2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....10
2.7.6.1　第I相試験　健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした単回経口投与試験（ONO-5371-01 試験）（評価資料）.....13
2.7.6.2　A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Food Effects of Metyrosine (Demser®) in Healthy Normal Volunteers（[redacted]-MET-102 試験）（評価資料）.....38
2.7.6.3　第I相／第II相試験　褐色細胞腫のカテコールアミン過剰に伴う症状を対象とした多施設共同非盲検非対照試験及び付随する継続投与試験（ONO-5371-02）（評価資料）.....67
2.7.6.4　A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of metyrosine (Demser®) for the treatment of psychotic disorders in patients with velocardiofacial syndrome（09-MET-101 試験）（参考資料）.....214
2.7.6.5　付録.....224

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表.....11
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5371-01 試験）.....13
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール　パート A（ONO-5371-01 試験）.....19
表 2.7.6.1-3　治験スケジュール　パート B（ONO-5371-01 試験）.....21
表 2.7.6.1-4　被験者の内訳（ONO-5371-01 試験）.....23
表 2.7.6.1-5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（年齢，身長，体重，BMI など）（ONO-5371-01 試験）.....24
表 2.7.6.1-6　血漿中及び尿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータの要約統計量（ONO-5371-01 試験，パート A）.....29
表 2.7.6.1-7　民族間の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の比較（ONO-5371-01 試験，パート A）.....31
表 2.7.6.1-8　血漿中及び尿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータの要約統計量（ONO-5371-01 試験，パート B）.....33
表 2.7.6.1-9　腎機能正常男性及び腎機能障害男性の薬物動態パラメータ（Cmax, AUCinf 及び T1/2）の比較（ONO-5371-01 試験，パート B）.....33
表 2.7.6.1-10　有害事象の要約（ONO-5371-01 試験）.....35

表 2.7.6.1-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-01 試験）.....35
表 2.7.6.1-12　副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-01 試験）.....36
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（[redacted]-MET-102 試験）.....38
表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（[redacted]-MET-102 試験）.....43
表 2.7.6.2-3　メチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹条件下で単回経口投与したときの血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）.....54
表 2.7.6.2-4　パワーモデルによる血漿中メチロシンの用量比例性の評価（投与量範囲：250～1000 mg）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）.....54
表 2.7.6.2-5　メチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹条件下で単回経口投与したときの尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）.....55
表 2.7.6.2-6　メチロシン 500 mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）.....56
表 2.7.6.2-7　メチロシン 500 mg を空腹（Test）及び食後（Ref）条件下で単回経口投与したときのメチロシンの全身曝露パラメータ（対数変換値）の統計解析結果（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）.....57
表 2.7.6.2-8　メチロシン 500 mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）.....57
表 2.7.6.2-9　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治験薬投与 1 日目及び 4 日目の血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 3）.....58
表 2.7.6.2-10　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治験薬投与 1 日目及び 4 日目の尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 3）.....59
表 2.7.6.2-11　有害事象の要約（[redacted]-MET-102 試験）.....60
表 2.7.6.2-12　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（[redacted]-MET-102 試験）.....61
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）.....67
表 2.7.6.3-2　用量調節基準（ONO-5371-02 試験）.....77
表 2.7.6.3-3　カテコールアミン過剰に伴う症状（ONO-5371-02 試験）.....80
表 2.7.6.3-4　治験スケジュール（基本スケジュール）（ONO-5371-02 試験）.....81

表 2.7.6.3-5　治験スケジュール（再度増量する場合のスケジュール）（ONO-5371-02 試験）.....83
表 2.7.6.3-6　治験スケジュール（手術を実施する場合のスケジュール）（ONO-5371-02 試験）.....84
表 2.7.6.3-7　観察期，治療期及び継続投与期において治験を完了した被験者，治験薬投与を中止した被験者の頻度及び中止理由別頻度（ONO-5371-02 試験）.....86
表 2.7.6.3-8　人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（ONO-5371-02 試験）.....90
表 2.7.6.3-9　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5371-02 試験）.....100
表 2.7.6.3-10　治療期終了時及び継続投与期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量の一覧.....102
表 2.7.6.3-11　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）.....105
表 2.7.6.3-12　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）.....123
表 2.7.6.3-13　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）.....127
表 2.7.6.3-14　褐色細胞腫に対する手術関連処置の発現頻度（ONO-5371-02 試験）.....133
表 2.7.6.3-15　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）.....135
表 2.7.6.3-16　血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（Day 1）.....141
表 2.7.6.3-17　血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（Day 7）.....142
表 2.7.6.3-18　血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（治験実施計画書番号：ONO-5371-01　パート B）.....143
表 2.7.6.3-19　反復投与時の血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（予測値）.....145
表 2.7.6.3-20　体重と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価（単回帰分析）.....145
表 2.7.6.3-21　年齢と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価（単回帰分析）.....147
表 2.7.6.3-22　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況（ONO-5371-02 試験）.....150
表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）.....151

表 2.7.6.3-24　死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）.....162
表 2.7.6.3-25　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）.....167
表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）.....170
表 2.7.6.3-27　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（投与中止又は減量，休薬に至った有害事象）（ONO-5371-02 試験）.....179
表 2.7.6.3-28　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）.....185
表 2.7.6.3-29　投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）.....186
表 2.7.6.3-30　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）.....189
表 2.7.6.3-31　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（鎮静）（ONO-5371-02 試験）.....193
表 2.7.6.3-32　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（投与中止時の睡眠障害）（ONO-5371-02 試験）.....195
表 2.7.6.3-33　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（錐体外路障害）（ONO-5371-02 試験）.....197
表 2.7.6.3-34　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（不安及び精神障害）（ONO-5371-02 試験）.....200
表 2.7.6.3-35　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（下痢）（ONO-5371-02 試験）.....202
表 2.7.6.3-36　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（バイタルサインに関連する事象）（ONO-5371-02 試験）.....205
表 2.7.6.3-37　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（心電図に関連する事象）（ONO-5371-02 試験）.....207
表 2.7.6.3-38　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（中枢神経系に関連する事象）（ONO-5371-02 試験）.....209
表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（09-MET-101 試験）.....214
表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（09-MET-101 試験）.....216
表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性（09-MET-101 試験）.....220
表 2.7.6.4-4　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（09-MET-101 試験）.....221

図

図 2.7.6.1-1　平均血漿中 ONO-5371 濃度の推移図（ONO-5371-01 試験，パート A）.....28
図 2.7.6.1-2　パワーモデルによる血漿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の用量比例性の評価（ONO-5371-01 試験，パート A）.....30
図 2.7.6.1-3　平均血漿中 ONO-5371 濃度の推移図（ONO-5371-01 試験，パート B）.....32
図 2.7.6.2-1　メチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹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の推移図（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）.....53
図 2.7.6.2-2　メチロシン 500 mg 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の推移図（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）.....56
図 2.7.6.2-3　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治験薬投与 1 日目及び 4 日目の平均血漿中メチロシン濃度の推移図（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 3）.....58
図 2.7.6.3-1　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―治療期（Day 84 まで）（ONO-5371-02 試験）.....110
図 2.7.6.3-2　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）.....111
図 2.7.6.3-3　収縮期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 まで）（ONO-5371-02 試験）.....115
図 2.7.6.3-4　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）.....116
図 2.7.6.3-5　拡張期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 まで）（ONO-5371-02 試験）.....117
図 2.7.6.3-6　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）.....117
図 2.7.6.3-7　脈拍数の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 まで）（ONO-5371-02 試験）.....118

図 2.7.6.3-8　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）.....119
図 2.7.6.3-9　血糖値の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 まで）（ONO-5371-02 試験）.....120
図 2.7.6.3-10　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）.....120
図 2.7.6.3-11　左室駆出率の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 まで）（ONO-5371-02 試験）.....121
図 2.7.6.3-12　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）.....136
図 2.7.6.3-13　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）.....137
図 2.7.6.3-14　平均血漿中 ONO-5371 濃度推移図（Day 1）.....140
図 2.7.6.3-15　腎機能と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価.....144
図 2.7.6.3-16　体重と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価.....146
図 2.7.6.3-17　年齢と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価.....148
図 2.7.6.4-1　被験者の内訳（09-MET-101 試験）.....219

用語及び略号一覧

略語	英語	日本語
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	－
ALT（GPT）	alanine aminotransferase（glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST（GOT）	aspartate aminotransferase（glutamic oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC4h	area under the plasma concentration-time curve from time 0 hours to 4 hours	治験薬投与 4 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC9h	area under the plasma concentration-time curve from time 0 hours to 9 hours	治験薬投与 9 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC24h	area under the curve from time 0 hours to 24 hours	治験薬投与 24 時間後までの時間曲線下面積
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
AUClast	area under the plasma concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale	－
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
Cavg	average observed plasma concentration	平均血漿中濃度
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
CLss/F	steady-state clearance	定常状態でのクリアランス
Cmax	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
Cmin	minimum observed plasma concentration (trough)	最低血漿中濃度（トラフ濃度）
COMT	Catechol-O-methyltransferase	－
Cr	creatinine	クレアチニン
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
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
DESS	Discontinuation Emergent Signs and Symptoms	－
DSM-Ⅳ TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書

2.7.6 個々の試験のまとめ
メチロシン

略語	英語	日本語
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
ENR	Enrolled set	登録された被験者
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
fe	percentage of drug excreted in urine	尿中排泄率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	－	ICH 国際医薬用語集日本版
MedDRA ver XJ	－	ICH 国際医薬用語集バージョン X 日本語版
PANSS	Positive and negative symptom scale	－
PPS	Per Protocol Set	－
PR 間隔	－	心電図 PR 間隔（房室伝導時間）
PT	preferred term	基本語
QRS 幅	－	心電図 QRS 幅（心室興奮時間）
QT 間隔	－	心電図 QT 間隔（電気的心室収縮時間）
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	Bazett-corrected QT interval	Bazett 法を用いて補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔
RR 間隔	－	心室拍数
SAF	Safety Set	安全性評価項目における解析対象集団
SAS	Simpson Angus Scale	－
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Tmin	time to reach minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度到達時間
VCFS	velocardiofacial syndrome	口蓋心臓顔面症候群
Vz/F	terminal phase volume of distribution	見かけの分布容積
λz	elimination rate constant	消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	投与被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅰ相試験 （評価資料）	ONO-5371-01	5.3.3.1-1	薬物動態，安全性	計 36 名 パート A：18 名 （ONO-5371 250 mg：6 名， 500 mg：6 名， 1000 mg：6 名） パート B：18 名 （ONO-5371 250 mg：18 名） 軽度腎機能障害男性：6 名，中等度腎機能障害男性：6 名，腎機能正常男性：6 名	非盲検 非対照 単回経口投与	ONO-5371（メチロシン） パート A： 250，500，1000 mg 単回投与（空腹時） 経口投与 パート B： 250 mg 単回投与（空腹時） 経口投与	パート A： 健康成人男性 パート B： 腎機能障害男性及び腎機能正常男性 （日本）	単回投与	完了 完全な報告書
第Ⅰ相試験 （評価資料）	[redacted]-MET-102	5.3.3.1-2	薬物動態，食事の影響，安全性，忍容性	計 40 名 パート 1：30 名 メチロシン：24 名 （250 mg：8 名， 500 mg：8 名， 1000 mg：8 名） プラセボ：6 名 パート 2：5 名[a] メチロシン：4 名 （500 mg：4 名） プラセボ：1 名 パート 3：10 名 メチロシン：8 名 （1000 mg：8 名） プラセボ：2 名	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 単回及び反復経口投与	メチロシン パート 1： 250，500，1000 mg 単回投与（空腹時） 経口投与 パート 2： 500 mg[b] 単回投与（食後） 経口投与 パート 3： 1000 mg[c] 1 日 1 回反復投与（空腹時） 経口投与	健康成人男性及び女性 （海外）	パート 1 及びパート 2： 単回投与 パート 3： 4 日間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類（評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	投与被験者数	試験デザイン及び対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
第Ⅰ相／第Ⅱ相試験（評価資料）	ONO-5371-02	5.3.5.2-1	有効性，安全性，薬物動態	16 名	多施設共同 非盲検 非対照 継続投与	ONO-5371（メチロシン） 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	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（日本）	治療期：12 週間 継続投与期：製造販売承認取得まで	継続中 完全な報告書
第Ⅱ相試験（参考資料）	09-MET-101	5.3.5.4-1	有効性，薬物動態，安全性 [d]	2 名 メチロシン：1 名 プラセボ：1 名	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復経口投与	メチロシン 開始用量：250 mg/日 最大用量：2000 mg/日 用量漸増期では被験者の安全性及び忍容性を確認しながら 1 週間につき 250 mg/日ずつ漸増；用量漸減期では 3 日間につき 500 mg/日ずつ漸減 経口投与	口蓋心臓顔面症候群患者（海外）	計 13 週間 用量漸増期：8 週間， 用量維持期：3 週間， 用量漸減期：2 週間	早期中止 簡略化された報告書

a パート 1 の不完全クロスオーバー
b 空腹条件下で良好な忍容性が認められた最大用量を 1 段階下回る用量（パート 1 より判断）
c 単回投与で良好な忍容性が認められた最大用量（パート 1 より判断）又はそれを 1 段階下回る用量
d 有効性及び薬物動態は評価しなかった.

2.7.6.1 第 I 相試験　健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした単回経口投与試験（ONO-5371-01 試験）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5371-01 試験）

治験の標題	ONO-5371 第 I 相試験　健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした単回経口投与試験
治験実施計画書番号	ONO-5371-01
実施医療機関	[redacted]（1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の最終検査日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
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，ONO-5371 を単回経口投与したときの薬物動態を検討する．
試験デザイン	非盲検，非対照，単回経口投与
治験方法	本治験は，以下の 2 パートで構成した． ・パート A ONO-5371　250，500 又は 1000 mg を日本人の健康成人男性を対象に非盲検下で空腹時単回経口投与 ・パート B ONO-5371　250 mg を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を対象に非盲検下で空腹時単回経口投与
被験者数	計画時： パート A：18 名（3 コホート：各コホート 6 名） パート B：18 名（3 コホート：各コホート 6 名） 計 36 名 解析時： パート A：18 名（3 コホート：各コホート 6 名） パート B：18 名（3 コホート：各コホート 6 名） 計 36 名
対象	パート A：日本人健康成人男性 パート B：日本人成人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性
選択基準	パート A：下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． 1.　日本人の健康成人男性 2.　年齢（同意取得時）：20 歳以上，45 歳以下 3.　体重（スクリーニング検査時）：50 kg 以上，100 kg 以下 4.　体格指数（BMI）*（スクリーニング検査時）：18.5 以上，30.0 未満 *：BMI＝体重（kg）／［身長（m）］^{2} で算出 5.　腎機能検査［推算糸球体濾過量（eGFR**）］で正常（スクリーニング検査時）：90 mL/min 以上 **：eGFR（mL/min）＝（194×クレアチニン$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$）×［体重（kg）$^{0.425}$×身長（cm）$^{0.725}$×0.007184］／1.73 6.　本治験の内容を理解し，書面による本治験への参加の同意が得られた者 パート B：下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． 1.　日本人の成人男性 2.　年齢（同意取得時）：20 歳以上，64 歳以下 3.　体重（スクリーニング検査時）：50 kg 以上，100 kg 以下 4.　BMI（スクリーニング検査時）：18.5 以上，30.0 未満

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5371-01 試験）（続き 1）

<table>
<tr><td>選択基準（続き）</td><td>5. 各コホートの腎機能検査（eGFR）の基準を満たす（スクリーニング検査時）
<table>
<tr><th>コホート</th><th>腎機能障害</th><th>eGFR
(mL/min)</th></tr>
<tr><td>コホート B1</td><td>軽度</td><td>60-89</td></tr>
<tr><td>コホート B2</td><td>中等度</td><td>30-59</td></tr>
<tr><td>コホート B3</td><td>正常</td><td>≧90</td></tr>
</table>
6. 本治験の内容を理解し，書面による本治験への参加の同意が得られた者</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>パート A：下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した.
1. 呼吸器系，循環器系，肝臓，腎臓，造血機能及び内分泌機能などの疾患に対し治療を受けている者，あるいはこれらの既往のある者.
ただし，該当する場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の薬物動態及び安全性を評価する上で，本治験の対象として問題ないと判断した場合は組入れを可能とした（季節性アレルギー性鼻炎を合併しているが抗原の飛散期ではなく治験期間中に治療を行う予定がない場合など）．また，中枢神経系，消化器系及び泌尿器系の疾患に対し治療を受けている者，あるいはこれらの既往のある者は治験責任医師又は治験分担医師の判断にかかわらず除外した.
2. 薬物，食物に対する重篤なアレルギーの既往のある者
3. 薬物依存，アルコール依存などの既往のある者
4. QT/QTc 間隔の著明な延長やそれを示唆する症状（他の原因が特定されていない失神，めまいなど）の既往のある者，あるいはその家族歴を有する者
5. 過去に，採血により気分が悪くなったり，体調を崩したことがある者
6. 日常的に胃腸症状（下痢，悪心，胸やけなど）を呈する者，あるいは治験薬投与前 7 日以内に急性の胃腸症状を呈した者
7. 日常的な飲酒量が過度である者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合あるいはビール中瓶 2 本）以上］
8. 治験薬投与前 90 日以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む），30 日以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 14 日以内に血漿・血小板成分献血をした者，あるいは治験薬投与前 90 日以内に輸血をした者
9. 同意取得から事後検査当日の最終検査終了まで，過度の運動を控えられない者
10. 治験薬投与前 14 日から事後検査当日の最終検査終了まで，治験薬以外の薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）の使用が見込まれる者，あるいは治験薬投与前 14 日以内にこれらの薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）を使用した者.
ただし，該当する場合であっても，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の薬物動態及び安全性を評価する上で，本治験の対象として問題ないと判断し（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用など，局所投与あるいはごく微量の投与で全身への影響が想定されない場合など），かつやむを得ないと判断して治験薬以外の薬剤を使用した場合は組入れを可能とした.
11. 治験薬投与前 7 日から退院まで，グレープフルーツ，オレンジ，リンゴ及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はこれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を控えられない者
12. 入院前日の就寝時から退院まで，及び事後検査前日の就寝時から翌日の最終検査終了までの禁煙ができない者
13. 入院期間中，及び事後検査前日の就寝時から翌日の最終検査終了までアルコール又はそれを含有する飲食物，カフェイン又はそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）の摂取を控えられない者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5371-01 試験）（続き 2）

除外基準（続き）	14. 退院後から事後検査前日の就寝時まで，過度のアルコール摂取を控えられない者 15. 治験薬投与から事後検査当日の最終検査終了までは，自動車の運転や危険を伴う機械操作などの精神的敏捷性及び運動協調性を必要とする活動を行わないことに同意できない者 16. 治験薬投与から投与後 90 日まで，避妊を行うことに同意できない者 17. スクリーニング検査時に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）の臨床試験における最終検査から 120 日を経過していない者 18. 過去に本治験薬と同一成分（メチロシン）の投与を受けた者 19. 治験責任医師又は治験分担医師が，スクリーニング検査時に実施する診察，一般臨床検査，理学的検査，心電図検査の結果において本治験の対象として不適当と判断した者（［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）16.1.1　付録 1 非健康者の判定基準について］参照） 20. その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者 パート B：下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． 1. 重篤な呼吸器系，循環器系，中枢神経系，消化器系，肝臓，腎臓，造血機能，内分泌機能及び泌尿器系などの疾患に対し治療を受けている者，あるいはこれらの既往のある者 2. 呼吸器系，循環器系，肝臓，腎臓，造血機能，内分泌機能及び泌尿器系などの疾患に対し治療を受けており，その症状が安定していない者，あるいは同意取得から事後検査当日の最終検査終了まで，治療内容（用法・用量を含む）の変更が見込まれる者． ただし，中枢神経系及び消化器系の疾患に対し治療を受けている者は，症状が安定していても除外した． 3. 薬物，食物に対する重篤なアレルギーの既往のある者 4. 薬物依存，アルコール依存などの既往のある者 5. QT/QTc 間隔の著明な延長やそれを示唆する症状（他の原因が特定されていない失神，めまいなど）の既往のある者，あるいはその家族歴を有する者 6. 過去に，採血により気分が悪くなったり，体調を崩したことがある者 7. 日常的に胃腸症状（下痢，悪心，胸やけなど）を呈する者，あるいは治験薬投与前 7 日以内に急性の胃腸症状を呈した者 8. 日常的な飲酒量が過度である者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合あるいはビール中瓶 2 本）以上］ 9. 治験薬投与前 90 日以内に 400 mL 以上の採血（献血を含む），30 日以内に 200 mL 以上の採血（献血を含む）又は 14 日以内に血漿・血小板成分献血をした者，あるいは治験薬投与前 90 日以内に輸血をした者 10. 同意取得から事後検査当日の最終検査終了まで，過度の運動を控えられない者 11. 治験薬投与前 14 日から事後検査当日の最終検査終了まで，治験薬以外の薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）の使用が見込まれる者，あるいは治験薬投与前 14 日以内にこれらの薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）を使用した者．ただし，該当する場合であっても，被験者の同意取得以前から同一治療内容（用法・用量含む）にて使用されている場合は組入れ可能とし，原則として同意取得から事後検査当日の最終検査終了まで用法・用量を変更しないこととした．また，治験薬投与前 14 日から事後検査当日の最終検査終了までの新たな薬剤の使用については，治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の薬物動態及び安全性を評価する上で，本治験の対象として問題ないと判断し（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用など，局所投与あるいはごく微量の投与で全身への影響が想定されない場合など），かつやむを得ないと判断した場合のみ使用を可能とした．ただし，睡眠薬，鎮静薬，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）及び利尿薬の使用は禁止とした．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5371-01 試験）（続き 3）

<table>
<tr><td>除外基準（続き）</td><td>12. 治験薬投与前 7 日から退院まで，グレープフルーツ，オレンジ，リンゴ及びセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）又はこれらのいずれかを含有する飲食物の摂取を控えられない者
13. 入院前日の就寝時から退院まで，及び事後検査前日の就寝時から翌日の最終検査終了までの禁煙ができない者
14. 入院期間中，及び事後検査前日の就寝時から翌日の最終検査終了までアルコール又はそれを含有する飲食物，カフェイン又はそれを含有する飲食物（緑茶，コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート，ココアなど）の摂取を控えられない者
15. 退院後から事後検査前日の就寝時まで，過度のアルコール摂取を控えられない者
16. 治験薬投与から事後検査当日の最終検査終了までは，自動車の運転や危険を伴う機械操作などの精神的敏捷性及び運動協調性を必要とする活動を行わないことに同意できない者
17. 治験薬投与から投与後 90 日まで，避妊を行うことに同意できない者
18. スクリーニング検査時に他のすべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）の臨床試験における最終検査から 120 日を経過していない者
19. 過去に本治験薬と同一成分（メチロシン）の投与を受けた者
20. 治験責任医師又は治験分担医師が，スクリーニング検査時に実施する診察，一般臨床検査，理学的検査，心電図検査の結果において本治験の対象として不適当と判断した者（［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）16.1.1　付録 1 非健康者の判定基準について］参照）
21. その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>被験薬
用量，投与方法及びロット番号</td><td>・治験薬の剤形，含有量及びロット番号
<table>
<tr><th>製剤</th><th>剤形</th><th>含有量</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>ONO-5371 250 mg カプセル</td><td>硬カプセル剤</td><td>1 カプセル中に ONO-5371 を 250 mg 含む</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
・用量及び投与方法
パート A：
<table>
<tr><td>コホート</td><td>コホート A1</td><td>コホート A2</td><td>コホート A3</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="3">空腹時単回経口投与</td></tr>
<tr><td>対象</td><td colspan="3">健康成人男性</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ONO-5371 投与量</td><td>250 mg</td><td>500 mg</td><td>1000 mg</td></tr>
<tr><td>250 mg カプセル ×1</td><td>250 mg カプセル ×2</td><td>250 mg カプセル ×4</td></tr>
<tr><td rowspan="2">被験者数</td><td>6 名</td><td>6 名</td><td>6 名</td></tr>
<tr><td colspan="3">計 18 名</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5371-01 試験）（続き 4）

