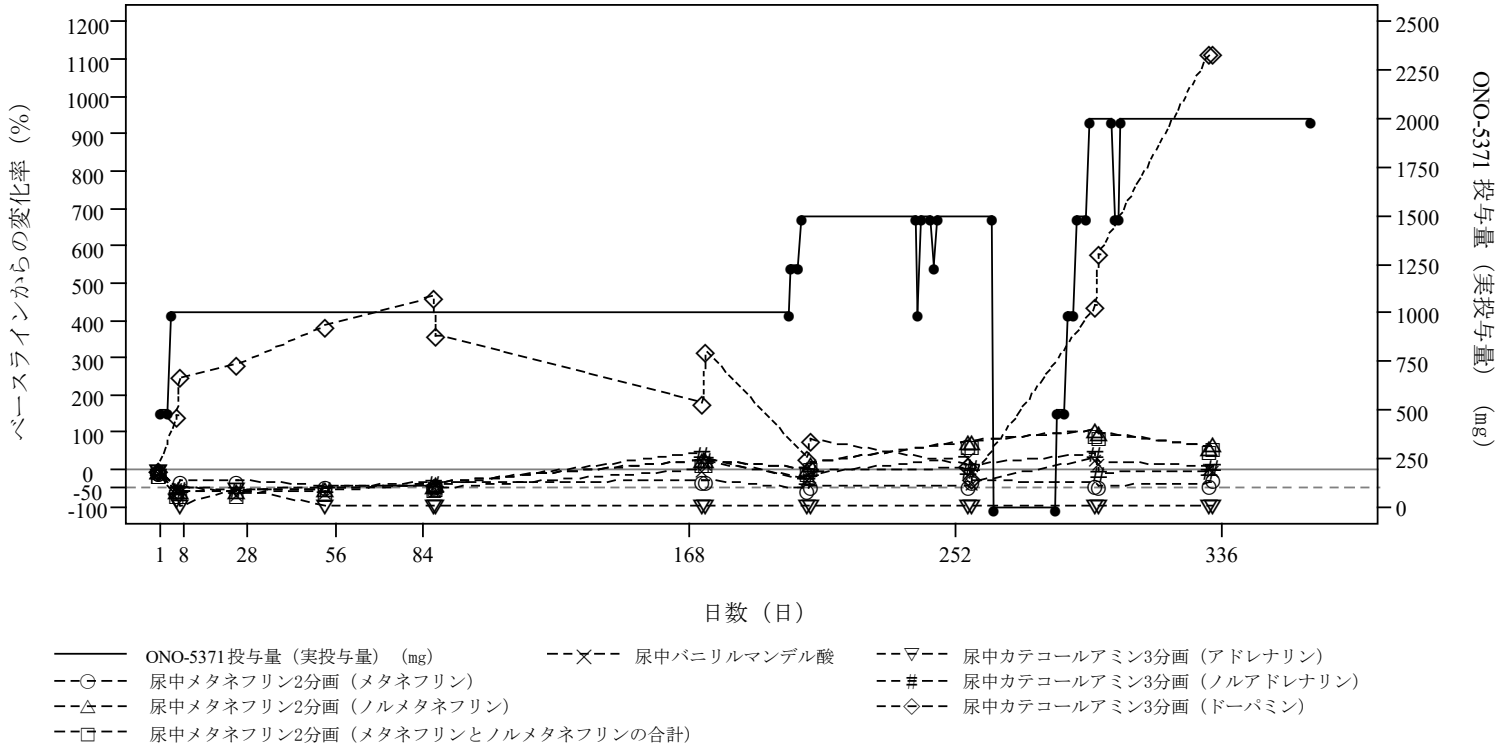


被験者識別コード = 006001　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 10）

解析対象集団：FAS

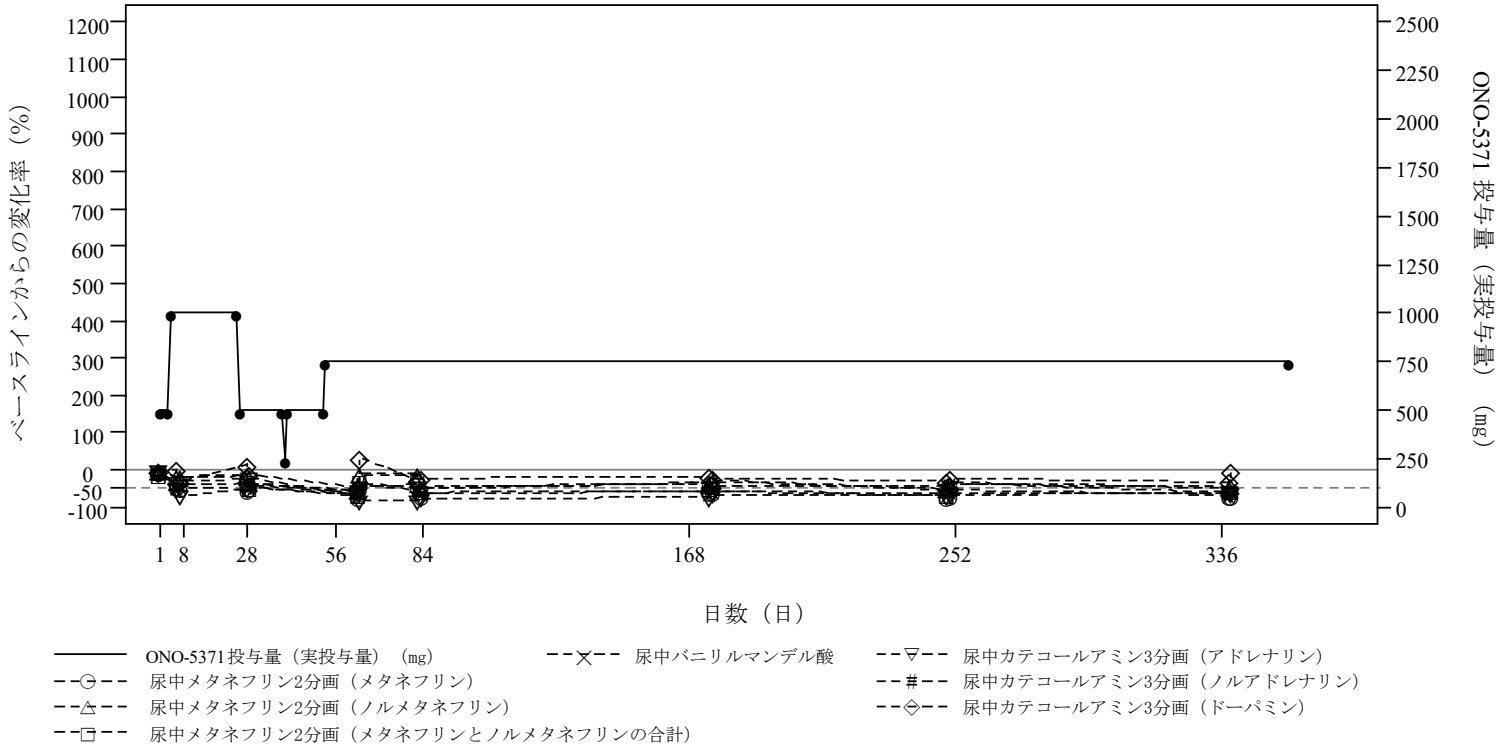


被験者識別コード = 006002　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 11）

解析対象集団：FAS

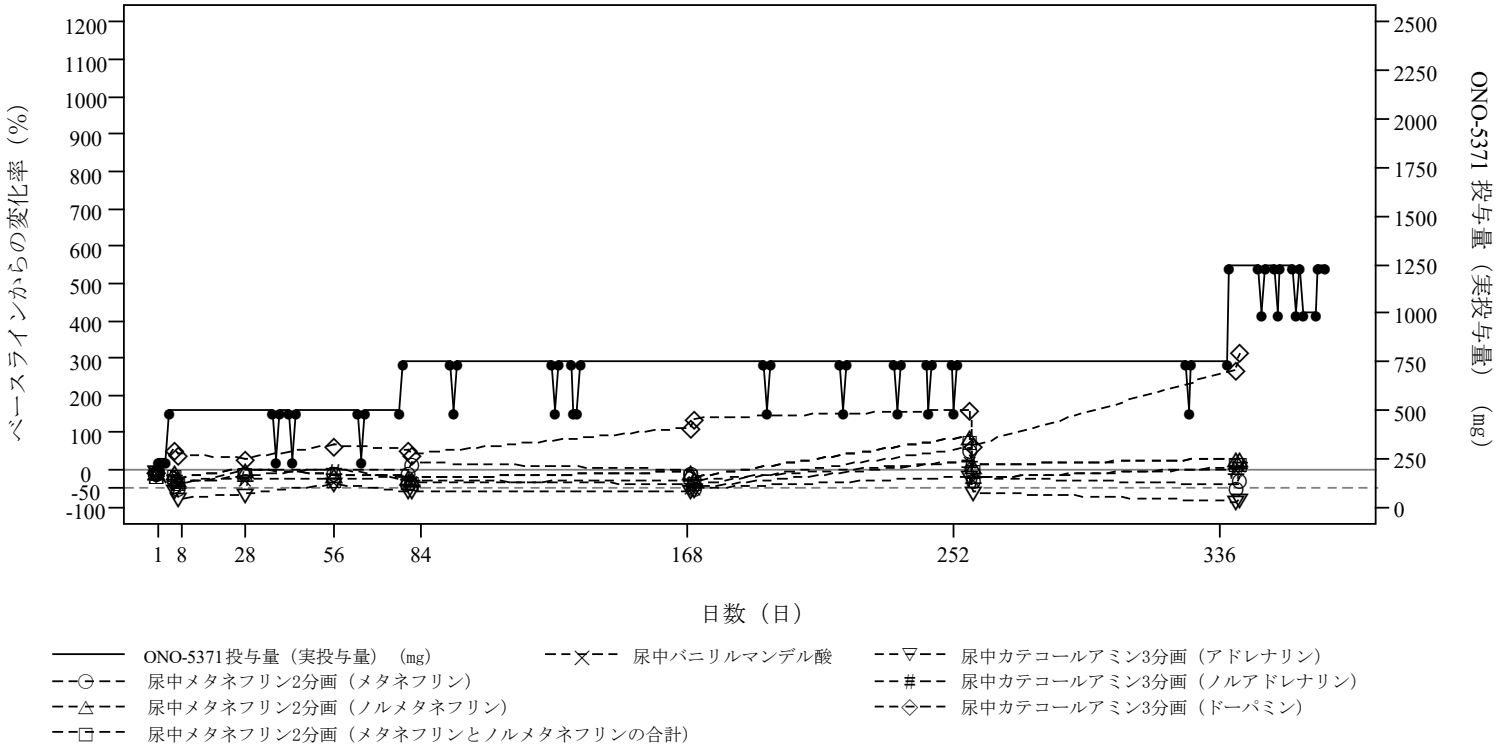


被験者識別コード = 006003　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 12）

解析対象集団：FAS

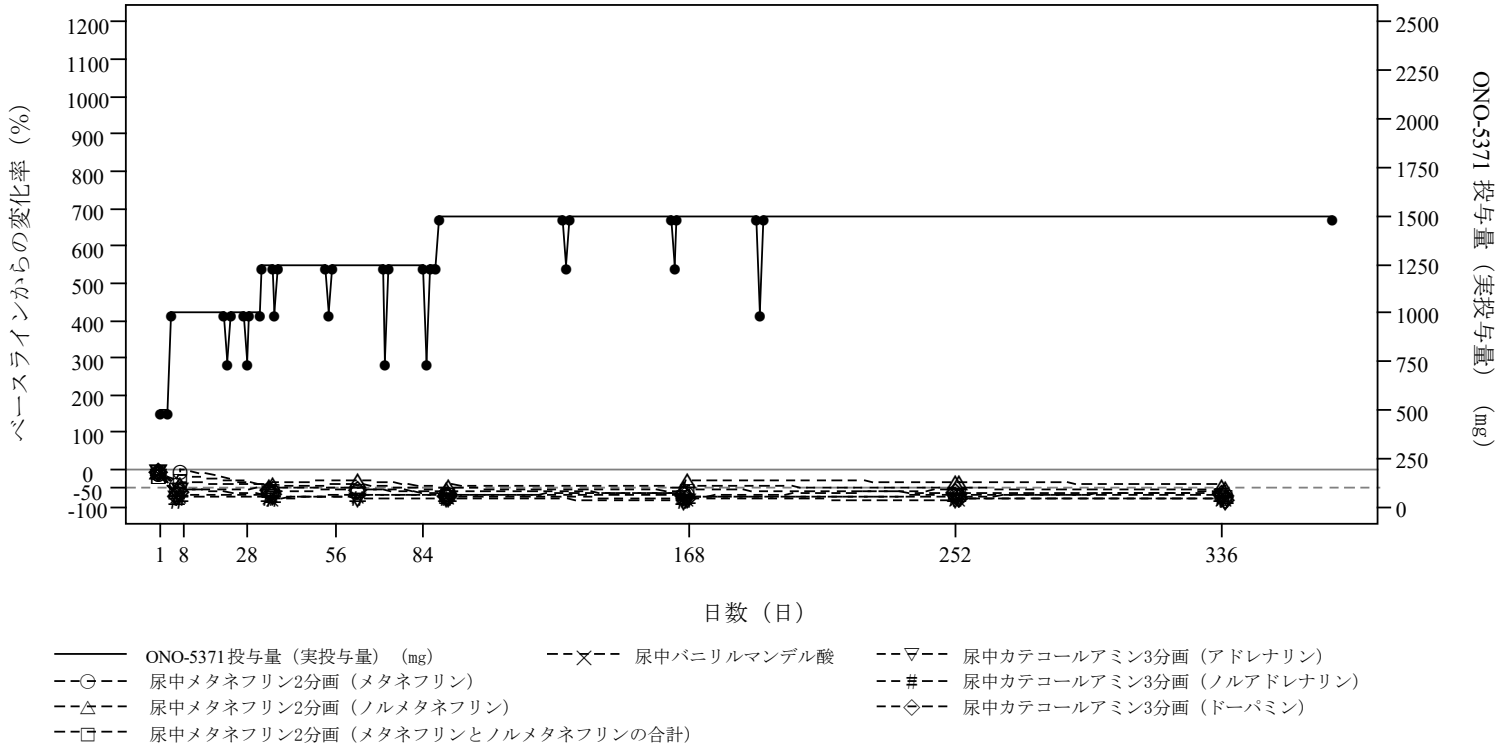


被験者識別コード = 007001　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 13）

解析対象集団：FAS

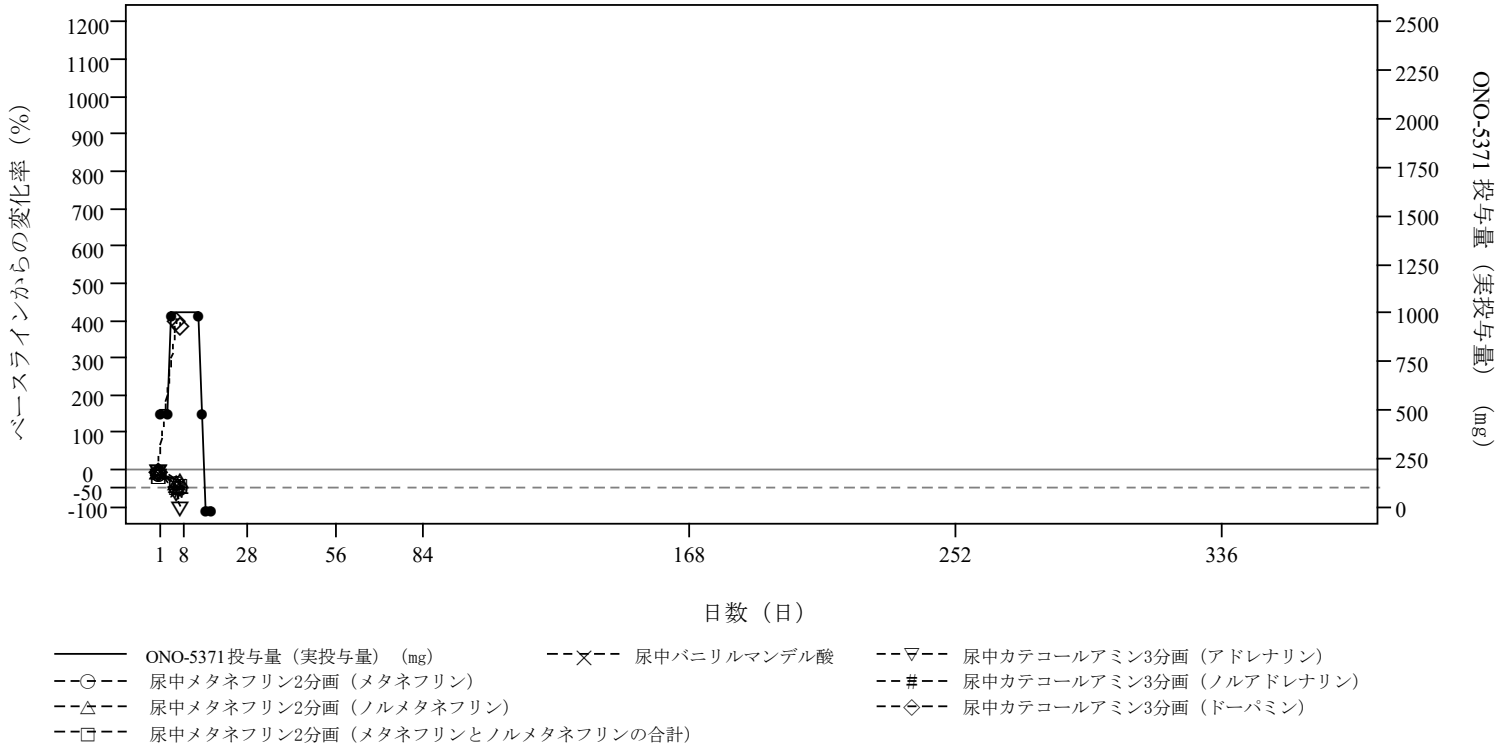


被験者識別コード = 009001　メタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 14）

解析対象集団：FAS

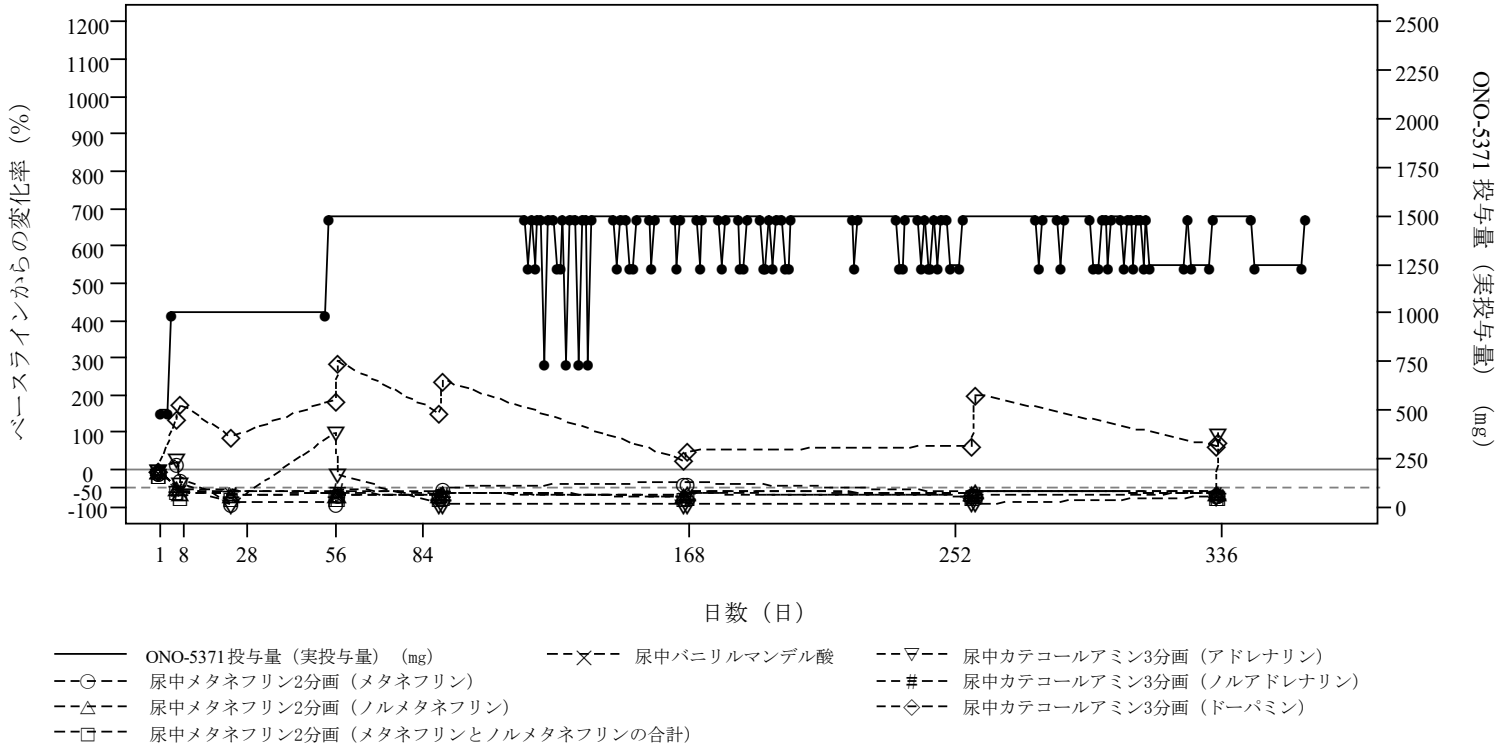


被験者識別コード = 009002　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

図 2.7.3.6-1　治験期間中におけるメチロシンの 1 日投与量（実投与量）と尿中メタネフリン 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）の個別推移—12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）（ONO-5371-02 試験）（続き 15）

解析対象集団：FAS



被験者識別コード = 011002　ノルメタネフリンを主要評価項目とした.