<table>
<tr><td>被験薬
用量，投与方法及び
ロット番号（続き）</td><td>パート B：
<table>
<tr><td>コホート</td><td>コホート B1</td><td>コホート B2</td><td>コホート B3</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td colspan="3">空腹時単回経口投与</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>軽度
腎機能障害
男性</td><td>中等度
腎機能障害
男性</td><td>腎機能正常
男性</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ONO-5371
投与量</td><td>250 mg</td><td>250 mg</td><td>250 mg</td></tr>
<tr><td>250 mg
カプセル
×1</td><td>250 mg
カプセル
×1</td><td>250 mg
カプセル
×1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">被験者数</td><td>6 名</td><td>6 名</td><td>6 名</td></tr>
<tr><td colspan="3">計 18 名</td></tr>
</table>
ONO-5371 のカプセルは，9 時を目安に 200 mL の水とともに服薬することとした．治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間までは水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した．なお，治験薬投与後 4 時間までは，検査などの必要な場合を除き，背もたれに寄りかかった状態又は座った状態を維持することとした．</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>パート A：
治験薬投与前 30 日～投与前 2 日までにスクリーニング検査を実施し，被験者の適格性を確認した．治験薬投与前日から投与 3 日目（3 泊 4 日）の検査終了後まで入院した後に帰宅し，投与 8 日目に事後検査のために来院することとした．治験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した．
パート B：
治験薬投与前 30 日～投与前 2 日までにスクリーニング検査を実施し，被験者の適格性を確認した．治験薬投与前日から投与 4 日目（4 泊 5 日）の検査終了後まで入院した後に帰宅し，投与 8 日目に事後検査のために来院することとした．治験スケジュールを表 2.7.6.1-3 に示した．</td></tr>
<tr><td>前治療及び併用療法</td><td>原則として治験薬以外の薬剤（ビタミンや栄養補助剤を含む）の使用を禁止した．ただし，治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性や治験の評価上，影響がないとして使用を認めた場合（眼の疲労感に対する目薬の使用や虫さされに対するかゆみ止めの使用など，局所投与あるいはごく微量の投与で全身への影響が想定されない場合など）で，かつやむを得ないと判断した場合は，治験薬投与前 14 日から事後検査当日の最終検査終了までの期間であっても新たな薬剤の使用を許容することとした．加えて，パート B では，睡眠薬，鎮静薬，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）及び利尿薬を除いて，被験者の同意取得以前から使用され，治験責任医師又は治験分担医師が治療上必要と判断し，同意取得から事後検査当日の最終検査終了まで，用法・用量の変更が想定されず，治験薬の薬物動態及び安全性を評価する上で問題ないと判断した薬剤の使用を許容することとした．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態の評価項目：
1. 血漿中 ONO-5371 濃度
2. 尿中 ONO-5371 濃度
3. ONO-5371 の薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUClast），無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf），消失半減期（T1/2），見かけのクリアランス（CL/F），尿中排泄率（fe），腎クリアランス（CLr）］
安全性の評価項目：
1. 随伴症状
自覚症状，診察
2. 理学的検査
血圧・脈拍数（臥位），呼吸数，体温，体重
3. 心電図検査
12 誘導心電図，モニター心電図
4. 一般臨床検査
血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，内分泌検査</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ONO-5371-01 試験）（続き 5）

統計的手法	解析対象集団： 安全性評価項目及び薬物動態評価項目における解析対象集団は，それぞれ安全性解析対象集団（SAF）及び薬物動態解析対象集団とした． SAF は，治験薬が投与された被験者の集団とした．また，薬物動態解析対象集団は，医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）不遵守例ではなく，治験薬が投与された被験者のうち，薬物動態解析に必要な血漿中濃度測定結果が得られた被験者の集団とした． 人口統計学的変数及びベースラインの特性： コホートごとに要約統計量及びカテゴリーごとの頻度分布を算出した． 薬物動態： 血漿中濃度の要約統計量及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した． 安全性： 有害事象，副作用について集計し，一般臨床検査，理学的検査，心電図検査については，コホートごとに要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出した．

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール　パート A（ONO-5371-01 試験）

実施日	-30 ～-2	投与前日（入院）	治験薬投与 1 日目														2 日目		
時刻			投与前	9:00 [6]	9:20	9:40	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	21:00
経過時間（h）				0	0.33	0.67	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	16	24	36
同意取得	X																		
治験薬投与 [5]				X															
診察	X	X	X					X										X	
一般臨床検査（採血，採尿）	X [1]	X [2]																X	
身長，BMI	X																		
体重	X		X															X	
血圧，脈拍数	X [7]		X				X	X	X			X						X	
呼吸数，体温	X		X					X										X	
12 誘導心電図 [3]	X		X				X	X	X			X						X	
モニター心電図			X----------									----------X							
免疫検査	X																		
尿中薬物検査	X																		
薬物動態（採血）			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態（蓄尿）			X [4]	X----------												----------X	X----------	X	-------X
併用薬剤及び療法	X----------																		
有害事象			X----------																

1. eGFR も算出した.
2. 治験薬投与前日の入院時～投与前まで.
3. 中央測定
4. 随時尿
5. 治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで，水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した.
6. 治験薬の投与時刻は，その日の最初の被験者で朝 9 時を目安とした．その後，5 分間隔を目安に投与を行った.
7. 臥位に加え，立位の血圧・脈拍数を測定した．2 回目の臥位による血圧測定後に被験者を起立させ，起立から 3 分以降，5 分以内に 1 回測定した.

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール　パート A（ONO-5371-01 試験）（続き）

実施日	3 日目 （退院）	8 日目 （事後検査）	中止時
時刻	9:00	9:00	
経過時間（h）	48	168	
同意取得			
治験薬投与 [5]			
診察	X	X	X
一般臨床検査 （採血，採尿）	X	X	X
身長，BMI			
体重	X	X	X
血圧，脈拍数	X	X	X
呼吸数，体温	X	X	X
12 誘導心電図 [3]	X	X	X
モニター心電図			
免疫検査			
尿中薬物検査			
薬物動態（採血）			
薬物動態（蓄尿）			
併用薬剤及び療法	----------X		X
有害事象	----------X		X

BMI = 体格指数；eGFR = 推算糸球体濾過量

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 9.5.1.1-1］

表 2.7.6.1-3　治験スケジュール　パート B（ONO-5371-01 試験）

実施日	-30 ～-2	投与前日（入院）	治験薬投与 1 日目														2 日目		
時刻			投与前	9:00[6]	9:20	9:40	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	1:00	9:00	21:00
経過時間（h）				0	0.33	0.67	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	16	24	36
同意取得	X																		
治験薬投与[5]				X															
診察	X	X	X					X										X	
一般臨床検査（採血，採尿）	X[1]	X[2]																X	
身長，BMI	X																		
体重	X		X															X	
血圧，脈拍数	X[7]		X				X	X	X			X						X	
呼吸数，体温	X		X					X										X	
12 誘導心電図[3]	X		X				X	X	X			X						X	
モニター心電図			X---X																
免疫検査	X																		
尿中薬物検査	X																		
薬物動態（採血）			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
薬物動態（蓄尿）			X[4]	X---X													X---X	X----X	X---
併用薬剤及び療法	X----																		
有害事象			X----																

1. eGFR も算出した.
2. 治験薬投与前日の入院時～投与前まで.
3. 院内測定
4. 随時尿
5. 治験薬投与前 10 時間から治験薬投与後 4 時間まで，水以外の飲食物の摂取を禁止し，治験薬投与前後 1 時間は投与時以外の飲水も禁止した.
6. 治験薬の投与時刻は，その日の最初の被験者で朝 9 時を目安とした．その後，5 分間隔を目安に投与を行った.
7. 臥位に加え，立位の血圧・脈拍数を測定した．2 回目の臥位による血圧測定後に被験者を起立させ，起立から 3 分以降，5 分以内に 1 回測定した.

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 9.5.1.1-2］

表 2.7.6.1-3　治験スケジュール　パート B（ONO-5371-01 試験）（続き）

実施日	3 日目		4 日目（退院）	8 日目（事後検査）	中止時
時刻	9:00	21:00	9:00	9:00	
経過時間（h）	48	60	72	168	
同意取得					
治験薬投与 [5]					
診察	X		X	X	X
一般臨床検査（採血，採尿）	X		X	X	X
身長，BMI					
体重	X		X	X	X
血圧，脈拍数	X		X	X	X
呼吸数，体温	X		X	X	X
12 誘導心電図 [3]	X		X	X	X
モニター心電図					
免疫検査					
尿中薬物検査					
薬物動態（採血）	X		X		
薬物動態（蓄尿）	---X	X----------X	X----------X		
併用薬剤及び療法	----------X				X
有害事象	----------X				X

BMI = 体格指数；eGFR = 推算糸球体濾過量

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 9.5.1.1-2］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験のパート A 及びパート B の被験者の内訳を表 2.7.6.1-4 に示した.

本治験は，コホート A1，A2 及び A3 で日本人の健康成人男性を対象にそれぞれ ONO-5371 を 250，500 及び 1000 mg 単回経口投与するパート A と，コホート B1，B2 及び B3 でそれぞれ軽度腎機能障害男性，中等度腎機能障害男性及び腎機能正常男性を対象に，ONO-5371 を 250 mg 単回経口投与するパート B で構成される．パート A 及びパート B ともにスクリーニング検査にて適格と判定された被験者 18 名（各コホート 6 名）に非盲検下で治験薬を単回経口投与した．中止・脱落例はなく，各コホート 6 名すべてが治験を完了した.

薬物動態の解析対象集団に解析除外例はなく，パート A 及びパート B とも各コホート 6 名の計 18 名，合計 36 名を解析対象集団とした．SAF に解析除外例はなく，パート A 及びパート B とも各コホート 6 名の計 18 名，合計 36 名を解析対象集団とした.

表 2.7.6.1-4 被験者の内訳（ONO-5371-01 試験）
解析対象集団：SAF

	パートA			パートB		
	コホートA1 ONO-5371 250 mg	コホートA2 ONO-5371 500 mg	コホートA3 ONO-5371 1000 mg	コホートB1 ONO-5371 250 mg	コホートB2 ONO-5371 250 mg	コホートB3 ONO-5371 250 mg
SAF	6	6	6	6	6	6
不適格例	0	0	0	0	0	0
GCP不遵守例	0	0	0	0	0	0
中止・脱落例	0	0	0	0	0	0
処置違反例	0	0	0	0	0	0

各解析対象集団からの除外理由について，1被験者が複数の除外理由に該当する場合がある.
GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令；SAF = 安全性解析対象集団
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 10.1-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-5 に示した.

パート A のコホート A1，A2 及び A3 の年齢，身長，体重及び BMI の平均値±標準偏差はそれぞれ 25.8±4.5，27.2±3.2 及び 25.8±4.4 歳，170.05±6.36，174.33±3.93 及び 174.53±3.19 cm，57.82±4.07，64.62±7.57 及び 63.68±4.32 kg，19.98±0.45，21.25±2.03 及び 20.92±1.36 kg/m^2 であった．また，パート B のコホート B1，B2 及び B3 の年齢，身長，体重及び BMI の平均値±標準偏差はそれぞれ 43.5±3.4，51.3±5.3 及び 45.2±4.4 歳，167.33±3.04，167.50±6.81 及び 173.70±7.55 cm，65.68±7.61，68.52±4.95 及び 69.92±13.97 kg，23.47±2.65，24.48±2.31 及び 23.07±3.32 kg/m^2 であった.

表 2.7.6.1-5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（年齢，身長，体重，BMI など）（ONO-5371-01 試験）

解析対象集団：SAF

	パートA			パートB		
項目	コホートA1 ONO-5371 250 mg	コホートA2 ONO-5371 500 mg	コホートA3 ONO-5371 1000 mg	コホートB1 ONO-5371 250 mg	コホートB2 ONO-5371 250 mg	コホートB3 ONO-5371 250 mg
N	6	6	6	6	6	6
性別						
男性	6	6	6	6	6	6
年齢（歳）						
20 - 24	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)			
25 - 29	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)			
30 - 34	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)			
35 - 39						
40 - 45				4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)
46 - 50	-	-	-	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)
51 - 55	-	-	-		3 (50.0)	1 (16.7)
56 - 60	-	-	-		1 (16.7)	
61 - 64	-	-	-			
平均値 ± 標準偏差	25.8 ± 4.5	27.2 ± 3.2	25.8 ± 4.4	43.5 ± 3.4	51.3 ± 5.3	45.2 ± 4.4
中央値	25.0	26.5	25.5	43.0	51.0	43.5
最小値 ～ 最大値	21 ～ 34	24 ～ 31	21 ～ 31	40 ～ 48	45 ～ 60	40 ～ 52

（ ）内は割合（%）を示す.

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.1-5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（年齢，身長，体重，BMI など）（ONO-5371-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	パートA			パートB		
項目	コホートA1 ONO-5371 250 mg	コホートA2 ONO-5371 500 mg	コホートA3 ONO-5371 1000 mg	コホートB1 ONO-5371 250 mg	コホートB2 ONO-5371 250 mg	コホートB3 ONO-5371 250 mg
N	6	6	6	6	6	6
身長（cm）						
150.0 - <160.0					1 (16.7)	
160.0 - <170.0	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
170.0 - <180.0	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)
>=180.0						1 (16.7)
平均値 ± 標準偏差	170.05 ± 6.36	174.33 ± 3.93	174.53 ± 3.19	167.33 ± 3.04	167.50 ± 6.81	173.70 ± 7.55
中央値	168.85	173.30	175.85	166.90	167.10	174.95
最小値 ～ 最大値	163.1 ～ 177.8	168.9 ～ 179.8	168.7 ～ 177.1	163.0 ～ 170.8	157.5 ～ 176.0	161.4 ～ 182.6
体重（kg）						
50.0 - <60.0	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)		2 (33.3)
60.0 - <70.0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)
70.0 - <80.0		2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
80.0 - <90.0						
90.0 - <100.0						1 (16.7)
平均値 ± 標準偏差	57.82 ± 4.07	64.62 ± 7.57	63.68 ± 4.32	65.68 ± 7.61	68.52 ± 4.95	69.92 ± 13.97
中央値	58.45	64.25	62.85	66.60	67.30	64.40
最小値 ～ 最大値	52.2 ～ 62.8	56.1 ～ 74.7	58.6 ～ 71.7	56.8 ～ 73.9	63.1 ～ 74.5	57.9 ～ 93.9

（ ）内は割合（%）を示す.

表 2.7.6.1-5　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（年齢，身長，体重，BMI など）（ONO-5371-01 試験）（続き）

解析対象集団：SAF

	パートA			パートB		
項目	コホートA1 ONO-5371 250 mg	コホートA2 ONO-5371 500 mg	コホートA3 ONO-5371 1000 mg	コホートB1 ONO-5371 250 mg	コホートB2 ONO-5371 250 mg	コホートB3 ONO-5371 250 mg
N	6	6	6	6	6	6
BMI（kg/m^2）						
18.5 - <22.0	6 (100.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)		3 (50.0)
22.0 - <25.0		2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)
25.0 - <30.0				2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
平均値 ± 標準偏差	19.98 ± 0.45	21.25 ± 2.03	20.92 ± 1.36	23.47 ± 2.65	24.48 ± 2.31	23.07 ± 3.32
中央値	19.95	20.70	20.45	23.90	23.80	22.90
最小値 ～ 最大値	19.4 ～ 20.5	19.2 ～ 24.7	19.6 ～ 23.1	19.5 ～ 26.8	22.1 ～ 27.8	19.5 ～ 28.2
既往歴						
有				2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)
無	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)
合併症						
有					2 (33.3)	
無	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)

（ ）内は割合（%）を示す.

BMI = 体格指数

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 11.2-1］

3)　治験薬の投与状況

すべての被験者に対して，治験実施計画書の規定どおり治験薬が投与された．

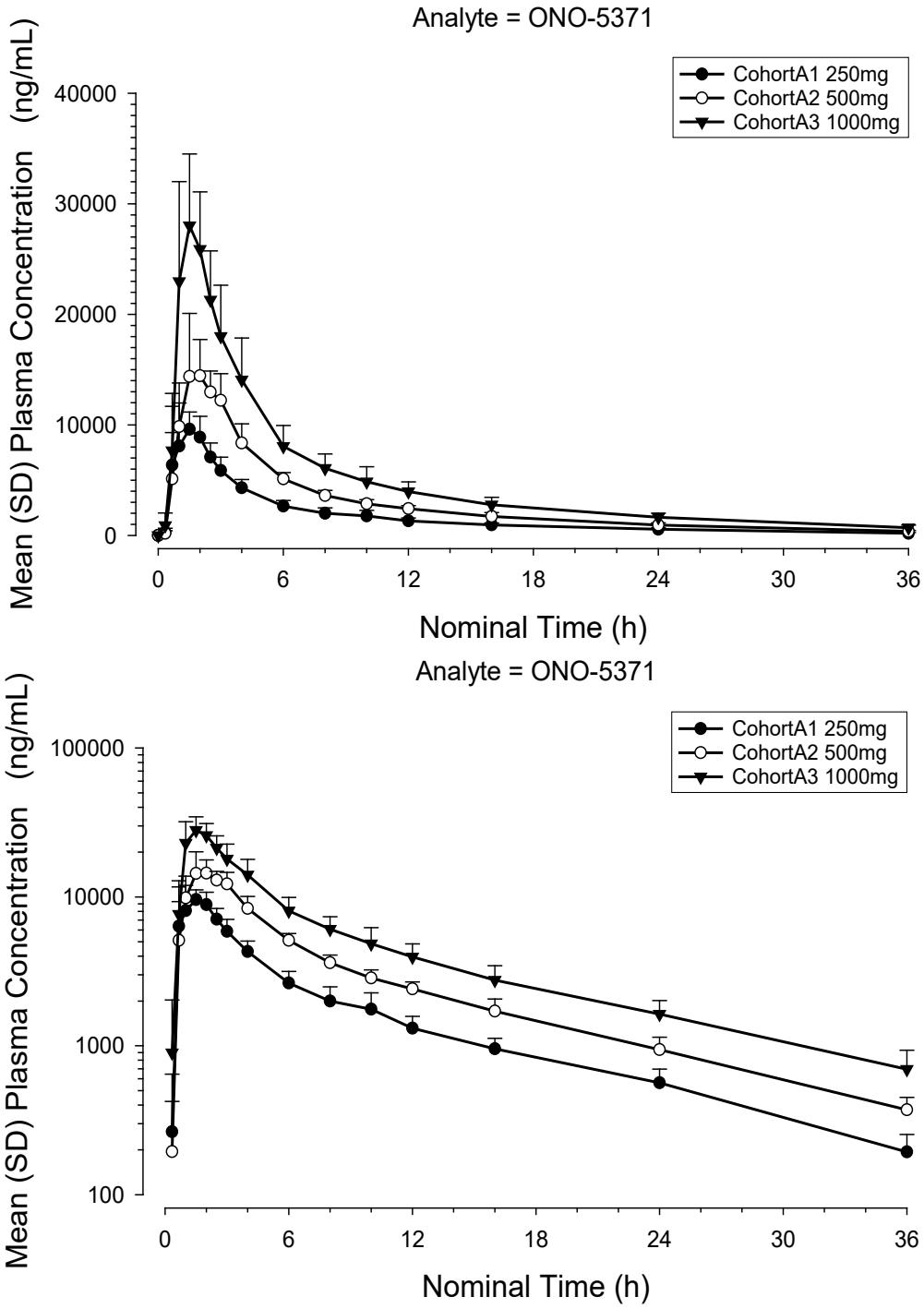
2.7.6.1.3　薬物動態の結果

1)　パートA

日本人の健康成人男性を対象に，ONO-5371 を 250～1000 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中 ONO-5371 濃度の推移（実数スケール及び片対数スケール）を図 2.7.6.1-1 に，血漿中及び尿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-6 に示した．パワーモデルによる血漿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の用量比例性の評価を図 2.7.6.1-2 に示した．更に，民族間の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の比較を表 2.7.6.1-7 に示した．

Tmax（中央値）は 1.25～2.00 時間，T1/2（平均値）は 8.71～9.76 時間であり，それぞれ投与量によらず概ね一致した．Cmax 及び AUCinf は投与量の増加に伴い増加したものの，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 0.716（0.574～0.858）及び 0.785（0.648～0.922）であり，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 に含まれなかったことから，250～1000 mg の投与量範囲において Cmax 及び AUCinf の増加は用量比未満であると判定された．最終評価時点である投与後 36 時間までの ONO-5371 の fe は 73.9～91.2%であり，日本人における ONO-5371 の主要消失経路は腎排泄と考えられた．[redacted]-MET-102 試験で得られ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 倍高かった．

図 2.7.6.1-1　平均血漿中 ONO-5371 濃度の推移図（ONO-5371-01 試験，パート A）



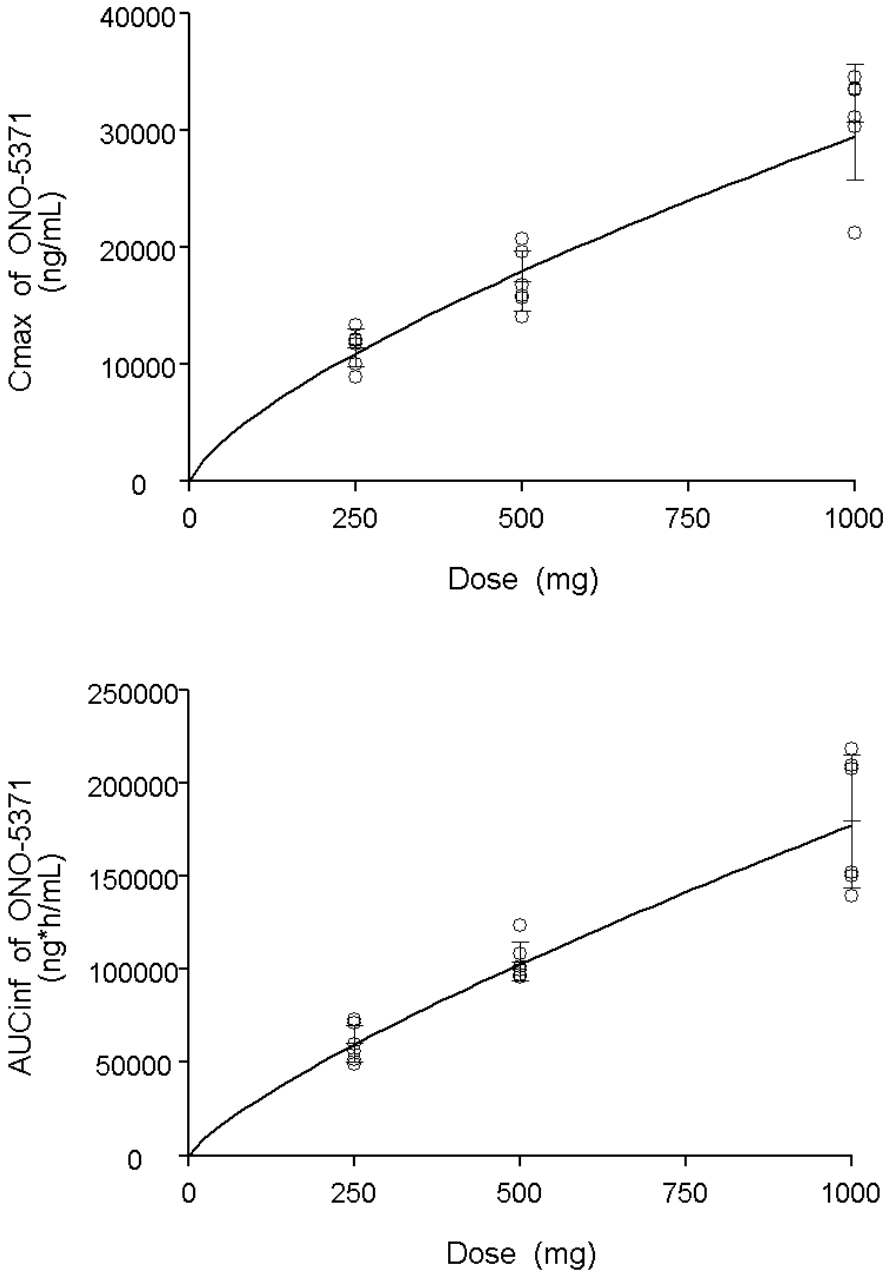
Mean＋SD（N＝6）
上図：実数軸，下図：対数軸
●：Cohort A1（ONO-5371 250 mg 健康成人男性）
○：Cohort A2（ONO-5371 500 mg 健康成人男性）
▼：Cohort A3（ONO-5371 1000 mg 健康成人男性）
SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）図 11.4.1.1-1］

表 2.7.6.1-6　血漿中及び尿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータの要約統計量（ONO-5371-01 試験，パート A）

Mean ± SD	Plasma and Urine ONO-5371		
	CohortA1 250mg	CohortA2 500mg	CohortA3 1000mg
N	6	6	6
Cmax (ng/mL)	11300 ± 1610	17100 ± 2570	30700 ± 4900
Tmax[a] (h)	1.25 (0.667 - 2.00)	2.00 (1.50 - 3.00)	1.50 (1.00 - 2.00)
AUClast (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 (%)	91.2 ± 6.5	86.3 ± 7.1	73.9 ± 13.9
CLr (L/h)	3.89 ± 0.745	4.17 ± 0.500	4.14 ± 0.403
[a] Median (Min - Max)			

AUClast：AUC36h
fe：fe36h
Cohort A1：ONO-5371 250 mg 健康成人男性
Cohort A2：ONO-5371 500 mg 健康成人男性
Cohort A3：ONO-5371 1000 mg 健康成人男性
Max = maximum；Min = minimum；SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 11.4.1.1-1］

図 2.7.6.1-2　パワーモデルによる血漿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の用量比例性の評価（ONO-5371-01 試験，パート A）



Bars：Mean±SD（ONO-5371 250 mg：N＝6，ONO-5371 500 mg：N＝6，ONO-5371 1000 mg：N＝6）
上図：Cmax，下図：AUCinf
回帰線：パワーモデル，$Y=\alpha X^{\beta}$
SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）図 11.4.1.1-2］

表 2.7.6.1-7 民族間の薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUCinf）の比較（ONO-5371-01 試験，パート A）

	Dose (mg)	N	Cmax	AUCinf
Japanese / Non-Japanese [a] (90%CI)[b]	250	6[c] / 8[d]	1.59 (1.31 - 1.94)	1.55 (1.26 - 1.90)
	500	6[c] / 8[d]	1.24 (0.99 - 1.56)	1.31 (1.18 - 1.46)
	1000	6[c] / 8[d]	1.35 (1.05 - 1.72)	1.09 (0.93 - 1.28)

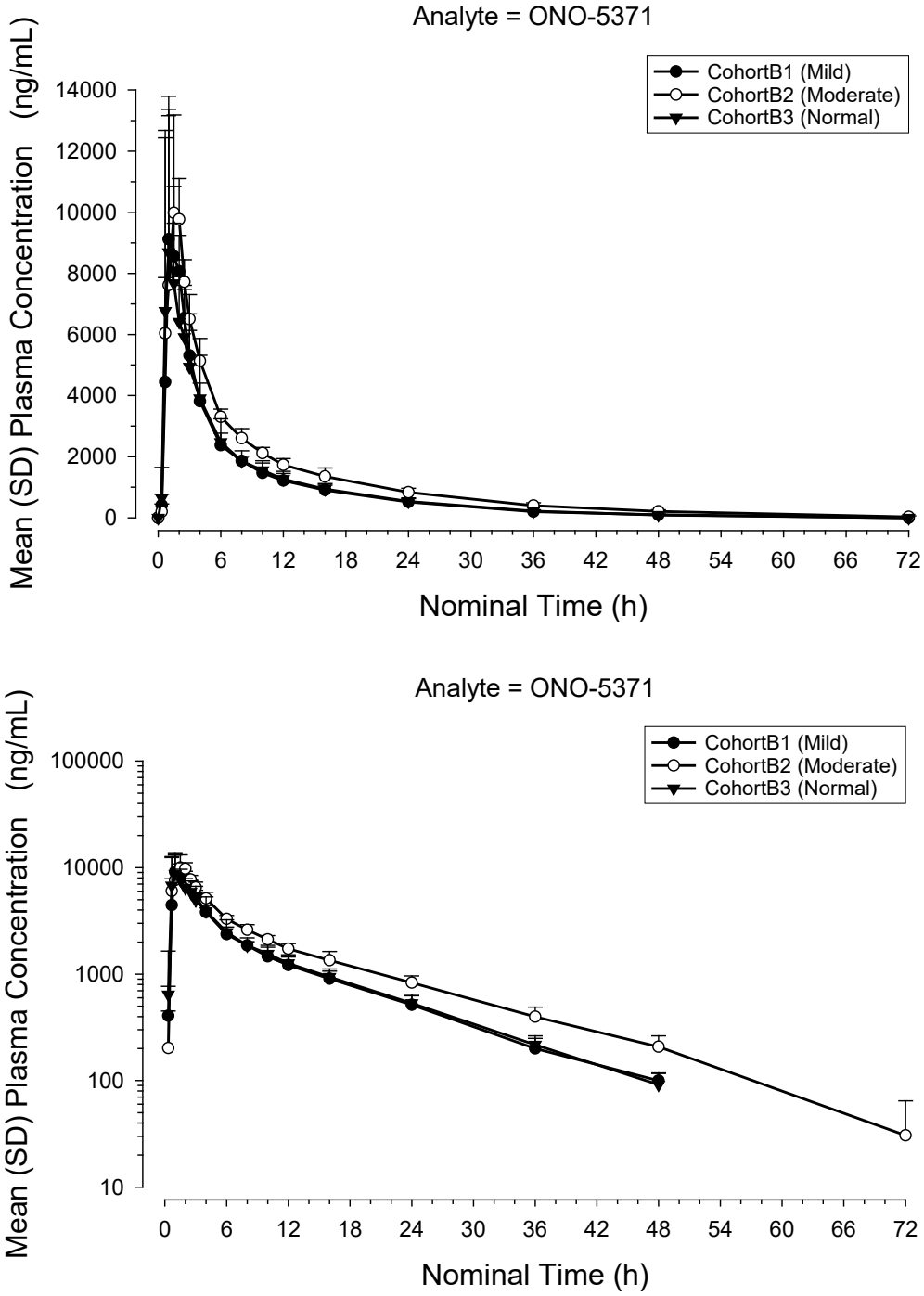
Non-Japanese：Protocol No. [redacted]-MET-102 (Part 1)
Japanese：Protocol No. ONO-5371-01 (Part A)
[a]：幾何平均値の比
[b]：幾何平均値の比の 90%信頼区間
[c]：Japanese
[d]：Non-Japanese
CI = confidence interval
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 11.4.1.1-2］

2） パート B

日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性を対象に，ONO-5371 を 250 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの平均血漿中 ONO-5371 濃度の推移（実数スケール及び片対数スケール）を図 2.7.6.1-3 に，血漿中及び尿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-8 に示した．腎機能正常男性及び腎機能障害男性の薬物動態パラメータ（Cmax, AUCinf 及び T1/2）の比較を表 2.7.6.1-9 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，Cmax の幾何平均値の比（幾何平均値の比の 90%信頼区間）は 0.90（0.66～1.23）及び 1.14（0.84～1.55），AUCinf については 1.00（0.82～1.21）及び 1.40（1.15～1.70），T1/2 については 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 T1/2 の延長及び AUCinf の増加が認められた．以上より，ONO-5371 の薬物動態は軽度の腎機能低下の影響は受けず，中等度の腎機能低下により血中曝露量が増加することが示された．

図 2.7.6.1-3　平均血漿中 ONO-5371 濃度の推移図（ONO-5371-01 試験，パート B）



Mean＋SD（N＝6）
上図：実数軸，下図：対数軸
●：Cohort B1（ONO-5371 250 mg 軽度腎機能障害男性）
○：Cohort B2（ONO-5371 250 mg 中等度腎機能障害男性）
▼：Cohort B3（ONO-5371 250 mg 腎機能正常男性）
SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）図 11.4.1.2-1］

表 2.7.6.1-8　血漿中及び尿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータの要約統計量（ONO-5371-01 試験，パート B）

Mean ± SD	Plasma and Urine ONO-5371		
	CohortB1 (Mild)	CohortB2 (Moderate)	CohortB3 (Normal)
N	6	6	6
Cmax (ng/mL)	10400 ± 3050	12800 ± 2280	11500 ± 3350
Tmax[a] (h)	1.25 (1.00 - 2.00)	1.50 (0.667 - 2.00)	1.00 (0.667 - 2.50)
AUClast (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 (%)	97.8 ± 9.5	112.8 ± 20.9	102.5 ± 11.7
CLr (L/h)	4.46 ± 0.641	3.68 ± 0.842	4.67 ± 0.764
[a] Median (Min - Max)			

AUClast：AUC72h
fe：fe72h
Cohort B1：ONO-5371 250 mg 軽度腎機能障害男性
Cohort B2：ONO-5371 250 mg 中等度腎機能障害男性
Cohort B3：ONO-5371 250 mg 腎機能正常男性
Max = maximum ; Min = minimum ; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 11.4.1.2-1］

表 2.7.6.1-9　腎機能正常男性及び腎機能障害男性の薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf 及び T1/2）の比較（ONO-5371-01 試験，パート B）

	N	Cmax	AUCinf	T1/2
Mild / Normal[a] (90%CI)[b]	6[c] / 6[d]	0.90 (0.66 - 1.23)	1.00 (0.82 - 1.21)	1.04 (0.95 - 1.13)
Moderate / Normal[a] (90%CI)[b]	6[c] / 6[d]	1.14 (0.84 - 1.55)	1.40 (1.15 - 1.70)	1.23 (1.13 - 1.34)

Mild：Cohort B1（ONO-5371 250 mg 軽度腎機能障害男性）
Moderate：Cohort B2（ONO-5371 250 mg 中等度腎機能障害男性）
Normal：Cohort B3（ONO-5371 250 mg 腎機能正常男性）
[a]：幾何平均値の比
[b]：幾何平均値の比の 90%信頼区間
[c]：Mild, Moderate
[d]：Normal
CI = confidence interval
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 11.4.1.2-2］

2.7.6.1.4 安全性の結果

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は MedDRA/J ver. 17.1 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，治験薬投与後から事後検査（妊娠検査を含まない）までに発現した有害事象を対象に行った．治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の 4 段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

パート A 及びパート B の有害事象の要約を表 2.7.6.1-10 に，すべての有害事象及び副作用の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.1-11 及び表 2.7.6.1-12 に示した．

有害事象はパート A では認められず，パート B のコホート B1 で 1/6 名（16.7%）1 件，コホート B3 で 1/6 名（16.7%）2 件が認められた．パート B のコホート B1 の 1 名に発現した有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり，コホート B3 の 1 名に発現した有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった．本治験全体で 2 名以上に認められた有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった．有害事象の程度はすべて軽度であり，いずれの有害事象も無処置にて消失した．

副作用はコホート B3 で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件であり，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

死亡例，その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった．

表 2.7.6.1-10　有害事象の要約（ONO-5371-01 試験）
解析対象集団：SAF

	パートA			パートB		
	コホート A1	コホート A2	コホート A3	コホート B1	コホート B2	コホート B3
	ONO-5371 250 mg	ONO-5371 500 mg	ONO-5371 1000 mg	ONO-5371 250 mg	ONO-5371 250 mg	ONO-5371 250 mg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	6	6	6	6	6	6
有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
重篤な有害事象発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
重篤な副作用発現者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係の判断基準：「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した．

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 12.2.2-1］

表 2.7.6.1-11　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-01 試験）
解析対象集団：SAF

因果関係	有害事象					
	パートA			パートB		
	コホート A1	コホート A2	コホート A3	コホート B1	コホート B2	コホート B3
	ONO-5371 250 mg	ONO-5371 500 mg	ONO-5371 1000 mg	ONO-5371 250 mg	ONO-5371 250 mg	ONO-5371 250 mg
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N	6	6	6	6	6	6
全体				1 (16.7)		1 (16.7)
臨床検査				1 (16.7)		1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 (16.7)		1 (16.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver. 17.1を用いて読み替えた．

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 12.2.2-4］

表 2.7.6.1-12　副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-01 試験）

解析対象集団：SAF

因果関係	副作用					
	パートA			パートB		
	コホート A1 ONO-5371 250 mg	コホート A2 ONO-5371 500 mg	コホート A3 ONO-5371 1000 mg	コホート B1 ONO-5371 250 mg	コホート B2 ONO-5371 250 mg	コホート B3 ONO-5371 250 mg
SOC PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	6	6	6	6	6	6
全体						1 (16.7)
臨床検査						1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						1 (16.7)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA/J ver. 17.1を用いて読み替えた.
因果関係の判断基準：「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」の4段階で評価され，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された場合に，副作用として集計した.
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ONO-5371-01 試験）表 12.2.2-5］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった.

3）　臨床検査値

パート A 及びパート B の基準値を逸脱した一般臨床検査のうち，異常変動ありと判断された臨床検査については 2.7.6.1.4 1）に示した．その他の臨床検査については異常変動はなく，有害事象と判断された事象は認められなかった.

4）　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）　医師の診察

特記すべき診察所見はなく，有害事象と判断された事象は認められなかった.

（2）　理学的検査

基準値を逸脱した理学的検査については，いずれも生理的変動の範囲内であり，異常変動ではなく，有害事象と判断された事象は認められなかった.

（3） 心電図検査

a） 12 誘導心電図

12 誘導心電図において認められた異常所見，異常値は，いずれも生理的変動の範囲内であり，異常変動ではなく，有害事象と判断された事象は認められなかった．

b） モニター心電図

パート A，パート B ともに，すべての被験者において異常所見及び異常変動は認められず，有害事象と判断された事象は認められなかった．

2.7.6.1.5 **結論**

日本人の健康成人男性を対象に，ONO-5371 を 250～1000 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態を評価した結果，Tmax 及び T1/2 は投与量によらず概ね一致し，Cmax 及び AUCinf は投与量の増加に伴い増加した．また，日本人における ONO-5371 の主要消失経路は腎排泄と考えられた．[redacted]-MET-102 試験で得られ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 倍高かった．更に，日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性を対象に ONO-5371 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比較評価した結果，ONO-5371 の薬物動態は軽度の腎機能低下の影響は受けず，中等度の腎機能低下により血中曝露量が増加することが示された．

日本人の健康成人男性を対象に，ONO-5371 を 250～1000 mg の投与量で空腹時単回経口投与したとき，並びに日本人の腎機能障害男性及び腎機能正常男性を対象に，ONO-5371 を 250 mg の投与量で空腹時単回経口投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった．

2.7.6.2 A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Food Effects of Metyrosine (Demser®) in Healthy Normal Volunteers（[redacted]-MET-102 試験）（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（[redacted]-MET-102 試験）

治験の標題	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Food Effects of Metyrosine (Demser®) in Healthy Normal Volunteers
治験実施計画書番号	[redacted]-MET-102
実施医療機関	[redacted]（米国，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	本治験の主な目的は，以下のとおりとする． a) 健康成人男性及び女性を対象に，metyrosine（Demser®，以下メチロシン）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． b) 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． c) メチロシンの薬物動態／薬力学の関係を評価する． なお，最大耐量の確認は目的としない． 具体的な目的は，以下のとおりとする． ・ メチロシンを単回投与したときの薬物動態パラメータを，健康成人男性及び女性を対象に，メチロシン 250，500 若しくは 1000 mg，又はプラセボを単回経口投与する 3 つの連続した単回漸増投与コホートで推定する．各コホートは 10 名とし，性別に基づく単一層別因子により 8 名にメチロシンを，2 名にプラセボを投与する． ・ メチロシンを 1000 mg 以下で単回経口投与したときの安全性及び忍容性の評価を，有害事象の自発報告，心電図パラメータ及び誘発的に体位を操作したときの仰臥位及び立位でのバイタルサイン変化の詳細な評価，並びに鎮静作用に基づき示す． ・ メチロシンを単回経口投与したときの吸収速度及び程度に及ぼす食事の影響を，健康成人男性及び女性を対象に，良好な忍容性が認められる最大用量を 1 段階下回る用量で，空腹条件下，続いて食後条件下で探索する． ・ メチロシンを反復投与（1 日 1 回 4 日間）したときの安全性，忍容性，及び薬物動態パラメータを，空腹条件下で，単回投与時に良好な忍容性が認められる最大用量又はそれを 1 段階下回る用量のいずれかで推定定常状態まで投与し，評価する．本コホートの被験者数は合計 10 名とし，性別に基づく単一層別因子により 8 名にメチロシンを，2 名にプラセボを投与する． ・ 単回及び反復投与の薬物動態パラメータに及ぼす性別の影響を評価する．無作為割付では各コホートの性別による層別化を用いる．各コホートでは，8 名（男性 4 名，女性 4 名）にメチロシンを，2 名（男性 1 名，女性 1 名）にプラセボを投与する． ・ 探索的に，メチロシンの薬物動態パラメータと血清プロラクチンの変化の関係，並びに薬力学的マーカーとしての鎮静作用の発現及び程度を評価する．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（[redacted]-MET-102 試験）（続き 1）

試験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与
治験方法	本治験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与試験であり，不完全クロスオーバーデザインで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も評価した．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血漿中薬物動態（薬物動態パラメータに及ぼす性別の潜在的影響を含む），安全性，忍容性及び食事の影響（単回投与のみ）を評価した． 本治験は以下の 3 パートで構成した． ・ パート 1：3 つの連続したコホートから成る単回漸増投与デザインで，各コホートの被験者は 10 名（8：2 の比でメチロシン投与群又はプラセボ投与群のいずれかに，性別に基づく単一層別因子により無作為割付）とした．被験者は，メチロシン 250，500 若しくは 1000 mg，又はプラセボのいずれかを単回経口投与された．被験者は 2 泊入院した． ・ パート 2：単回投与，不完全クロスオーバーデザインで，パート 1 で良好な忍容性が認められた最大用量を 1 段階下回る用量で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検討した．パート 1 で良好な忍容性が認められた最大用量を 1 段階下回る用量でメチロシン又はプラセボを空腹時投与されたコホートの被験者が，パート 1 と同一用量で食後（食後条件下）にメチロシン又はプラセボを投与された．空腹時投与と食後投与の間に 7 日間以上の wash out 期を設けた．本コホートに 10 名の組入れを予定し，性別に基づく単一層別因子により 8 名にメチロシンを，2 名にプラセボを投与することとした．被験者は 2 泊入院した． ・ パート 3：反復投与（1 日 1 回 4 日間）デザインで，パート 1 の単回投与で良好な忍容性が認められた最大用量，又はそれを 1 段階下回る用量のいずれかで，推定定常状態に達するまで，空腹条件下でメチロシン又はプラセボを投与した．本コホートの被験者は 10 名とし，性別に基づく単一層別因子により 8 名にメチロシンを，2 名にプラセボを投与することとした．被験者は 5 泊入院した．
被験者数	計画時：40 名［パート 1：各コホート 10 名，パート 2：10 名（パート 1 で良好な忍容性が認められた最大用量を 1 段階下回る用量で投与されたコホートと同一の被験者），パート 3：10 名］ 組入れ時：40 名，解析時：40 名
対象	健康成人男性及び女性
選択基準	下記のすべての基準を満たす被験者を選択した． ・ 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性．妊娠する可能性のある女性とは，治験期間中に妊娠の危険性がなく，スクリーニング検査時に血清及び尿での妊娠検査が陰性であり，無作為割付前 30 日以内に月経が確認され（可能な場合），治験薬投与前の尿での妊娠検査が陰性である者．女性被験者は，医学的に認められた避妊方法（経口避妊薬，ホルモン含有子宮内避妊器具など），又は二重バリア法（コンドームと殺精子剤の併用など）を治験薬投与 3 カ月以上前から必ず使用し，同一の方法を治験期間中から治験完了後 1 カ月を通して使用することに同意しなければならない．妊娠する可能性のない女性とは，閉経後の女性［最後の月経（外因性ホルモンによる治療は除く）がスクリーニング検査前連続 12 カ月以上前に終了］及び不妊手術（子宮摘出術，卵巣摘出術又は卵管結紮）を受けた者．男性は，精管切除を受けた者（スクリーニング検査 6 カ月以上前）でない限り，二重バリア法による避妊を実施しなければならない． ・ 身体的所見，心電図所見又は一般臨床検査パラメータで臨床的に重要な異常がない者 ・ 体格指数（BMI）が 18.5～29.9 kg/m^2 かつ体重が 50 kg 以上の者 ・ Cockcroft-Gault 法によるクレアチニンクリアランスの推定値が，年齢及び性別に対して正常である者 ・ 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）及びその地域の規制に従って，治験参加前に，同意説明文書に書面で署名及び日付が得られた者

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（[redacted]-MET-102 試験）（続き 2）

除外基準	下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した． ・　心血管障害，肺障害，腎障害，肝障害，又は胃腸障害と知られている又は確認された者，精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版（DSM-IV TR）の基準で精神／神経障害及び睡眠障害の者，既往歴，身体的所見，臨床検査又は心電図により内分泌系，又は血液学的若しくは代謝性疾患が確認された者 ・　過去 1 年以内に，精神作用物質使用による障害（アルコールの乱用，依存及び／又は離脱を含む）と診断された，又は DSM-IV TR で精神作用物質使用による障害の基準に合致した者 ・　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）で項目 4 又は 5 の回答が「はい」であることから自殺傾向が確認された者 ・　尿中薬物検査で，乱用に関連のある物質が陽性であり，その医学的理由がない者 ・　妊娠中又は授乳中の者 ・　スクリーニング検査 3 カ月以内に一貫して（毎日）タバコ製品を使用した者 ・　スクリーニング検査時（又はベースライン時）に収縮期血圧（3 回の測定値の平均）が 100 mmHg 以下若しくは 160 mmHg 以上，拡張期血圧（3 回の測定値の平均）が 50 mmHg 以下若しくは 90 mmHg 以上であることが確認された者，又は体系化された体位操作の間に臨床的に症候性の起立性変化がみられた者 ・　半減期の長い（24 時間超）市販薬又は処方薬を治験薬投与前 2 週以内若しくは薬剤の半減期の 5 倍未満，又は治験期間中に服薬した者．ビタミン剤又はハーブサプリメントは個々の場合に応じて判断する． ・　5 分間安静後に，仰臥位又は半仰臥位で，心電計のアルゴリズムを用いて得られた 3 回の心電図の平均間隔に基づき，QTcF が 450 ms 以上，PR が 250 ms 以上，又は QRS が 110 ms 以上の者 ・　スクリーニング検査前 30 日以内及びスクリーニング検査後に，治験中の薬剤投与若しくは機器使用を受けた者，又は臨床試験に参加した者 ・　治験薬投与前 1 カ月以内又は治験期間中に 100 mL 超の献血をした者 ・　カフェイン若しくはキサンチン含有飲料又は食品（コーヒー，茶，コーラ，エナジードリンク，チョコレートなど）を治験薬投与前 48 時間に摂取した者 ・　柑橘系のフルーツ及びジュース（具体的にはグレープフルーツ，セビリアオレンジ又はダイダイ），又はセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）を含む製品を治験薬投与前 7 日以内に摂取した者 ・　治験薬投与前 48 時間から治験の最終来院時までアルコールの摂取を控えられない者 ・　無作為割付前 7 日以内，又は治験期間中の治験薬最終投与後 7 日間に過度の身体活動又は運動（団体スポーツなど）を実施する者 ・　過去にメチロシンの臨床試験に参加した者
被験薬 用量及びロット番号	メチロシン：250 mg カプセル，1000 mg/日まで増量 ロット番号 [redacted]
対照薬 用量及びロット番号	プラセボ：メチロシン 250 mg プラセボカプセル ロット番号 [redacted]
投与方法	いずれの治験薬も予め規定した時間に投与した． パート 1 では，3 つのコホートの被験者にメチロシン 250，500 若しくは 1000 mg，又はプラセボを 10 時間以上の夜間絶食後に室温の水 240 mL とともに単回経口投与した．パート 2 では，パート 1 で良好な忍容性が認められた最大用量を 1 段階下回る用量でメチロシン又はプラセボを空腹条件下で投与したコホートと同一コホートの被験者に，メチロシン又はプラセボをパート 1 と同一用量で 10 時間以上の夜間絶食後，米国食品医薬品局（FDA）標準食の摂取後に室温の水 240 mL とともに投与した．

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（[redacted]-MET-102 試験）（続き 3）