ONO-5371 = メチロシン

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 14.2-4］

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]		継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
			医師	患者		医師	患者
慢性例							
001001	† 下痢（高度） † 腹痛（高度） † 頭痛（高度，軽度） 便秘（軽度） 発熱・熱感（軽度） 紅潮（軽度） 発汗・多汗症（軽度） 動悸（軽度） 不安・神経過敏（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 疲労（軽度） 視力障害（軽度）	下痢（軽度） 腹痛（中等度，軽度） 頭痛（中等度，軽度） 便秘（高度，中等度，軽度） 発熱・熱感（中等度，軽度） 紅潮（軽度） 発汗・多汗症（中等度，軽度） 動悸（軽度） 不安・神経過敏（軽度） 浮動性めまい・動揺感（中等度，軽度） 疲労（中等度，軽度） 視力障害（中等度，軽度） 嘔気・悪心（中等度，軽度） 嘔吐（中等度） 立ちくらみ（軽度） 振戦（軽度）	不変 （Day 14）	不変	評価なし （治療期中止例）		
001005	† 便秘（軽度） † 疲労（軽度） 立ちくらみ（軽度）	立ちくらみ（軽度）	不変 （中止時検査：投与 90 日目）	不変	評価なし （治療期中止例）		

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
　継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-03，表 16.2.6-04］

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 1）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	全般改善度（評価時点）[a] 患者	継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	全般改善度（評価時点）[a] 患者
003001	† 不安・神経過敏（軽度） † 疲労（軽度） 浮動性めまい･動揺感（軽度） 立ちくらみ（軽度）	‡ 浮動性めまい･動揺感（軽度） ‡ 立ちくらみ（軽度） 便秘（軽度） 発汗・多汗症（中等度） 視力障害（中等度，軽度）	軽度 改善 （Day 84）	軽度 改善	視力障害（軽度）	軽度 改善 （Day 168）	不変
					継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	**全般改善度（評価時点）[a] 医師**	**全般改善度（評価時点）[a] 患者**
						軽度 改善 （Day 364）	軽度 改善
					視力障害（軽度）		
004001	† 便秘（軽度） † 不安・神経過敏（軽度） † 浮動性めまい・動揺感（中等度） † 疲労（中等度，軽度） † 振戦（中等度） † 呼吸困難（中等度） 視力障害（軽度）	浮動性めまい・動揺感（軽度） 疲労（軽度） 振戦（中等度，軽度） 呼吸困難（軽度） 視力障害（軽度） 嘔気・悪心（軽度） 動悸（軽度）	軽度 改善 （Day 28）	中等度 改善	評価なし （治療期中止例）		

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 2）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]		継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
			医師	患者		医師	患者
005001	便秘（軽度）	便秘（軽度） 不安・神経過敏（軽度） 動悸（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 立ちくらみ（軽度） 疲労（軽度）	不変 （Day 84）	軽度改善	便秘（中等度，軽度） 動悸（中等度） 浮動性めまい・動揺感（中等度，軽度） 立ちくらみ（軽度） 疲労（中等度，軽度） 呼吸困難（中等度）	不変 （Day 168）	不変

継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
	医師	患者
便秘（軽度） 不安・神経過敏（軽度） 動悸（軽度） 浮動性めまい・動揺感（中等度，軽度） 立ちくらみ（中等度，軽度） 疲労（高度，中等度） 呼吸困難（中等度，軽度） 下痢（軽度） 発熱・熱感（軽度） 紅潮（軽度） 振戦（高度）	不変 （Day 364）	不変

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 3）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	全般改善度（評価時点）[a] 患者	継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	全般改善度（評価時点）[a] 患者
005002 *	† 紅潮（中等度）		著明	軽度		中等度	不変
	† 視力障害（中等度）		改善	改善		改善	
	† 立ちくらみ（中等度）	‡ 立ちくらみ（軽度）	（Day 84）			（中止時検査：	
	† 動悸（高度）	‡ 動悸（高度，中等度，軽度）			動悸（軽度）	投与 105 日目）	
	頭痛（中等度）	‡ 頭痛（高度，中等度，軽度）			頭痛（中等度，軽度）		
	発熱・熱感（中等度）	‡ 発熱・熱感（高度，中等度，軽度）			発熱・熱感（軽度）		
	発汗・多汗症（中等度）	‡ 発汗・多汗症（高度，中等度，軽度）			発汗・多汗症（軽度）		
	疲労（中等度）	‡ 疲労（高度，中等度，軽度）			疲労（中等度，軽度）		
	呼吸困難（中等度）	‡ 呼吸困難（高度，中等度，軽度）			呼吸困難（軽度）		
	便秘（軽度）	便秘（中等度，軽度）			便秘（軽度）		
		嘔気・悪心（中等度）					
		腹痛（軽度）					
		浮動性めまい・動揺感（軽度）					
006001	† 嘔吐（中等度）		軽度	軽度		著明	軽度
	† 嘔気・悪心（高度，軽度）	‡ 嘔気・悪心（軽度）	改善	改善		改善	改善
	† 立ちくらみ（高度，軽度）	‡ 立ちくらみ（軽度）	（Day 84）			（Day 140）	
	† 両手足末梢の冷感（中等度，軽度）	‡ 両手足末梢の冷感（軽度）					
	† 両前腕から手の皮フ紫色（中等度）	‡ 両前腕から手の皮フ紫色（中等度，軽度）					
	† 便秘（高度）	‡ 便秘（中等度，軽度）			便秘（軽度）		
	発熱・熱感（軽度）	‡ 発熱・熱感（軽度）					
	動悸（軽度）	‡ 動悸（軽度）					
	浮動性めまい・動揺感（軽度）	‡ 浮動性めまい・動揺感（軽度）					
	発汗・多汗症（軽度）	発汗・多汗症（中等度，軽度）			発汗・多汗症（中等度，軽度）		
	疲労（中等度，軽度）	疲労（軽度）			疲労（中等度，軽度）		
		下痢（軽度）					

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 4）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	患者	継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	患者
006002	下痢（軽度） † 両足先の冷感（軽度） 便秘（中等度，軽度） 頭痛（中等度，軽度） 動悸（軽度） 疲労（軽度）	便秘（中等度，軽度） 頭痛（中等度，軽度） 動悸（軽度） 疲労（軽度） 立ちくらみ（軽度） 腹痛（軽度） 発汗・多汗症（軽度）	軽度 改善 （Day 84）	軽度 改善	頭痛（中等度，軽度） 動悸（軽度） 疲労（中等度，軽度） 腹痛（軽度） 発汗・多汗症（軽度） 嘔気・悪心（軽度） 発熱・熱感（軽度） 視力障害（軽度）	軽度 改善 （Day 168）	軽度 改善

継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	患者
下痢（軽度）	不変	軽度 改善
便秘（中等度，軽度） 頭痛（中等度，軽度） 動悸（高度，中等度，軽度） 疲労（中等度，軽度） 立ちくらみ（軽度） 発汗・多汗症（中等度，軽度） 発熱・熱感（軽度） 不安・神経過敏（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 呼吸困難（軽度）	（Day 364）	

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 5）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]		継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
			医師	患者		医師	患者
006003	便秘（中等度，軽度） 発汗・多汗症（中等度，軽度） 紅潮（中等度，軽度） 頭痛（中等度，軽度） 動悸（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 立ちくらみ（軽度） 疲労（軽度）	‡ 便秘（中等度，軽度） ‡ 発汗・多汗症（中等度，軽度） ‡ 紅潮（中等度，軽度） 頭痛（中等度，軽度） 動悸（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 立ちくらみ（軽度） 疲労（軽度） 腹痛（軽度） 発熱・熱感（軽度）	軽度 改善 （Day 84）	軽度 改善	便秘（軽度） 発汗・多汗症（軽度） 紅潮（軽度） 頭痛（中等度，軽度） 動悸（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 立ちくらみ（軽度） 疲労（軽度）	軽度 改善 （Day 168）	軽度 改善

継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
	医師	患者
便秘（軽度） 発汗・多汗症（軽度） 紅潮（軽度） 頭痛（中等度，軽度） 動悸（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 立ちくらみ（軽度） 疲労（軽度） 発熱・熱感（軽度） 下痢（軽度）	軽度 改善 （Day 364）	軽度 改善

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 6）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]		継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
			医師	患者		医師	患者
007001	† 下痢（軽度） † 紅潮（軽度） † 立ちくらみ（軽度） † 呼吸困難（中等度）	便秘（軽度）	不変 （Day 84）	不変		不変 （Day 168）	不変

継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
	医師	患者
	不変 （Day 364）	不変

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 7）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	全般改善度（評価時点）[a] 患者	継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	全般改善度（評価時点）[a] 患者
009001 *	† 不安・神経過敏（軽度）		軽度	軽度		中等度	中等度
	† 呼吸困難（軽度）		改善	改善		改善	改善
	† その他の疼痛（前胸部）（中等度）	‡ その他の疼痛（前胸部）（軽度）	（Day 84）			（Day 168）	
	† 動悸（中等度）	‡ 動悸（中等度，軽度）			動悸（軽度）		
	疲労（軽度）	‡ 疲労（軽度）					
	振戦（軽度）	‡ 振戦（軽度）					
	頭痛（軽度）	頭痛（中等度，軽度）			‡ 頭痛（軽度）		
	発汗・多汗症（軽度）	発汗・多汗症（軽度）			‡ 発汗・多汗症（軽度）		
	浮動性めまい・動揺感（軽度）	浮動性めまい・動揺感（軽度）			‡ 浮動性めまい・動揺感（中等度，軽度）		
	立ちくらみ（軽度）	立ちくらみ（軽度）			‡ 立ちくらみ（軽度）		
		便秘（軽度）					
		腹痛（軽度）					
		その他の疼痛（左胸）（軽度）					
		発熱・熱感（軽度）					
		紅潮（軽度）					

継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a] 医師	全般改善度（評価時点）[a] 患者
	中等度	中等度
	改善	改善
	（Day 364）	
動悸（軽度）		

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 8）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]		継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
			医師	患者		医師	患者
009002	† 腹痛（軽度）		軽度	軽度	評価なし		
	† 便秘（中等度）	便秘（中等度，軽度）	改善	改善	（治療期中止例）		
	† 発汗・多汗症（高度，中等度）	発汗・多汗症（中等度，軽度）	（Day 14）				
	† 動悸（中等度）	動悸（軽度）					
	疲労（軽度）	疲労（軽度）					
	頭痛（軽度）	頭痛（中等度，軽度）					
		嘔気・悪心（中等度）					
		嘔吐（軽度）					
		下痢（軽度）					
		発熱・熱感（軽度）					
		浮動性めまい・動揺感（軽度）					
		振戦（軽度）					
		視力障害（軽度）					

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 9）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]		継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
			医師	患者		医師	患者
011002 *	下痢（軽度）	‡ 下痢（軽度）	中等度	軽度		中等度	軽度
	腹痛（軽度）	‡ 腹痛（軽度）	改善	改善		改善	改善
	† 浮動性めまい・動揺感（高度）	‡ 浮動性めまい・動揺感（軽度）	（Day 84）			（Day 168）	
	立ちくらみ（軽度）	‡ 立ちくらみ（軽度）					
	疲労（軽度）	‡ 疲労（軽度）					
	† 便秘（中等度）	‡ 便秘（中等度，軽度）			便秘（軽度）		
	† 動悸（高度）	動悸（軽度）			‡ 動悸（軽度）		
	頭痛（中等度）	‡ 頭痛（高度，中等度，軽度）			‡ 頭痛（軽度）		
	不安・神経過敏（軽度）	不安・神経過敏（軽度）			‡ 不安・神経過敏（軽度）		
		嘔気・悪心（軽度）					
		嘔吐（軽度）					

継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
	医師	患者
	中等度	軽度
	改善	改善
	（Day 364）	
便秘（軽度）		

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

表 2.7.3.6-8　カテコールアミン過剰に伴う症状の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 10）

被験者識別コード	メチロシン投与前（Day 1 の起床前までに行った，観察期の 2 回の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	治療期［Day 1～Day 84 に実施された規定（メチロシン増量時を含む）の評価期間のいずれか］に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]		継続投与期（Day 85～Day 168 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）	全般改善度（評価時点）[a]	
			医師	患者		医師	患者
手術例							
001004 *	† 視力障害（軽度） 不安・神経過敏（軽度）	不安・神経過敏（軽度） 下痢（軽度） 紅潮（軽度） 発汗・多汗症（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 疲労（軽度）	不変（手術 1 日前：投与 31 日目）	不変	評価なし（手術完了例）		
001006 *	† その他の疼痛（腰）（軽度） † 立ちくらみ（軽度） 便秘（軽度） 下痢（軽度） 腹痛（軽度） 発汗・多汗症（軽度） 疲労（軽度）	便秘（軽度） 下痢（軽度） 腹痛（中等度，軽度） 発汗・多汗症（軽度） 疲労（軽度） 発熱・熱感（軽度） 動悸（軽度） 浮動性めまい・動揺感（軽度） 視力障害（軽度）	不変（手術 1 日前：投与 83 日目）	不変	評価なし（手術完了例）		
004002	† 下痢（軽度） 動悸（軽度）	動悸（軽度） 立ちくらみ（軽度） 振戦（軽度）	不変（手術 1 日前：投与 43 日目）	不変	評価なし（手術完了例）		

* = 主要評価項目を達成した被験者；† = メチロシン投与前に認められ治療期に認められなかった又は程度が軽減した症状（継続投与期に再発又は程度が悪化した場合を除く）；‡ = メチロシン投与前に認められ継続投与期に認められなかった又は程度が軽減した症状.

a　治療期最終評価（Day 84 又は手術前）／Day 168 の評価が未実施の場合は中止時検査とし，更に中止時検査が未実施の場合は治療期／継続投与期の中止までの最も遅い評価時点とした.
　継続投与期 12 カ月完了例では，継続投与期（Day 169～Day 364 に実施された規定の評価期間のいずれか）に認められた症状（程度）及び Day 364 での全般改善度の記載欄を設けた.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.6-03，表 16.2.6-04］

2.7.3.6.2 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）

FDA NDA 資料及び SBA で，褐色細胞腫患者に対するメチロシンの有効性の検討に用いられた臨床研究報告 7 報（いずれも学術誌に公表されたもの）について，個々の文献の要約を以下に示した．個々の文献の要約には，有効性に関する情報に限らず，安全性に関する情報も含めた．有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］に示した．

それぞれの文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した．

メチロシンの投与量の単位は，mg 表記に統一した．

カテコールアミン及び代謝物は，略号で表記した［CA：カテコールアミン，MN：メタネフリン，NMN：ノルメタネフリン，VMA：バニリルマンデル酸，A：アドレナリン（エピネフリン），NA：ノルアドレナリン（ノルエピネフリン），DA：ドーパミン］．

個々の症例の主要な有効性の結果の一覧を表 2.7.3.6-9 に示した．

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Engelman_1968[2)]	57 歳 女性	最大用量：600 mg 投与期間：4 日間	—	—	尿中 Total：20%減少 ［尿中 Total ＝ 尿中 CA（NA＋A）＋（NMN＋MN）＋VMA，以下同様］	良性例. 4 日間の投与期間中に顕著な鎮静 [b] 以外にほとんど変化は認められなかった.
	39 歳 女性	最大用量：1200 mg 投与期間：不明 （手術 3 日前に投与を中止した）	phenoxybenzamine	尿中 Total：52%減少	—	良性例. 投与中の phenoxybenzamine にメチロシンを追加投与し，明らかな血圧低下及び高血圧発作の減少が認められた.
	59 歳 男性	500～1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：約 3 カ月間 （手術前まで；途中，下痢 [b] のため，1 週間投与中断した）	ジゴキシン 利尿薬 塩分制限	尿中 Total：79%減少 （尿中 VMA 正常化）	—	良性例【症例 4】. 慢性うっ血性心不全の顕著な改善が認められた. メチロシン投与下で血圧 100～120/60～80 mmHg となり，高血圧発作及び発汗過多も消失し，頻脈及び不整脈がコントロールされた.
	28 歳 男性	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	—	尿中 Total：36%減少 （尿中 VMA 及び Total 正常化）	良性例. 未治療時に無症状であった. 血圧は 135/90→120/80 mmHg（2000 mg/日投与時）に低下した.
	73 歳 女性	最大用量：1500 mg 投与期間：不明	—	—	尿中 Total：35%減少	良性例. 多くの身体的愁訴がプラセボ投与期間中も存在していたため，結論できなかった.

— ＝ 該当する報告なし.
CA＝カテコールアミン；MN＝メタネフリン；NMN＝ノルメタネフリン；VMA＝バニリルマンデル酸；A＝アドレナリン（エピネフリン）；NA＝ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.
b　有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］を参照.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 1）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Engelman_1968[2)] （続き）	55 歳 男性	最大用量：2000 mg 投与期間：3 カ月間	phenoxybenzamine	—	尿中 Total：47%減少	良性例. 急性心筋梗塞後に phenoxybenzamine を 5 カ月間投与し，3 カ月間はメチロシンも投与した結果，メチロシン投与下で，phenoxybenzamine を減量したにもかかわらず，血圧は 140/89→117/72 mmHg に低下した.
	31 歳 男性	最大用量：3000 mg 投与期間：不明	—	—	尿中 Total：36%減少	良性例. 時々の発作を除いて正常血圧であったが，発作は，メチロシン投与により頻度が減少し，重症度が低下した.
	34 歳 男性	最大用量：3500 mg 投与期間：不明	—	尿中 Total：51%減少	—	良性例. 上段の 31 歳男性の兄弟であり，同様に，発作を除いて，通常は正常血圧であった．発作の頻度は減少し，重症度は低下した.
	65 歳 男性	最大用量：3500 mg 投与期間：不明	phenoxybenzamine	尿中 Total：79%減少 （尿中 NMN，VMA 及び Total 正常化）	—	良性例. Phenoxybenzamine の投与を中止したが，血圧（平均値）の低下 180/120 → 150/90 mmHg とともに，発作の頻度が減少し，重症度が低下した.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］（続き 2）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Engelman_1968[2)] （続き）	64 歳 女性	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	—	尿中 Total：34%減少	良性例. 発作を除いて，未治療時に正常血圧であった. 2000 mg/日投与時に患者は状態がとてもよいと感じており，発汗，動悸及び発作が減少した．基礎代謝量は+30%→+15%に低下した.
	42 歳 女性	開始用量：1000 mg 維持用量：2000 mg 最大用量：2500 mg 投与期間：不明 （手術時まで）	—	尿中 Total：68%減少 （尿中 VMA 正常化）	—	良性例【症例 1】. 血圧低下はわずかであったが，発作の頻度の減少及び重症度の低下は顕著であった. 神経系の事象（side effect）（軽度の手の振戦 [b] 及び口の“筋緊張”[b]）のために 2000 mg/日に減量した.
	57 歳 男性	最大用量：3500 mg 投与期間：5 カ月間以上	phenoxybenzamine	尿中 Total：68%減少	—	良性例. 急性心筋梗塞の後に診断された．3500 mg/日投与時に血圧は 210/110→155/90 mmHg に低下した. 不安 [b] 及び疲労のために 2000 mg/日に減量し，低用量の phenoxybenzamine を追加投与して，手術までの 5 カ月間治療した.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.
b　有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］を参照.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］（続き 3）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Engelman_1968[2)] （続き）	25 歳 男性	最大用量：4000 mg 投与期間：不明	—	尿中 Total：70%減少 （尿中 VMA 及び Total 正常化）	—	良性例. 血圧が低下し，発汗及び発作が減少した.
	13 歳 男性	最大用量：2500 mg 投与期間：不明	—	尿中 Total：53%減少	—	良性例. 2500 mg/日投与時に血圧は 187/129→155/104 mmHg に低下した. 振戦 [b] 及び不安 [b] のために 2000 mg/日に減量した.
	24 歳 女性	最大用量：3500 mg 投与期間：不明	phenoxybenzamine	尿中 Total：63%減少	—	良性例. Phenoxybenzamine の投与を中止したが，血圧は 185/115→160/93 mmHg に低下した. 頭痛，発汗，不安及び動悸の症状が完全に消失した.
	33 歳 男性	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	尿中 Total：50%減少 （尿中 VMA 及び Total 正常化）	—	悪性例. 認められていた高血圧は軽度にすぎず，血圧の低下はわずかであったが，発汗の減少は顕著であった.
	23 歳 男性	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	尿中 Total：53%減少 （尿中 VMA 及び Total 正常化）	—	悪性例. 未治療時に正常血圧で無症状であった. 血圧がわずかに低下した.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.
b　有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］を参照.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 4）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Engelman_1968[2)] （続き）	19 歳 男性	最大用量：2000 mg 投与期間：不明	—	—	尿中 Total：43%減少	悪性例. 頭蓋内転移を伴う急速な腫瘍の増大が認められた.
	63 歳 男性	開始用量：500 mg 維持用量：2000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：約 10 カ月間 （死亡まで）	—	尿中 Total：78%減少	—	悪性例【症例 2】. 顕著な治療効果が認められた.
	15 歳 女性	最大用量：2500 mg 投与期間：不明	phenoxybenzamine	尿中 Total：62%減少	—	悪性例. Phenoxybenzamine 投与下で無症状であった. メチロシン投与中に phenoxybenzamine を 80→20 mg/日に減量したが，血圧は正常値を維持した.
	28 歳 男性	開始用量：1500 mg 維持用量：4000 mg 最大用量：4000 mg 投与期間：12 日間	—	尿中 Total：70%減少	—	悪性例【症例 3】. 血圧（平均値）の低下 185/118（プラセボ投与時）→146/99 mmHg（4000 mg/日投与時）とともに，発作の頻度が顕著に減少し，重症度が顕著に低下した.