投与方法（続き）	パート 3 では，1 つの反復投与コホートの被験者に，パート 1 で良好な忍容性が認められた最大用量，又はそれを 1 段階下回る用量のいずれかで，メチロシン又はプラセボを 1 日 1 回 4 日間投与した．毎日，10 時間以上の夜間絶食後に室温の水 240 mL とともに投与した． いずれのパートでも治験薬投与後 4 時間以上絶食とした．ただし，水は治験薬投与前後 1 時間を除き摂取可とした．
治験スケジュール	パート 1 では，スクリーニング検査を治験薬投与前 28 日以内に実施した．被験者は，治験薬投与前日から入院し，投与 2 日目（投与 36 時間後の検査終了後）に退院し，投与 8（±1）日目に事後検査のために来院した．パート 2 は，パート 1 の空腹条件下での治験薬投与完了後，7 日間以上の wash out 期間後に実施した．パート 2 の治験薬投与前日に食後投与時のベースライン検査（スケジュールで規定されている検査のみ）を実施した．被験者は，パート 2 の治験薬投与前日から入院し，投与 2 日目（投与 36 時間後の検査終了後）に退院し，投与 8（±1）日目に事後検査のために来院した．パート 3 では，スクリーニング検査を治験薬投与前 28 日以内に実施した．被験者は，治験薬投与開始前日から入院し，投与 5 日目に退院し，投与 11（±1）日目に事後検査のため来院した．治験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した．
前治療及び併用療法	前治療及び併用療法は選択基準／除外基準に基づき制限した．前治療薬は，スクリーニング検査前 3 カ月以内に使用した薬剤，併用薬は治験薬初回投与後に使用した薬剤と定義した．
評価基準	有効性： 本治験では有効性は評価しなかった．薬物動態解析の要約を示した． 安全性： 治験担当医師は以下のパラメータを用いて安全性を評価した． 自発報告又は観察による有害事象，身体的所見，12 誘導心電図，24 時間 12 誘導ホルター心電図，体重及び BMI，バイタルサイン，臨床検査値所見（血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査），忍容性の全般的評価，C-SSRS，Ramsay 鎮静スケール並びに Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（DESS）Scale.
統計的手法	薬物動態： メチロシンを投与された被験者のデータは薬物動態解析に含めた．プラセボを投与された被験者のデータは薬物動態解析に含めなかったものの，薬物濃度－時間データの一覧表に含めた．データは WinNonlin Enterprise（Version 4.0, Pharsight Corporation）を用いて，ノンコンパートメント法で解析された．定量下限未満（BLQ）の薬物濃度－時間データは，要約及び記述統計では 0（ゼロ）として扱った．薬物動態解析では，0（ゼロ）時間から初めて定量可能な濃度が測定された時間までに測定された BLQ を 0（ゼロ）として扱った．定量可能な濃度測定後に測定された BLQ は，欠測値として扱った．薬物動態及び統計解析は，名目上の，治験実施計画書で規定した採血時間を用いた． 以下の薬物動態パラメータを算出した． <u>パート 1（単回漸増投与）</u> 最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），消失速度定数（λz），消失半減期（T1/2），最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUClast），無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf），見かけのクリアランス（CL/F），見かけの分布容積（Vz/F），尿中排泄率（fe） <u>パート 2（食事の影響）</u> Cmax，Tmax，λz，T1/2，AUClast，AUCinf <u>パート 3（反復投与）</u> Cmax，Tmax，λz，T1/2，投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCtau），AUClast，AUCinf，投与間隔での最低血漿中濃度（トラフ濃度）（Cmin），最低血漿中濃度到達時間（Tmin），投与間隔での平均血漿中濃度（Cavg），定常状態でのクリアランス（CLss/F）

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（[redacted]-MET-102 試験）（続き 4）

統計的手法（続き）	定常状態の評価 本治験の 1 日 1 回投与レジメンでのメチロシン濃度の定常状態への到達は，投与前の血漿中メチロシン濃度を試験日間で比較することにより評価した．治験薬投与 1 日目，3 日目及び 4 日目の投与前の血漿中メチロシン濃度を Tukey 検定を用いて比較した．試験日間の投与前血漿中メチロシン濃度の統計的有意差は，事前に $p<0.05$ と規定した．統計解析は SAS（Version 9.1，SAS Institute Inc.）を用いた． 用量比例性の評価 メチロシンの用量比例性（投与量の変化に伴う全身曝露量の変化の比例性）を線形回帰により，各投与量での薬物動態解析の結果を用いて評価した．各被験者の Cmax，AUClast 及び AUCinf は，パラメータ値を投与量で除して投与量で補正し，投与量間で比較した． 更に，用量比例性を固定効果を用いたパワーモデルを用いて検討した． $\ln(PK) = \ln(\beta_0) + \beta_1 \cdot \ln(Dose) + \varepsilon$ PK：測定された薬物動態パラメータ $\ln(\beta_0)$：y 切片 β_1：傾き（$\beta_1>>1$ の場合は線形を示す） ε：誤差項（被験者は変量効果項とした） パワーモデルによる解析は，対数変換した薬物動態データで実施した．β_1 の推定値とともに，関連する p 値，90%信頼区間及び Dose P（解析データセットの最小投与量に対して明らかに用量比例性が示される最大／最小投与量比）を算出した．統計解析は，SAS（Version 9.1，SAS Institute Inc.）を用いた． 安全性： 有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象について発現頻度を要約した．臨床検査（各評価時点のベースラインからの変化量），心電図検査（ベースライン値及び各評価時点のベースラインからの変化量）及びバイタルサイン（各評価時点の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た．Ramsay 鎮静スケール，忍容性の全般的評価及び DESS（ベースラインからの変化量）は，投与方法ごとに要約統計量を算出した．

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（[redacted]-MET-102 試験）

パート 1：3 コホート（単回漸増投与）

Assessments	Days -28 to -2	Day -1 BL	Day 1[a]														Day 2	Day 8 (±1) Follow-up
			0 min	20 min	40 min	1.0 hr	1.5 hr	2.0 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	16 hr	24 hr	36 hr	
Informed consent form	X																		
Inclusion/exclusion criteria	X																		
C-SSRS[b]	X	X													X			X	X
Medical history	X																		
Physical examination	X																		X
Weight	X	X																	X
Height	X																		
Vital signs	X[c]	X[c]	X[c,d]	X	X	X[c]	X	X[c]	X	X	X[c]	X	X	X	X	X	X[c]	X	X[c]
12-lead standard ECG[e]	X	X							X									X	X
24-hr, 12-lead Holter[f]			X[d]	X															
Hematology[g]	X	X																X	X
Blood chemistry[h]	X	X																X	X
Serology[i]	X																		
Urinalysis[l]	X	X																X	X
Urine drug screen[m]	X	X																	
Serum pregnancy test	X	X																	
Urine pregnancy test	X	X																	
PK blood collection			X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
24-hr urine collection[j]			X[d]	X															
Study treatment			X																
PI global assessment of tolerability															X			X	
Ramsay Sedation Scale			X[d]					X			X		X				X	X	X[k]
Concomitant therapy	X	X	X																X
AEs	X	X	X																X

a. Within 4 weeks of screening.

b. The Columbia Suicide Severity Rating Scale was administered at the indicated time and also during the study if any subject reported suicidal ideation.
c. Provocative maneuver assessed orthostatic changes in blood pressure and pulse. Temperature at screening, baseline, discharge (36 hours) and final visit. For safety and analytical purpose, the pre-dosing measurement (triplicate supine blood pressure before orthostatic maneuver) was used as baseline for vital signs.
d. Performed prior to dosing.
e. Standard 12-lead digital ECG performed after bed rest for at least 5 minutes in triplicate at screening, baseline, the estimated Tmax (2.5 h after dosing), discharge (36 h after dosing), follow-up, and for any unscheduled assessments at PIs' discretion.
f. A 12-lead Holter was attached to subjects continuously for 25 hours during Day 1, sampling interval using the Holter recorder (after bed rest for at least 5 minutes, each recording in triplicate) during Day 1 was at -55, -35, and -15 min before dosing (all three recording each in triplicate was used collectively as the baseline at time 0 min), and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 hours after dosing.
g. Hematology: red blood cell count, white blood cell count, and complete differential, hemoglobin, reticulocyte count, hematocrit, and platelet count.
h. Blood chemistry: albumin, amylase, alkaline phosphatase, total bilirubin, blood urea nitrogen, calcium, carbon dioxide, chloride, total cholesterol, creatine kinase, creatinine, gamma glutamyltransferase, glucose, lactate dehydrogenase, lipase, magnesium, phosphate, potassium, prolactin, protein (total), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT; also known as aspartate aminotransferase [AST]), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT; also known as alanine aminotransferase [ALT]), sodium, triglycerides, uric acid, thyrotropin (TSH; also called thyroid stimulating hormone), thyroxine (T4), triiodothyronine (T3).
i. Urinalysis, including microscopic analysis.
j. Urine was collected before dosing (T = 0) and over 6 time points spaced 4 hours apart, at times 0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-20, and 20-24 hours after dosing. 24 hour urine samples were used for PK analysis. In addition, an aliquot was taken for urinalysis (including microanalysis).
k. Measured at approximately 10 am (± 2 hours).
l. Serology included Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody and HIV.
m. Urine samples were tested for drugs of abuse (amphetamines, benzodiazepines, barbiturates, cannabinoids, cocaine, opiates) at screening. Urine samples were tested for drugs of abuse and alcohol at baseline.

AEs = adverse events; BL=baseline; C-SSRS = Columbia Suicidal Severity Rating Scale; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic; ECG = electrocardiogram; PI = primary investigator

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 9.5.1.1，Table 9.5.1.2，Table 9.5.1.3 及び Table 9.5.1.4］

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（[redacted]-MET-102 試験）（続き 1）

パート 2：食事の影響

Assessments	Day -1B[a]	Day 1B[a]															Day 2B	Day 8B (±1) Follow-up
		0 min	20 min	40 min	1.0 hr	1.5 hr	2.0 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	16 hr	24 hr	36 hr	
Informed consent form																		
Inclusion/exclusion criteria																		
C-SSRS[b]	X													X			X	X
Medical history																		
Physical examination																		X
Weight	X																	X
Height																		
Vital signs	X[c]	X[c,d]	X	X	X[c]	X	X[c]	X	X	X[c]	X	X	X	X	X	X[c]	X	X[c]
12-lead standard ECG[e]	X							X									X	X
24-hr, 12-lead Holter[f]		X[d]	X															
Hematology[g]	X																X	X
Blood chemistry[h]	X																X	X
Urinalysis[i]	X																X	X
Urine drug screen[j]	X																	
Serum pregnancy test	X																	
Urine pregnancy test	X																	
PK blood collection		X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
24-hr urine collection[j, l]		X[d]	X															
Study treatment		X																
PI global assessment of tolerability														X			X	
Ramsay Sedation Scale		X					X			X		X				X	X	X[k]
Concomitant therapy	X	X																X
AEs	X	X																X

a. After a minimum of 7 days following the completion of dosing for this cohort under fasted condition in Part 1 (SAD) of the study. If the fasted and fed treatments were separated by more than 17 days, baseline measurements (except C-SSRS, urine drug screen, and serum and urine pregnancy tests that were always performed at baseline before the fed study) were performed on this cohort prior to the fed study.
b. The Columbia Suicide Severity Rating Scale was administered at the indicated time, and also during the study if any subject reports suicidal ideation.
c. Provocative maneuver used to assess orthostatic changes in blood pressure and pulse. Temperature was measured at baseline, 36 hours after dosing, and follow-up visit. For safety and analytical purpose, the pre-dosing measurement (triplicate supine blood pressure before orthostatic maneuver) was used as baseline for vital signs.
d. Was performed prior to dosing.
e. Standard 12-lead digital ECG was performed after bed rest for at least 5 minutes in triplicate at screening, baseline, the estimated Tmax (2.5 h after dosing), discharge (36 h after dosing), follow-up, and for any unscheduled assessments at PIs' discretion.
f. A 12-lead Holter was attached to subjects continuously for 25 hours during Day 1, sampling interval using the Holter recorder (after bed rest for at least 5 minutes, each recording in triplicate) during Day 1 was at -55, -35, and -15 min before dosing (all three recording each in triplicate was used collectively as the baseline at time 0 min), and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 hours after dosing.
g. Hematology: red blood cell count, white blood cell count, and complete differential, hemoglobin, reticulocyte count, hematocrit, and platelet count.
h. Blood chemistry: albumin, amylase, alkaline phosphatase, total bilirubin, blood urea nitrogen, calcium, carbon dioxide, chloride, total cholesterol, creatine kinase, creatinine, gamma glutamyltransferase, glucose, lactate dehydrogenase, lipase, magnesium, phosphate, potassium, prolactin, protein (total), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT; also known as aspartate aminotransferase [AST]), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT; also known as alanine aminotransferase [ALT]), sodium, triglycerides, uric acid, thyrotropin (TSH; also called thyroid stimulating hormone), thyroxine (T4), triiodothyronine (T3).
i. Urinalysis, including microscopic analysis for crystalluria.
j. Urine was collected before dosing (T = 0) and over 6 time points spaced 4 hours apart, at times 0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-20, and 20-24 hours after dosing. 24 hour urine samples were used for PK (after dosing) analysis. In addition, an aliquot was taken for urinalysis (including microanalysis).
k. Measured at approximately 10 am (± 2 hours).
l. Urine samples were tested for drugs of abuse (amphetamines, benzodiazepines, barbiturates, cannabinoids, cocaine, opiates) at screening. Urine samples were tested for drugs of abuse and alcohol at baseline.

AEs = adverse events; C-SSRS = Columbia Suicidal Severity Rating Scale; PK = pharmacokinetic; ECG = electrocardiogram; PI = primary investigator; SAD = single ascending dose

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（[redacted]-MET-102 試験）（続き 2）

パート 3：反復投与（投与日別）[a]

Assessments	Days -28 to -2	Day -1 BL	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 11 (±1) Follow-up
Informed consent form	X							
Inclusion/exclusion criteria	X							
C-SSRS[i]	X	X	X	X	X	X	X	X
Medical history	X							
Physical examination	X							X
Weight	X	X						X
Height	X							
Vital Signs[b, f]	X	X	X	X[f]	X[f]	X	X	X
12-lead ECG[c]	X	X	X	X	X	X	X	X
24-hr, 12-lead Holter[d]			X			X		
Hematology[h]	X	X			X		X	X
Blood chemistry[g]	X	X			X		X	X
Serology[m]	X							
Urinalysis[k]	X	X			X		X	X
Urine drug screen[n]	X	X						
Serum pregnancy test	X	X						
Urine pregnancy test	X	X						
PK blood collection[j]			X	X	X	X	X	
24-hr urine collection[e,k]			X			X		
Study treatment			X	X	X	X		
PI global assessment of tolerability			X		X	X	X	
Ramsay Sedation Scale			X	X[f]	X[f]	X	X	X[l]
DESS							X	X
Concomitant Therapy	X	X	X					X
Adverse Events	X	X	X					X

a. This MD cohort will receive study drug (placebo or metyrosine at either the highest well tolerated single dose (determined from Part 1) or the dose level just below it previously evaluated) QD for 4 consecutive days. First dose on Day 1 of Part 3 (MD) occurs after all safety parameters have been evaluated from the last cohort in the SAD study.
b. Including provocative maneuver to assess orthostatic changes in blood pressure and pulse. Temperature to be assessed at screening, baseline, discharge (Day 5) and follow-up. For safety and analytical purpose, the pre-dosing measurement of vital signs on the first day of dosing (triplicate supine blood pressure before orthostatic maneuver) will be used as baseline.
c. ECGs are performed after bed rest for 5 minutes. Standard 12-lead digital ECG are performed in triplicate at screening, baseline, before dosing on Days 2 and 3, at the estimated Tmax (2.5 h after dosing) on Days 1 to 4, follow-up, and for any unscheduled assessments at PIs' discretion.
d. A 12-lead Holter recorder is attached to subjects continuously during Days 1 and 4. Sampling are performed after bed rest for 5 minutes, sampling interval using the Holter recorder during Day 1 and 4 are as indicated in "Part 3, Schedule of Assessments for Multiple Dosing (By Hour; Day 1, 4, and 5)".
e. Urine from all subjects collected over a 24 h period will be used for PK analysis. On Days 1 and 4, urine will be collected before dosing (T = 0) and over 6 time points spaced 4 hours apart, at times 0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-20, and 20-24 hours after dosing. In addition, an aliquot will be taken for urinalysis (including microanalysis).
f. Vital Signs (including orthostatic changes) and Ramsay Sedation Scale will be measured before and 2 hours after dosing on Days 2 and 3.
g. Blood chemistry: albumin, amylase, alkaline phosphatase, total bilirubin, blood urea nitrogen, calcium, carbon dioxide, chloride, total cholesterol, creatine kinase, creatinine, gamma glutamyltransferase, glucose, lactate dehydrogenase, lipase, magnesium, phosphate, potassium, prolactin, protein (total), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT; also known as aspartate aminotransferase [AST]), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT; also known as alanine aminotransferase [ALT]), sodium, triglycerides, uric acid, thyrotropin (TSH; also called thyroid stimulating hormone), thyroxine (T4), triiodothyronine (T3).
h. Hematology: red blood cell count, white blood cell count, and complete differential, hemoglobin, reticulocyte count, hematocrit, and platelet count.
i. The Columbia Suicide Severity Rating Scale will be administered at the indicated time, and also during the study if any subject reports suicidal ideation.
j. Blood samples for PK will be collected as a 24 h time course after dosing on Day 1 and as a 36-hour time course after dosing on Day 4 (see "Part 3, Schedule of Assessments for Multiple Dosing (By Hour; Day 1, 4, and 5)" for time points). Blood samples for PK will also be collected on Day 3 before dosing to determine the trough level of metyrosine (Ctrough). Trough level of metyrosine on Days 2 and 4 can be determined from the PK blood collected at 0 h before dosing on these 2 days.
k. Urinalysis (including microanalysis for crystalluria).
l. Measured at approximately 10 am (± 2 hour).
m. Serology including Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody and HIV.
n. Urine samples will be tested for drugs of abuse (amphetamines, benzodiazepines, barbiturates, cannabinoids, cocaine, opiates) at screening. Urine samples will be tested for drugs of abuse and alcohol at check-in.

BL = baseline; C-SSRS = Columbia Suicidal Severity Rating Scale; DESS = Discontinuation Emergent Signs and Symptoms; PK = pharmacokinetic; ECG = electrocardiogram; PI = primary investigator; MD = multiple dose; QD = once daily; SAD = single ascending dose; HIV = human immunodeficiency virus

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（[redacted]-MET-102 試験）（続き 3）

パート 3：反復投与（時間別，治験薬投与 1 日目，4 日目及び 5 日目）

Assessments	Before and after Dosing on Day 1[a] and 4															
	0 min	20 min	40 min	1.0 hr	1.5 hr	2.0 hr	2.5 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	16 hr	24 hr[j]	36 hr[K]
Informed consent form																
Inclusion/exclusion criteria																
C-SSRS[i]													X			X
Medical history																
Physical examination																
Weight																
Height																
Vital signs	X[bc]	X	X	X[c]	X	X[c]	X	X	X[c]	X	X	X	X	X	X[c]	X
12-lead ECG[d]							X									X
24-hr, 12-lead Holter[e]	X[b]	X														
Hematology[h]																X
Blood chemistry[g]																X
Urinalysis																X
Urine drug screen																
Serum pregnancy test																
Urine pregnancy test																
PK Blood collection	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
24-hr urine collection[f]	X[b]	X														
Study treatment	X															
PI global assessment of tolerability													X			X
Ramsay Sedation Scale	X[b]					X			X		X				X	X
DESS																X
Concomitant Therapy	X															
Adverse Events	X															

a. First dose on Day 1 of Part 3 (MD) occurred after all safety parameters had been evaluated from Part 1 of the study.
b. Was performed prior to dosing.
c. Provocative maneuver used to assess orthostatic changes in blood pressure and pulse. Temperature was measured at screening, baseline, discharge (Day 5) and follow-up for this cohort. For safety and analytical purpose, the pre-dosing measurement of vital signs on the first day of dosing (triplicate supine blood pressure before orthostatic maneuver) was used as baseline.
d. ECGs were performed after bed rest for at least 5 minutes. Standard 12-lead digital ECG was performed in triplicate at screening, baseline, before dosing on Days 2 and 3, at the estimated Tmax (2.5 h after dosing) on Days 1 to 4, follow-up, and for any unscheduled assessments at PIs' discretion.
e. A 12-lead Holter was attached to subjects continuously for 25 hours during Days 1 and 4, sampling (after bed rest for at least 5 minutes) interval using the Holter recorder (each recording in triplicate) during Days 1 and 4 are at -55, -35, and -15 min before dosing (all three recording each in triplicate were used collectively as the baseline at time 0 min), and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24 hours after dosing.
f. On Days 1 and 4, urine was collected before dosing (T = 0) and over 6 time points spaced 4 hours apart, at times 0-4, 4-8, 8-12, 12-16, 16-20, and 20-24 hours after dosing. 24 hour urine samples were used for PK analysis. In addition, an aliquot was taken for urinalysis (including microanalysis for crystalluria).
g. Blood chemistry: albumin, amylase, alkaline phosphatase, total bilirubin, blood urea nitrogen, calcium, carbon dioxide, chloride, total cholesterol, creatine kinase, creatinine, gamma glutamyltransferase, glucose, lactate dehydrogenase, lipase, magnesium, phosphate, potassium, prolactin, protein (total), serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT; also known as aspartate aminotransferase [AST]), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT; also known as alanine aminotransferase [ALT]), sodium, triglycerides, uric acid, thyrotropin (TSH; also called thyroid stimulating hormone), thyroxine (T4), triiodothyronine (T3).
h. Hematology: red blood cell count, white blood cell count, and complete differential, hemoglobin, reticulocyte count, hematocrit, and platelet count.
i. The Columbia Suicide Severity Rating Scale was administered at the indicated time, and also during the study if any subject reports suicidal ideation.
j. Vital signs, blood draw for PK, and the Ramsay Sedation Scale at 24 hrs after Day 1 was sufficient as the pre-dose measurement for Day 2.
k. Samples and assessments at 36 hrs were collected and performed after the last dose on Day 4 only.

C-SSRS = Columbia Suicidal Severity Rating Scale; DESS = Discontinuation Emergent Signs and Symptoms; PK = pharmacokinetic; ECG = electrocardiogram; PI = primary investigator; MD = multiple dose

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 9.5.1.1，Table 9.5.1.2，Table 9.5.1.3 及び Table 9.5.1.4］

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

本治験全体では，無作為割付された 40 名に，治験薬が 1 回以上投与された．

パート 1 では，コホート 1（250 mg 空腹時単回投与コホート），2（500 mg 空腹時単回投与コホート）及び 3（1000 mg 空腹時単回投与コホート）の各コホート 10 名（プラセボ投与群 2 名，メチロシン投与群 8 名）に，治験薬が空腹時単回投与された．このうち，パート 1 のコホート 1（250 mg 空腹時単回投与コホート）では，7 名（プラセボ投与群 1 名，メチロシン投与群 6 名）が，収縮期血圧，拡張期血圧又は起立性血圧の変化により薬物動態の評価を中止したが安全性の観察は継続し，治験を完了した．

パート 1 のコホート 2（500 mg 空腹時単回投与コホート）に割付けられた 10 名の被験者に対して，パート 2（500 mg 食後単回投与コホート）に参加するために再来院するよう依頼した．このうち 3 名（プラセボ投与群 1 名，メチロシン投与群 2 名）は再来院せず，更に 2 名（いずれもメチロシン投与群）は食後投与日の朝に適格規準を満たさなかった．したがって，パート 2 では，残り 5 名（プラセボ投与群 1 名，メチロシン投与群 4 名）に，治験薬が食後投与された．このうち，メチロシン投与群の 1/4 名（25.0%）は，治験薬投与 2 日目に同意撤回し，治験を中止した．

パート 3（1000 mg 反復投与コホート）では，10 名（プラセボ投与群 2 名，メチロシン投与群 8 名）に，治験薬が 1 回以上投与された．このうち，メチロシン投与群の 2/8 名（25.0%）は，一時的な起立性めまい（有害事象名：体位性めまい）を発現した後，治験担当医師の判断により治験を中止した．

したがって，本治験全体では，中止例は 3 名（いずれもメチロシン投与群）であった．

安全性解析対象集団には 1 回以上治験薬を投与された被験者を採用し，パート 1 ではコホート 1～3 のいずれも 10 名，パート 2 では 5 名，パート 3 では 10 名であった．

薬物動態の解析にはメチロシンが投与された被験者を採用し，パート 1 では 24 名（各用量 8 名），パート 2 では 4 名，パート 3 の治験薬投与 1 日目では 8 名，4 日目では 6 名であった．

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為割付された 40 名では，年齢の平均値は 35.9 歳（範囲 18～55 歳）であった．本治験のデザインに従い，男女比は 50：50 であった．人種別の内訳は，白人 31 名（77.5%），黒人又はアフリカ系アメリカ人 7 名（17.5%）及びアメリカンインディアン又はアラスカ先住民 2 名（5.0%）であった．身長の平均値は 170.1 cm，体重の平均値は 74.2 kg であった．BMI の平均値は 25.5 kg/m^2（範囲 20.0～29.8 kg/m^2）であった．無作為割付された 40 名のう

ち，5 名（12.5%）に喫煙歴があり，9 名（22.5%）に飲酒歴があった．また，28 名（70.0%）に既往歴があり，生殖障害歴のある被験者が 13 名（32.5%）含まれた．また，12 名（30.0%）に合併症があり，生殖障害を合併している被験者が 7 名（17.5%）含まれた．