— = 該当する報告なし.

CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.

a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 5）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Engelman_1968[2)] （続き）	14 歳 女性	最大用量：3000 mg 投与期間：不明	—	尿中 Total：60%減少	—	悪性例. 4 年間治療後に phenoxybenzamine（160 mg/日）に対する抵抗性を示していた. CA への影響は明らかであったが，血圧への影響はわずかであった.
Amery_1969[3)]	47 歳 男性	1500 mg 1250 mg 2000 mg 1000 mg （投与時期ごとに異なる用量を投与） 最大用量：2000 mg 投与期間：不明	＜1250 mg/日投与時に併用＞ gitoxine	＜1500 mg/日 3 週間投与時点＞ 尿中 CA：65%減少 （尿中 NA＋A ＝5.57→1.93 mg/24hr）	＜1500 mg/日 3 週間投与時点＞ 尿中 VMA （++++ → +）	悪性例. メチルドパ，レセルピン又はフェントラミン＋プロプラノロールによる治療は，血圧コントロールに有効ではなかった. 一方で，適切なメチロシン投与は，上昇した動脈圧を低下させるとともに，アドレナリン過剰に伴う，発汗や頻脈などの症状を改善させた.
Serrano_1971[4)]	55 歳 女性	＜休薬前＞ 開始用量：750 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：1250 mg 投与期間：約 4.5 週間，その後 10 日間休薬 ＜休薬後＞ 用量不明 投与期間：6 日間 （手術前投与）	—	＜休薬前＞ 尿中 NA （約 800→約 200～ 300 μg/24hr）	＜休薬前＞ 尿中 VMA （約 20→ 約 15 mg/24hr）	良性例. 投与中に血圧が低下し，大量の発汗及び頭痛が消失した. 10 日間の休薬期間（効果の持続性を確認するために休薬）中も，血圧は正常範囲に維持された.

— = 該当する報告なし.

CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.

a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 6）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Serrano_1971[4] （続き）	45 歳 女性	500～2000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：25 日間 （手術前投与）	—	尿中 NA （約 1000～2500→ 約 200～600 μg/24hr）	—	良性例. 投与中，血圧は良好にコントロールされた（ただし，血圧の測定値の報告又は推移図の掲載なし）.
	13 歳 女性	500～2000 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：46 日間 （手術前投与）	—	尿中 NA （約 500～800→ 約 100～250 μg/24hr） 尿中 VMA （約 10～50→ 約 10 mg/24hr）	—	良性例. 投与中，血圧及び臨床症状は良好にコントロールされた.
	12 歳 男性	750～1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：10 日間 （手術前投与）	—	尿中 NA （約 2500～4500→ 約 500 μg/24hr） 尿中 VMA （約 40～60→ 約 10 mg/24hr）	—	良性例. 投与中，血圧は良好にコントロールされた.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 7）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Jones_1968[5]	67 歳 女性	＜2 回目の手術前，休薬前＞ 開始用量：500 mg 維持用量：2000 mg 投与期間：3 週間以上，その後 2 日間程度休薬 ＜2 回目の手術前，休薬後＞ 3000 mg 投与期間：不明 ＜手術後＞ 1750 mg 投与期間：9.5 カ月間（死亡まで）	phenoxybenzamine	＜2 回目の手術前，休薬前＞ 尿中 MN （約 8～11→ 約 2 mg/24hr） 尿中 VMA （150→22 mg/24hr）	—	悪性例. ＜2 回目の手術前，休薬前＞ 2000 mg/日まで漸増投与した結果，すべての症状が極めて良好にコントロールされた．発汗及び便秘が消失した．起立性低血圧の症状も消失した. ＜2 回目の手術前，休薬後＞ メチロシンを投与中断すると，臥位血圧が上昇し，脈拍数，尿中 VMA 及び総 MN は増加し，投与再開すると，臥位血圧，脈拍数及び尿中 VMA は中断前の状態に回復した（尿中総 MN は投与中断前後数日間のデータのみ掲載され，回復までのデータの掲載はなし）. ＜手術後＞ 手術後に継続した 1750 mg/日投与は，以前の CA 過剰に伴う症状のコントロールに有効であったが，悪性腫瘍の経過に伴う疼痛には有効ではなかった.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 8）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Jones_1968[5] （続き）	57 歳 男性	＜手術前＞ 開始用量：1000 mg 最大用量：2500 mg 投与期間：13 日間 ＜手術後（経過図によると手術日～翌々日までの 3 日間休薬後，投与再開）＞ 1500～2000 mg 投与期間：4.5 カ月間（死亡 36 時間前まで）	phenoxybenzamine （手術前 48 時間）	＜手術前＞ 尿中 MN （約 10～12→ 約 4～6 mg/24hr） 尿中 VMA （約 40～80→ 約 20～30 mg/24hr）	—	悪性例. ＜手術前＞ メチロシン投与により血圧（平均値）が 180/105→130/70 mmHg に低下した．腸管の活動の回数が増加し，発汗が軽減したが，頻脈及び皮膚の発赤には有効ではなかった. 手術中の脈拍数及び血圧には問題がなく，フェントラミンを必要としなかった. ＜手術後＞ 心不全の徴候はなく，血圧は 100/60 mmHg，発汗は過剰でなく，腸管の活動は不活発ではあるもののメチロシン投与前よりも正常であった.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］（続き 9）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Jones_1968[5] （続き）	27 歳 女性	開始用量：1000 mg 最大用量：3500 mg 投与期間：23 日間 （手術前投与）	—	尿中 MN （約 4.5～5→ 約 2～3 mg/24hr） 尿中 VMA （約 15～25→ 約 7～11 mg/24hr）	—	良性例. 投与前（転院時），血圧は 130/85 mmHg 程度で安定しており，心拍数は正常で洞調律であり，心不全の徴候は認められなかった．網膜症以外の異常は臨床的に認められなかった. 手術前投与中，血圧及び脈拍数は正常値で安定していた. 手術前の血圧コントロールは良好であったにもかかわらず，腫瘍の処置中に血圧が 250/160 mmHg に急上昇したため，フェントラミン静注を数回必要とした.
Pyörälä_1968[6]	19 歳 女性	開始用量：300 mg 最大用量：1200 mg 投与期間：12 日間 （試験的投与）	—	—	尿中 VMA （16.3→11.1 mg/24hr） 尿中 NMN＋MN （7.6→6.1 mg/24hr）	悪性例. 投与前→最大用量 1200 mg/日 3 日間投与時に，臥位血圧，立位血圧及び脈拍数に変化は認められなかった. 投与中に血算，肝機能検査，血清クレアチニン及び尿沈渣の変化は認められなかった.
	22 歳 男性	開始用量：300 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：14 日間	—	—	尿中 VMA （18.5→10.3 mg/24hr） 尿中 NMN＋MN （7.9→5.4 mg/24hr）	悪性例. 血圧の発作性の上昇に伴う頭痛は，メチロシン投与中も持続した. 投与前→最大用量 2000 mg/日 3 日間投与時に，臥位血圧，立位血圧及び脈拍数に変化は認められなかった.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 10）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Pyörälä_1968[6] （続き）	42 歳 男性	開始用量：300 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：15 日間 （手術前投与）	—	—	尿中 VMA （42.2→27.8 mg/24hr） 尿中 NMN＋MN （21.9→13.5 mg/24hr）	悪性例. メチロシン投与により，自覚症状が顕著に改善した．発汗過多は消失した．難治性の心不全があり，通常治療に抵抗性であったが，メチロシン投与中には十分にコントロール可能となった. メチロシン投与前→最大用量 2000 mg/日 4 日間投与時に，臥位血圧がやや低下し（138/102→118/87 mmHg），立位血圧がやや低下（134/102→114/86 mmHg）し，脈拍数が減少した（118→96 回／分）. 手術前のメチロシン投与により CA 産生を遮断できたが，手術中の血圧上昇及び頻脈の突発を十分に軽減することはできなかった.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 11）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Pyörälä_1968[6] （続き）	32 歳 女性	開始用量：1000 mg 最大用量：2500 mg 投与期間：9 日間 （手術前投与）	—	尿中 VMA （53.0→22.6 mg/24hr）	尿中 NMN＋MN （23.3→12.0 mg/24hr）	悪性例. メチロシン投与により，自覚症状が顕著に改善した．発汗過多は消失した． メチロシン投与前→最大用量 2500 mg/日 3 日間投与時に，臥位血圧が収縮期及び拡張期血圧ともにやや低下し（213/146→188/128 mmHg），脈拍数が減少した（95→80 回／分）が，立位血圧は収縮期血圧がやや低下したものの拡張期血圧が低下しなかった（235/147→198/157 mmHg）． 手術前のメチロシン投与により CA 産生を遮断できたが，手術中の血圧上昇及び頻脈の突発を十分に軽減することはできなかった．
	28 歳 女性	開始用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：5 日間 （供給不足のため，手術前治療としての使用はできなかった）	—	—	尿中 VMA （32.5→23.0 mg/24hr） 尿中 NMN＋MN （13.2→ 9.4 mg/24hr）	悪性例. メチロシン投与前→最大用量 2000 mg/日 1 日間投与時に，臥位血圧の低下（160/105→150/95 mmHg）及び脈拍数の減少（81→55 回／分）が認められたが，立位血圧は低下しなかった（130/100 → 130/100 mmHg）．

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 12）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Robinson_1977[7)]	12 歳 男性	開始用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：12 日間 （手術前投与）	phenoxybenzamine プロプラノロール ジゴキシン フェントラミン	尿中総 CA（NA＋A） （184→35 μg/hr）	—	良性例. Phenoxybenzamine，プロプラノロール及びジゴキシン併用下でのメチロシン 1000 mg/日投与開始により，血圧は速やかに低下し，メチロシン 2000 mg/日に増量後は，血圧コントロールは劇的に改善し，phenoxybenzamine を漸減した.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-9　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧［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）］

（続き 13）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
Bagnall_1976[8]	31 歳 女性	＜初回入院時＞及び ＜再入院時＞ 開始用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：14 日間 （手術前投与）	＜初回入院時＞ phenoxybenzamine プロプラノロール ＜再入院時＞ ―	＜初回入院時＞ 尿中 VMA （140～230→正常値： 36.0 μ mol/24hr 未満）	＜再入院時＞ 尿中 VMA （約 50～80→正常値： 36.0 μ mol/24hr 未満）	良性例. ＜初回入院時＞ Phenoxybenzamine 及びプロプラノロール併用下でのメチロシンの追加投与後，発汗発作は消失した. α 及び β 遮断薬を減量したが，血圧コントロールは損なわれなかった. 手術中の脈拍数及び血圧は安定しており，昇圧アミン及び交感神経受容体遮断薬の補助的な投与は不要であった. ＜再入院時＞ メチロシンの単独投与後，血圧は正常値となったが，症状は完全には改善せず，心電図は異常のままであった. 手術中に 1 回，拡張期血圧が 120 mmHg まで上昇したが，自然に落ち着いた. 手術後に血圧が 100/70 mmHg まで低下した際には，輸血 500 mL により直ちに正常化した.

― = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

2.7.3.6.2.1	Engelman_1968[2)]
著者	Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A.
論文タイトル	Biochemical and pharmacologic effects of α-methyltyrosine in man.
公表文献	J Clin Invest. 1968;47:577-94.

本臨床研究の被験者は以下の疾患による入院患者であった：（a）褐色細胞腫：22 名（良性例 15 名及び悪性例 7 名）；（b）本態性高血圧症（essential hypertension）：20 名（合併症のない患者）；（c）その他の疾患として，甲状腺機能亢進症（thyrotoxicosis）：1 名，片頭痛（migraine headache）：1 名，レイノー現象（Raynaud's phenomenon）：6 名，開放隅角緑内障（open angle glaucoma）：2 名．

本臨床研究では，メチロシン 100 若しくは 250 mg 又はプラセボを含有する，識別不能なカプセルを 6～8 時間ごとに，4 日間～10 カ月間，経口投与した．1 日の総投与量は最大で 4000 mg であった．ほとんどの患者の投与期間は 2～4 週間であった．褐色細胞腫の一部の患者は症状をコントロールする目的で phenoxybenzamine を投与中であり，メチロシンの明らかな治療効果が認められるまでは原則として phenoxybenzamine の投与を中止しなかった．

褐色細胞腫患者 22 名の結果を以下に要約した．

1） カテコールアミン産生への影響

最大用量のメチロシンがカテコールアミン産生に及ぼす影響を検討するため，尿中排泄されるカテコールアミン［CA：ノルアドレナリン（NA）＋アドレナリン（A）；以下，測定項目の表記に記号を用いる］並びにその主な代謝物である総メタネフリン［ノルメタネフリン（NMN）＋メタネフリン（MN）］及びバニリルマンデル酸（VMA）を，観察期とメチロシン投与中で比較した．尿中 CA，総 MN 及び VMA の合計排泄量を比較した場合，メチロシン 600～4000 mg/日（体重当たり 11～73 mg/kg/日）投与により，カテコールアミン産生が 20%～79%抑制された．22 名のうち 7 名では，合計排泄量が正常値（＜10 mg/24hr）又はほぼ正常値まで減少した．良性例と悪性例の反応は同様であった．

個々の患者では，メチロシン 1500 mg/日までの用量漸増に伴ってカテコールアミン産生抑制の程度は顕著に大きくなったが，1500 mg/日よりも高用量での全般的なカテコールアミン産生の減少量は用量比例的な減少量よりも小さかった．十分な数の患者の日ごとのカテコールアミン産生を定量したことにより，投与した用量での効果が 2～3 日以内に最大となること，及び，カテコールアミン産生が投与中止後 3～4 日以内に投与前の状態に戻ることが示された．

2） 治療効果判定

多くの褐色細胞腫患者で顕著な効果が認められた．ほとんどの患者で，高血圧発作，発汗及び動悸の頻度が減少し，重症度が低下した．褐色細胞腫患者 22 名のうち，観察期に高血圧が認められていた 18 名のすべての患者で，様々な程度の血圧の低下が認められた．Phenoxybenzamine を投与中であった患者では，そのほとんどがメチロシンと併用している phenoxybenzamine を減量又は中止することができた．以前に報告されているとおり，血圧の低下はメチロシン投与開始当初の 2 日間に進み，手術日までメチロシンを投与された患者以外の患者では，血圧はメチロシン投与中止後 2～3 日以内に投与前の値まで徐々に上昇した．

手術時までメチロシンを投与された患者は 13 名であった．著者らの臨床的な印象として，これらの患者では，メチロシンを手術前に投与されなかった患者と比較して，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感じられた．

褐色細胞腫の患者の臨床的な特徴は多様であることから，4 症例について詳細を示した．

【症例 1】

患者背景・併用治療	42 歳女性．2.5 年前から脱力感，浮動性めまい，動悸，発汗及び神経過敏が認められ，時に血圧が顕著に上昇し，尿中 VMA は褐色細胞腫の徴候を示した．
メチロシン投与量・投与期間	開始用量 1000 mg/日，2500 mg/日投与時（4 日間）に神経系の事象（side effect）が発現したため，2000 mg/日に減量し，手術時まで投与された．
有効性・安全性	1000 mg/日の投与開始から 24 時間以内に発汗が顕著に減少した． 1500 mg/日投与時に，不安が軽減し，発作の頻度が顕著に減少した． 2500 mg/日投与時（4 日間）に神経系の事象（side effect）（軽度の手の振戦及び口の“筋緊張”）が認められた．これらの症状は 2000 mg/日に減量後 24～36 時間以内に消失した． 基礎代謝量は+35%，+38%及び+45%（プラセボ投与時の 3 時点でのそれぞれの値）→+7%及び+8%（2000 mg/日投与時の 2 時点でのそれぞれの値）に正常化した． 手術中にフェントラミンの投与を必要とせず，左副腎から褐色細胞腫を摘出している間の最高血圧は 180/105 mmHg であった．血圧の低下は穏やかであったが，手術中の高血圧発作の発現は明らかに抑制された．

【症例 2】

患者背景・併用治療	63 歳男性．褐色細胞腫を含む右副腎切除の 6 年後，高血圧発作及び糖尿が再発し，検査の結果，転移性褐色細胞腫が認められた．難治性の高血圧及び 30 kg の体重減少のため，米国国立衛生研究所（NIH）に転院となった．Phenoxybenzamine 投与下でも血圧は 180/120 mmHg で，顕著な末梢性チアノーゼ，精神的な錯乱が認められていた．

メチロシン投与量・投与期間	低用量（500 mg/日：経過図から確認）から投与を開始し，一時投与中断後に再開し，維持用量 2000 mg/日（経過図から確認）で，投与開始から約 10 カ月間（死亡するまで）投与した．
有効性・安全性	投与開始後速やかに末梢性チアノーゼが消失した．投与開始後速やかに血圧（180/125→135/100 mmHg）及び脈拍数がほぼ正常値まで低下した． 2000 mg/日投与時，尿中 VMA は 75%減少し，空腹時血糖は 200 超→70～100 mg/100mL に低下した．その後 3.5 カ月間に着実に回復し，退院時には体重が 12 kg 超増加し，血圧及び脈拍数は正常値であった． 自宅療養後，仕事に復帰した．患者の状態は投与開始 8 カ月後から徐々に，その後急速に，腫瘍の増大の合併症により悪化した． 血圧及び脈拍数は，死亡するまでの 10 カ月間，正常値に維持された．体重は最終的に約 20 kg 増加した． 投与期間を通して，毒性及び結晶尿の徴候は認められなかった．