3） 治験薬の投与状況

食事の影響を検討する 500 mg 投与コホート（500 mg 空腹時単回投与及び 500 mg 食後単回投与の両コホートから成る）に無作為割付された 10 名のうち，パート 2（500 mg 食後単回投与コホート）に再来院しなかった 3 名及び食後投与日の朝に適格基準を満たさなかった 2 名の合計 5 名には，パート 2 の治験薬が投与されなかった．また，パート 3（1000 mg 反復投与コホート）に無作為割付された 10 名のうち，治験を中止した 2 名（2.7.6.2.2 1）参照）には，治験薬が 1 回しか投与されなかった．残りの被験者には，計画どおりに治験薬が投与された．

パート 1 コホート 1：8 名にメチロシン 250 mg が，2 名にプラセボが投与された．
（250 mg 空腹時単回投与群 8 名，プラセボ空腹時単回投与群 2 名）

パート 1 コホート 2：8 名にメチロシン 500 mg が，2 名にプラセボが投与された．
（500 mg 空腹時単回投与群 8 名，プラセボ空腹時単回投与群 2 名）

パート 1 コホート 3：8 名にメチロシン 1000 mg が，2 名にプラセボが投与された．
（1000 mg 空腹時単回投与群 8 名，プラセボ空腹時単回投与群 2 名）

パート 2：パート 1 コホート 2 から継続した 5 名のうち，4 名にメチロシン 500 mg が，1 名にプラセボが投与された．
（500 mg 食後単回投与群 4 名，プラセボ食後単回投与群 1 名）

パート 3：2 名にメチロシン 1000 mg が，6 名にメチロシン 4000 mg（1×1000 mg/日，4 日間）が，2 名にプラセボが投与された．
（1000 mg 反復投与群 8 名，プラセボ反復投与群 2 名）

2.7.6.2.3 薬物動態の結果

1） パート 1：単回投与時の薬物動態（単回漸増投与）

健康成人男性及び女性にメチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹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の推移を図 2.7.6.2-1 に，血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-3 に，パワーモデルによる血漿中メチロシンの用量比例性の評価を表 2.7.6.2-4 に，尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-5 に示した．

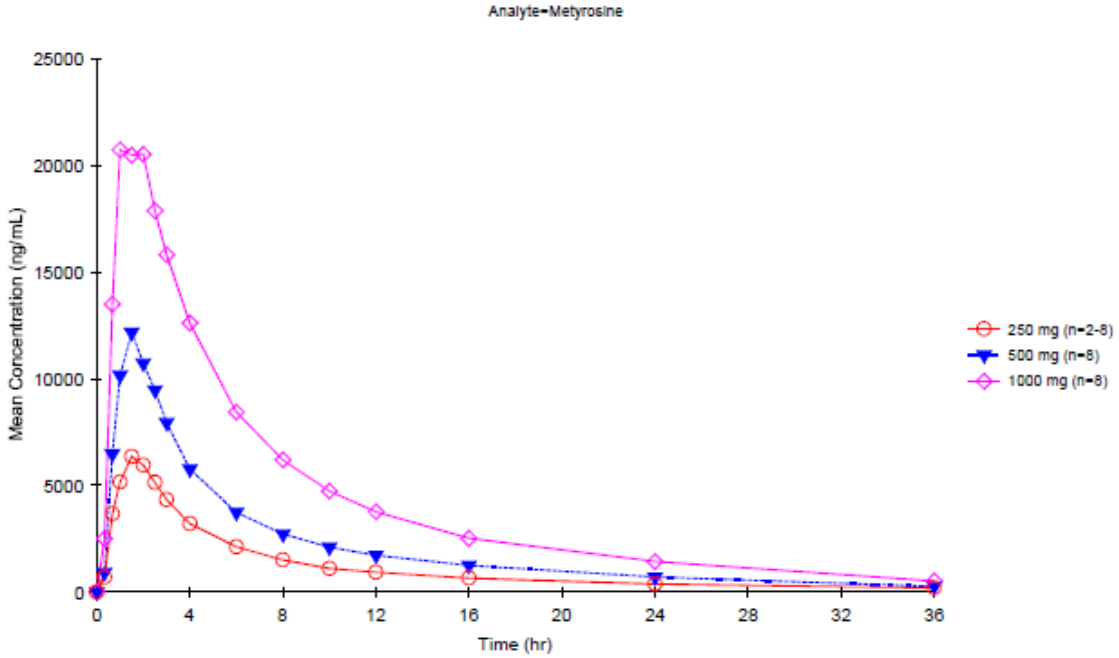
血漿中薬物動態パラメータである Cmax，AUClast 及び AUCinf の平均値（男女併合）は，メチロシンの投与量の増加に伴い増加した．男女別の結果でも，同様の傾向が認められた．

全体として，女性の血漿中メチロシン濃度は男性と比較してわずかに高く，その結果，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．

パワーモデル解析では，算出した Dose P 値（解析データセットの最小投与量に対して明らかに用量比例性が示される最大／最小投与量比）から，用量比例性が確認される用量範囲は，Cmax で 250～597 mg（250 mg×2.3892 = 597 mg），AUClast で 250～844 mg（250 mg×3.3756 = 844 mg），AUCinf で 250～1839 mg（250 mg×7.3559 = 1839 mg）であった．

メチロシンの fe（男女併合）の平均値の範囲は，72.51%（1000 mg）～84.97%（250 mg）であった．

図 2.7.6.2-1　メチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹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の推移図（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）



出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Figure 11.4.3.1 改変］

表 2.7.6.2-3　メチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹条件下で単回経口投与したときの血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）

Parameter	250 mg				500 mg			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (hr)	8	1.50	0.46	30.86	8	1.58	0.70	43.94
C_{max} (ng/mL)	8	7220	1800	24.88	8	14100	3960	28.05
AUC_{last} (hr*ng/mL)	8	33970	7912	23.29	8	75910	8997	11.85
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	8	39270	8009	20.39	8	79390	9061	11.41
AUC_{Extrap} (%)	8	13.96	5.97	42.78	8	4.39	1.74	39.67
λ_z (hr^{-1})	8	0.1189	0.0518	43.57	8	0.0791	0.0103	13.08
$T_{1/2}$ (hr)	8	7.00	3.15	44.99	8	8.89	1.14	12.79
CL/F (L/hr)	8	6.701	1.925	28.73	8	6.372	0.7455	11.70
Vz/F (L)	8	65.86	28.25	42.90	8	81.88	14.01	17.11
T_{last} (hr)	8	19.75	11.88	60.14	8	36.00	0.00	0.00
C_{last} (ng/mL)	8	718	554	77.18	8	263	77.6	29.47

Parameter	1000 mg			
	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (hr)	8	1.63	0.64	39.44
C_{max} (ng/mL)	8	23300	6080	26.12
AUC_{last} (hr*ng/mL)	8	156800	21840	13.93
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	8	163500	22810	13.95
AUC_{Extrap} (%)	8	4.11	1.88	45.79
λ_z (hr^{-1})	8	0.0826	0.0141	17.06
$T_{1/2}$ (hr)	8	8.60	1.39	16.14
CL/F (L/hr)	8	6.212	0.8034	12.93
Vz/F (L)	8	77.05	15.94	20.68
T_{last} (hr)	8	36.00	0.00	0.00
C_{last} (ng/mL)	8	519	189	36.38

CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.10］

表 2.7.6.2-4　パワーモデルによる血漿中メチロシンの用量比例性の評価（投与量範囲：250～1000 mg）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）

Dependent Variable	Model Variable	Estimate(β_1)	p-value[a]	Lower CI[b]	Upper CI[b]	Dose P[c]
$ln(C_{max})$	ln(Dose)	0.8373	< 0.0001	0.6697	1.0048	2.3892
$ln(AUC_{last})$	ln(Dose)	1.1192	< 0.0001	1.0019	1.2365	3.3756
$ln(AUC_{inf})$	ln(Dose)	1.0395	< 0.0001	0.9349	1.1442	7.3559

Power Model: $ln(PK) = ln(\beta 0) + \beta 1 \cdot ln(Dose) + \varepsilon$
where PK is the pharmacokinetic parameter tested,
$ln(\beta 0)$ is the y-intercept, $\beta 1$ is the slope,
and ε is an error term (Subject was used as the random effects term in the analysis)
[a] Significant difference from unity (1.0000), defined *a priori* as $p < 0.05$
[b] 90% confidence intervals (lower and upper)
[c] High/low dose ratio in which dose proportionality can be demonstrated definitely, relative to the lowest dose in the analysis data set
CI = confidence interval
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.18］

表 2.7.6.2-5　メチロシン 250，500 及び 1000 mg を空腹条件下で単回経口投与したときの尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 1）

Parameter	250 mg				500 mg			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
Amount Recovered, A_e (mg)	8	212.43	89.27	42.02	8	371.39	81.58	21.97
Percent Recovered (fe %)	8	84.97	35.71	42.02	8	74.28	16.32	21.97
Renal Clearance, CL_r (L/hr)	8	5.434	1.818	33.46	8	4.668	0.8034	17.21

Parameter	1000 mg			
	n	Mean	SD	CV%
Amount Recovered, A_e (mg)	8	725.14	145.94	20.13
Percent Recovered (fe %)	8	72.51	14.59	20.13
Renal Clearance, CL_r (L/hr)	8	4.456	0.8158	18.31

A_e = Volume * Concentration
fe = A_e/Dose; fe % = (A_e/Dose)*100
CL_r = CL* fe
CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.21］

2）　パート 2：食事の影響

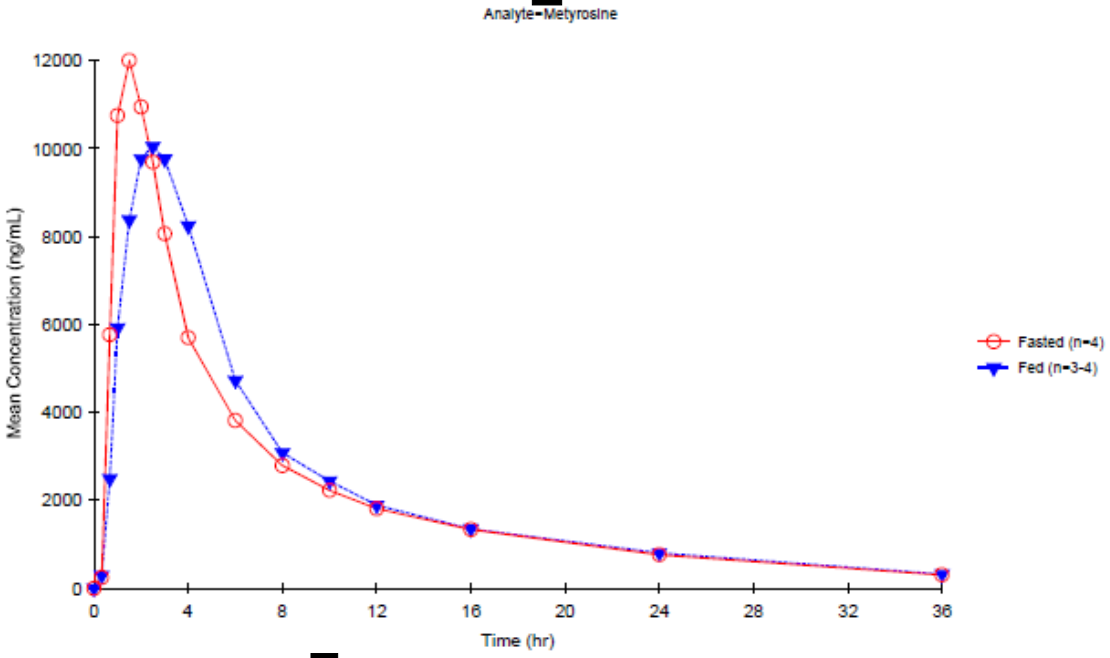
健康成人男性及び女性にメチロシン 500 mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの平均血漿中メチロシン濃度の推移を図 2.7.6.2-2 に，血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-6 に，メチロシンの全身曝露パラメータ（対数変換値）の統計解析結果を表 2.7.6.2-7 に，尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-8 に示した．

Tmax（平均値±標準偏差）は，空腹時投与で 1.50±0.41 時間，食後投与で 2.63±1.03 時間であり，空腹時投与と比較して食後投与で約 1.0 時間遅延した．

メチロシンの Cmax，AUClast 及び AUCinf の平均値は，空腹時投与と食後投与で同程度であった．食後投与に対する空腹時投与の幾何平均値の比（%）は，Cmax，AUClast 及び AUCinf でそれぞれ 114.55，102.34 及び 98.23%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許容限界である 80～125%の範囲内であった．しかしながら，Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，許容限界である 80～125%の範囲外であった．なお，Cmax の比較での検出力は 32.47%と低く，これは，被験者数が少なかった（n＝4）ことが要因のひとつであった．

メチロシンの fe（男女併合）の平均値は，空腹時投与の 72.48%と比較して，食後投与では 82.77%とわずかに高かった．

図 2.7.6.2-2　メチロシン 500 mg 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の推移図（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）



出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Figure 11.4.3.5 改変］

表 2.7.6.2-6　メチロシン 500 mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）

Parameter	Fed				Fasted			
	n*	Mean	SD	CV%	n*	Mean	SD	CV%
T_{max} (hr)	4	2.63	1.03	39.27	4	1.50	0.41	27.22
C_{max} (ng/mL)	4	11800	2440	20.64	4	13500	2600	19.29
AUC_{last} (hr*ng/mL)	4	77860	20620	26.48	4	78040	9669	12.39
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	4	84660	17280	20.41	4	82270	9049	11.00
AUC_{Extrap} (%)	4	8.83	7.20	81.54	4	5.24	1.84	35.08
λ_z (hr^{-1})	4	0.0771	0.0143	18.57	4	0.0745	0.0104	14.02
$T_{1/2}$ (hr)	4	9.23	1.71	18.53	4	9.44	1.20	12.71
CL/F (L/hr)	4	6.084	1.173	19.28	4	6.129	0.6317	10.31
Vz/F (L)	4	81.37	22.23	27.31	4	84.05	16.97	20.19
T_{last} (hr)	4	31.00	10.00	32.26	4	36.00	0.00	0.00
C_{last} (ng/mL)	4	537	426	79.44	4	306	67.7	22.11

*Sample size consisted of 3 males and 1 female
CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.14］

表 2.7.6.2-7　メチロシン 500 mg を空腹（Test）及び食後（Ref）条件下で単回経口投与したときのメチロシンの全身曝露パラメータ（対数変換値）の統計解析結果（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）

PK Parameter	Geometric Mean[a]		Ratio (%)[b]	90% CI[c]		Power	ANOVA
	Test	Ref	(Test/Ref)	Lower	Upper		CV%
C_{max}	13306.2184	11616.0415	114.55	85.69	153.13	0.3247	17.58
AUC_{last}	77615.3444	75840.8584	102.34	84.42	124.06	0.6409	11.61
AUC_{inf}	81916.4847	83389.0291	98.23	87.62	110.13	0.9476	6.88

[a] Geometric Mean for 500 mg Metyrosine-Fed (Ref) and 500 mg Metyrosine-Fasted (Test) based on Least Squares Mean of log-transformed parameter values
[b] Ratio(%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref)
[c] 90% Confidence Interval
ANOVA = analysis of variance; CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.19］

表 2.7.6.2-8　メチロシン 500 mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したときの尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 2）

Parameter	Fed				Fasted			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
Amount Recovered, A_e (mg)	4	413.86	35.12	8.49	4	362.41	88.64	24.46
Percent Recovered (fe %)	4	82.77	7.02	8.49	4	72.48	17.73	24.46
Renal Clearance, CL_r (L/hr)	4	5.039	1.079	21.41	4	4.359	0.5580	12.80

A_e = Volume * Concentration
fe = A_e/Dose; fe % = (A_e/Dose)*100
CL_r = CL* fe
CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.22］

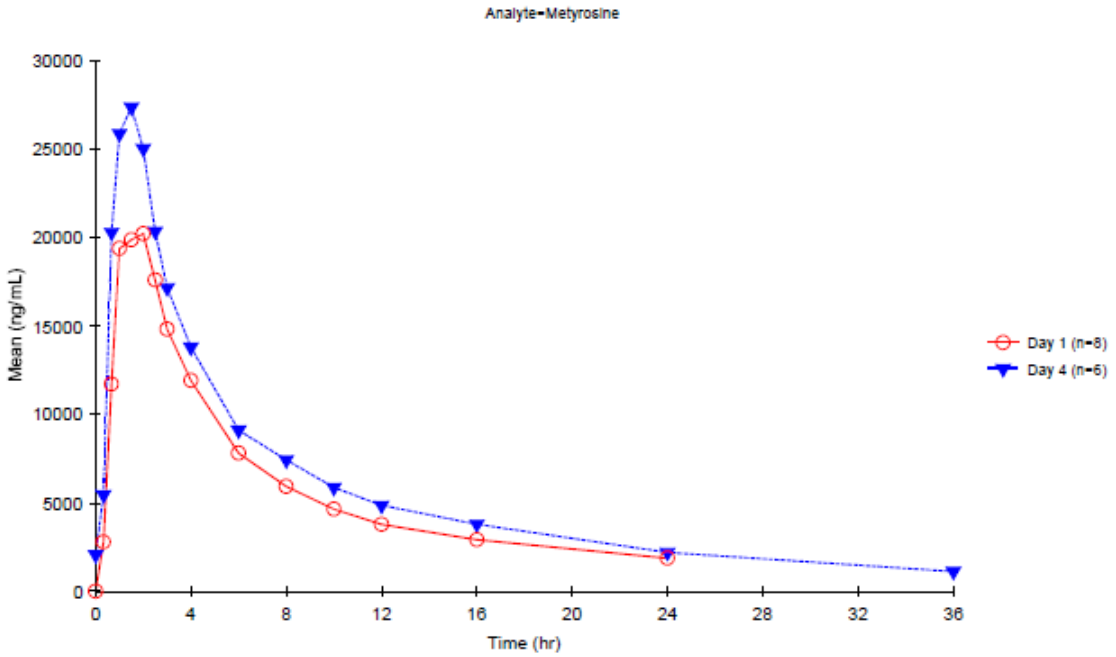
3）　パート 3：反復投与

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治験薬投与 1 日目及び 4 日目の平均血漿中メチロシン濃度の推移を図 2.7.6.2-3 に，治験薬投与 1 日目及び 4 日目の血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-9 に，尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-10 に示した．

多重比較検定（Tukey 検定）の結果，治験薬投与 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治験薬投与 3 日目又は治験薬投与 3 日目までに定常状態に達すると考えられた．

治験薬投与 1 日目のメチロシンの Cmax 及び AUClast は男女間で同程度であった．治験薬投与 4 日目の Cmax，AUClast 及び AUCinf は女性と比較して男性で高く，これは被験者数が男性（n＝4）と女性（n＝2）で不均衡なためと考えられた．

図 2.7.6.2-3　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治験薬投与 1 日目及び 4 日目の平均血漿中メチロシン濃度の推移図（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 3）



出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Figure 11.4.3.6 改変］

表 2.7.6.2-9　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治験薬投与 1 日目及び 4 日目の血漿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 3）

Parameter	Day 1				Day 4			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
T_{max} (hr)	8	1.81	1.00	55.05	6	1.50	0.32	21.08
C_{max} (ng/mL)	8	23100	5290	22.92	6	28800	4540	15.79
AUC_{last} (hr*ng/mL)	8	144000	27440	19.06	6	200700	43700	21.77
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	-	-	-	-	6	217600	51140	23.50
AUC_{Extrap} (%)	-	-	-	-	6	7.41	3.15	42.55
λ_z (hr^{-1})	-	-	-	-	6	0.0746	0.0209	27.99
$T_{1/2}$ (hr)	-	-	-	-	6	9.83	2.37	24.10
AUC_{tau} (hr*ng/mL)	-	-	-	-	6	180800	36170	20.01
T_{min} (hr)	-	-	-	-	6	8.00	12.39	154.92
C_{min} (ng/mL)	-	-	-	-	6	1950	1080	55.08
C_{avg} (ng/mL)	-	-	-	-	6	7530	1510	20.01
CL_{ss}/F (L/hr)	-	-	-	-	6	5.808	1.668	28.72
Vz/F (L)	-	-	-	-	6	78.50	9.515	12.12
T_{last} (hr)	8	24.00	0.00	0.00	6	36.00	0.00	0.00
C_{last} (ng/mL)	8	1870	632	33.70	6	1120	425	37.96

CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.15］

表 2.7.6.2-10　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治験薬投与 1 日目及び 4 日目の尿中メチロシンの薬物動態パラメータの要約統計量（男女併合）（[redacted]-MET-102 試験，パート 3）

Parameter	Day 1				Day 4			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
Amount Recovered, A_e (mg)	8	693.73	209.64	30.22	6	973.11	108.85	11.19
Percent Recovered (fe %)	8	69.37	20.96	30.22	6	97.31	10.88	11.19
Renal Clearance, CL_r (L/hr)	8	4.110	1.741	42.36	6	5.529	0.9472	17.13

A_e = Volume * Concentration
fe = A_e/Dose; fe % = (A_e/Dose)*100
CL_r = CL* fe
CV = coefficient of variation; SD = standard deviation
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 11.4.3.23］

2.7.6.2.4　　安全性の結果

1）　有害事象

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.0 を用いて読み替えた．有害事象の集計は，治験薬投与開始から治験薬最終投与 30 日後までに発現した事象を対象とした．治験薬との因果関係は，「関連なし（not related）」，「関連ないともいえない（possibly related）」，「関連あり（related）」の 3 段階で評価され，「関連ないともいえない」又は「関連あり」と判定された場合に，治験薬との因果関係が否定できない有害事象として集計した．

（1）　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-11 に示した．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，プラセボ投与群（プラセボ空腹時単回投与群，プラセボ食後単回投与群及びプラセボ反復投与群のすべて）及び 500 mg 食後単回投与群では認められなかった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は，1000 mg 空腹時単回投与群が 6/8 名（75.0%）であったのに対し，250 mg 空腹時単回投与群及び 500 mg 空腹時単回投与群が各 1/8 名（12.5%）であった．また，1000 mg 反復投与群が 2/8 名（25.0%）であった．

有害事象の発現頻度は，プラセボ空腹時単回投与群が 1/6 名（16.7%），250 mg 空腹時単回投与群が 1/8 名（12.5%），500 mg 空腹時単回投与群が 4/8 名（50.0%），1000 mg 空腹時単回投与群が 7/8 名（87.5%），プラセボ食後単回投与群が 0/1 名（0.0%），500 mg 食後単回投与群が 1/4 名（25.0%），プラセボ反復投与群が 0/2 名（0.0%），1000 mg 反復投与群が 5/8 名（62.5%）であった．

本治験では，重篤な有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.2-11　有害事象の要約（[redacted]-MET-102 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

		Placebo fasted (N=6)	Metyrosine 250mg single dose fasted (N=8)	Metyrosine 500mg single dose fasted (N=8)	Metyrosine 1000mg single dose fasted (N=8)
Reported an event	Yes	1 (16.7%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	7 (87.5%)
	No	5 (83.3%)	7 (87.5%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)
Reported a treatment-related event	Yes	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (75.0%)
	No	6 (100%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	2 (25.0%)
Reported a serious event	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	No	6 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)

		Placebo fed (N=1)	Metyrosine 500mg single dose fed (N=4)	Placebo multiple dose (N=2)	Metyrosine 1000mg multiple dose (N=8)
Reported an event	Yes	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	5 (62.5%)
	No	1 (100%)	3 (75.0%)	2 (100%)	3 (37.5%)
Reported a treatment-related event	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
	No	1 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	6 (75.0%)
Reported a serious event	Yes	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	No	1 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	8 (100%)

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 14.3.2］

（2）　有害事象の分析

すべての有害事象の器官別大分類（SOC）・基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.2-12 に示した．

有害事象は合計 34 件発現し，1000 mg 空腹時単回投与群が 13 件，1000 mg 反復投与群が 11 件，250 mg 空腹時単回投与群及び 500 mg 空腹時単回投与群が各 4 件，500 mg 食後単回投与群及びプラセボ空腹時単回投与群が各 1 件であった．

神経系障害（MedDRA SOC）が 13 件発現し，1000 mg 反復投与群が 6 件，1000 mg 空腹時単回投与群が 5 件，250 mg 空腹時単回投与群が 2 件であった．

発現頻度の高かった有害事象は，接触性皮膚炎（8 件：500 mg 空腹時単回投与群，1000 mg 空腹時単回投与群及び 1000 mg 反復投与群が各 2 件，500 mg 食後単回投与群及びプラセボ空腹時単回投与群が各 1 件）及び傾眠（7 件：1000 mg 空腹時単回投与群が 4 件，1000 mg 反復投与群が 2 件，250 mg 空腹時単回投与群が 1 件）であった．

有害事象 34 件の程度別の内訳は，軽度が 30 件，中等度が 4 件であり，高度の有害事象はなかった．中等度の有害事象は，傾眠（250 mg 空腹時単回投与群が 1 件，1000 mg 空腹時単