【症例 3】

患者背景・併用治療	28 歳男性．褐色細胞腫のために左副腎摘出術を受けたが，手術後も血圧が正常化せず，発汗過多及び頭痛が再発し，血圧も上昇し続けたため，手術の 1 年 3 カ月後に NIH へ紹介された．手掌及び手背側に顕著な紅斑が認められた．この紅斑は前年の手術前からあり，手術後一時的に消失していた．
メチロシン投与量・投与期間	1500 mg/日（経過図から確認）から投与を開始し，4000 mg/日（経過図から確認）まで漸増し，手術時（2 回目）までの計 12 日間（経過図から確認）投与した．
有効性・安全性	2000 mg/日投与 2 日後に顕著に発汗が減少し，手の紅斑が消失した． 4000 mg/日投与中に，血圧（平均値）は 185/118（プラセボ投与時）→146/99 mmHg に低下した． 4000 mg/日投与時に軽度の下痢が認められた． 手術（2 回目）により，左腎盂及び大動脈周辺から転移巣が摘出されたが，手術後も尿中 CA 及び代謝物は正常値よりも高値で，軽度の高血圧が認められたことから，残存腫瘍の存在が示唆された．手術後の治療として低用量の phenoxybenzamine 投与を選択した．

【症例 4】

患者背景・併用治療	59 歳男性．他院で褐色細胞腫と診断され，phenoxybenzamine の経口投与により高血圧クリーゼはコントロールされたが，うっ血性心不全を発症しており，塩分制限及び利尿薬に不応答のため，メチロシンによる治療の可能性を検討し，NIH へ紹介された．Phenoxybenzamine 投与下で低血圧が持続しており，phenoxybenzamine 投与中止後にメチロシンを投与した．ジゴキシンは，0.5 mg/日の投与を中止した後，ジギタリス毒性の徴候が消失したため，維持用量 0.125 mg/日で投与を再開した．
メチロシン投与量・投与期間	500～1500 mg/日を手術前までの約 3 カ月間投与した．入院後 2 カ月間は，500～1500 mg/日で投与した． 途中，下痢のため 1 週間投与中断した．
有効性・安全性	メチロシン 500～750 mg/日投与下で血圧 100～120/60～80 mmHg となり，高血圧発作及び発汗過多も消失した．利尿薬及び塩分制限を中止

	した． メチロシン投与開始 2 カ月後，1500 mg/日投与中に下痢が発現した．下痢の原因が解明できなかったため，抗コリン薬，オピオイド薬及び低残渣食による対症療法を行った．その後，メチロシンの投与を中止したところ，24～36 時間以内に，呼吸困難，頻脈，発汗及び血圧上昇（142/112 mmHg）が認められた．下痢は，メチロシン投与中止後の数日間に軽減した．メチロシンに替えて phenoxybenzamine を一時的に投与し，血圧はコントロールできたが，頻脈及び不整脈はコントロールできなかった． メチロシン投与中止後 1 週間の時点で，2～3 回／日の下痢が持続しており，結節性頻脈（130～140 回／分）が認められたため，メチロシンの投与を再開した． メチロシンの投与再開後 24 時間以内に脈拍数及びリズムは正常に回復した．持続する下痢にはそれまでと同じ対症療法を行った．患者のうっ血性心不全は解消し，メチロシン投与開始 3 カ月後に手術を行い，胸郭内褐色細胞腫を摘出した． 手術後 10～14 日間は軽度の下痢が継続し，その後徐々に解消した． 手術後，CA 及び代謝物排泄は正常化した．

2.7.3.6.2.2 Amery_1969[3)]

著者	Amery A, Moerman EJ, Bossaert H, De Schaepdryver AF.
論文タイトル	α-methyl-p-tyrosine in malignant pheochromocytoma.
公表文献	Pharmacologia Clinica. 1969;1:174-6.

患者背景・併用治療	47 歳白人男性. 左副腎原発で，脾臓，左腎及び横隔膜に付着し，大動脈周囲への転移を伴う悪性褐色細胞腫．左腎，副腎及び脾臓摘出術を実施した．血圧は摘出術の前月測定時に 235/150 mmHg，摘出術の翌々月測定時に 130/85 mmHg であったが，その後，摘出術の 9 カ月後の測定時には 170/100 mmHg となり，以下の各種降圧治療を別の期間に行った（それぞれの治療期間は不明，数字は手術後に実施した順番；(5)と(6)，(10)と(11)，(11)と(12)の間に無治療の期間があった）． (1) メチルドパ 1000 mg/日単独による治療 (2) レセルピン 0.75 mg/日単独による治療 (3) Chlorthalidone 100 mg/日単独による治療 (4) メチルドパ 1000 mg/日単独による治療 (6) レセルピン 80 mg/日単独による治療 (7) レセルピン 120 mg/日単独による治療 (8) フェントラミン 120 mg/日＋プロプラノロール 40 mg/日＋Gitoxine 0.1 mg/日の併用による治療 (11) Phenoxybenzamine 30 mg/日単独による治療
メチロシン投与量・投与期間	上記の各種降圧治療とは別の期間に以下の治療を行った（それぞれの治療期間は不明）． (5) メチロシン 1500 mg/日単独による治療 (9) メチロシン 1250 mg/日＋Gitoxine 0.1 mg/日の併用による治療 (10) メチロシン 2000 mg/日単独による治療 (12) メチロシン 1000 mg/日単独による治療（死亡まで）

有効性・安全性	メチルドパ，レセルピン又はフェントラミン＋プロプラノロールによる治療は，血圧コントロールに有効ではなかった．一方で，適切なメチロシン投与は，上昇した動脈圧を低下させるとともに，アドレナリン過剰に伴う，発汗や頻脈などの症状を改善させた． メチロシン投与（1500 mg/日，3 週間投与）後には，尿中 NA 及び VMA の減少（尿中 NA 5.4→1.5 mg/24hr，尿中 VMA ++++ → +）が認められた（尿中 A は 0.17→0.43 mg/24hr）． 患者は，手術の 2 年 4 カ月後に悪液質により死亡した． メチロシン投与中に頻回に尿検査を実施したが，結晶尿は認められなかった．

2.7.3.6.2.3 Serrano_1971[4)]

著者	Serrano PA, Zajarias S, Torres ZM, Chaves Lara B.
論文タイトル	The excretion of adrenaline, noradrenaline and dopamine in cases of pheochromocytoma treated with alpha-methyl-para-tyrosine.
公表文献	Acta Endocrin Panam. 1971;2:159-70.

【症例 1】

患者背景・併用治療	55 歳女性．入院直後のフェントラミン試験で心筋梗塞の徴候が認められたため，安静，β 遮断薬投与及びグルコース・カリウム輸液により治療した．その後，phenoxybenzamine による治療を短期間行い，この間は高血圧クリーゼが十分にコントロールされた．その後，メチロシン投与のために 2 週間プラセボを投与したところ，高血圧クリーゼ，発汗及び神経過敏が再発し，尿中 NA 及び VMA は高値であった．プラセボ投与期間終了後，メチロシンの投与を開始した．
メチロシン投与量・投与期間	750 mg/日から 1250 mg/日に漸増し，合計 10 日間投与した．その後の 3 週間は，維持用量 1000 mg/日を投与した．合計約 4.5 週間投与した後，10 日間休薬した（効果の持続性を確認するため）．その後，投与を再開し，手術前の 6 日間投与した（投与量の記載なし）．
有効性・安全性	メチロシン投与開始後の短期間で，動脈圧及び交感神経興奮性の症状は良好にコントロールされ，症状では特に，大量の発汗及び頭痛が消失した． 10 日間の休薬期間中も，血圧は正常範囲に維持された．メチロシン投与再開後に初めて 1 回の高血圧の発作及び発汗が認められたが，これらは翌日には消失した． 手術の結果，右副腎に認められた腫瘍を摘出し，解剖学的及び病理学的に非悪性の褐色細胞腫であることが確認された．手術後の経過は良好であった（経過図から手術後にメチロシンは投与されなかったとみられる）． メチロシンに関する安全性についての記載はなかった．

【症例 2】

患者背景・併用治療	45 歳女性．高度の動脈性高血圧で，フェントラミン試験は陽性であり，尿中 NA 及び DA は顕著に高値であった． 2 週間の観察期間の後，メチロシンの投与を開始した．

メチロシン投与量・投与期間	2000 mg/日まで漸増し，合計 25 日間投与した（投与期間は経過図から確認）.
有効性・安全性	尿中 NA は，メチロシン投与とともに速やかに減少し，血圧は良好にコントロールされた. 手術の結果，腹部大動脈の分岐部に認められた腫瘍を摘出し，組織病理学的に悪性の徴候のない褐色細胞腫であることが確認された．手術後は，高血圧及び交感神経興奮性の症状は消失し，アミン排泄も正常範囲に回復した（経過図から手術後にメチロシンは投与されなかったとみられる）. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

【症例 3】

患者背景・併用治療	13 歳女性．臨床症状，フェントラミン試験陽性及び CA 排泄高値から褐色細胞腫と診断された. 19 日間の観察期間の後，メチロシンの投与を開始した.
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日（経過図から確認）から 2000 mg/日まで漸増し，その後，維持用量を 1500 mg/日とし，合計 46 日間投与した.
有効性・安全性	メチロシンの投与期間中，動脈圧及び臨床症状は良好にコントロールされた. 投与終了翌日に手術を実施した．手術の結果，後腹膜側の左腎の下腎杯部分に大動脈と正対して認められた腫瘍が摘出され，組織病理学的に非悪性の褐色細胞腫であることが確認された．手術後の経過は良好で，動脈性高血圧は消失した（経過図から手術後にメチロシンは再投与されなかったとみられる）. 報告した 4 名のうちこの患者にのみ，メチロシン 2000 mg/日投与時に尿中にメチロシンの結晶が認められたが，減量後は消失した.

【症例 4】

患者背景・併用治療	12 歳男性．入院時点で，呼吸困難，頻脈，多量発汗及び心窩部痛が 2 年間認められており，頭痛が 1 年間持続していた．フェントラミン試験は陽性であった．観察期間に持続的な高血圧が認められ，アミン排泄は顕著に高値であった（観察期間の日数について記載なし）.
メチロシン投与量・投与期間	750～1000 mg/日を，合計 10 日間投与した.
有効性・安全性	メチロシンの投与期間中，動脈圧は良好にコントロールされ，尿中 NA 及び VMA は減少した. メチロシンの投与期間終了時に手術を実施した．手術の結果，左腎動脈の高さで腹部大動脈上にあった腫瘍を摘出し，組織学的に非悪性の褐色細胞腫であることが確認された（経過図から手術後にメチロシンは再投与されなかったとみられる）．手術後の経過は良好で，動脈圧及びアミン排泄が正常化した. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

2.7.3.6.2.4	Jones_1968[5)]
著者	Jones NF, Walker G, Ruthven CR, Sandler M.

2.7.3 臨床的有効性
メチロシン

論文タイトル	α-methyl-p-tyrosine in the management of phaeochromocytoma.
公表文献	Lancet. 1968;2(7578):1105-9.

【症例 1】

患者背景・併用治療	67 歳女性（初回入院時）．初回入院時，患者の主訴は，立位時の浮動性めまい感，ときに起こる失神，発汗過多及び動悸が 2 年間認められていること並びに便秘が 5 年間に次第に重症化していることであった．検査により，心電図異常，血圧変動（臥位動脈圧 190/115 mmHg→起立後 30 秒以内に 90/60 mmHg；立ち続けると血圧が低下し続け，失神が切迫する）などが認められ，尿中 CA 及び代謝物排泄が増加しており，褐色細胞腫と診断された．開腹手術を実施し，右副腎に認められた腫瘍を摘出した．腫瘍摘出により脈拍及び血圧は正常値に回復した．手術後，すべての症状は消失し，尿中 VMA は大幅に減少したが，正常値には回復しなかった．手術後 10 カ月以内にすべての症状が再発し，尿中 VMA は増加した．Phenoxybenzamine を 200 mg/日まで投与した結果，発汗はやや改善したが，臥位及び立位血圧には効果が認められなかった．そこでメチロシンの投与を開始した．
メチロシン投与量・投与期間	2000 mg/日まで漸増し，合計 3 週間以上投与した（経過図によると，開始用量 500 mg/日を 1 日間，750 mg/日を 3 日間，1000 mg/日を 3 日間，1500 mg/日を 10 日間，以降，2000 mg/日を投与する漸増投与であった）． メチロシンの投与を一時中断（経過図によると 2 日間程度とみられる）し，メチロシン投与中止が血圧，脈拍数並びに尿中 VMA 及び総 MN に及ぼす影響を確認した．その後，投与を再開した（投与中断時及び再開時のメチロシンの投与量については記載なし）． 2 回目の開腹手術を，メチロシン 3000 mg/日及び phenoxybenzamine 投与下で実施した（投与期間の記載なし）． 手術後の 9.5 カ月間（患者が悪性腫瘍により死亡するまで），メチロシン 1750 mg/日の投与を継続した．
有効性・安全性	メチロシン投与開始当初に傾眠が認められた． メチロシンを 2000 mg/日まで漸増投与した結果，すべての症状が極めて良好にコントロールされた．発汗及び便秘が消失し，起立性低血圧の症状も消失した．患者は以前には 1～2 分間しかじっと立っていることができなかったが，メチロシン投与開始から 3 週間以内に，正常に立つことができ，介助なしに約 300 m 歩くことができた．メチロシン投与前→この時点の臥位血圧は 190/110→160/85 mmHg，立位血圧は 70/50→140/80 mmHg，尿中 VMA は 150→22 mg/24hr であった（経過図によると総 MN も 50%以上減少，脈拍数も減少）． メチロシンを投与中断すると，臥位血圧が上昇し，脈拍数，尿中 VMA 及び総 MN は増加し，投与再開すると，臥位血圧，脈拍数及び尿中 VMA は中断前の状態に回復した（経過図から確認；尿中総 MN は投与中断前後数日間のデータのみ掲載され，回復までのデータの掲載はなし）． メチロシン 3000 mg/日及び phenoxybenzamine 投与下で実施した開腹手術では，原発腫瘍の側の副腎床に摘出不可能な腫瘍が認められ，肝臓に複数の転移巣が認められた． 手術後に継続したメチロシン 1750 mg/日投与は，以前の CA 過剰に伴う症状のコントロールに有効であったが，悪性腫瘍の経過に伴う疼痛

	には有効ではなかった． 手術後の投与期間を通して，メチロシンによる side effect は認められなかった．

【症例 2】

患者背景・併用治療	57 歳男性（入院時）．患者は乾癬の悪化で入院したが，多汗及び便秘も訴えていた．入院中に心不全，上室性頻脈，血圧変動（210/130～120/80 mmHg），立位時の血圧低下（収縮期血圧は最大 40 mmHg 低下，拡張期血圧は 10～15 mmHg 低下），心電図異常などが認められた．また，蛋白尿及び間欠性の糖尿並びにクレアチニンクリアランス低下などが認められ，尿中 CA 及び代謝物が増加していること並びに X 線検査結果から，肺転移を伴い，左腎動脈を圧迫する悪性褐色細胞腫と診断された． ジゴキシン及びフロセミドの投与により心不全が顕著に改善した．そこでメチロシンの手術前投与を開始した．メチロシン投与は頻脈及び皮膚の発赤には有効ではなかったこと並びに利尿薬の投与中止により体液貯留が再発したことから，手術前 48 時間に phenoxybenzamine を併用した．
メチロシン投与量・投与期間	手術前の 13 日間，最大 2500 mg/日投与した（経過図によると，開始用量 1000 mg/日を 7 日間，1500 mg/日を 2 日間，2000 mg/日を 1 日間，2500 mg/日を 3 日間投与する漸増投与であった）． 手術後に投与を再開（経過図によると手術日～翌々日までの 3 日間休薬した後，2000 mg/日投与を再開）し，手術後の 4.5 カ月間（患者が死亡する 36 時間前まで），用量 1500～2000 mg/日で投与を継続した．
有効性・安全性	手術前のメチロシン投与では，投与開始当初の傾眠以外に side effect は認められなかった． 手術前のメチロシン投与により血圧（平均値）が 180/105→130/70 mmHg に低下した．腸管の活動の回数が増加し，発汗が軽減したが，頻脈及び皮膚の発赤には有効ではなかった． 手術中の脈拍数及び血圧には問題がなく，フェントラミンを必要としなかった． 手術では，左副腎の腫瘍が腎臓を巻き込み，腎動脈を取り囲んで大動脈及び下大静脈の背部まで進展していることが確認され，病理組織は採取したものの，原発巣の切除は不能であった． 手術後のメチロシン投与中に，患者は腹部及び背部の疼痛の悪化を訴え，再入院した．心不全の徴候はなく，血圧は 100/60 mmHg，発汗は過剰でなく，腸管の活動は不活発ではあるもののメチロシン投与前よりも正常であった．最も著しい特徴として，腰椎のリズミカルな屈伸運動からなる体幹の振戦（2 秒間に 1 回の頻度）が認められた．振戦の程度には変動があり，起床時にはほとんど常時認められたが，就寝時にはまれであった．両膝下の振動覚消失を除き，その他の神経学的な徴候は認められなかった．X 線検査では頭蓋骨，脊椎骨及び骨盤は正常であった．梅毒血清反応は陰性であった．脳波検査では広汎性の異常（normal rhythms のほとんどが徐波化，過剰な slow delta activity）が認められた．振戦が治まっているときは，脳波に変化は認められなかった．メチロシンの投与を中止したが，投与中止 36 時間後に患者が死亡したため，メチロシンの投与中止が振戦に及ぼす影響について

	判断することができなかった.

【症例 3】

患者背景・併用治療	27 歳インド人女性（Central Middlesex Hospital 入院時）. 患者は偶発出血後，3 回目の妊娠の 36 週目に Central Middlesex Hospital に入院し，死産した. 患者の血圧は 200/140～130/90 mmHg と大きく変動していた. 患者の以前の 2 回の妊娠時には合併症はなかったが，肺結核に対してストレプトマイシン，イソニアジド及び thiacetazone を 2 年間服用した経験があった. 産後，メチルドパ及び bendrofluazide の投与が開始されたが，その後 2 週間に高度の高血圧性網膜症が発現した. 尿中 VMA 及び MN の増加が認められたことから褐色細胞腫と診断され，St. Thomas's Hospital に転院となった. 転院時，血圧は 130/85 mmHg 程度で安定しており，心拍数は正常で洞調律であり，心不全の徴候は認められなかった. 網膜症以外の異常は臨床的に認められなかった. 尿中 VMA 及び MN は増加していた. メチロシンの手術前投与を開始した.
メチロシン投与量・投与期間	手術前の 23 日間，1000～3500 mg/日漸増投与した（経過図によると，開始用量 1000 mg/日を 6 日間，2000 mg/日を 6 日間，3000 mg/日を 8 日間，3500 mg/日を 1 日間，1500 mg/日を 1 日間，計 22 日間投与し，23 日目の手術当日には投与していない）.
有効性・安全性	メチロシンの手術前投与中に，尿中の VMA 及び MN は徐々に減少した（経過図から確認）. 血圧及び脈拍数は少なくとも手術前 3 週間は正常値で安定していた. 手術の結果，右副腎の領域から褐色細胞腫が摘出された. 手術前の血圧コントロールは良好であったにもかかわらず，腫瘍の処置中に血圧が 250/160 mmHg に急上昇したため，フェントラミン静注を数回必要とした. 異所性心拍動を伴う洞性頻脈が腫瘍を摘出するまで継続した. 手術後経過に問題なく，尿中 VMA 及び MN は速やかに正常値へ減少した（経過図から手術後にメチロシンは再投与されなかったとみられる）. メチロシン投与時に認められた唯一の side effect は，投与開始当初の傾眠であった.

2.7.3.6.2.5 Pyörälä_1968[6)]

著者	Pyörälä K, Pitkänen E, Toivonen S.
論文タイトル	α-methyl-p-tyrosine in the symptomatic treatment of patients with malignant phaeochromocytoma.
公表文献	Ann Med Intern Fenn. 1968;57(2):65-73.