回投与群が 2 件）及び上気道感染（1000 mg 反復投与群が 1 件）であった．また，有害事象 34 件の治験薬との因果関係別の内訳は，14 件が「関連なし」，16 件が「関連ないともいえない」，4 件が「関連あり」と判定された．「関連あり」と判定された 4 件はいずれも 1000 mg 反復投与群で発現した（2 名に体位性めまい及び傾眠が各 1 件）．

表 2.7.6.2-12　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（[redacted]-MET-102 試験）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Placebo fasted (N=6)		Metyrosine 250 mg single dose fasted (N=8)		Metyrosine 500 mg single dose fasted (N=8)	
MedDRA system organ class MedDRA preferred term	# reports	# subjects reporting	# reports	# subjects reporting	# reports	# subjects reporting
n		6		8		8
ANY	1	1 (16.7)	4	1 (12.5)	4	4 (50.0)
耳および迷路障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
耳鳴	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼障害	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)
眼乾燥	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)
胃腸障害	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)	1	1 (12.5)
下痢	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
口内乾燥	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)
鼓腸	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
悪心	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
上気道感染	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
挫傷	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋肉痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	0	0 (0.0)	2	1 (12.5)	0	0 (0.0)
泣き	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
体位性めまい	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
頭痛	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)
傾眠	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)
腎および尿路障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
排尿困難	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	2	2 (25.0)
接触性皮膚炎	1	1 (16.7)	0	0 (0.0)	2	2 (25.0)

報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.0J を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 14.3.4 改変］

表 2.7.6.2-12　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（[redacted]-MET-102 試験）（続き 1）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Metyrosine 1000 mg single dose fasted (N=8)		Placebo fed (N=1)		Metyrosine 500 mg single dose fed (N=4)	
MedDRA system organ class MedDRA preferred term	# reports	# subjects reporting	# reports	# subjects reporting	# reports	# subjects reporting
n		8		1		4
ANY	13	7 (87.5)	0	0 (0.0)	1	1 (25.0)
耳および迷路障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
耳鳴	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	3	3 (37.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
下痢	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
口内乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
鼓腸	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
悪心	2	2 (25.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
上気道感染	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
挫傷	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋肉痛	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	5	5 (62.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
泣き	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
体位性めまい	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
頭痛	1	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傾眠	4	4 (50.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
腎および尿路障害	2	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
排尿困難	2	1 (12.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (25.0)	0	0 (0.0)	1	1 (25.0)
接触性皮膚炎	2	2 (25.0)	0	0 (0.0)	1	1 (25.0)

報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.0J を用いて読み替えた．

表 2.7.6.2-12　有害事象の SOC・PT 別発現頻度（[redacted]-MET-102 試験）（続き 2）

解析対象集団：安全性解析対象集団

	Placebo multiple dose (N=2)		Metyrosine 1000 mg multiple dose (N=8)	
MedDRA system organ class MedDRA preferred term	# reports	# subjects reporting	# reports	# subjects reporting
n		2		8
ANY	0	0 (0.0)	11	5 (62.5)
耳および迷路障害	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
耳鳴	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
眼障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
眼乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
下痢	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
口内乾燥	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
鼓腸	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
悪心	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
上気道感染	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
挫傷	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
筋肉痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	0	0 (0.0)	6	3 (37.5)
泣き	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
体位性めまい	0	0 (0.0)	2	2 (25.0)
頭痛	0	0 (0.0)	1	1 (12.5)
傾眠	0	0 (0.0)	2	2 (25.0)
腎および尿路障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
排尿困難	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0 (0.0)	2	2 (25.0)
接触性皮膚炎	0	0 (0.0)	2	2 (25.0)

報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.0J を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（[redacted]-MET-102 試験）Table 14.3.4 改変］

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では，死亡，重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった．

3）　臨床検査値

本治験では，臨床的に重要な異常値は認められなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数）の仰臥位でのベースラインからの変化量及び仰臥位と立位間の変化量について，単回投与時及び反復投与時のいずれでも，プラセボ投与群とメチロシン投与群間，性別間又は試験日間で有意差が認められた評価時点があったものの，臨床的に重要な所見はなかった．また，500 mg 空腹時単回投与群と 500 mg 食後単回投与群間でも有意差が認められた評価時点があったものの，臨床的に重要な所見はなかった．

（2） 心電図

ホルター心電図の QT 間隔，QTcB（Bazett 法を用いて補正した QT 間隔）及び QTcF（Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔）について，ベースラインからの治験薬投与 2 時間後の変化量，最大変化量及びベースラインからの変化量の AUC24h をプラセボ空腹時単回投与群と各用量のメチロシン空腹時単回投与群間，及び 500 mg 空腹時単回投与群と 500 mg 食後単回投与群間で比較した．また，1000 mg 反復投与群の治験薬投与 1 日目及び 4 日目の治験薬投与前及び治験薬投与 2 時間後の測定値，治験薬投与後 24 時間の最大値，並びにベースラインからの変化量の C24h を試験日間で比較した．投与群間又は試験日間で有意差が認められた項目があったものの，臨床的に重要な所見はなかった．

メチロシン単回投与後の少なくとも 1 評価時点で QTcB の実測値が 450 ms 以上となった被験者は，250 mg 空腹時単回投与群及び 1000 mg 空腹時単回投与群で各 2 名，500 mg 空腹時単回投与群で 1 名であった．QTcB のベースラインからの変化量が 30 ms 以上となった被験者は，250 mg 空腹時単回投与群及び 500 mg 空腹時単回投与群で各 2 名，500 mg 食後単回投与群で 1 名であった．また，QTcF の実測値が 450 ms 以上となった被験者は，1000 mg 空腹時単回投与群で 1 名であった．メチロシン反復投与後の QTcB の実測値が少なくとも 1 回 450 ms 以上となった被験者は，治験薬投与 4 日目に 1000 mg 反復投与群で 1 名であった．

（3） 忍容性の全般的評価

忍容性の全般的評価には，「非常に忍容性良好（very good）」，「忍容性良好（good）」，「ほとんど忍容性良好（fairly good）」，「中等度の忍容性（moderate）」，「やや忍容性不良（slightly poor）」，「忍容性不良（poor）」及び「非常に忍容性不良（very poor）」の 7 段階評価を用いた．

1000 mg 空腹時単回投与群の忍容性は，プラセボ及びその他の用量のメチロシンの空腹時又は食後単回投与群と比較して良好ではなかった．

1000 mg 反復投与群のうち，治験を完了した 6 名は，治験薬投与 1 日目，3 日目及び 4 日目の投与 12 時間後，並びに 4 日目の治験薬投与 36 時間後に「非常に忍容性良好（very good）」と採点された．治験を中止した 2 名は，治験薬投与 1 日目（治験薬投与 12 時間後）に「忍容性良好（good）」，3 日目の治験薬投与 12 時間後に「ほとんど忍容性良好（fairly good）」と採点された．

（4） Ramsay 鎮静スケール

250 mg 空腹時単回投与群の 1 名が治験薬投与 36 時間後に「不安若しくは落ち着きがない，又はその両方（anxious or restless or both）」と評価された．その他の記録された事例はいずれも「協力的で見当識があり，平穏（cooperative, oriented, and tranquil）」であった．1000 mg 反復投与群のうち 5 名では，治験薬投与 4 日目（治験薬投与 36 時間後）に「指示に対して応答（responding to commands）」と評価されたが，その他の記録された事例はいずれも「協力的で見当識があり，平穏（cooperative, oriented, and tranquil）」であった．

（5） コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

単回投与時及び反復投与時のいずれでも C-SSRS での異常は認められなかった．

（6） Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（DESS）scale

反復投与時のメチロシン最終投与 36 時間後では，DESS の 43 項目で報告された症状はなかった．治験薬投与 11 日目では 1000 mg 反復投与群の 1 名で 2 症状［頭痛（headache）及び下痢（diarrhea），新たな症状（new symptom）］，もう 1 名で 1 症状［耳鳴り（ringing or noises in the ears），以前からの症状だが，変化なし（old symptom but unchanged）］が報告されたが，残りの被験者では症状の報告はなかった．

2.7.6.2.5 結論

健康成人男性及び女性を対象に，メチロシンを 250～1000 mg の用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結果，Cmax，AUClast 及び AUCinf は投与量の増加に伴い増加し，男女別の結果でも同様の傾向が認められた．全体として，女性の血漿中メチロシン濃度は男性と比較してわずかに高く，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．用量比例性が確認された用量範囲は，Cmax で 250～597 mg，AUClast で 250～844 mg，AUCinf で 250～1839 mg であった．また，メチロシンの fe の平均値は 72.51～84.97%であった．

2.7.6 個々の試験のまとめ
メチロシン

メチロシン 500 mg を空腹及び食後条件下で単回経口投与したとき，Tmax は，空腹時投与と比較して食後投与で約 1.0 時間遅延したが，Cmax，AUClast 及び AUCinf は同程度であった．Cmax，AUClast 及び AUCinf の食後投与に対する空腹時投与の幾何平均値の比（%）はそれぞれ 114.55，102.34 及び 98.23%であり，AUClast 及び AUCinf の 90%信頼区間は，許容限界である 80～125%の範囲内であったが，Cmax は範囲外であった．また，メチロシンの fe の平均値は空腹時投与の 72.48%と比較して，食後投与では 82.77%とわずかに高かった．

メチロシン 1000 mg を空腹条件下で反復経口投与したとき，メチロシンの血漿中濃度は治験薬投与 3 日目又は治験薬投与 3 日目までに定常状態に達すると推定された．治験薬投与 1 日目の Cmax 及び AUClast は男女間で同程度であったが，治験薬投与 4 日目の Cmax，AUClast 及び AUCinf は女性と比較して男性で高く，これは被験者数が男性と女性で不均衡なためと考えられた．

まれな又は予測できない治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった．臨床検査，心電図及び身体的所見の各項目に臨床的に重要な所見は認められなかった．

2.7.6.3 第Ⅰ相／第Ⅱ相試験　褐色細胞腫のカテコールアミン過剰に伴う症状を対象とした多施設共同非盲検非対照試験及び付随する継続投与試験（ONO-5371-02）（評価資料）

本治験では，治験継続中の被験者のうち，最後に登録された被験者が治験薬投与開始日から 6 カ月を経過した時点，12 カ月を経過した時点，及びすべての被験者が治験薬の投与を終了した最終観察終了後にそれぞれ解析を行う計画とした．本申請資料の作成時点で本治験は実施中であり，製造販売承認申請時の本申請資料には，最後に登録された被験者が治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点のデータを示した．

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）

治験の標題	ONO-5371 第Ⅰ相／第Ⅱ相試験　褐色細胞腫のカテコールアミン過剰に伴う症状を対象とした多施設共同非盲検非対照試験及び付随する継続投与試験
治験実施計画書番号	ONO-5371-02
実施医療機関	国立大学法人東北大学東北大学病院　他　計 11 施設
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （データカットオフ日*）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 * 治験継続中の被験者のうち，最後に登録された被験者が治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点の最終規定観察日
開発フェーズ	第Ⅰ相／第Ⅱ相
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． なお，本治験における「褐色細胞腫」の表記は，副腎性の褐色細胞腫及び副腎外性のパラガングリオーマの総称とした．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照，継続投与
治験方法	本治験は，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とした，多施設共同非盲検非対照試験及び付随する継続投与試験であり，治験薬を投与せずに観察を行う観察期（4 週間以内），非盲検下で治験薬を投与する治療期（12 週間）で構成された．治験責任医師が安全性に問題がないと判断し，治験薬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．また，本薬の製造販売承認取得時に治験薬投与を継続している被験者は，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，継続投与を可能とした．その際，治験実施計画書の「治験」を「製造販売後臨床試験」に読み替えて継続することとした． ONO-5371 の開始用量を 1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）とし，3 日間投与して安全性に問題のないことを確認した後に 1 日 1000 mg（250 mg を 1 日 4 回）へ増量した．腎機能障害が中等度の被験者は 1 日 750 mg（250 mg を 1 日 3 回）へ増量した．その後，用量調節基準（表 2.7.6.3-2）に従って適宜用量調節を行った．最大 1 日 4000 mg までの増量を可能とし，1 日投与量に合わせて，1～4 回に分割経口投与した．なお，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，外来での治験薬の投与を可能とした． 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した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 1）

<table>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：10 名以上（可能な限り組入れを行うこととした）
解析時：16 名</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>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</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>下記のすべての基準を満たす患者を選択した．
1. 性別：不問
2. 年齢：12 歳以上（同意取得時）*1
3. 入院・外来の別：不問
4. 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）*2 の場合，同意取得時から治験薬最終投与後少なくとも 120 日後までの二重避妊*3 に同意した患者
5. 男性の場合，治験薬投与開始時から治験薬最終投与後少なくとも 180 日後までの二重避妊*3 に同意した患者
6. 褐色細胞腫と診断*4 された患者
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
8. 交感神経受容体遮断薬による治療が行われている患者
α1 遮断薬については，適応症における最大投与量以上が投与されている，最大投与量未満の場合は最大忍容量が投与されている，あるいは忍容性及び安全性の点から投与できない患者とした．
9. カテコールアミン過剰に起因する以下のいずれかの臨床症状を有する患者
・ 血圧が高値の患者（収縮期血圧 140 mmHg 以上，又は拡張期血圧 90 mmHg 以上）*5
・ 糖代謝異常の糖尿病型又は境界型と判定された患者*6
・ 頭痛，動悸，発汗，便秘，頻脈，振戦などのいずれかの症状を有する患者［表 2.7.6.3-3（治験実施計画書「8.2.3.2　カテコールアミン過剰に伴う症状」より作成）を参照］

*1：「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」（平成 12 年 12 月 15 日付医薬審第 1334 号医薬安全局審査管理課長通知）及び「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスに関する質疑応答集」（平成 13 年 6 月 22 日付厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡）におけるインフォームド・アセントに対する考え方に則り，治験責任医師又は治験分担医師は，未成年の患者に対して同意文書及び説明文書を用いて患者本人及び代諾者に説明を行い，患者本人及び代諾者から同意文書に同意の署名と日付を得ることとした．
*2：妊娠する可能性のある女性とは，初潮を経験しており，不妊手術（子宮摘出術，両側卵管結紮又は両側卵巣摘出術など）を受けておらず，閉経していない女性すべてが含まれた．閉経後の定義は，特筆すべき理由がないにもかかわらず，12 カ月以上連続して無月経であることとした．経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなした．
*3：避妊については，男性患者又は相手男性の精管切除あるいはコンドーム，女性患者又は相手女性の卵管結紮，避妊ペッサリー，子宮内避妊器具あるいは経口避妊薬のうち，いずれか 2 つによる二重避妊に同意する必要があるとした．
*4：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 に準じた診断とした．
*5：12 歳以上の小児の血圧が高値の患者は，日本高血圧学会発行の高血圧治療ガイドライン 2014 における以下の「小児の年代別，性別高血圧基準」に準じて判断することとした．
<table>
<tr><td></td><td>収縮期血圧</td><td>拡張期血圧</td></tr>
<tr><td>小学校　高学年</td><td>135 mmHg 以上</td><td>80 mmHg 以上</td></tr>
<tr><td>中学校　男子
女子</td><td>140 mmHg 以上
135 mmHg 以上</td><td>85 mmHg 以上
80 mmHg 以上</td></tr>
<tr><td>高等学校</td><td>140 mmHg 以上</td><td>85 mmHg 以上</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 2）

選択基準（続き）	[*6]：日本糖尿病学会発行の糖尿病治療ガイド 2014-2015 における「診断方法および診断基準」に準じて判断した.
除外基準	下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した. 1. 観察期の検査実施前 90 日以内にがん化学療法による治療を受けた患者，観察期及び治療期にがん化学療法による治療を予定している患者 2. 観察期の検査実施前 90 日以内に放射線外照射療法を受けた患者，観察期及び治療期に放射線外照射療法を予定している患者 3. 観察期の検査実施前 180 日以内に放射線内照射療法を受けた患者，観察期及び治療期に放射線内照射療法を予定している患者 4. 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［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］から採尿終了までにカテコールアミン及び代謝物測定に影響する可能性のある以下の薬剤を新規使用した患者，一時的に使用した患者，あるいは観察期に以下の薬剤を継続使用していた場合は，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［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］から治験薬投与までに用法・用量を変更した患者 ・ 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 5. 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日から採尿終了までにカテコールアミン及び代謝物測定に影響する可能性のある以下の飲食物などを摂取した患者 ・ 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） 6. 食物，経口剤の経口摂取，消化吸収ができない又は影響する疾患を合併する患者（具体的には慢性的な悪心又は嘔吐，症状の管理が困難な消化管閉塞，高カルシウム血症，非経口栄養管理下にある患者，放射線療法に伴う消化管の器質的障害など） 7. 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の使用により，症状管理が困難な鎮静の症状（眠気・傾眠，脱力・倦怠感など）を有する患者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 3）

除外基準（続き）	8. 治験薬投与開始前日にアルコールを摂取した患者，及び治験期間中に過度のアルコールの摂取を控えられない患者［過度の目安：1 日 2 単位（例：日本酒 2 合あるいはビール中瓶 2 本，純アルコールに換算して 40 g）以上］ 9. 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/分*1］ 10. 左室駆出率が 40%未満（観察期の測定値）の患者 11. 治療しても症状の管理が困難な同時重複がんを合併している患者 12. 治療しても症状の管理が困難な精神疾患（うつ病，双極性障害，統合失調症，適応障害など）を合併している患者 13. 治療しても症状の管理が困難な糖尿病を合併している患者 14. 治療しても症状の管理が困難な下痢を合併している患者 15. 活動性の症状の管理が困難な感染を合併している患者，又は治療を必要とする全身性感染症を合併している患者 16. 症候性の脳転移を合併している患者 17. 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上，又は AST（GOT），ALT（GPT）が基準値上限の 2.5 倍以上あるいは 100 IU/L 以上（いずれも観察期の測定値）の患者 18. 重篤なアレルギー既住のある患者 19. 妊娠中，授乳中及び妊娠している可能性のある患者，又は治験期間中に妊娠を希望している患者 20. 他のすべての未承認薬の投与（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）終了後から観察期の検査実施前までに 120 日を経過していない患者 21. 過去に ONO-5371（メチロシン）を投与されたことがある患者 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 23. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者 *1：eGFR は日本腎臓学会発行の CKD 診療ガイド 2012 及び日本小児 CKD 研究グループ発行の小児慢性腎臓病（小児 CKD）診断時の腎機能評価の手引きの以下の推算式を用いて算出した． 男性：（194×血清 Cr［mg/dL］$^{-1.094}$×年齢［歳］$^{-0.287}$）×（体重［kg］$^{0.425}$×身長［cm］$^{0.725}$×0.007184）／1.73 女性：（194×血清 Cr［mg/dL］$^{-1.094}$×年齢［歳］$^{-0.287}$×0.739）×（体重［kg］$^{0.425}$×身長［cm］$^{0.725}$×0.007184）／1.73 19 歳未満の男児：110.2×（血清 Cr 基準値［mg/dL］／血清 Cr 実測値［mg/dL］）+2.93 ＜血清 Cr 基準値［mg/dL］＞ -1.259×身長［m］^{5}+7.815×身長［m］^{4}-18.57×身長［m］^{3} +21.39×身長［m］^{2}-11.71×身長［m］+2.628 19 歳未満の女児：110.2×（血清 Cr 基準値［mg/dL］／血清 Cr 実測値［mg/dL］）+2.93 ＜血清 Cr 基準値［mg/dL］＞ -4.536×身長［m］^{5}+27.16×身長［m］^{4}-63.47×身長［m］^{3} +72.43×身長［m］^{2}-40.06×身長［m］+8.778
被験薬 用量，投与方法及びロット番号	・治験薬の剤形，含有量，ロット番号 製剤：ONO-5371 250 mg カプセル／剤形：硬カプセル剤／含有量：1 カプセル中に ONO-5371 を 250 mg 含む／ロット番号：[redacted] ・用法・用量及び投与期間 治験薬は治療期に 12 週間投与した．また，継続投与期に移行した被験者は治療期に引き続いて治験薬を継続投与可能とした．なお，手術を実施する被験者については，少なくとも 14 日間の治験薬投与を行った後に手術を実施することとした．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 4）

<table>
<tr><td>被験薬
用量，投与方法及びロット番号（続き）</td><td>
ONO-5371 の開始用量を 1 日 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）とし，3 日間投与して安全性に問題のないことを確認した後に 1 日 1000 mg（250 mg を 1 日 4 回）へ増量した．腎機能障害が中等度の被験者は 1 日 750 mg（250 mg を 1 日 3 回）へ増量した[*1]．その後，用量調節基準（表 2.7.6.3-2）に従って適宜用量調節を行った．最大 1 日 4000 mg までの増量を可能とし，1 日投与量に合わせて，1～4 回に分割[*2]経口投与した．なお，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，外来での治験薬の投与を可能とした．

[*1]：ONO-5371 の薬物濃度測定，治験薬投与開始時の有効性及び安全性の評価を適切に行うため，以下のスケジュールに従って治験薬の投与を行った．

［腎機能正常又は腎機能障害が軽度（eGFR≧60 mL/分）の被験者］

	朝	昼	夕	就寝前
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）

［腎機能障害が中等度（eGFR≧30 mL/分，＜60 mL/分）の被験者］

	朝	昼	夕	就寝前
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

[*2]：2 回分割は朝・夕，3 回分割は朝・昼・夕，4 回分割は朝・昼・夕・就寝前の治験薬投与とした．①朝，②夕，③昼，④就寝前の順序で 1 回投与量を増量し，以下の該当する 1 日投与量における 1 回投与量を服薬した．Day 1～8 を除く投与時間を規定しない時点では，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てはならないこととした．

1 日投与量	1 回投与量			
	朝	昼	夕	就寝前
250 mg	250 mg	なし	なし	なし
500 mg	250 mg	なし	250 mg	なし
750 mg	250 mg	250 mg	250 mg	なし
1000 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
1250 mg	500 mg	250 mg	250 mg	250 mg
1500 mg	500 mg	250 mg	500 mg	250 mg
1750 mg	500 mg	500 mg	500 mg	250 mg
2000 mg	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
2250 mg	750 mg	500 mg	500 mg	500 mg
2500 mg	750 mg	500 mg	750 mg	500 mg
2750 mg	750 mg	750 mg	750 mg	500 mg
3000 mg	750 mg	750 mg	750 mg	750 mg
3250 mg	1000 mg	750 mg	750 mg	750 mg
3500 mg	1000 mg	750 mg	1000 mg	750 mg
3750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	750 mg
4000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
</td></tr>
<tr><td>治験スケジュール</td><td>本治験は，治験薬を投与せずに観察を行う観察期（4 週間以内），非盲検下で治験薬を投与する治療期（12 週間）で構成された．治験責任医師が安全性に問題がないと判断し，治験薬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．
治験スケジュールを，表 2.7.6.3-4（基本スケジュール），表 2.7.6.3-5（再度増量する場合のスケジュール）及び表 2.7.6.3-6（手術を実施する場合のスケジュール）に示した．</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 5）

前治療及び併用療法	・禁止される治療法及び飲食物 1. 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がん化学療法を禁止とした．ただし，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がん化学療法を実施することを許容した． 2. 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放射線外照射療法を禁止とした．ただし，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放射線外照射療法を実施することを許容した． 3. 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放射線内照射療法を禁止とした．ただし，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放射線内照射療法を実施することを許容した． 4. 尿中カテコールアミン及び代謝物測定に影響する薬剤 治験期間中（観察期，治療期及び継続投与期）において，以下の薬剤の新規の継続使用を禁止した．ただし，一時的に使用する薬剤に限っては，尿中カテコールアミン及び代謝物測定の各々の検査実施前 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］から採尿終了までを除き，使用を可能とした．なお，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・用量を変更しないこととした．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，薬剤使用の規定はなしとした． ・ 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 5. すべての未承認の薬剤 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すべての未承認薬（臨床研究による投与や，未承認の配合薬，新剤形薬も含む）の使用を禁止した． 6. 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など 治験期間中（観察期，治療期及び継続投与期）における，尿中カテコールアミン及び代謝物測定の各々の検査実施前日から採尿終了までは，以下の飲食物などの摂取を禁止した． ・ 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）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 6）