【症例 1】

患者背景・併用治療	19 歳女性. 症状が現れ始めた翌年に University Central Hospital に紹介され，手術を実施し，右副腎原発の褐色細胞腫を摘出した. 顕微鏡検査で悪性の徴候は認められなかった. 手術後，血圧は正常化し，網膜症は鎮静化し，尿中 CA 排泄も正常化した. 外来でフォローアップし

	ていたが，手術の 1 年 8 カ月後から尿中 CA が徐々に増加し，血圧も上昇傾向を示した．初回の手術の 2 年 8 カ月後に再手術を実施し，右腎上極から横隔膜に広がる腫瘍及び肝臓表面の複数の病巣が確認された．可能な限り腫瘍が摘出され，血圧は手術前よりも低下（145～160/90～110 mmHg）し，尿中 CA 排泄も減少したが正常値よりも高値であった．集中的な放射線治療が実施された．再手術の 5 カ月後に試験的にメチロシンを投与された（放射線治療及び phenoxybenzamine 投与との時間関係については記載なし）． メチロシンの投与終了後には，phenoxybenzamine 10～20 mg/日を経口投与され，血圧の上昇傾向及び尿中 CA 排泄の増加傾向は認められるもののやや良好な状態であった．
メチロシン投与量・投与期間	開始用量 300 mg/日を 3 日間，600 mg/日を 3 日間，900 mg/日を 3 日間，1200 mg/日を 3 日間の合計 12 日間，漸増投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	メチロシン投与時，患者は無症状で，臥位血圧は 130～150/95～110 mmHg であった． メチロシン投与前→最大用量 1200 mg/日 3 日間投与時（平均値）： 尿中 VMA　　：16.3→11.1 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 尿中 NMN＋MN：　7.6→　6.1 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 臥位血圧：140/102→135/100 mmHg 立位血圧：120/93　→125/102 mmHg 脈拍数　：78→76 回／分 メチロシン投与中に血算，肝機能検査，血清クレアチニン及び尿沈渣の変化は認められなかった．

【症例 2】

患者背景・併用治療	22 歳男性．10 歳時，高血圧及び失神発作のために Childrens' Clinic, University of Helsinki に入院した．過剰な尿中 CA 排泄が認められた．手術により，右腎臓の下に認められた副腎外褐色細胞腫を摘出した．腫瘍には明らかな悪性の徴候は認められず，手術後，血圧及び尿中 CA 排泄は正常化した． 17 歳時，高血圧，頭痛発作及び尿中 CA 排泄高値のため，同病院で再手術が実施され，膵臓の背部に位置し，大動脈及び下大静脈に強固に付着した腫瘍に加え，大静脈の下に複数の病巣が確認された．可能な限り腫瘍組織が摘出された．腫瘍は核異型度が高く，血管及び周囲の結合組織に浸潤していた．手術中及び手術直後に合併した循環系の障害により高度の大脳障害が発現したが，皮質盲を除き，徐々に消失した． 再手術後も高血圧が持続し，頭痛及び悪心の再発性の発作が認められ，尿中 CA 排泄は持続的に高値であった．再手術の 2 年後（19 歳時）に集中的な放射線治療が実施され，自覚症状が一時的に緩和され，尿中 CA 排泄もわずかに減少した． 再手術の 5 年後（22 歳時），University Central Hospital に入院した．入院時，高度の頭痛及び仙痛様の腹痛が 2 週間認められていた．血圧，眼底検査及び尿検査の異常が認められた．メチロシンが投与された．
メチロシン投与量・投与期間	開始用量 300 mg/日を 2 日間，600 mg/日を 2 日間，900 mg/日を 3 日間，1200 mg/日を 2 日間，1600 mg/日を 2 日間，2000 mg/日を 3 日間の

	合計 14 日間，漸増投与した（経過図から確認）.
有効性・安全性	血圧の発作性の上昇に伴う頭痛は，メチロシン投与中も持続した. メチロシン投与前→最大用量 2000 mg/日 3 日間投与時（平均値）： 尿中 VMA　　：18.5→10.3 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 尿中 NMN＋MN：　7.9→　5.4 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 臥位血圧：220/154→218/158 mmHg 立位血圧：205/156→205/154 mmHg 脈拍数　：86→81 回／分 非常に病状が重かったこの患者は，2000 mg/日投与時に傾眠を訴えた. メチロシン投与中に血算，肝機能検査，血清クレアチニン及び尿沈渣の変化は認められなかった. メチロシンの投与中止後，突然の高度の腹痛の訴えがあった．また，高度の貧血が認められ，左後腹膜領域に変動する塊が触知されたため，腫瘍から出血したと考えられた．輸血（5 単位）後，患者の状態は改善し，2 週間以内に後腹膜の塊は消失した．その後，phenoxybenzamine 60 mg/日の経口投与を開始したが，ほとんど効果が認められなかった．メチルドパ 1500 mg/日，フロセミド 40 mg/日及びカリウムサプリメントを追加し，血圧がやや低下したが，患者の状態は悪化の一途をたどり，死亡した.

【症例 3】

患者背景・併用治療	42 歳男性．University Central Hospital に入院する 3 カ月前から，疲労，発汗過多及び労作時の呼吸困難が認められ，入院時には高度の呼吸困難で，蒼白及びおびただしい発汗が認められた．脈拍は規則的で脈拍数 130 回／分，血圧 150/110 mmHg．胸部 X 線で心拡大及び肺うっ血が認められ，ジギタリス及び利尿薬による集中治療を開始したが，反応は乏しかった．当初は褐色細胞腫の可能性を考慮していなかった．その後，尿中 CA 排泄の顕著な増加を認め，大動脈造影にて右腎臓の上に腫瘍を認めた．診査手術が検討されたが，高度の心不全のため，手術を行うのは危険であった. メチロシン投与により患者の状態が手術可能な状態まで十分に改善し，診査手術が実施された.
メチロシン投与量・投与期間	開始用量 300 mg/日を 2 日間，600 mg/日を 2 日間，900 mg/日を 2 日間，1200 mg/日を 2 日間，1600 mg/日を 3 日間，2000 mg/日を 4 日間の合計 15 日間，漸増投与した（経過図から確認）.
有効性・安全性	メチロシン投与により患者の状態が手術可能な状態まで十分に改善し，診査手術が実施された．診査手術の結果，悪性褐色細胞腫と診断され，腫瘍は周辺組織に広く浸潤していることから手術不可能であった. メチロシン投与により，自覚症状が顕著に改善した．発汗過多は消失した．難治性の心不全があり，通常治療に抵抗性であったが，メチロシン投与中には十分にコントロール可能となった. メチロシン投与前→最大用量 2000 mg/日 4 日間投与時（平均値）： 尿中 VMA　　：42.2→27.8 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 尿中 NMN＋MN：21.9→13.5 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 臥位血圧：138/102→118/87 mmHg＝やや低下した 立位血圧：134/102→114/86 mmHg＝やや低下した

	脈拍数　：118→96 回／分＝減少した 手術前のメチロシン投与により CA 産生を遮断できたが，手術中の血圧上昇及び頻脈の突発を十分に軽減することはできなかった．血圧及び脈拍数の十分なコントロールを得るために，フェントラミン及びプロプラノロールを麻酔中及び手術中に少量ずつ分割投与する必要があった． メチロシン投与中に血算，肝機能検査，血清クレアチニン及び尿沈渣の変化は認められなかった．

【症例 4】

患者背景・併用治療	32 歳女性．University Central Hospital に入院する 6 年前から高血圧，発汗過多，並びに，動悸と胸及びのどの絞めつけられるような痛みから成る発作が認められていた．入院時，脈拍数 100～120 回／分，臥位血圧 190～210/135～145 mmHg，立位血圧 195～210/115～145 mmHg で，ときに血圧は 230～250/150～160 mmHg まで発作的に上昇し，発汗，動悸及び胸痛を伴った．空腹時血糖値が高く，経口ブドウ糖負荷試験にて糖尿病型と判定された． Phenoxybenzamine 60 mg/日経口投与により血圧低下が認められ，臥位血圧 180～200/100～130 mmHg，立位血圧 135～160/90～110 mmHg となった． 後腹膜腔気体注入及び大動脈造影にて右腎臓の上に腫瘍を認め，手術前治療として，メチロシンの単独投与を開始した．
メチロシン投与量・投与期間	開始用量 1000 mg/日を 2 日間，1500 mg/日を 2 日間，2000 mg/日を 2 日間，2500 mg/日を 3 日間の合計 9 日間，漸増投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	メチロシン投与により，自覚症状が顕著に改善した．発汗過多は消失した． メチロシン投与前→最大用量 2500 mg/日 3 日間投与時（平均値）： 尿中 VMA　　：53.0→22.6 mg/24hr＝減少した（＝50%以上減少） 尿中 NMN＋MN：23.3→12.0 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 臥位血圧：213/146→188/128 mmHg ＝収縮期及び拡張期血圧ともにやや低下した 立位血圧：235/147→198/157 mmHg ＝収縮期血圧はやや低下したが拡張期血圧は低下しなかった 脈拍数　：95→80 回／分＝減少した 手術前のメチロシン投与により CA 産生を遮断できたが，手術中の血圧上昇及び頻脈の突発を十分に軽減することはできなかった．血圧及び脈拍数の十分なコントロールを得るために，フェントラミン及びプロプラノロールを麻酔中及び手術中に少量ずつ分割投与する必要があった． メチロシン投与中に血算，肝機能検査，血清クレアチニン及び尿沈渣の変化は認められなかった． 手術の結果，右副腎原発の褐色細胞腫が摘出され，顕微鏡検査で良性と診断されたが，血管及びリンパ管への浸潤が認められた．手術後は依然として血圧が高く，尿中 CA 及び代謝物排泄は顕著に減少したものの正常値まで減少しなかった．Phenoxybenzamine 40～60 mg/日の経口投与により高血圧は良好にコントロールされているが，尿中 CA 及び代謝物排泄は増加傾向であった．

【症例 5】

患者背景・併用治療	28 歳女性．初回入院の 2 年前から頭痛及び動悸から成る発作が認められており，右腎上極の副腎外腫瘍を，右副腎を含めて摘出し，肝臓前縁の転移巣も摘出した（2 回目の手術の 8 年前）．顕微鏡検査の結果，悪性褐色細胞腫と診断された．手術後の合併症から回復した後，血圧は正常化し，尿中 CA 排泄も正常化した． 良好な健康状態が持続していたが，フォローアップのための定期検査で尿中 CA 排泄の増加が認められ，再入院となった．自覚症状はなかったが，臥位血圧はやや上昇して 150～175/95～115 mmHg であり，尿中 CA 及び代謝物は増加していた．後腹膜腔気体注入にて左腎臓の上に腫瘍の存在が示唆され，メチロシンの投与を開始した．しかし，メチロシンの供給不足のために手術前治療としてメチロシンを使用することができなかった．
メチロシン投与量・投与期間	開始用量 1000 mg/日を 2 日間，1500 mg/日を 2 日間，2000 mg/日を 1 日間の合計 5 日間，漸増投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	メチロシンの投与終了後（投与からの間隔について記載なし），2 回目の手術を実施し，左副腎を含めて腫瘍を摘出した．顕微鏡検査により副腎外由来の褐色細胞腫であることが確認されたが，核異型はあるものの悪性と確定診断するための細胞学的な所見は認められず，新たな腫瘍か以前に摘出した腫瘍の二次腫瘍かを判断することはできなかった．手術後の経過に問題なく，血圧並びに尿中 CA 及び代謝物排泄は正常化した． メチロシン投与前→最大用量 2000 mg/日 1 日間投与時： 尿中 VMA　　：32.5→23.0 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 尿中 NMN＋MN：13.2→ 9.4 mg/24hr＝減少した（＝50%未満減少） 臥位血圧：160/105→150/95 mmHg ＝やや低下した 立位血圧：130/100→130/100 mmHg 脈拍数　：81→55 回／分＝減少した メチロシン投与中に血算，肝機能検査，血清クレアチニン及び尿沈渣の変化は認められなかった．

2.7.3.6.2.6	Robinson_1977[7)]
著者	Robinson RG, DeQuattro V, Grushkin CM, Lieberman E.
論文タイトル	Childhood pheochromocytoma: treatment with alpha methyl tyrosine for resistant hypertension.
公表文献	J Pediatr. 1977;91(1):143-7.

患者背景・併用治療	12 歳黒人男性（入院時）．Childrens Hospital of Los Angeles へ入院する 1 年前に，高度の頭痛を発現し，高血圧と診断されたが，その後 10 カ月間に十分な血圧コントロールを達成できず，頻脈，発汗，蒼白及び起立性低血圧が発現した．Childrens Hospital of Los Angeles へ入院する 2 週間前に他院に入院し，尿中 VMA の増加，左室肥大が確認された．発作性心房頻脈に対してジゴキシン 0.25 mg/日及びプロプラノロール 400 mg/日（経口）が投与された．更に評価するために Childrens Hospital of Los Angeles へ紹介された． Phenoxybenzamine の経口投与を開始し，プロプラノロール及びジゴキ

	シンの投与を継続した．プロプラノロールを入院 11 日目までに 400→40 mg/日に漸減した．入院 12 日目の血圧は非常に不安定であり，血圧コントロールのため，その後 14 日間に間欠的に，フェントラミン静注を使用した．Phenoxybenzamine を入院 15～25 日目に増量したが，中等度の症候性の高血圧は持続していた．入院 23 及び 24 日目に尿中総 CA（NA＋A）排泄の増加も認められた（それぞれ 164 μg/hr 及び 184 μg/hr）．そこで，入院 26 日目にメチロシンの投与を開始した．
メチロシン投与量・投与期間	1000 mg/日で投与開始し，2000 mg/日まで漸増した．投与期間は入院 26～37 日目（手術 1 日前）の 12 日間（経過図から確認）であった．
有効性・安全性	メチロシンの開始用量 1000 mg/日投与により，血圧は速やかに低下した．そこで，phenoxybenzamine 投与を中止したところ，24 時間後には血圧の上昇が認められたため，phenoxybenzamine の投与を再開し，メチロシンを 2000 mg/日へ増量した．その結果，血圧コントロールは劇的に改善し，phenoxybenzamine を漸減した．入院 38 日目（手術当日の手術前）の尿中総 CA 排泄は 35 μg/hr であった． 降圧薬はプロプラノロールを除き，手術時まで継続した．手術前の麻酔導入に先立ち，フェントラミン 2 mg を静注した．手術の結果，腫瘍を含む左副腎が摘出され，顕微鏡検査により褐色細胞腫であることが確認された． 手術後はすべての薬剤の投与を中止した．手術後の血圧は当初 120/70～80 mmHg で，その後上昇し，130～140/90～100 mmHg であった．診察の結果，うっ血性心不全が認められた．尿中総 CA は 4.4 μg/hr であった．フロセミド，塩分制限及びジゴキシンによる治療を行い，良好な反応が得られた．その後の手術後の経過は問題なく，退院時，治療薬はジゴキシン 0.375 mg/日のみで，血圧は 110/70 mmHg であった． メチロシンに関する安全性についての記載はなかった．

2.7.3.6.2.7 Bagnall_1976[8)]

著者	Bagnall WE, Salway JG, Jackson EW.
論文タイトル	Phaeochromocytoma with myocarditis managed with α-methyl-p-tyrosine.
公表文献	Postgrad Med J. 1976;52(612):653-6.

患者背景・併用治療	31 歳女性（初回入院時）．初回入院時点で 3 年間の発汗発作の既往があった．発汗発作の回数は増加しており，入院 3 カ月前には毎日起こり，頭痛，回転性めまい，動悸及び進行性の視力障害を伴うようになった．臥位血圧 200/130 mmHg，洞性頻脈 110 回／分，尿中 CA 排泄の増加が認められ，動脈造影により左副腎腫瘍が確認された． Phenoxybenzamine 10 mg/日及びプロプラノロール 300 mg/日の投与を開始した結果，良好に血圧がコントロールされた（投与量は経過図から確認）．尿中 CA 排泄は異常のままであり，メチロシンを追加投与した． メチロシン投与開始後 14 日目に手術を実施した． ＜再入院時＞ 退院後 1 カ月以内に，薬剤投与のない状態で，尿中 CA の増加及び症状の再発が認められた．副腎静脈造影（同時に CA 検査用に大静脈か

	ら採血した）から，残副腎の二次腫瘍が示唆されたため，再入院となった．再入院時の異常所見は，血圧 170/110 mmHg 及び発汗を伴う顕著な蒼白であった．尿中 VMA 排泄は手術前よりも低値であったが，心電図所見は，慢性 CA 過剰による心筋炎の発現を示していた． 2 回目の手術前には，メチロシンを単独で投与した．
メチロシン投与量・投与期間	初回入院時及び再入院時のいずれも，1000 mg/日から 2000 mg/日に漸増し，合計 14 日間（手術当日まで）投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	＜初回入院時＞ メチロシンの追加投与後，尿中 VMA は正常範囲内まで減少し，発汗発作は消失した．α及びβ遮断薬を減量した（経過図からは確認できず）が，血圧コントロールは損なわれなかった．体重が 4.8 kg 増加し，血漿量が増加したため，ヘモグロビン及びヘマトクリット値は低下した． メチロシン投与開始後 14 日目に左副腎摘出術を実施した．切片から良性の褐色細胞腫と考えられた．手術中の脈拍数及び血圧は安定しており，昇圧アミン及び交感神経受容体遮断薬の補助的な投与は不要であった． 手術後の経過は問題なかった（経過図から手術後にメチロシンは投与されなかったとみられる）． メチロシンの side effect は用量依存的に認められ，1000 mg/日投与時には傾眠のみであり，2000 mg/日に増量すると，流涎過多，感情不安定，及びパーキンソニズムが発現した．これらの side effect は，メチロシンを減量すると（経過図からは確認できず），48 時間以内に消失した．結晶尿は認められず，尿量を高値に保つために，メチロシン投与中は多量の水分摂取を維持した． ＜再入院時＞ メチロシンの単独投与後，血圧及び尿中 VMA は正常値となったが，症状は完全には改善せず，心電図は異常のままであった． メチロシン投与開始後 14 日目に手術を実施し（経過図から確認），右副腎から腫瘍を摘出した．組織学的に良性の褐色細胞腫と考えられた．手術中に 1 回，拡張期血圧が 120 mmHg まで上昇したが，自然に落ち着いた． 手術後に血圧が 100/70 mmHg まで低下した際には，輸血 500 mL により直ちに正常化した． 退院時，患者は無症状で，正常血圧であった．3 カ月後のフォローアップで，症状の再発は認められず，尿中 CA 排泄も正常値を維持していた．心電図検査では，入院中に認められた異常が徐々に解消していることが確認された． メチロシンに関する安全性についての記載はなかった．

2.7.3.6.3　　日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献

［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］に示した文献検索により選別した日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献 24 報（症例報告 17 報，学会抄録 7 報）について，個々の文献の要約を以下に示した．個々の文献の要約には，有効性に関する情報に限らず，安全性に関する情報も含めた．有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］に示した．

それぞれの文献は，「報告医師名（筆頭著者又は筆頭演者名）_公表年」で表記した．

メチロシンの投与量の単位は，mg 表記に統一した．

カテコールアミン及び代謝物は，略号で表記した［CA：カテコールアミン，MN：メタネフリン，NMN：ノルメタネフリン，VMA：バニリルマンデル酸，HVA：ホモバニリン酸，A：アドレナリン（エピネフリン），NA：ノルアドレナリン（ノルエピネフリン），DA：ドーパミン］．

個々の症例の主要な有効性の結果の一覧を表 2.7.3.6-10 に示した．

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告						
Ishikawa_1987[9)]	49 歳 女性	開始用量：250 mg 維持用量：750 mg 最大用量：750 mg 投与期間：2 カ月間以上	ラベタロール	尿中 A 尿中 NA 尿中 VMA 血清中 NA	血清中 A	· 再発性及び治療抵抗性の頭痛が消失した. · 血圧の経日変動は小さくなり，140～200/60～120 mmHg から 130～160/70～90 mmHg に低下した. · ラベタロールを減量した.
岡田_1988[10)]	41 歳 男性	開始用量：900 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：1 年間以上	—	尿中 A 尿中 NA 尿中 VMA	血中 CA	· 血圧は 250/150 mmHg 程度から 160/100 mmHg 程度に低下した.
中神_1989[11)]	47 歳 男性	開始用量：250 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：7 カ月間以上	^{131}I-MIBG 内照射 プラゾシン ニフェジピン プロプラノロール	尿中 A 尿中 NA 尿中 MN 尿中 NMN 尿中 VMA 血中 A	血中 NA	· 投与後 4 カ月（^{131}I-MIBG 内照射後 2 カ月）で，疼痛軽快，血圧・脈拍数の正常化及び心機能の改善が認められた. · 投与後 6 カ月頃から血圧は 130/80 mmHg 前後，脈拍数 80～90 回／分となり，それに伴い心機能も改善した.
岡田_1990[12)]	48 歳 男性	開始用量：不明 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：5 年間以上	プラゾシン プロプラノロール	尿中 A 尿中 NA	—	· 血圧は徐々に低下し，投与から半年後には降圧薬の中止が可能となった.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン.
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 1）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告（続き）						
須永_1990[13]	34 歳 女性	開始用量：1000 mg （投与中断前） 1500 mg （投与再開時） 維持用量：1750 mg （投与中断前） 2000 mg （投与再開時） 最大用量：2000 mg 投与期間：約 2 カ月間（投与中断前後の全体としての最大用量及び投与期間）	プラゾシン プロプラノロール	—	尿中 NA 血漿中 NA	· 血圧は安定しなかった.
Nakagami_1990[14]	47 歳 男性	開始用量：250 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：6 カ月間以上	^{131}I-MIBG 内照射（2 回目） プラゾシン ニフェジピン プロプラノロール	尿中 A 尿中 NA 尿中 MN 尿中 NMN 尿中 VMA 血漿中 A	血漿中 NA	· ^{131}I-MIBG 内照射療法 2 回目による明らかな抗腫瘍効果は認められなかったが，メチロシン投与下での ^{131}I-MIBG 内照射療法 2 回目の実施後，血圧は 150 mmHg 未満に維持され，動悸が消失し，疼痛もなく，体重が増加した. · 心機能（左室内径短縮率により評価）は徐々に改善した.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン.
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 2）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告（続き）						
山門_1992[15]	38 歳 男性	開始用量：1500 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：1 年間以上	CVD 療法	—	—	· 手術後にメチロシン投与を開始したが，右肺野の異常影は増大し，血漿中 CA 及び尿中 CA の著増を認め，手術の約 8 カ月後から CVD 療法を併用した結果，3 クール終了までに血漿中 CA 及び尿中 CA に顕著な減少を認めた（メチロシンに関する有効性についての記載はなかった）.
成瀬_1993[16]	59 歳 女性	開始用量：500 mg 維持用量：500 mg 最大用量：500 mg 投与期間：約 2 年間	DTIC プラゾシン	尿中 MN 尿中 NMN	—	· 約 2 年間の経過は良好であった. · 狭心症 [b]，及び浮動性めまい [b] などの中枢神経症状のためメチロシン及び DTIC の投与を一時中止したが，尿中 MN 及び NMN の顕著な増加並びに胸痛及び動悸発作の頻度増加を認めた.
		開始用量：750 mg 維持用量：750 及び 1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：10 カ月間以上	CVD 療法 ドキサゾシン プラゾシン ニフェジピン ジルチアゼム プロプラノロール	尿中 MN 尿中 NMN	—	· 自覚症状の改善が認められた.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン.
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.
b　有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］を参照.

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 3）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告（続き）						
Teno_1996[17]	59 歳 女性	開始用量：500 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：133 日間以上	放射線外照射 プラゾシン ドキサゾシン アテノロール ニフェジピン フェントラミン プロプラール	尿中 A 尿中 NA	—	· プラゾシン，ドキサゾシン，ニフェジピン及びアテノロール投与により血圧は 184/92 mmHg であったが，メチロシンの追加投与後，血圧は低下し，メチロシンを 750 mg/日に減量したが，血圧は正常値に維持された． · 放射線外照射療法実施後に高血圧クリーゼの徴候が認められ，以降の放射線外照射療法を中止し，メチロシン，フェントラミン及びプロプラノロールを増量して，高血圧をコントロールした．
森尾_1996[18]	35 歳 男性	開始用量：250 mg （2 日間） 維持用量：該当せず 最大用量：500 mg （3 日間） 投与期間：5 日間	ニフェジピン ウラピジル	—	—	記載なし （筋肉痛 [b] 及び横紋筋融解症 [b] による投与中止例）

— = 該当する報告なし．
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン．
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン．
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した．
b　有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］を参照．

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 4）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告（続き）						
Arai_1998[19]	59 歳 女性	開始用量：500 mg 維持用量：500 mg 最大用量：500 mg 投与期間：約 2 年間	DTIC プラゾシン	尿中 MN 尿中 NMN	—	· 約 2 年間の経過は良好であった. · その後，胸痛 [b]，動悸 [b]，疲労 [b] 及び回転性めまい [b] のためメチロシン及びダカルバジンの投与を中止したところ，尿中 MN 及び NMN が増加し，症状が悪化した.
		開始用量：750 mg 維持用量：750 及び 1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：10 カ月間以上	CVD 療法 ドキサゾシン プラゾシン ニフェジピン ジルチアゼム プロプラノロール	尿中 MN 尿中 NMN	—	· 動悸や胸痛などの症状が消失した.
Tada_1998[20]	44 歳 女性	開始用量：500 mg 維持用量：1000 及び 2000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：約 3 年間	CVD 療法 動脈塞栓術 放射線治療	血漿中 NA	—	【症例 1】 · CVD 療法及びメチロシンの投与により，高 CA 血症は消失し，血漿中 NA は約 3 年間正常値を維持した. · CVD 療法後に高血圧クリーゼは起こらず，CVD 療法＋メチロシン投与は安全で，臨床経過を向上させた（3 症例共通）.

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン.
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.
b　有害事象の取扱い及び有害事象名の読み替え方法は［2.7.4.7　付録］を参照.

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 5）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告（続き）						
Tada_1998[20] （続き）	34 歳 女性	開始用量：1000 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：4 年間	CVD 療法 腫瘍摘出術 （CVD 療法と併用してメチロシンを手術前投与） 動脈塞栓術 放射線治療	CA	—	【症例 2】 · CVD 療法とメチロシンの投与により副腎の腫瘍が縮小し，切除した．メチロシンの投与期間中（4 年間），CA は正常値を維持した． · CVD 療法後に高血圧クリーゼは起こらず，CVD 療法＋メチロシン投与は安全で，臨床経過を向上させた（3 症例共通）．
	27 歳 男性	開始用量：1000 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：不明	α 遮断薬 左副腎切除 両側肺部分切除 （α 遮断薬と併用してメチロシンを手術前投与） CVD 療法	尿中 NA	血中 NA	【症例 3】 · α 遮断薬及びメチロシンの投与による 1 カ月間の治療後，血中及び尿中 CA が減少し，手術を実施した． · 腫瘍は増大を続けたが，血中 CA は初回入院から約 4 年間，正常範囲内を推移した． · CVD 療法後に高血圧クリーゼは起こらず，CVD 療法＋メチロシン投与は安全で，臨床経過を向上させた（3 症例共通）．

— = 該当する報告なし．
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン．
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン．
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した．

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 6）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告（続き）						
賀来_1999[21]	33 歳 男性	開始用量：不明 維持用量：2000 mg 最大用量：2000 mg 投与期間：不明	CVD 療法 VP-16 内服療法	尿中 NA 尿中 DA	—	· 血圧コントロールに有効であった.
山門_2007[22]	38 歳 男性	開始用量：1500 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：1 年間以上	CVD 療法	尿中 NMN 血漿中 A 血漿中 NA	—	記載なし
Mori_2008[23]	34 歳 女性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：30 カ月間	CDDP＋DTIC＋VDS ^{131}I-MIBG 内照射	尿中 DA 血清中 DA	—	· 患者の状態は十分に改善しなかった.
永田_2010[24]	31 歳 女性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：約 19 カ月間	CVD 療法	血中 HVA 血中 VMA 血中 DA	尿中 HVA 尿中 VMA 尿中 DA	· 体重，血圧及び Performance Status には変化はなかった. · CVD 療法開始後，尿中 HVA，VMA 及び DA は減少したが，正常化せず，9 コース目から血中 HVA 及び DA が微増したため，11 コース目からメチロシンを追加し，血中 HVA，VMA 及び DA は正常化した.

— ＝ 該当する報告なし.
CA＝ カテコールアミン；MN＝ メタネフリン；NMN＝ ノルメタネフリン；VMA＝ バニリルマンデル酸；HVA＝ ホモバニリン酸；A＝ アドレナリン（エピネフリン）；NA＝ ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA＝ ドーパミン.
CVD＝CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP＝ シスプラチン；DTIC＝ ダカルバジン；VDS＝ ビンデシン；VP-16＝ エトポシド；MIBG＝ メタヨードベンジルグアニジン.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 7）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
症例報告（続き）						
木村_2016[25]	43 歳 女性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 250 mg（週 2 回程度） 投与期間：約 6 カ月間	フェントラミン（麻痺性イレウスの改善・予防目的） ドキサゾシン	血中 NA	尿中 NMN	· 便秘症状の改善を認め，週 1 回のフェントラミン投与で良好な排便コントロールが得られるようになった． · 血圧や脈拍数の大きな変化は見られなかった．
学会抄録						
山田_1982[26]	38 歳 女性	開始用量：1000 mg 維持用量：1000 mg 最大用量：1000 mg 投与期間：6 カ月間以上	各種降圧薬，受容体遮断薬（詳細不明）	尿中 NA（total，free） 血中 NA	—	· メチロシンを併用投与開始当日から，症状の自他覚的改善が認められた． · メチロシン開始 6 カ月後も，尿中 NA は開始当日とほぼ同程度で，諸症状の悪化も認められなかった．
Ohshima_1991[27]	32 歳 男性 （1972 年の診断時の年齢）	開始用量：1500 mg 維持用量：1500 mg 最大用量：1500 mg 投与期間：不明	—	—	—	· グリベンクラミドにメチロシンの併用投与を開始したが，その後，尿中への CA 排泄は徐々に増加し，糖尿病もコントロール不良となった（メチロシン投与開始からの期間についての記載はなかった）．
小野沢_1995[28]	27 歳 男性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：不明	腫瘍摘出術 （メチロシンを手術前投与）	尿中 NA 尿中 DA	—	記載なし

— = 該当する報告なし．
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン．
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン．
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した．

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 8）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
学会抄録（続き）						
多田_1995[29]	44 歳 女性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：不明	CVD 療法	—	CA	【症例 1】 · CVD 療法及びメチロシンの投与により，転移巣が縮小した.
	37 歳 女性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：不明	CVD 療法 腫瘍摘出術 （CVD 療法と併用してメチロシンを手術前投与）	—	CA	【症例 2】 · CVD 療法及びメチロシンの投与により，原発巣の縮小が認められた.
小林_2002[30]	73 歳 女性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：5 年間	—	尿中総 MN	—	· 血圧の改善効果が認められた.
澁川_2005[31]	54 歳 男性	開始用量：1000 mg 維持用量：不明 最大用量：不明 （徐々に増量した） 投与期間：不明	—	血中 NA	—	記載なし

— = 該当する報告なし.
CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン.
CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン.
a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

表 2.7.3.6-10　個々の症例の主要な有効性の結果の一覧（日本人褐色細胞腫患者での使用経験を報告した文献）（続き 9）

文献 [a]	年齢 性別	メチロシン 1 日投与量 投与期間	褐色細胞腫に対する 併用治療（抗腫瘍 又は降圧治療）	CA 及び代謝物の減少		有効性に関する臨床症状の経過
				50%以上減少	50%未満又は 程度不明の減少	
学会抄録（続き）						
余語_2007[32]	77 歳 女性	開始用量：不明 維持用量：不明 最大用量：不明 投与期間：不明	—	血中 NA	—	· 血圧が低下し，腸管蠕動が再開し，腸管内ガスは速やかに消失した.

— = 該当する報告なし.

CA = カテコールアミン；MN = メタネフリン；NMN = ノルメタネフリン；VMA = バニリルマンデル酸；HVA = ホモバニリン酸；A = アドレナリン（エピネフリン）；NA = ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）；DA = ドーパミン.

CVD = CPA（シクロホスファミド）＋VCR（ビンクリスチン）＋DTIC（ダカルバジン）；CDDP = シスプラチン；DTIC = ダカルバジン；VDS = ビンデシン；VP-16 = エトポシド；MIBG = メタヨードベンジルグアニジン.

a　文献は，「報告医師名（筆頭著者名）_公表年」で表記した.

2.7.3.6.3.1 症例報告論文

1） Ishikawa_1987[9)]

著者	Ishikawa Y, Shionoiri H, Yasuda G, Umemura S, Sasaki O, Kaneko Y.
論文タイトル	A case of malignant pheochromocytoma: a trial of blood pressure control with labetalol and alpha-methyl-tyrosine.
公表文献	Curr.Ther.Res. 1987;42:542-50.

患者背景・併用治療	49 歳女性．肺転移，肝及び腎への浸潤を伴う手術不可能な悪性褐色細胞腫（進行期悪性褐色細胞腫）．ラベタロール 200 mg/日投与を開始し，400 mg/日に漸増した．血圧が 130～220/60～130 mmHg から 140～200/60～120 mmHg に低下した後，メチロシンを追加投与した．
メチロシン投与量・投与期間	250 mg/日で投与開始し，750 mg/日まで漸増し，750 mg/日を維持用量として入院下で少なくとも 2 カ月間投与した． メチロシンは未承認薬のため，退院前に投与を中止した．
有効性・安全性	メチロシンの漸増と同時にラベタロールを 150 mg/日まで漸減した間に，再発性及び治療抵抗性の頭痛が消失した．血圧の経日変動は顕著に小さくなり，140～200/60～120 mmHg から 130～160/70～90 mmHg に低下した．尿中 NA，A 及び VMA 並びに血清中 NA 及び A も減少した（メチロシン投与前から投与約 2 カ月後で，尿中 NA，A 及び VMA の 50%以上減少，血清中 NA の 50%以上減少，並びに血清中 A の 50%未満減少を，経過図から確認）． メチロシン及びラベタロールのいずれも忍容性は良好で，入院下でフォローした 3 カ月間に，めまいや高度の鎮静などの主要な合併症は認められなかった．

2） 岡田_1988[10)]

著者	岡田 秀一, 石原 弘之, 荒井 泰道, 近藤 忠徳, 下村 洋之助, 小林 功, 大島 喜八, 森 昌朋, 小林 節雄.
論文タイトル	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.
公表文献	ホルモンと臨床. 1988;36 巻 夏季増刊号:161-3.

患者背景・併用治療	41 歳男性．胆石の手術時，膵頭部後面から肝門部にかけて広がる腫瘤が見出されたが，易出血性のため摘出不可能であり，組織診では褐色細胞腫（異所性）と診断された．更に，バセドウ病とインスリン非依存性糖尿病を併発し，プロピルチオウラシル及びグリベンクラミドの投与を開始した．その後，腹部 CT 像にて腫瘍の増大及び肝への浸潤性転移が認められ，腫瘍の摘出は不可能と判断されたため，メチロシンを投与開始した．既にα及びβ遮断薬の投与は無効であったため，メチロシンと併用しなかった．
メチロシン投与量・投与期間	900 mg/日で投与開始し，1500 mg/日まで漸増し，1500 mg/日を維持用量として 1 年間以上投与した．
有効性・安全性	メチロシン投与後 1 年で，尿中 A が 771μg/日から 50μg/日に，尿中 NA が 4330μg/日から 188μg/日に，尿中 VMA が 250 mg/日から 106 mg/日に減少した（＝いずれも 50%以上減少）．メチロシン投与

	後 1 年で血中 CA も著明に減少した（データの記載又は図示はなかった）．血圧は 250/150 mmHg 程度から 160/100 mmHg 程度に低下した（経過図から確認）． なお，投与 3 年を経過した後も存命しており，その間に副作用は認められていない．

3） 中神_1989[11)]

著者	中神 百合子, 野村 馨, 三木 伸泰, 対馬 敏夫，出村 博，鎮目 和夫，日下部 きよ子.
論文タイトル	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.
公表文献	代謝. 1989;26(1):81-6.

患者背景・併用治療	47 歳男性．全身性骨転移・肝転移を伴う悪性褐色細胞腫．1 回目入院時に根治的治療を目的として ^{131}I-MIBG 内照射療法（1 回目）を実施し，疼痛軽減，血圧の安定化，動悸の軽減，心機能の改善，便秘のコントロール，血中 NA 並びに尿中 NA 及び NMN の減少が認められ，退院した．^{131}I-MIBG 内照射療法（1 回目）の約 4 カ月後に，便秘，呼吸苦及び右臀部痛が増強し，2 回目入院となった．入院時，尿中 NA，NMN 及び VMA は著増していた． 便秘コントロールのために 25%硫酸マグネシウム隔日 40 mL 経口投与，ジノプロスト（PGF2 α）3 mg 点滴静注し，臀部痛に対して骨盤部への ^{131}I-MIBG 外部照射 4500 rad を実施した後，メチロシンの投与を開始した．メチロシン投与開始の約 1 カ月後に ^{131}I-MIBG 内照射療法（2 回目）を実施した．2 回目入院時にはメチロシン投与前から塩酸プラゾシン 8 mg/日，ニフェジピン徐放剤 40 mg/日を継続投与しており，^{131}I-MIBG 内照射療法（2 回目）の実施以降から塩酸プロプラノロール 30～90 mg/日，塩酸プラゾシン 6～8 mg/日，ニフェジピン徐放剤 20～60 mg/日を継続投与した（経過図から確認）．
メチロシン投与量・投与期間	250 mg/日で投与開始し，2000 mg/日まで漸増した．その後 1000 mg/日へ減量し，1000 mg/日を維持用量として投与した．投与後 7 カ月頃には 2000 mg/日を投与していた（経過図から確認）． 全体として 7 カ月間以上投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	メチロシン投与後 2 カ月（^{131}I-MIBG 内照射後 1 カ月）で血中・尿中 NA 及び尿中 NMN はそれぞれ，9.6%，58%及び 53%減少した．投与後 4 カ月で尿中 NA は 15.6 mg/日から 3.1 mg/日に減少し，疼痛軽快，血圧・脈拍数の正常化及び心機能の改善が認められた．投与後 7 カ月で尿中 NA が 1.9 mg/日に，血中 NA は 9.4 ng/mL から 5.2 ng/mL に減少した［尿中 A，NA，MN，NMN 及び VMA 並びに血中 A はメチロシン投与前→^{131}I-MIBG 内照射療法（2 回目）実施後で 50%以上減少，血中 NA は 50%未満減少を，推移表から確認］．投与後 6 カ月頃から血圧は 130/80 mmHg 前後，脈拍数 80～90 回／分となり，それに伴い心機能も改善した． メチロシンを 2000 mg/日で投与したときに副作用と考えられる無感情が発現した．しかし，1000 mg/日に減量することで症状は改善した． その他の副作用は認められなかった．

4） 岡田_1990[12)]

著者	岡田 秀一, 大島 喜八, 小内 亨, 馬原 充彦, 小林 節雄, 小林 功, 石原 弘文.
論文タイトル	α-メチル-p-チロジンおよび midaglizol（DG-5128）が奏功し長期生存を続ける悪性褐色細胞腫の 1 例.
公表文献	日本癌治療学会誌. 1990;25(6):1221-5.

患者背景・併用治療	48 歳（1988 年時）男性．肝転移を伴う悪性褐色細胞腫．易出血性のため摘出術は不可能と判断され，その後インスリン非依存性糖尿病を発症した．高血糖及び高血圧を来し，入院加療となった．入院時（1983 年）にグリベンクラミド 2.5 mg/日，プロプラノロール 30 mg/日及びプラゾシン 6 mg/日が投与されていたのに対して，高血圧の治療にはメチロシンの併用が開始され，高血糖の加療にはグリベンクラミドが 7.5 mg/日に増量された．更にその後（メチロシン投与開始後 3 年以降），糖尿病治療はインスリン療法に変更されたが，血糖値のコントロールが不良で再入院（1988 年 3 月）となった．糖尿病治療のために，約 4 週間（経過図から確認），midaglizol 300 mg/日が併用投与された．
メチロシン投与量・投与期間	開始用量は不明で，1500 mg/日まで漸増し，1500 mg/日を維持用量として 5 年間投与（1983～1988 年）した．その後（1988 年 3 月以降，正確な時期の記載はなかった）に約 4 週間，midaglizol と併用投与した．メチロシンは 5 年間以上にわたり持続投与した．
有効性・安全性	＜投与開始後 5 年間（Midaglizol 併用前）＞ メチロシン投与後，CA は経時的に減少した（尿中 A 及び NA の 50%以上減少を，経過図から確認）．血圧も徐々に低下し，投与から半年後には降圧薬の中止が可能となった．糖尿病もよくコントロールされていたが，投与開始後 3 年を経過した頃から，CA が徐々に増加し血糖値も徐々に上昇した．ただし，メチロシンは入手しにくいため，増量不可能であった． 投与開始後 5 年間のメチロシンに関する安全性についての記載はなかった． ＜Midaglizol 併用後＞ Midaglizol の投与前後で CA の濃度，血圧及び脈拍数に変化は認められなかった． 悪性褐色細胞腫におけるメチロシン及び midaglizol 併用療法は安全になされた．これら 2 剤による副作用はみられなかった． 本症例は保存的治療法のみで 17 年間生存しており，日常生活が可能であり，引き続き外来にて加療中である（1990 年報告時）．

5） 須永_1990[13)]

著者	須永 恭司, 谷口 智通, 林 佳代, 小糸 路子, 稲田 満夫, 小柳津 直樹, 四方 伸明.
論文タイトル	副腎外悪性褐色細胞腫の 1 剖検例.
公表文献	癌の臨床. 1990;36(11):2092-9.