前治療及び併用療法（続き）	・許容される治療法 上記の「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，以下の薬剤については用法・用量の規定に従って使用することとした． 1. 褐色細胞腫の基礎治療薬である降圧剤（α_1遮断薬，β遮断薬，カルシウム拮抗薬など） 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・用量を変更しないこととした．なお，治験薬の投与に起因する血圧低下などの有害事象が発現した場合は，速やかに治験薬の用量調節を行い，必要に応じて降圧剤の用量調節を行うこととした．ベースライン時のカテコールアミン過剰に伴う症状が血圧が高値の患者において，治験薬の投与によって安全性に問題のない緩徐な血圧の減少を認め，薬剤の用量調節が必要となった場合には，治験薬の用量調節を優先して検討することとした．ベースライン時のカテコールアミン過剰に伴う症状が降圧剤で治療効果が望めない症状（便秘など）の患者において，治験薬の投与によって安全性に問題のない緩徐な血圧の減少を認め，薬剤の用量調節が必要となった場合には，降圧剤の用量調節を優先して検討することとした．加えて，高血圧クリーゼに対する緊急処置としてフェントラミンの使用を許容したが，便秘の治療など，慢性的な症状に対する治療としてフェントラミンを継続使用する場合は，前述の降圧剤と同様に観察期の検査実施以降，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・用量を変更しないこととした．なお，これら降圧剤の新規使用については，やむを得ないと判断した場合のみ新たな使用を可能としたが，被験者の症状の確認を十分に行うこととした．褐色細胞腫に対する手術実施後は，これら降圧剤の用法・用量を規定しなかった． 2. 利尿薬 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・用量を変更しないこととした．なお，利尿薬の新規使用については，やむを得ないと判断した場合のみ新たな使用を可能としたが，被験者の症状の確認を十分に行うこととした．褐色細胞腫に対する手術実施後は，利尿薬の用法・用量を規定しなかった． 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 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・用量を変更しないこととした．なお，これら薬剤の新規使用については，やむを得ないと判断した場合のみ新たな使用を可能としたが，被験者の症状の確認を十分に行うこととした．
評価基準	有効性（主要評価項目）： 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）がベースラインから 50%以上減少した患者割合 有効性（副次評価項目）： 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

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 7）

評価基準（続き）	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 安全性： 1. 有害事象発現率及びその内容 2. 副作用発現率及びその内容 3. 一般臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査） 4. バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温） 5. 12 誘導心電図 薬物動態： 1. 血漿中 ONO-5371 濃度 2. 血漿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータ
統計的手法	治療継続中の被験者のうち，最後に登録された被験者が治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点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）に対して解析を行った． 1）解析対象集団 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）とした．FAS は以下に示す項目にすべて合致した被験者の集団とした． ・ GCP 不遵守例ではない． ・ 主要な登録基準（選択基準 6.及び 7.，並びに除外基準 22.）を満たしている． ・ 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． また，副次的に Per Protocol Set（PPS）での解析も行った．PPS は，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した． 安全性評価項目における解析対象集団は，Safety Set（SAF）とした．SAF は，治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とした． 薬物動態評価項目における解析対象集団は，薬物動態解析対象集団とした．薬物動態解析対象集団は，GCP 不遵守例ではなく，治験薬が投与され，かつ投与後に 1 点以上の薬物動態測定用採血が行われ，その時点までの投与量に関するデータが得られている被験者の集団とした． 2）有効性に関する解析 （1）主要な解析 ・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%以上減少した被験者割合を算出し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により全体／慢性例／手術例別に算出した． （2）副次的な解析 ・解析項目 a) 治験期間中における尿中メタネフリン 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 b) 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） c) 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%以上減少した被験者割合 d) 治験期間中における尿中バニリルマンデル酸 e) 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

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 8）

統計的手法（続き）	f) 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，ノルアドレナリン及びドーパミン） g) 血圧 h) 脈拍数 i) 血糖値 j) カテコールアミン過剰に伴う症状，全般改善度 k) 交感神経受容体遮断薬及び降圧薬の投与量 l) 左室駆出率 m) 手術中の高血圧クリーゼの発現頻度 n) 手術中の高血圧クリーゼに対する降圧処置の頻度 o) 手術後の昇圧処置の有無 ・解析方法 · 解析項目 a)，c) 及び e) に対し，評価時点ごとに割合を算出し，その両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法により算出した． · 解析項目 b)，d) 及び f) に対し，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た．また，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．被験者ごとに 1 日投与量（実投与量）の推移と尿中メタネフリン 2 分画，尿中バニリルマンデル酸，尿中カテコールアミン 3 分画の推移を重ねた図を作成した． · 解析項目 g)～i)，l) に対し，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た．また，実測値の平均値±標準偏差の推移図，個別推移図を作成した． · 解析項目 k) に対し，交感神経受容体遮断薬（α_1，β，$\alpha\beta$）及び降圧薬（カルシウム拮抗薬，アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬，利尿薬）の投与量の個別推移図を薬剤ごとに作成した． · 解析項目 j)，m)～o) に対して，頻度分布を作成した． · 解析項目 j) に対して，個別推移図を作成した． 3）安全性に関する解析 (1) 全体の有害事象，副作用 · 有害事象，副作用の発現率を算出した． · 死亡者数，重篤な有害事象・副作用発現者数，及び有害事象・副作用による投与中止者数について集計を行った． (2) 有害事象の分類 · 有害事象，副作用の器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別の発現頻度について集計を行った． · 有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，程度別，時期（治療期，継続投与期）別の集計を行った． · 投与中止の原因となった有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について，集計を行った．また，休薬・減量の原因となった有害事象，副作用についても同様に行った． · 重篤な有害事象，副作用の SOC 別，PT 別の発現頻度について集計を行った． (3) 特定の有害事象の分類 · 特定の有害事象，副作用の PT 別の発現頻度についてカテゴリー別に集計を行った． · 特定の有害事象，副作用の PT 別の発現頻度について，程度別の集計をカテゴリー別に行った． (4) 一般臨床検査 · 臨床検査値のうち連続量の項目は各時点における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出し，順序尺度の項目は頻度分布を算出した． · 各時点における臨床検査値の異常値の頻度分布を算出した． (5) バイタルサイン · 各時点における要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出した．

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ONO-5371-02 試験）（続き 9）

<table>
<tr><td>統計的手法（続き）</td><td>（6）心電図
・ 各時点における異常所見の割合について頻度分布を算出した.
・ 心電図パラメータ（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcF）について，評価時点ごとに要約統計量（実測値及びベースラインからの変化量）を算出し，実測値の平均値±標準偏差の推移図を作成した.
QT 間隔及び QTcF は以下のように分類し，各時点における頻度分布を算出した.
<table>
<tr><th>項目</th><th>分類</th></tr>
<tr><td>実測値（ms）</td><td><=450，>450 - 480，>480 - 500，>500</td></tr>
<tr><td>変化量（ms）</td><td><=30，>30 - 60，>60</td></tr>
</table>
4）その他の項目
・ 尿中メタネフリン 2 分画の蓄尿検体及び随時尿検体の測定値の関係性について探索的な解析を行った．また，必要に応じて，有効性及び安全性に関連する項目について探索的な解析を行うこととした.

5）薬物動態に関する解析
・ 血漿中濃度の要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差）及び薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数，平均値，標準偏差，変動係数，最大値，最小値，中央値，幾何平均値）を算出した.</td></tr>
</table>

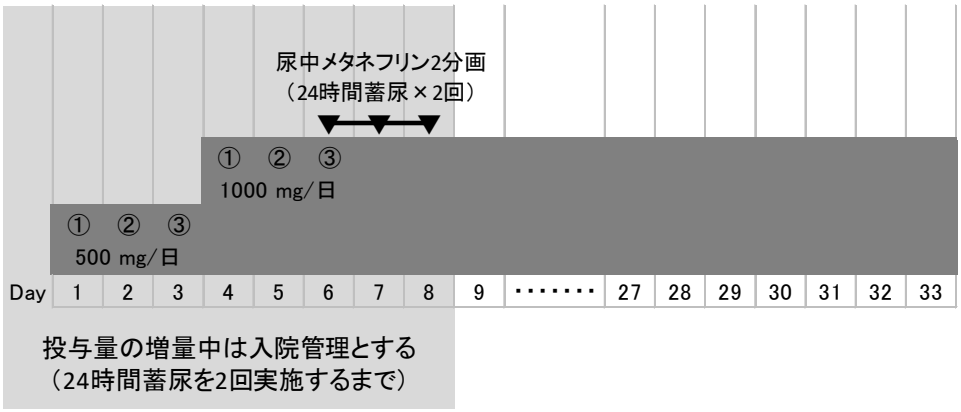
表 2.7.6.3-2　用量調節基準（ONO-5371-02 試験）

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）へ増量した．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 分画の測定を行った．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）へ増量した．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 分画の測定を行うこととした．
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した．増量する場合は，入院管理下で 250 mg あるいは 500 mg ずつ増量した．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 回実施して尿中メタネフリン 2 分画の測定を行った．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かった．
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した．

【参考：増量の基準】

［例 1］1 日 500 mg で開始し，1 日 1000 mg で一定量とした場合



［例 2］1 日 1000 mg で一定量とした後，500 mg 増量し，1 日 1500 mg まで再度増量した場合

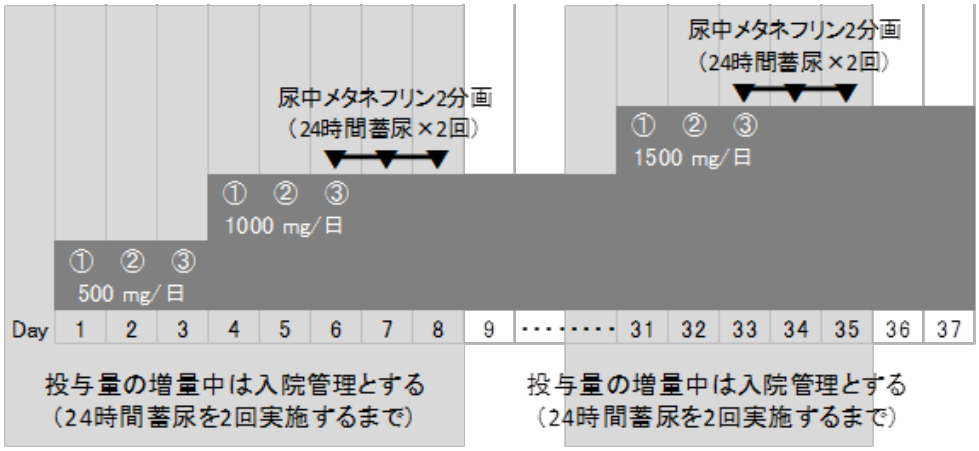
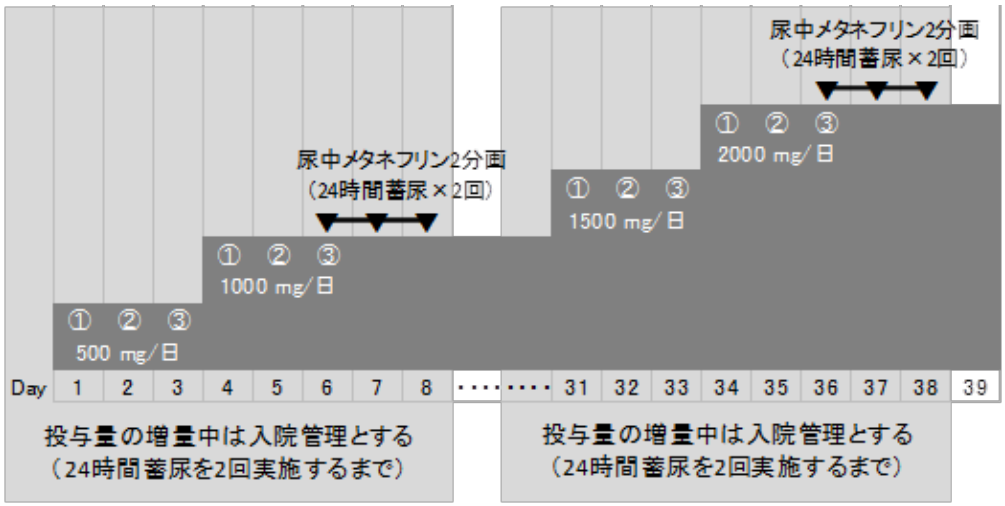


表 2.7.6.3-2　用量調節基準（ONO-5371-02 試験）（続き 1）

［例 3］1 日 1000 mg で一定量とした後，500 mg ずつ増量し，1 日 2000 mg まで再度増量した場合



2）減量・休薬の基準

治験責任医師又は治験分担医師が被験者の安全性を十分に確認し，必要に応じて減量あるいは休薬を行うこととした．

1. 高度の副作用が発現した場合は，休薬，あるい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こととした．
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 分画の測定を行うこととした．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した．
3. 休薬した場合は，以下の対応に従うこととした．

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	治験薬の投与を中止する．

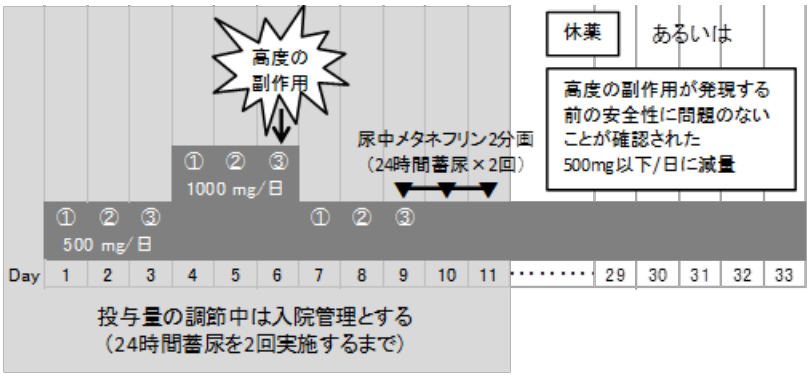
副作用を理由に休薬した場合は，副作用の回復又は軽快を確認した後に投与を再開することとした．再開した投与量で 24 時間蓄尿を 2 回実施したメタネフリン 2 分画の測定が完了していない場合は，投与量を一定とした投与 3 日目以降に 24 時間蓄尿を 2 回実施して尿中メタネフリン 2 分画の測定を行うこととした．

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，あるいは投与を中止することとした．

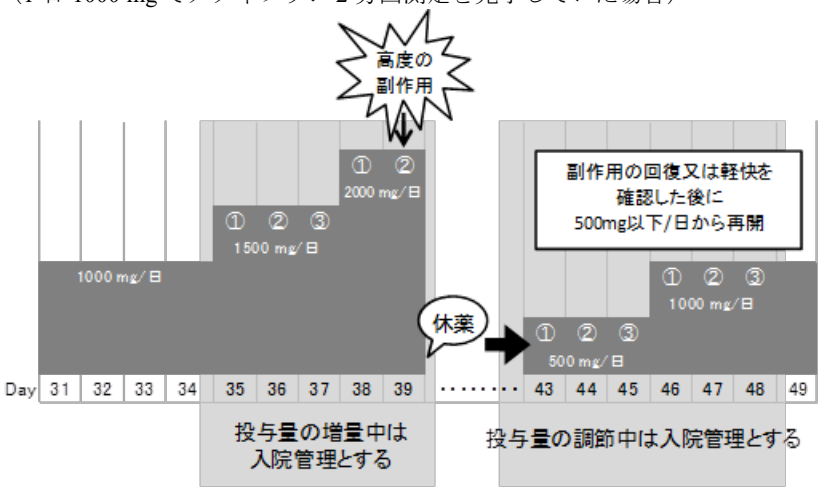
表 2.7.6.3-2　用量調節基準（ONO-5371-02 試験）（続き 2）

【参考：減量・休薬の基準】

［例 1］1 日 1000 mg で高度の副作用が発現したため，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 1 日 500 mg に減量した場合



［例 2］1 日 2000 mg で高度の副作用が発現したため（休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量は 1 日 1500 mg），休薬し，副作用の回復又は軽快を確認した後に，1 日 500 mg から再開した場合（1 日 1000 mg でメタネフリン 2 分画測定を完了していた場合）



［例 3］1 日 2500 mg で高度の副作用が発現したため（休薬前に安全性に問題のないことが確認された投与量は 1 日 2000 mg），休薬し，副作用の回復又は軽快を確認した後に，1 日 1000 mg から再開した場合（1 日 2000 mg でメタネフリン 2 分画測定を完了していなかった場合）

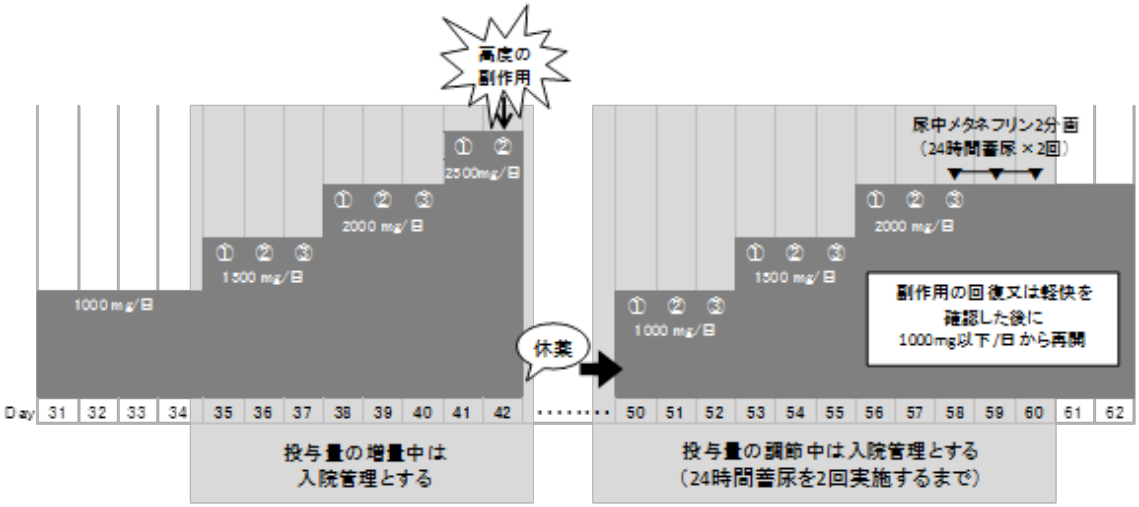


表 2.7.6.3-3　カテコールアミン過剰に伴う症状（ONO-5371-02 試験）

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投与前と比較し，以下の 7 段階で評価した.

- 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

表 2.7.6.3-4　治験スケジュール（基本スケジュール）（ONO-5371-02 試験）

評価項目	観察期			治療期															継続投与期	治験中止時検査k)（+3日）	投与終了後検査l)（+14日）
	Day-28～Day-1			Day1			Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day8	……	Day14（±2日）	Day28（±7日）	Day56（±7日）	Day84（±7日）	Day84以降28日ごとの検査（±7日）		
	Day-14～Day-2	Day-1		投与前	投与時	投与後															
文書同意	●																				
患者背景・診断	←●→																				
身長	←●→																				
体重	←●→			●a)									●		●	●	●	●	●	●	●
妊娠検査	←●→			●a)									●		●	●	●	●	●	●	●
一般臨床検査（血液）	←●→			●a)									●		●	●	●	●	●	●	●
一般臨床検査（尿）	←●→			●a)									●		●	●	●	●	●	●	●
尿中カテコールアミン及び代謝物の測定（24時間蓄尿及び随時尿の2回測定）b)	←●→											←●→				←●→c)	←●→c)	←●→	←●→ d)		
血圧，脈拍数（院内測定）	←●→			●		●e)	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●
呼吸数，体温	←●→			●		●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●
12誘導心電図	←●→					●e)							●e)		●	●	●	●	●	●	●
心臓超音波検査	←●→																	●			
カテコールアミンに伴う臨床症状のスクリーニング及び診察（医師）	←●→			●		●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●
カテコールアミンに伴う臨床症状の記録（患者）	←●→			●		●	●	●	●	●	●	●	●	1週間ごとに評価を実施する →						●	●
カテコールアミンに伴う臨床症状の全般改善度（医師及び患者）													●		●	●	●	●	●	●	●
ONO-5371血漿中薬物濃度測定				←●→f)					●g)	●g)	●g)	←●→h)									
被験者登録			●																		
継続投与期移行の意思確認																		●			
治験薬投与					● 500mg		● 500mg	● 500mg	● 1000mg	● 1000mg	● 1000mg	● 1000mg	● 1000mg	維持量の継続投与（必要に応じて投与量の増減可能）i) →							
治験薬服薬状況の記録					→		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	●	
血圧，脈拍数（患者の自己測定）	→													→	→	→	→	→	→		
併用療法（薬剤及び処置）の状況	→			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	●	●
交感神経受容体遮断薬の使用状況	→			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	●	●
有害事象					→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	●	●
入院			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→ j)	治験薬の増量時は入院とする →							

a) 観察期の測定日が Day 1 の 7 日前以内（Day-7 以降）の場合，Day 1（治験薬投与前）での測定は不要とした．
b) 24 時間蓄尿を 2 回（合計 48 時間蓄尿）採取した検体から，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），尿中バニリルマンデル酸，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，ドーパミン）を測定した．また，各蓄尿の第一尿から採取した随時尿検体から，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）を測定した．
c) 24 時間蓄尿を 1 回（24 時間蓄尿）採取した検体から，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），尿中バニリルマンデル酸，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，ドーパミン）を測定した．また，蓄尿の第一尿から採取した随時尿検体から，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）を測定した．
d) 継続投与期における尿中カテコールアミン及び代謝物の測定については，84 日（±7 日）ごとに検査を実施することとした．
e) 当日の初回治験薬投与後 1.5 時間時点に検査を行うこととした．
f) 当日の初回治験薬投与前及び投与後の合計 11 ポイントで採血を行うこととした．
g) 当日の初回治験薬投与前の 1 ポイントで採血を行うこととした．
h) 当日の初回治験薬投与前及び投与後の合計 9 ポイントで採血を行うこととした．
i) 1 日 1000 mg を超えて増量する場合は【再度増量する場合のスケジュール】に従うこととした．
j) 当日の規定の検査をすべて終了した後の退院を可能とした．
k) 治験の中止を判断した時点で実施することとした．治験中止時点が投与終了後検査と重複する場合は，投与終了後検査として実施することとした．
l) 治験を終了・中止した場合は，治験薬投与終了後 7 日目以降に事後検査を実施することとした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 9.5.1.2-1］

表 2.7.6.3-5　治験スケジュール（再度増量する場合のスケジュール）（ONO-5371-02 試験）

・（基本スケジュール）に従って 1 日 1000 mg で一定量とした後，500 mg ずつ増量し，1 日 2000 mg まで増量して一定量とした後，投与 3 日目以降に尿中メタネフリン 2 分画を測定した場合のスケジュールを示した．

・増量は，治療期あるいは継続投与期に実施することを可能とし，実施時期や回数の制限は設けなかった．

評価項目	治療期あるいは継続投与期									
	……	DayX	DayX+1	DayX+2	DayX+3	DayX+4	DayX+5	DayX+6	DayX+7	……
体重									●	
妊娠検査									●	
一般臨床検査（血液）									●	
一般臨床検査（尿）									●	
尿中カテコールアミン及び代謝物の測定（24時間蓄尿及び随時尿の2回測定）a)							←●→			
血圧，脈拍数（院内測定）		●	●	●	●	●	●	●	●	
呼吸数，体温		●	●	●	●	●	●	●	●	
12誘導心電図									●b)	
カテコールアミンに伴う臨床症状のスクリーニング及び診察（医師）		●	●	●	●	●	●	●	●	
カテコールアミンに伴う臨床症状の記録（患者）	→	●	●	●	●	●	●	●	●	→
カテコールアミンに伴う臨床症状の全般改善度（医師及び患者）									●	
治験薬投与	維持量の継続投与 →	● 1500mg	● 1500mg	● 1500mg	● 2000mg	● 2000mg	● 2000mg	● 2000mg	● 2000mg	維持量の継続投与 →
治験薬服薬状況の記録	→									
血圧，脈拍数（患者の自己測定）	→									→
併用療法（薬剤及び処置）の状況	→									
交感神経受容体遮断薬の使用状況	→									
有害事象	→									
入院		→ c)								

a) 24 時間蓄尿を 2 回（合計 48 時間蓄尿）採取した検体から，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），尿中バニリルマンデル酸，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，ドーパミン）を測定した．また，各蓄尿の第一尿から採取した随時尿検体から，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）を測定した．この治験薬増量による測定時期が【基本スケジュール】の Day 28，Day 56，Day 84，あるいは継続投与期の 84 日ごとの定期検査の測定時期と重複した場合は，定期検査時の測定値として，複数回の測定値を得ることは不要とした．

b) 当日の初回治験薬投与後 1.5 時間時点に検査を行うこととした．

c) 当日の規定の検査をすべて終了した後の退院を可能とした．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 9.5.1.2-2］

表 2.7.6.3-6　治験スケジュール（手術を実施する場合のスケジュール）（ONO-5371-02 試験）

- （基本スケジュール）及び（再度増量する場合のスケジュール）に従って維持用量を決定した.
- 少なくとも 14 日間の治験薬投与を行った後に手術を実施可能とし，その他に手術時期や回数の制限は設けなかった.
- 手術後 5～7 日目に実施する尿中メタネフリン 2 分画の測定の結果から，治験薬の継続投与が不要な場合は治験を中止することとした．測定の結果を確認した後，治験責任医師が治験薬の継続投与が必要と判断した場合は継続投与期へ移行し，開始用量である 1 日 500 mg から投与を再開することとした.