患者背景・併用治療	34 歳女性．多発性副腎外褐色細胞腫．1 回目入院時（1979 年 9 月～1980 年 4 月）に腫瘍部分切除，2 回目入院時（1980 年 12 月～1981 年 12 月）に Co^{60} 照射（胸部及び腹部原発巣）．3 回目入院時（1982 年 6～12 月）に Co^{60} 照射（胸部）後，一旦尿中 NA は減少したが，1 カ月後には漸増し，適切な降圧が困難となり，メチロシン投与を開始した（1982 年 9 月）．併用治療はプラゾシン 12 mg/日，プロプラノロール 140 mg/日であった．
メチロシン投与量・投与期間	1000 mg/日で投与開始し，1750 mg/日まで漸増し，1750 mg/日を維持用量として投与した．その後 2 週間休薬し，1500 mg/日で投与再開し，2000 mg/日まで漸増し，2000 mg/日を維持用量として投与した．全体として，約 2 カ月間投与した．
有効性・安全性	メチロシンの投与により血漿中及び尿中 NA は減少したが（血漿中 NA の 50%未満減少を，経過図から確認；尿中 NA については，減少の変動幅が大きかったことを経過図から確認し，減少程度は不明と判断），血圧は安定しなかった．メチロシンの増量を試みたが 2000 mg/日投与で感情不安定を来すようになり中止した．メチロシンの投与中止後，感情不安定は消失した． その後，患者の希望により退院し（1982 年 12 月），その後，4 回目の入院（1983 年 6～9 月；メチロシンの投与なし）中に死亡した．

6） Nakagami_1990[14)]

著者	Nakagami Y, Nomura K, Kusakabe K, Miko N, Tsushima T, Demura H.
論文タイトル	A case of malignant pheochromocytoma treated with ^{131}I-meta-iodobenzylguanidine and alpha-methyl-p-tyrosine.
公表文献	Jpn J Med. 1990;29(3):329-33.

患者背景・併用治療	47 歳男性．多発性の転移が認められる悪性褐色細胞腫．初回入院時にプラゾシン 8 mg/日（3 mg/日から漸増），ニフェジピン 40 mg/日（20 mg/日から増量），ジルチアゼム 30 mg/日投与下で ^{131}I-MIBG 内照射療法 1 回目を実施し，血漿中 NA 並びに尿中 NA 及び NMN が減少，腰及び右下肢の疼痛が消失し，退院した．^{131}I-MIBG 内照射療法 1 回目実施の約 4 カ月後に，寛骨の転移巣に起因する腰痛のため 2 回目入院となった．血漿中及び尿中 NA は再増加していた．放射線外照射療法により腰の疼痛が緩和した後，メチロシンの投与を開始した． メチロシン投与下で ^{131}I-MIBG 内照射療法 2 回目を実施した（1 回目実施の約 7 カ月後）．この間もプラゾシン 6～8 mg/日，ニフェジピン 20～60 mg/日の投与は継続しており，^{131}I-MIBG 内照射療法 2 回目実施以降にはプロプラノロール 30～90 mg/日を追加し，これら 3 剤とメチロシンとの併用投与を継続した．
メチロシン投与量・投与期間	250 mg/日で投与開始し，2000 mg/日まで漸増した．副作用により 1000 mg/日へ減量し，1000 mg/日を維持用量として投与した．投与後 7 カ月頃には 2000 mg/日を投与していた（経過図から確認）． 全体として 6 カ月間以上投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	メチロシン投与下での ^{131}I-MIBG 内照射療法 2 回目の実施後，血圧は 150 mmHg 未満となり，動悸が消失した．疼痛もなく，体重は増加した．血漿中 NA 並びに尿中 NA 及び NMN は減少した（メチロシン投

	与前→^{131}I-MIBG 内照射療法 2 回目の実施から約 3～6 カ月後で，尿中 A，NA，MN，NMN 及び VMA 並びに血漿中 A は 50%以上減少，血漿中 NA は 50%未満減少を，推移表から確認）．心機能を評価する指標の一つである左室内径短縮率は徐々に改善した． ^{131}I-MIBG 内照射療法 1 回目の後には転移巣の数が減少したのに対し，^{131}I-MIBG 内照射療法 2 回目の後には明らかな抗腫瘍効果は認められなかった． メチロシンを 2000 mg/日で投与したときに無力症が生じたが，1000 mg/日に減量することで消失した．

7） 山門_1992[15)]

著者	山門 実, 石坂 信和, 清瀬 闊, 田中 茂.
論文タイトル	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.
公表文献	ホルモンと臨床. 1992;40 巻 春季増刊号:164-7.

患者背景・併用治療	38 歳男性．十数年前より高血圧を指摘され，その後 4 回の入院治療を経て今回の入院の前年に悪性褐色細胞腫と診断された．転移巣摘除術を施行したが完全には郭清できず，手術後よりメチロシン 1500 mg/日投与を開始した．右肺野の異常影は増大し，転移巣摘除術から約 8 カ月後に，化学療法を目的として今回の入院となった．入院時に血漿中 CA 及び尿中 CA の著増を認めた．併用治療は CVD 療法（シクロホスファミド 750 mg/m^2; day 1，ビンクリスチン 1.4 mg/m^2; day 1，ダカルバジン 600 mg/m^2; day 1, 2）を 1 クールとし，入院中は 3 週間ごとに 3 クール施行し，退院後は 4 週間ごとに施行した．
メチロシン投与量・投与期間	1500 mg/日で投与開始し，1500 mg/日を維持用量として 1 年間以上投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	CVD 療法を併用した結果，3 クール終了までに血漿中 CA 及び尿中 CA に顕著な減少を認めた．その後もメチロシン投与と CVD 療法の併用を継続し，CVD 療法により腫瘍は完全に消失した． メチロシンに関する有効性及び安全性についての記載はなかった．

8） 成瀬_1993[16)]

著者	成瀬 光栄, 成瀬 清子, 吉原 泉, 虎谷 正三, 田辺 昌代, 後藤 慎一, 吉本 貴宣, 出村 博, 日下部 きよ子, 小原 孝男.
論文タイトル	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.
公表文献	ホルモンと臨床. 1993;41 巻 秋季増刊号:156-9.

患者背景・併用治療	59 歳女性．骨転移を伴う心外膜原発の異所性悪性褐色細胞腫. ＜期間 1：1989 年 4 月頃～1991 年 4 月頃＞ プラゾシン投与（1988 年 12 月以前～）により発作性高血圧は消失した（ダカルバジン及びメチロシンの投与開始時にはプラゾシン

	4 mg/日投与．その後，プラゾシンを中止；経過図から確認）．ダカルバジン単独による化学療法とメチロシンを併用した． ＜期間 2：1991 年 8 月頃～（10 カ月間以上；経過図から確認）＞ ドキサゾシン投与を開始し，メチロシンの投与を再開し，CVD 療法を開始した．更に，ニフェジピン及びジルチアゼムの投与を開始した．その後，ドキサゾシン及びニフェジピンの投与を中止し，プロプラノロール及びプラゾシンの投与を開始した．以降は継続して，CVD 療法及びメチロシン投与に，ジルチアゼム，プロプラノロール及びプラゾシンを併用した（以上，経過図から確認）． CVD 療法（シクロホスファミド：750 mg/m^2; day 1，ビンクリスチン：1.4 mg/m^2; day 1，ダカルバジン：600 mg/m^2; day 1,2）は，1 回/3～4 週間の間隔で実施した． 1992 年 4 月頃にメチロシンを増量したのと同時期に，プロプラノロール及びプラゾシンは減量された（経過図から確認）．
メチロシン投与量・投与期間	＜期間 1：1989 年 4 月頃～1991 年 4 月頃＞ 500 mg/日で投与開始し，500 mg/日を維持用量として約 2 年間投与した後，投与中止した． ＜期間 2：1991 年 8 月頃～（10 カ月間以上；経過図から確認）＞ 750 mg/日で投与再開し，750 mg/日を維持用量として投与した後，1992 年 4 月頃に 1000 mg/日まで漸増し，1000 mg/日を維持用量として投与した．投与再開後，計 10 カ月間以上投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	＜期間 1：1989 年 4 月頃～1991 年 4 月頃＞ 尿中 MN 及び NMN は減少し，約 2 年間の経過は良好であった（尿中 MN 及び NMN の 50%以上減少を，経過図から確認）．その後，早朝安静時の狭心症が発現し，浮動性めまいなどの中枢神経症状が認められたため，化学療法，メチロシンを一時中止した．しかしながら，尿中 MN 及び NMN の顕著な増加並びに胸痛及び動悸発作の頻度増加を認めた． ＜期間 2：1991 年 8 月頃～（10 カ月間以上；経過図から確認）＞ カルシウム拮抗薬，α遮断薬及びメチロシンの再開後，尿中 NMN の減少と自覚症状の改善が認められた（メチロシン投与再開前と比較して，尿中 MN 及び NMN の 50%以上減少を，経過図から確認）．化学療法実施後，動悸，胸痛発作は更に改善した．当初，尿中 NA はむしろ増加を示したが，CVD 療法の 4 クール目以降，尿中 NA，MN 及び NMN は明らかに減少した． メチロシンに関する安全性についての記載はなかった．

9） Teno_1996[17)]

著者	Teno S, Tanabe A, Nomura K, Demura H.
論文タイトル	Acutely exacerbated hypertension and increased inflammatory signs due to radiation treatment for metastatic pheochromocytoma.
公表文献	Endocr J. 1996;43(5):511-6.

患者背景・併用治療	59 歳女性．多発性の転移が認められた悪性褐色細胞腫．プラゾシン 1 mg/日，ドキサゾシン 7 mg/日，アテノロール 75 mg/日，ニフェジピン 40 mg/日の投与下（3 回目入院時）で脈拍数 76 回／分，血圧 184/92 mmHg であった．フェントラミンも追加投与した（経過図から確認）．尿中 A は 9.6μg/日，尿中 NA は 8920μg/日であり，メチロシンの追加投与を開始した． メチロシンを含むこれらの薬剤投与下で，放射線外照射療法（入院 77～86 日目に 5 回に分けて 20 Gy 照射）を実施した． フェントラミンの投与量は放射線外照射療法前～実施中は 0～500 mg/日で，放射線外照射療法前に投与を中止していたが，放射線外照射療法中止時に 1400 mg/日まで増量された．プロプラノロールの投与量は 20～60 mg/日で調整されており，放射線外照射療法前～実施中は 20 mg/日であったが，放射線外照射療法中止時に 50 mg/日に増量された（経過図から確認）．
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始し，1500 mg/日まで漸増し，1500 mg/日を維持用量として投与した．その後，漸減し，750 mg/日を投与し，短期的に 500 mg/日を投与した（放射線外照射療法前～実施中）．更にその後，500 mg/日から漸増し，1250 mg/日を投与した（放射線外照射療法中止後）． 放射線外照射療法前後を通して，133 日間以上投与した（経過図から確認）．
有効性・安全性	メチロシンの追加投与後，尿中 A は 9.6μg/日から 1.4μg/日に，尿中 NA は 8920μg/日から 245μg/日に減少した（＝いずれも 50%以上減少）．そこでメチロシンを 750 mg/日に減量したが，血圧は正常値に維持され，尿中 NA も変化しなかった． 5 回に分けて計 20 Gy 照射した後，顕著な高血圧（200/110 mmHg），洞性頻脈（160 回／分），発熱（37.5℃），発汗過多及び脱水症状が認められ，臨床検査値異常が認められた．血清中 NA 及び尿中 NA が増加し，高血圧クリーゼの恐れがあったため，以降の放射線治療を中止した．メチロシン，フェントラミン及びプロプラノロールを増量し（それぞれ 1250 mg/日，1400 mg/日及び 50 mg/日），高血圧をコントロールした．疼痛はモルヒネ硫酸塩投与により緩和された． メチロシンに関する安全性についての記載はなかった．

10） **森尾_1996**[18)]

著者	森尾 比呂志, 寺野 隆.
論文タイトル	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.
公表文献	診断と治療. 1996;84:318.

患者背景・併用治療	35 歳男性．褐色細胞腫の診断にて腫瘍・左副腎・左腎の摘出手術を受けるも不完全摘除であった．手術後に放射線治療を行い，症状は寛解していたが，腫瘍の再発及び骨転移を認めた．高カテコールアミン血症による麻痺性イレウスによって入院した．併用治療は高血圧に対するニフェジピン 60 mg/日，ウラピジル 240 mg/日，麻痺性イレウスに対するジノプロストン 3000μg/日であった．

メチロシン投与量・投与期間	250 mg/日で投与開始し，250 mg/日を 2 日間，500 mg/日を 3 日間投与した．
有効性・安全性	メチロシンの有効性に関する記載はなかった． メチロシンの投与 4 日後より，両上腕，体幹，大腿部の激しい筋肉痛が発現した．血圧 210/120 mmHg，脈拍数 76 回／分であり，左側頭部に 3 cm 大の腫瘤を触知した．胸部は駆出性雑音（Levine Ⅲ/Ⅳ）を聴取した．腹部では全体にグル音が低下しており，腫瘤は触知しなかった．全身の筋肉の自発痛及び把握痛があった．検査所見では，白血球数：11300 個/μL，GOT：751 IU/L，GPT：142 IU/L，CPK：1364 IU/L，LDH：3218 IU/L，ALP：751 IU/L，血中ミオグロビン：420 ng/mL（正常値 60 ng/mL 以下），アルドラーゼ：13.7 IU/L/37℃（正常値 1.7～5.7 IU/L/37℃）に増加した．メチロシン投与あるいは褐色細胞腫による横紋筋融解症と鑑別した．メチロシン投与中止により筋肉痛などの自覚症状は 2 日以内に消失，筋逸脱酵素も 1 週間以内に正常化した．また，積極的な輸液を行うことにより，経過中に腎機能障害は認められなかった．

11） Arai_1998[19)]

著者	Arai A, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Yoshimoto T, Iwama T, Kusakabe K, Obara T, Demura R, Demura H.
論文タイトル	Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastases.
公表文献	Intern Med. 1998;37(11):940-4.

患者背景・併用治療	59 歳女性．5 年前より動悸，労作依存性呼吸困難を経験し，3 年前に体重減少及び腰痛のために他院に入院した．発汗，頻脈を伴う発作性の血圧上昇の発現歴もあった．胸部 X 線検査による心臓境界の隆起，血漿中及び尿中 CA の増加が認められた．CT スキャン及び ^{131}I-MIBG シンチグラフィー，病理組織検査により骨転移を伴う心原性悪性褐色細胞腫と診断された． ＜期間 1＞ プラゾシン 4 mg/日の投与後，発作性高血圧は消失した．ダカルバジンによる化学療法とメチロシンを併用した（これらの投与開始後にプラゾシンを中止；経過図から確認）． ＜期間 2＞ ドキサゾシン 4～6 mg/日，CVD 療法，メチロシン，ニフェジピン 40 mg/日，ジルチアゼム 90 mg/日による治療を開始し，その後，ドキサゾシン及びニフェジピンを中止し，プロプラノロール 10～30 mg/日及びプラゾシン 1～4 mg/日を追加した（経過図から確認）．CVD 療法（シクロホスファミド：750 mg/m^2; day 1，ビンクリスチン：1.4 mg/m^2; day 1，ダカルバジン：600 mg/m^2; day 1, 2）は，3～4 週間ごとに施行した．
メチロシン投与量・投与期間	＜期間 1＞ 500 mg/日で投与開始し，500 mg/日を維持用量として約 2 年間投与した．

	＜期間 2＞ 750 mg/日で投与開始し，750 及び 1000 mg/日を維持用量として 10 カ月間以上投与した（投与期間は経過図から確認）．
有効性・安全性	＜期間 1＞ メチロシン投与後，尿中 MN 及び NMN は減少し，約 2 年間の経過は良好であった（尿中 MN 及び NMN の 50%以上減少を，経過図から確認）．その後，胸痛，動悸，疲労及び回転性めまいが発現した．尿中 CA 代謝物の濃度に変化は認められず，メチロシン及びダカルバジンによる影響が完全に否定できなかったことから，両薬剤の投与を中止したところ，尿中 MN 及び NMN が増加し，症状が悪化した． ＜期間 2＞ ドキサゾシンとメチロシンの投与により症状が改善し，尿中 NMN は減少した（メチロシン投与再開前と比較して，尿中 MN 及び NMN の 50%以上減少を，経過図から確認）．更に，その他の併用療法の追加により，メチロシン再投与開始の約 6 カ月後からは動悸や胸痛といった症状が消失し，尿中 NA 及びその代謝物も減少した． 患者は，心臓の原発巣が増大し，播種性血管内凝固症候群及びその他の様々な合併症により，メチロシン再投与開始の約 1 年後に死亡した（メチロシン投与終了時期についての記載はなかった）． メチロシンに関する安全性についての記載はなかった．

12） Tada_1998[20)]

著者	Tada K, Okuda Y, Yamashita K.
論文タイトル	Three cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine combination chemotherapy and alpha-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia.
公表文献	Horm Res. 1998;49(6):295-7.

【症例 1】

患者背景・併用治療	44 歳女性．骨シンチグラフィーによる所見では腫瘍の前頭骨転移を伴う異所性の悪性褐色細胞腫．直腸に腫瘤が認められ，血漿中 NA，尿中 NA 及び尿中 NMN が高値を示した．直腸の腫瘍摘出術を実施，その後，前頭骨の腫瘍摘出術を実施した．手術後 5 カ月で脊椎と肝臓に腫瘍の再発転移が認められ，CVD 療法 4 サイクル（投与量不明）とメチロシンを併用した．その後もメチロシンの投与を継続し，CVD 療法 1 サイクル（投与量不明；経過図から確認），肝動脈塞栓術及び放射線療法（詳細不明）を実施した．
メチロシン投与量・投与期間	500 mg/日で投与開始し，1000 mg/日まで漸増し，1000 mg/日を維持用量として約 1 年間投与した．その後，2000 mg/日まで漸増し，2000 mg/日を維持用量として約 1 年間（死亡まで）投与した．合計約 3 年間投与した（以上，経過図から確認）．
有効性・安全性	CVD 療法とメチロシンの投与により，高 CA 血症は消失し，血漿中 NA は約 3 年間正常値を維持した（血漿中 NA の 50%以上減少を，経過図から確認）．その間も転移巣の大きさ及び数は増加した． 死亡前の 1 カ月間には急速に血漿中 NA が増加，腫瘍も増大し，患者

	は最初の手術時の入院から約 4 年後に心不全により死亡した. CVD 療法後に高血圧クリーゼは起こらず，CVD 療法＋メチロシン投与は安全で，臨床経過を向上させた（3 症例共通）. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

【症例 2】

患者背景・併用治療	34 歳女性．悪性褐色細胞腫（右副腎）．腹部に腫瘤が認められ，血漿中 NA，尿中 NA 及び NMN が高値を示した（それぞれ 2.64 ng/mL，1044 μg/日及び 4.13 mg/日）．肺及び骨への転移が認められ，CVD 療法 4 サイクル（投与量不明）とメチロシン投与を併用した．その後，副腎の腫瘍を切除した．その後もメチロシンの投与を継続し，動脈塞栓術及び放射線療法（詳細不明）などを実施した.
メチロシン投与量・投与期間	1000 mg/日で投与開始し，1000 mg/日を維持用量として 4 年間投与した.
有効性・安全性	CVD 療法とメチロシンの投与により副腎の腫瘍が縮小し，切除した．腫瘍切除後の血漿中 NA は 0.24 ng/mL に減少した（手術前のメチロシン投与後のデータ提示なし）．4 年間のメチロシンの投与期間中，CA は正常値を維持した（メチロシン投与前の入院時と比較して 50%以上減少）．その間も転移巣は増大し，患者は初回入院から 4.5 年後に死亡した. CVD 療法後に高血圧クリーゼは起こらず，CVD 療法＋メチロシン投与は安全で，臨床経過を向上させた（3 症例共通）. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

【症例 3】

患者背景・併用治療	27 歳男性．X 線及び CT 画像所見より肺及び左副腎に腫瘍が認められた，肺転移を伴う悪性褐色細胞腫（左副腎）．入院時，血漿中 NA，尿中 A，NA 及び NMN が高値を示した（それぞれ 1.37 ng/mL，12.4 μg/日，1471 μg/日及び 3.91 mg/日）．治療開始後の 1 カ月間はα遮断薬（薬剤名及び投与量不明）とメチロシンを投与した．その後，左副腎切除及び両側肺部分切除を実施し，CVD 療法 4 サイクル（投与量不明）を実施した.
メチロシン投与量・投与期間	1000 mg/日を投与した．手術前 1 カ月間投与し，その後もメチロシンの投与を継続した．投与期間についての記載はなかった.
有効性・安全性	α遮断薬及びメチロシンの投与による 1 カ月間の治療後，血中 NA は 1.37 ng/mL から 0.73 ng/mL（＝50％未満減少）に，尿中 NA は 1471 μg/日から 537 μg/日（＝50%以上減少）に減少し，左副腎切除及び両側肺部分切除を実施した. 手術から 1 年後に，新たな転移巣が複数認められ，放射線治療，動脈塞栓術及び椎弓切除を実施した（メチロシン併用についての記載はかなかった）．腫瘍は増大を続けたが，血中 CA は初回入院から約 4 年間，正常範囲内を推移した. CVD 療法後に高血圧クリーゼは起こらず，CVD 療法＋メチロシン投与は安全で，臨床経過を向上させた（3 症例共通）. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

13） 賀来_1999[21)]

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

患者背景・併用治療	33 歳男性．18 歳より高血圧を罹患していた．当科紹介の 11 カ月前に他院で左副腎褐色細胞腫にて左副腎摘出術が施行された．手術後も高血圧が持続し，腰痛，両足のしびれ，排尿困難及び歩行困難が出現した．骨転移及びリンパ節転移が認められる悪性褐色細胞腫として当科に紹介され，この時点で血圧コントロールのため塩酸アモスラロール 30 mg/日を投与されていた（以降の投与継続の有無について記載なし）．当科紹介約 3 週後に初回治療としてシスプラチン＋エトポシド療法を開始したが，開始直後に麻痺性イレウスを発症したため中止した．当科紹介約 5 週間後から，高血圧に対してメチロシンを，骨転移による骨痛に対して MS コンチン 60～100 mg/日を投与した．当科紹介約 4 カ月後（イレウス発症 3 カ月後）から，CVD 療法（シクロホスファミド 500 mg/m^2，ビンクリスチン 1.0 mg/m^2，ダカルバジン 400 mg/m^2）を計 10 コース施行した．その後，当科紹介約 1 年後からエトポシド内服療法を計 8 コース施行した．自立歩行可能となり，当科紹介の約 1 年 7 カ月後に退院し，退院後はメチロシン内服（用量変更）及びエトポシド内服（100 mg/日を 5 日間連続投与し，4 週間休薬）で経過観察した．
メチロシン投与量・投与期間	開始用量は不明で，入院下では 2000 mg/日を維持用量として投与した．退院後は外来下で 30 mg/日を投与した．投与期間についての記載はなかった．
有効性・安全性	CVD 療法終了時，肝臓及び腹部リンパ節転移巣が明らかに縮小した．その後，エトポシド内服 2 コースを実施し，肺転移，縦隔リンパ節の腫大は消失した．エトポシド内服 6 コース後の骨シンチで，abnormal high uptake は減少していた．その後，退院時には尿中 NA が 2000 μg/日を超える測定値から 495 μg/日に，尿中 DA が 3538.7 μg/日から 458 μg/日に減少した（＝いずれも 50%以上減少）． 本症例の血圧コントロールにメチロシンは有効であった． 退院約 10 カ月後に尿中 NA の再増加を認め，その 4 カ月後に再び縦隔リンパ節の腫大を認めた．その後，シスプラチン＋エトポシド療法及び high-dose CVD 療法（CVD 療法の 1.5 倍量）により尿中 CA の若干の減少は認められたものの無効で，左副腎摘出術の 4 年 8 カ月後に患者は死亡した． メチロシンに関する安全性についての記載はなかった．

14） 山門_2007[22)]

著者	山門 実.
論文タイトル	α-methyl-para-tyrosine による悪性褐色細胞腫の治療.
公表文献	ホルモンと臨床. 2007;55(7):631-6.

患者背景・併用治療	38 歳男性．高レニン血症，高 CA 血症を伴い入院した．検査の結果，

	腎血管性高血圧と診断され，経皮経管的血管拡張術が施行された．降圧が不十分であり，血漿中 NA が高値であることから検査し，異所性褐色細胞腫と診断された．腫瘍摘出術により血圧，血漿中 NA ともに正常化した．しかし，初回診断後 3 年 9 カ月後に血圧が再上昇するとともに血漿中 NA も再増加したため大動脈造影を施行した結果，悪性褐色細胞腫と診断された．転移巣摘出術を施行したが，完全な摘出は困難であり，メチロシンを基礎薬とした CVD 療法との併用療法を実施した． CVD 療法は，シクロホスファミド 750 mg/m^2;day 1，ビンクリスチン 1.4 mg/m^2;day 1，ダカルバジン 600 mg/m^2;day 1, 2 を 1 クールとし，3 週間ごとに 3 クール施行した．以後，4 週ごとに CVD 療法を施行した．
メチロシン投与量・投与期間	1500 mg/日で投与開始し，1500 mg/日を維持用量として 1 年間以上投与した（投与期間は経過図から確認）．
有効性・安全性	メチロシンを併用した CVD 療法 3 クール終了時点で，血漿中 NA 及び A ともに抑制された（血漿中 A 及び NA 並びに尿中 NMN の 50%以上減少を，経過図から確認）． 副作用としては悪心，嘔吐，脱毛症及び骨髄機能不全が認められたが，いずれも軽度で可逆的であった（これらの事象がメチロシン又は CVD 療法のどちらに起因する事象かについての記載はなかった）． 12 クール終了時点では胸部陰影及び傍大動脈周囲リンパ節腫脹は消失したが，診断から 9 年後には CVD 療法に耐性となり，高 CA 血症に基づく心筋症による心不全で死亡した（メチロシン投与終了の時期についての記載はなかった）．

15） Mori_2008[23)]

著者	Mori H, Nagata M, Nishijima N, Nagura K, Igarashi H, Hamazaki M, Ozono S, Sugimura H.
論文タイトル	Malignant pheochromocytoma in a young adult forming the structure simulating Homer Wright rosette: differentiation from neuroblastoma on repeating fluorescence in situ hybridization.
公表文献	Pathol Int. 2008;58(8):518-23.

患者背景・併用治療	34 歳女性．CT 及びシンチグラフィーによる所見で，左腎上極の上方に原発巣を認め，椎骨，骨盤，長骨及び頭蓋骨に転移巣を認める悪性褐色細胞腫．頭痛と発熱を呈し，血清中及び尿中 DA が高値を示した（それぞれ 86 ng/mL 及び 6360 μg/日）が，血清中 A 及び NA は増加していなかった．30 カ月間の化学療法（シスプラチン＋ダカルバジン＋ビンデシン）及びメチロシン投与，並びに ^{131}I-MIBG 療法（実施時期不明）を施行した．
メチロシン投与量・投与期間	投与量についての記載はなかった．30 カ月間投与した．
有効性・安全性	患者の状態は十分に改善しなかった． 化学療法期間中（メチロシン併用あり，期間中の ^{131}I-MIBG 療法実施の有無不明）に，血清中及び尿中 DA の減少がみられた（いずれも開始前と比較して，期間後半での 50%以上減少を，経過図から確認）． 最初の来院の約 3 年後に，硬膜転移及び出血による脳ヘルニアで死亡

	した. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

16） 永田_2010[24)]

著者	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.
論文タイトル	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.
公表文献	日本泌尿器科学会雑誌. 2010;101(4):615-8.

患者背景・併用治療	31 歳女性．血中及び尿中 CA の増加と ^{131}I-MIBG シンチグラフィーでの副腎，肝，リンパ節及び全身骨への集積が認められ，手術による摘出が困難な悪性褐色細胞腫．入院時，血中並びに尿中 A 及び NA は正常値であったが，血中並びに尿中 DA，VMA 及び HVA の増加が認められた．CVD 療法（シクロホスファミド 1000 mg，ビンクリスチン 2 mg，ダカルバジン 1600 mg）を 3 週間ごとに施行した．CVD 療法開始後，腫瘍サイズは不変であり，尿中 HVA，VMA 及び DA は減少したが正常化せず，9 コース目から血中 HVA 及び DA が微増したため，11 コース目［CVD 療法開始から約 7.5 カ月後（経過図から確認）］からメチロシンを追加した.
メチロシン投与量・投与期間	投与量についての記載はなかった．約 19 カ月間投与した（経過図から確認）.
有効性・安全性	メチロシンの追加後，血中 HVA，VMA 及び DA が正常化した（いずれも 50％以上減少を，経過図から確認）．体重，血圧及び Performance Status には変化はなかった．CVD 療法 9 コースより 21 コースまで CA は安定した状態であった．CVD 療法 22 コース目から血中 DA が増加し，27 コース目から血中並びに尿中 HVA，VMA 及び DA すべてが増加した［11 コース目にメチロシンを追加後，27 コースまでは尿中 HVA，VMA 及び DA が低値（投与前と比較して 50%未満減少）に維持されたことを，経過図から確認；22 コース目はメチロシン投与開始から約 7.5 カ月後，CVD 療法開始から約 15 カ月後，27 コース目はメチロシン投与開始から約 11 カ月後，CVD 療法開始から約 18.5 カ月後］．ただし，血中並びに尿中 HVA，VMA 及び DA のいずれも，その後に大きく増加することはなかった（経過図から確認）. その後，下痢，発熱及びリンパ球減少を認め，下痢はメチロシンの副作用と思われたため，メチロシンの投与を中止し，リンパ球減少に対して CVD 療法を 36 コースで中止した［メチロシン投与開始から約 19 カ月後，CVD 療法開始から約 26.5 カ月後（経過図から確認）］. メチロシン投与及び CVD 療法中止後，患者は全身状態の悪化を来し，DIC で死亡した［メチロシン投与及び CVD 療法中止から約 5.5 カ月後（経過図から確認）］.

17） 木村_2016[25)]

著者	木村 しほり, 関 康史, 安藤 孝, 久保田 万葉, 高野 倫嘉, 渡辺 大輔, 木田 可奈子, 谷田部 緑, 谷田部 淳一, 森本 聡, 市原 淳弘.
論文タイトル	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.
公表文献	日本内分泌学会雑誌. 2016;92(Suppl):48-50.

患者背景・併用治療	43 歳女性．38 歳時に高血圧を指摘され，翌年膀胱原発傍神経節細胞腫，多発骨転移，胸膜転移疑い，肺転移疑いと診断された．CVD 療法の 3 コース目に麻痺性イレウスが発現し，フェントラミン投与で改善．以降は酸化マグネシウムとピコスルファートを定期内服し，入院時はフェントラミンを併用した．CVD 療法を計 21 コース実施後，膀胱部分切除術施行．翌年，骨転移巣に対してデノスマブ 120μg/月皮下注を開始し，頭頂骨転移性骨腫瘍摘出術及び腸骨転移性腫瘍に対して動脈塞栓術施行．麻痺性イレウスを反復し，週 3 日のフェントラミン投与で排便を得ていた．
メチロシン投与量・投与期間	250 mg/回，週 2 回程度で投与開始し，約 6 カ月間投与した．
有効性・安全性	メチロシン投与開始後よりカテコラミン値の低下，便秘症状の改善を認め，週 1 回のフェントラミン投与で良好な排便コントロールが得られるようになった．投与開始前後の 6 カ月間で比較したところ，血中 NA 値は最大で 89%減少し，随時尿中 NMN 値は 33%減少した．蓄尿 NMN 値は 1 カ月間で 4%減少した．その後尿閉が出現し，自己導尿困難となったため緊急入院したが，敗血症を繰り返し死亡した． ドキサゾシン内服により血圧コントロールは良好であり，収縮期血圧 90～110 mmHg 程度で推移し，血圧や脈拍数の大きな変化は見られなかった．その他，明らかなメチロシンの副作用と考えられる症状は認められなかった． 悪性褐色細胞腫患者に対するメチロシンの投与は，消化管蠕動低下による QOL 低下を防ぐ可能性が示唆された．

2.7.3.6.3.2 学会抄録

1） 山田_1982[26)]

演者	山田 隆康, 堀 晶子, 丸山 太郎, 丸山 博, 片岡 邦三, 松木 駿, 関田 恒二郎, 福田 純也, 藤森一平.
演題	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.
学会誌名	日本内分泌学会雑誌. 1982;58(Suppl):1242.

患者背景・併用治療	38 歳女性．左副腎褐色細胞腫摘出術の手術歴があり（31 歳時），手術後 5 年目より再び高血圧が出現し，腫瘍の再発と診断されたが腫瘍部位が確定できなかった（腫瘍摘出不能例）．その後 2 年間α及びβ遮断薬投与を受けたが諸症状が悪化した．血管造影，骨シンチグラムにより多発性の転移が認められ，血中 NA 及び尿中 NA の増加が認められた．各種降圧薬，受容体遮断薬投与では高血圧その他の諸症状をコントロールできず，メチロシンを併用投与した．

メチロシン投与量・投与期間	1000 mg/日で投与開始し，1000 mg/日を維持用量として 6 カ月間以上投与した.
有効性・安全性	メチロシン投与開始当日より症状の自他覚的改善が認められ，NA が減少した： 血中 NA：17→3.1 ng/mL（＝50%以上減少） 尿中 NA (total)：4500→1400 μg/日（＝50%以上減少） 尿中 NA (free)：1700→600 μg/日（＝50%以上減少） メチロシン投与開始 6 カ月後も尿中 NA (total) は 1400 μg/日，尿中 NA (free) は 800 μg/日であり，諸症状の悪化も認められなかった. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

2） Ohshima_1991[27)]

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

患者背景・併用治療	32 歳男性（1972 年の診断当時）．1972 年（32 歳）に肝転移を伴う悪性褐色細胞腫と診断された．1976 年に糖尿病を併発し，グリベンクラミド（投与量不明）の投与が開始された，1983 年にメチロシンの投与を開始した.
メチロシン投与量・投与期間	1500 mg/日で投与開始し，1500 mg/日を維持用量として投与した．投与期間についての記載はなかった.
有効性・安全性	1983 年にグリベンクラミドにメチロシンの併用投与を開始したが，その後，尿中への CA 排泄は徐々に増加し，糖尿病もコントロール不良となった（メチロシン投与開始からの期間についての記載はなかった）．そのため，糖尿病に対するグリベンクラミド投与をインスリン療法に変更した．患者は 1988 年に糖尿病コントロールのため入院し，著者らによる midaglizol を使った糖尿病治療を受けた. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

3） 小野沢_1995[28)]

演者	小野沢 瑞樹, 荒木 彰弘, 山内 敦, 阿弥 良浩, 武島 仁, 赤座 英之, 小磯 謙吉.
演題	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.
学会誌名	茨城県臨床医学雑誌. 1995;31:147.

患者背景・併用治療	27 歳男性．入院時血圧は 140/80 mmHg であった．尿中 CA は著明に増加しており，諸検査より悪性褐色細胞腫，肺転移と診断された．手術前使用としてメチロシンを投与し，副腎及び肺転移巣の摘出術を行った.
メチロシン投与量・投与期間	投与量及び投与期間についての記載はなかった.
有効性・安全性	メチロシンの手術前投与により尿中 NA 及び DA は半分以下となった（データの記載はなかった）．その後，副腎と肺転移巣の摘出術を行い，CA は正常化した．手術後に CVD 療法を 3 コース施行し，再発の

	徴候を認めていない. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

4） 多田_1995[29)]

演者	多田 薫子, 奥田 諭吉, 鶴島 陽子, 朝倉 由香利, 鈴木 誠司, 川上 康, 小田原 雅人, 松島 照彦, 川井 紘一, 山下 亀次郎.
演題	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.
学会誌名	日本内分泌学会雑誌. 1995;71(6):866.

【症例 1】

患者背景・併用治療	44 歳女性．直腸原発の褐色細胞腫に対し摘出術施行，手術後に多発転移出現し CVD 療法施行及びメチロシンの内服を開始した.
メチロシン投与量・投与期間	投与量及び投与期間についての記載はなかった.
有効性・安全性	CVD 療法及びメチロシンの投与により，CA は著明に減少し（データの記載はなかった），転移巣も縮小した．その後，新たな転移巣が多発したが，手術後約 4.5 年間生存した. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

【症例 2】

患者背景・併用治療	37 歳女性．右副腎原発の悪性褐色細胞腫並びに骨転移及び肺転移に対し，CVD 療法及びメチロシンを投与した.
メチロシン投与量・投与期間	投与量及び投与期間についての記載はなかった.
有効性・安全性	CVD 療法及びメチロシンの投与により，CA の減少（データの記載はなかった）と原発巣の縮小が認められ，右副腎腫瘍摘出術を施行した．その後，長期にわたって CA は正常値であり，徐々に転移巣が増加するも手術後約 5.5 年間生存した. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

5） 小林_2002[30)]

演者	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, 丸山 誠太郎, 戸谷 真紀, 金子 晋, 羽入 修, 鈴木 克典, 中川 理, 相澤 義房.
演題	α-methyl-p-tyrosine（α-MPT）にて治療中の悪性褐色細胞腫の一例.
学会誌名	日本内分泌学会雑誌. 2002;78(1):146.

患者背景・併用治療	73 歳女性．褐色細胞腫の診断にて左副腎切除術を施行した．後にリンパ節転移が認められ，悪性褐色細胞腫と診断されリンパ節摘出術を施行した．その後，多発転移が認められたため，マイトマイシン C 動注，動脈塞栓術，CVD 療法を施行したが，再度多発転移が認められた．肝硬変を合併し，前回化学療法時に強い副作用を認めたため，手

	術及び化学療法は困難であり，メチロシン投与を開始した.
メチロシン投与量・投与期間	投与量についての記載はなかった．5 年間投与した.
有効性・安全性	腫瘍縮小効果は認められなかったものの，メチロシン投与中は尿中総 MN の減少と血圧の改善効果が認められた（治療中の平均尿中総 MN 量は 119 mg/日，一時休薬中は 2.21 mg/日，再開後は 1.59 mg/日との記載があり，ベースラインに当たる治療中と比較して，再開後に少なくとも 50%以上減少あり）. 患者は肝硬変により死亡した（初発から 24 年，転移後 15 年，メチロシン投与開始から 5 年生存した）. メチロシンに関する安全性についての記載はなかった.

6） 澁川_2005[31)]

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

患者背景・併用治療	54 歳男性．膀胱原発悪性褐色細胞腫として膀胱部分切除術の手術歴があった．その後，全身の骨転移があり，血中 NA も増加したため CVD 療法を計 11 クール施行した．血中 NA の減少が認められたものの，その後に再増加したためメチロシンを投与した.
メチロシン投与量・投与期間	1000 mg/日で投与開始し，漸増した．維持用量及び投与期間についての記載はなかった.
有効性・安全性	メチロシン投与後 1 週間で血中 NA が 57186 pg/mL から 24484 pg/mL に減少した（＝50%以上減少）. メチロシンの副作用として，傾眠が認められた.

7） 余語_2007[32)]

演者	余語 宏介, 飯野 和美, 山下 美保, 林 千雅, 沖 隆, 中村 浩淑.
演題	重症腸管麻痺に Metyrosine が著効した悪性褐色細胞腫の 1 例.
学会誌名	日本内分泌学会雑誌. 2007;83(3):759.

患者背景・併用治療	77 歳女性．褐色細胞腫の診断で腹腔鏡下右副腎摘出術の手術歴があった．手術後経過観察されていたが右副腎摘出部再発，肝・骨盤内・肺転移が認められ，悪性褐色細胞腫と診断された．悪性褐色細胞腫にα遮断薬内服下での CVD 療法 3 クール実施後，血中 CA の一時的な微減が認められたが，CA の増加とともに麻痺性イレウスが発現し，収縮期血圧は 170 mmHg 以上に上昇した．フェントラミン点滴下，各種下剤，浣腸，内視鏡による排ガス，イレウス管などの処置を行ったが腸管運動の反応は乏しく，メチロシンの投与を開始した.
メチロシン投与量・投与期間	投与量及び投与期間についての記載はなかった. 小腸麻痺併発のため，当初メチロシンを坐薬で投与したが，無効であり，胃管チューブから注入した.

2.7.3 臨床的有効性
メチロシン

有効性・安全性	メチロシン投与（胃管チューブからの注入）後 24 時間以内に，血圧の低下が認められ，腸管蠕動が再開し，腸管内ガスは速やかに消失した．血中 NA は最終的に 3000 pg/mL 以下まで減少した（血中 NA 20941 pg/mL からの 50%以上減少を確認）． メチロシンの副作用として，鎮静作用による傾眠，及び錐体外路障害が認められたが，コントロール可能であった．