評価項目	治療期あるいは継続投与期										
	……	Day14（±2日）	……	手術2日前	手術1日前	手術当日		手術後1日目～4日目	手術後5日目	手術後6日目	手術後7日目（+14日）
						手術前	手術中				
体重		●									●
妊娠検査		●			●						●
一般臨床検査（血液）		●			●						●
一般臨床検査（尿）		●			●						●
尿中カテコールアミン及び代謝物の測定（24時間蓄尿及び随時尿の2回測定）a)				←●	→				←●	→	
血圧，脈拍数（院内測定）		●			●	●	●b)				●
呼吸数，体温		●			●	●					●
12誘導心電図		●			●						●
心臓超音波検査					●						
カテコールアミンに伴う臨床症状のスクリーニング及び診察（医師）		●			●						●
カテコールアミンに伴う臨床症状の記録（患者）	1週間ごとに評価を実施する →				●						●
カテコールアミンに伴う臨床症状の全般改善度（医師及び患者）		●			●						●
治験薬投与	維持量の継続投与 →										
治験薬服薬状況の記録	→										
血圧，脈拍数（患者の自己測定）	→										
併用療法（薬剤及び処置）の状況	→										
交感神経受容体遮断薬の使用状況	→										
有害事象	→										
入院				→							c)

a) 24 時間蓄尿を 2 回（合計 48 時間蓄尿）採取した検体から，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），尿中バニリルマンデル酸，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，ドーパミン）を測定した．また，各蓄尿の第一尿から採取した随時尿検体から，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）を測定した.

b) 手術中は血圧・脈拍をモニタリングし，高血圧クリーゼの発現の有無を確認することとした.

c) 手術後 7 日目までの入院とし，手術後 7 日目の規定の検査をすべて終了した後の退院を可能とした.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 9.5.1.2-3］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

観察期，治療期及び継続投与期において治験を完了した被験者，治験薬投与を中止した被験者の頻度及び中止理由別頻度を表 2.7.6.3-7 に示した．

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．これら 5 名の観察期脱落理由は，被験者若しくは代諾者からの治験中止の申出（2 名）又は登録基準を満さなくなったため（3 名）であった．

治療期に移行した 16 名すべてに治験薬が 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）．これら 4 名の治療期中止理由は，被験者若しくは代諾者からの治験中止の申出（3 名）又は治験責任医師若しくは治験分担医師の判断（死亡のため：1 名）であった．

治療期を完了した慢性例 9 名は継続投与期に移行した．また，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，治験薬の継続投与が不要であったため，継続投与期に移行せずに治験を終了した（手術完了例）．

継続投与期に移行した慢性例 9 名のうち，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（継続投与期中止例），その継続投与期中止理由は，被験者若しくは代諾者からの治験中止の申出（1 名）又は治験責任医師若しくは治験分担医師の判断（死亡したため：1 名）であった．残りの慢性例 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った（継続投与期 12 カ月完了例）．

同意取得集団 21 名のうち，適格性が確認され，登録された被験者［Enrolled set（ENR）］は 16 名，登録されなかった被験者（同意取得後脱落例）は 5 名であった．

ENR の 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）には治験薬未投与例は含まれず，16 名すべてを SAF に採用した．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．FAS のうち 8 名（慢性例 6 名，手術例 2 名）を PPS に採用した．PPS からの除外例は 8 名（慢性例 7 名，手術例 1 名）であり，その除外理由（重複該当あり）は，主要評価不完備例が 5 名（慢性例 4 名，手術例 1 名）と最も多く，投与期間及び服薬率違反例が 4 名

（慢性例 4 名），処置違反例が 2 名（慢性例 2 名）であった．また，薬物動態解析対象集団からの除外例に該当した被験者はなく，16 名すべてを薬物動態解析対象集団に採用した．

表 2.7.6.3-7　観察期，治療期及び継続投与期において治験を完了した被験者，治験薬投与を中止した被験者の頻度及び中止理由別頻度（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：同意取得集団

	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
観察期			
適格例	16	13	3
観察期脱落例	5	0	0
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	2	0	0
被験者の選択基準を満たさなくなったため	1	0	0
被験者の除外基準に抵触することが新たに判明したため，又は被験者の安全性確保のために治療期間中に禁止される治療が必要になったため	2	0	0
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	0	0	0
治療期			
治療期完了例	9	9	0
手術完了例	3	0	3
登録後投与前中止	0	0	0
治療期中止例	4	4	0
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	3	3	0
被験者の安全性に問題が生じ，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が困難と判断したため	0	0	0
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0	0	0
被験者の除外基準に抵触することが新たに判明したため，又は被験者の安全性確保のために治験期間中に禁止される治療が必要になったため	0	0	0
被験者が治療薬を服薬していない休薬期間が連続して28日間を経過したため	0	0	0
妊娠が判明したため	0	0	0
本治験実施計画書に定める遵守事項が守られていないなど，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断したため	0	0	0
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	1	1	0

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 10.1-1］

表 2.7.6.3-7 観察期，治療期及び継続投与期において治験を完了した被験者，治験薬投与を中止した被験者の頻度及び中止理由別頻度（ONO-5371-02 試験）（続き）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：同意取得集団

	ONO-5371		
	全体	慢性例	手術例
治療期			
褐色細胞腫に対する手術を実施した被験者	3	0	3
継続投与期への移行例	0	0	0
継続投与期に移行しなかった中止例	0	0	0
継続投与期			
継続投与期完了例[a)]	7	7	0
継続投与期中止例	2	2	0
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	1	1	0
被験者の安全性に問題が生じ，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が困難と判断したため	0	0	0
被験者の選択基準を満たしていないことが判明したため	0	0	0
被験者の除外基準に抵触することが新たに判明したため，又は被験者の安全性確保のために治験期間中に禁止される治療が必要になったため	0	0	0
被験者が治療薬を服薬していない休薬期間が連続して28日間を経過したため	0	0	0
妊娠が判明したため	0	0	0
本治験実施計画書に定める遵守事項が守られていないなど，治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を困難と判断したため	0	0	0
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	1	1	0

a）各カットオフ時点における継続投与期の継続例とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 10.1-1］

2） 人口統計学的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その他の基準値の要約を表 2.7.6.3-8 に示した．

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．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，20 歳未満の被験者は [redacted] であった．また，65 歳未満は 9/16 名（56.3%），65 歳以上は 7/16 名（43.8%）であった．

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．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，被験者全体で 2894.1±4304.9 日（12～15719 日）であり，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%），放射線外照射療法歴のある被験者は 1/16 名（6.3%），シクロホスファミド，ビンクリスチン及びダカルバジン併用による化学療法（CVD 療法）歴のある被験者は 4/16 名（25.0%）であり，これらはいずれも慢性例であった．放射線内照射療法歴のある被験者，又は 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 Day 1 の治験薬投与前の 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．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．

ベースラインの尿中カテコールアミン及び代謝物の測定のために，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，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．

ベースライン（Day 1 の治験薬投与前）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．また，ベースライン（Day 1 の治験薬投与前）の脈拍数の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は 70.3±16.1 回／分（52～110 回／分），ベースライン（Day -14～Day 1 の治験薬投与前）の左室駆出率の平均値±標準偏差（最小値

～最大値）は 65.89±7.45%（47.8%～75.0%）であった．ベースラインの収縮期及び拡張期血圧，脈拍数並びに左室駆出率には，慢性例と手術例で大きな違いはなかった．

ベースライン（Day -7～Day 1 の治験薬投与前）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 名は，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．

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」を選択しており，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%），αβ遮断薬が 3/16 名（18.8%），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%）であった．

治験薬投与前（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（66.8%），動悸及び立ちくらみが各 9/16 名（56.3%），頭痛，発汗・多汗症，及び浮動性めまい・動揺感が各 7/16 名（43.8%），下痢及び不安・神経過敏が各 6/16 名（37.5%），腹痛，紅潮，呼吸困難及び視力障害が各 4/16 名（25.0%），発熱・熱感が 3/16 名（18.8%），その他疼痛及び振戦が各 2/16 名（12.5%），嘔気・悪心，嘔吐，両手足末梢の冷感，両足先の冷感及び両前腕から手の皮フ紫色が各 1/16 名（6.3%）であった．

表 2.7.6.3-8　人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（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
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)

BMI = 体格指数
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.2-1］

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（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
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)
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)

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.

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（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
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
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

c）2回蓄尿の平均値について算出

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；
eGFR = 推算糸球体濾過率

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
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
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

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
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
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)

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
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
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)
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
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)

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
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
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)
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)

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
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
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)
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)

表 2.7.6.3-8 人口統計学的特性及びその他の基準値の要約（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
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
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)

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.2-1］

3） 治験薬の投与状況

SAF を対象とした治験薬の曝露及び投与状況を表 2.7.6.3-9 に，治療期終了時及び継続投与期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量の一覧を表 2.7.6.3-10 に示した．

服薬率［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］の平均値±標準偏差（最小値～最大値）は，被験者全体で 90.56±19.58%（22.8%～100.0%）であった．慢性例の 3 名を除く 13/16 名（81.3%）で服薬率は 80%以上であった．服薬率が 80%未満であった被験者の服薬率はそれぞれ 22.8%，76.5%及び 78.7%であった．このうち服薬率が 22.8%であった 1 名（被験者識別コード 004001）は治療期中止例で，患者日誌から服薬情報が最後に確認できたのは投与 32 日目の朝投与であり，投与 19 日目から 30 日目まで，及び投与 32 日目の昼投与から投与 57 日目までの服薬情報は不明であったことから，服薬率が低く算出された．死亡例の詳細は 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）に示した．

投与期間の平均値は，全体で 196.3 日であり，慢性例では 229.2 日，手術例では 53.3 日であった．投与期間が 84 日間以上の被験者は，全体で 11/16 名（68.8%）であり，慢性例では 10/13 名（76.9%），手術例では 1/3 名（33.3%）であった．

治療期終了時（慢性例のうち治療期完了例の投与 84 日目，又は手術例の手術 1 日前）の ONO-5371 の 1 日投与量（処方指示量）の平均値［中央値（最小値～最大値）］は，全体（対象者数 12 名，以下同様）で 1041.7［1000.0（250～1750）］mg であり，慢性例（9 名）では 1027.8［1000.0（250～1750）］mg，手術例（3 名）では 1083.3［1000.0（500～1750）］mg であった．治療期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量の分布はほぼ均等であり，慢性例 9 名の分布は 250～1750 mg の各用量に 1 名又は 2 名ずつであり，手術例 3 名は 500, 1000 及び 1750 mg の各用量に 1 名ずつであった．

継続投与期終了時（12 カ月データカットオフ時点における継続投与期の最終投与日）の ONO-5371 の 1 日投与量の平均値［中央値（最小値～最大値）］は，全体（対象者数 9 名，すべて慢性例）で 1222.2［1500.0（0～2000）］mg であった．継続投与期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量の分布はほぼ均等であり，慢性例 9 名の分布は 500 及び 1000 mg を除く 0～2000 mg の各用量に 1 名又は 2 名ずつであった．12 カ月データカットオフ時点までの個々の被験者の最大 1 日投与量は 500～2500 mg であった．

治療期及び継続投与期の最終用量の理由は，表 2.7.6.3-10 に示した．

主要評価項目を達成した被験者は 5 名であった（表 2.7.6.3-11）が，解析時期のみでなく，蓄尿を 2 回実施した時点（蓄尿失敗を含まない，増量時含む）をすべて対象とした場合に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 7 名であった（表 2.7.6.3-9）．これらの被験者 7 名全体で，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 ONO-5371 の 1 日投与量（処方指示量）の平均値±標準偏差は 1000.0±478.7 mg であり，分布は 500 mg が 2 名，750 mg が 1 名，1000 mg が 2 名，1500 mg が 1 名及び 1750 mg が 1 名であった．主要評価項目を達成した 5 名の被験者の最終評価時の ONO-5371 の 1 日投与量は，500 mg が 2 名，1500 mg/日が 2 名及び 1750 mg が 1 名であり，1 名を除いて，ベースラインから初めて 50%以上減少を達成した時点の ONO-5371 の 1 日投与量と同じであった．

表 2.7.6.3-9　治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		ONO-5371		
		全体	慢性例	手術例
項目		n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3
服薬率（%）				
80%未満		3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
80%以上		13 (81.3)	10 (76.9)	3 (100.0)
平均値 ± 標準偏差		90.56 ± 19.58	88.39 ± 21.26	100.00 ± 0.00
中央値		98.21	97.45	100.00
最小値 ～ 最大値		22.8 ～ 100.0	22.8 ～ 100.0	100.0 ～ 100.0
投与期間[a)]（日）				
84日未満		5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)
84日以上		11 (68.8)	10 (76.9)	1 (33.3)
平均値 ± 標準偏差		196.3 ± 158.4	229.2 ± 157.9	53.3 ± 27.2
中央値		127.5	357.0	44.0
最小値 ～ 最大値		14 ～ 371	14 ～ 371	32 ～ 84
主要評価項目[b)]がベースラインから初めて50%以上減少した時点のONO-5371の1日投与量（処方指示量）[c)]（mg）				
500		2 (28.6)	1 (20.0)	1 (50.0)
750		1 (14.3)	1 (20.0)	0 (0.0)
1000		2 (28.6)	2 (40.0)	0 (0.0)
1250		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1500		1 (14.3)	1 (20.0)	0 (0.0)
1750		1 (14.3)	0 (0.0)	1 (50.0)
対象者数[d)]		7	5	2
平均値 ± 標準偏差		1000.0 ± 478.7	950.0 ± 370.8	1125.0 ± 883.9
中央値		1000.0	1000.0	1125.0
最小値 ～ 最大値		500 ～ 1750	500 ～ 1500	500 ～ 1750

a）投与状況が不明の日付は除外し，最終投与日 - 初回投与日 + 1で算出
b）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）
c）解析時期のみでなく，蓄尿を2回実施した時点（蓄尿失敗を含まない，増量時含む）をすべて対象とした.
d）主要評価項目がベースラインから50%以上減少した被験者数
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.1-1］

表 2.7.6.3-9 治験薬の曝露及び投与状況（ONO-5371-02 試験）（続き）
（12 カ月データカットオフ時）
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
治療期終了時のONO-5371の1日投与量（処方指示量）[e)]（mg）				
250		1 (8.3)	1 (11.1)	0 (0.0)
500		2 (16.7)	1 (11.1)	1 (33.3)
750		2 (16.7)	2 (22.2)	0 (0.0)
1000		2 (16.7)	1 (11.1)	1 (33.3)
1250		1 (8.3)	1 (11.1)	0 (0.0)
1500		2 (16.7)	2 (22.2)	0 (0.0)
1750		2 (16.7)	1 (11.1)	1 (33.3)
対象者数		12	9	3
平均値 ± 標準偏差		1041.7 ± 509.4	1027.8 ± 506.9	1083.3 ± 629.2
中央値		1000.0	1000.0	1000.0
最小値 ～ 最大値		250 ～ 1750	250 ～ 1750	500 ～ 1750
継続投与期終了時のONO-5371の1日投与量（処方指示量）[f)]（mg）				
0		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
250		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
500		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
750		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
1000		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1250		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
1500		2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
1750		1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)
2000		2 (22.2)	2 (22.2)	0 (0.0)
対象者数		9	9	0
平均値 ± 標準偏差		1222.2 ± 733.6	1222.2 ± 733.6	-
中央値		1500.0	1500.0	-
最小値 ～ 最大値		0 ～ 2000	0 ～ 2000	-

e）慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目，手術例は手術1日前の処方指示量
f）各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.1-1］

表 2.7.6.3-10　治療期終了時及び継続投与期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量の一覧
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

被験者識別コード	時期	投与量[a)] (mg)	最終用量の理由
001004	治療期	500	目のうるみがあり、安全性の確保のため 1 日投与量を決定後、手術当日の朝までの服薬としたため
001006	治療期	1750	尿中ノルメタネフリンが50%減少し、これ以上の増量の必要がないと判断したため
003001	治療期	1500	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
	継続投与期	2000	-
004002	治療期	1000	尿中メタネフリンが50%以上減少し増量する必要がなかったため
005001	治療期	250	尿中メタネフリン2分画は50%以上減少していないが、貧血の悪化を懸念して更なる増量ができなかったため
	継続投与期	250	-
005002	治療期	500	尿中ノルメタネフリンが50%以上減少しており、且つ副作用の発現により更なる増量ができなかったため
	継続投与期	0	眠気抑うつが改善せず休薬しそのまま中止した

a）治療期：慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目，手術例は手術1日前の処方指示量
　継続投与期：各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量

被験者識別コード 003001 は，治験薬投与開始から 84 日目以降，治療期最終評価時点までの間に治験薬を増量（1500→2000 mg/日）しており，治療期の最終用量の理由は 2000 mg/日投与の理由を示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.1-2］

表 2.7.6.3-10　治療期終了時及び継続投与期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量の一覧（続き 1）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

被験者識別コード	時期	投与量[a)] (mg)	最終用量の理由
006001	治療期	1750	尿中カテコールアミン分画 メタネフリン分画が治療前の50%以下に低下しなかったため随時増量し1750mg/日とした。
	継続投与期	1750	尿中ノルメタネフリン値が50%以上減少しておらず、今後も増量予定であったが、1750mg/日時点にて死亡した。
006002	治療期	1000	1000mg/日投与時において尿中ノルメタネフリン値が治療前の50%以下に低下していたため。
	継続投与期	2000	-
006003	治療期	750	尿中ノルメタネフリン値が治験開始前から50%以下に減少していないが、血圧低下が懸念されるため経過観察中。
	継続投与期	750	-
007001	治療期	750	尿中ノルメタネフリンが50%以上減少していないが、AE（傾眠）が持続しているため程度を見ながら増量中
	継続投与期	1250	-

a）治療期：慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目，手術例は手術1日前の処方指示量
継続投与期：各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量

表 2.7.6.3-10　治療期終了時及び継続投与期終了時の ONO-5371 の 1 日投与量の一覧（続き 2）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

被験者識別コード	時期	投与量[a)] (mg)	最終用量の理由
009001	治療期	1250	尿中メタネフリンがベースラインの50%以上減少したため
	継続投与期	1500	-
011002	治療期	1500	尿中メタネフリンはベースラインから50%以上減少しているが、カテコラミンによる臨床症状が残存しているため。
	継続投与期	1500	-

a）治療期：慢性例（治療期完了例を対象）は治験薬投与開始から84日目，手術例は手術1日前の処方指示量
　継続投与期：各カットオフ時点における継続投与期の最終投与日の処方指示量
被験者識別コード 009001 は，治験薬投与開始から 84 日目以降，治療期最終評価時点までの間に治験薬を増量（1250→1500 mg/日）しており，治療期の最終用量の理由は 1500 mg/日投与の理由を示した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.1-2］

2.7.6.3.3 有効性の結果

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 2.7.6.3-11 に示した．なお，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ベースラインの測定値の倍率が高い項目を，主要評価にて採用した．

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 2.7.6.3-11 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
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 3 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の最終評価時におけるベースラインからの変化（減少の程度が小さい順，以下同様）は，それぞれ 57.7%減少，64.2%減少及び 66.3%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 18.3%減少～43.9%減少であり，50%には達しなかったものの，6 名すべてで減少が認められた．

手術例 3 名のうち，1 名については，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．

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 名が「処置違反例」に該当したため，これらの 3 名を除外した．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．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．

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

治療期に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，治験薬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．

（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治験薬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．

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，治験薬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.

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，治験薬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.

（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，治験薬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.

（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，治験薬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．

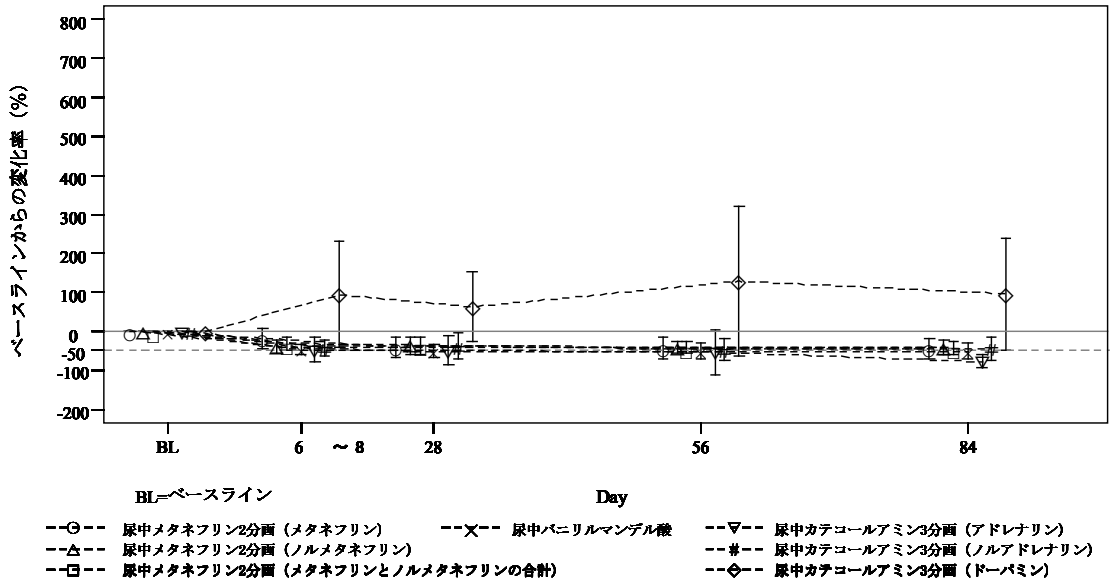
主要評価項目を達成した被験者 5 名では，ドーパミンのベースラインからの変化は，増加が 3 名（80.5%増加，158.3%増加及び 195.6%増加），減少が 2 名（6.9%減少及び 66.2%減少）であった．その他の被験者でも治療期にドーパミンのベースラインからの増加が認められた被験者が多かった．

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±標準偏差の推移を，治療期（Day 84 まで）について図 2.7.6.3-1 に，12 カ月データカットオフ時（Day 336 まで）について図 2.7.6.3-2 に示した．

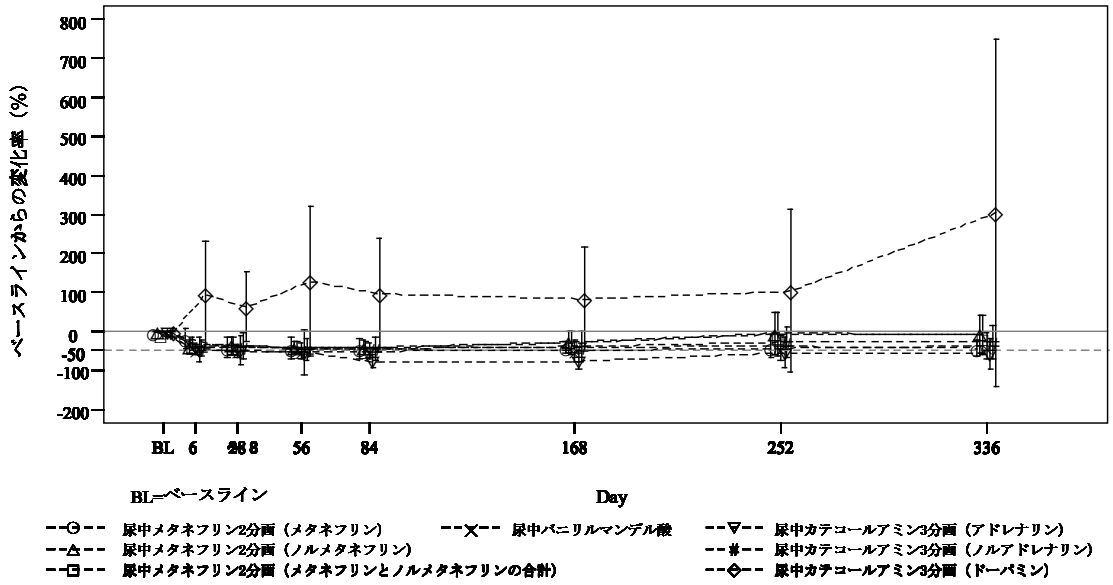
検討した項目のうち，メタネフリン，ノルメタネフリン，メタネフリンとノルメタネフリンの合計，バニリルマンデル酸，アドレナリン及びノルアドレナリンの平均値はいずれも，最初の評価時点（Day 6～8）でベースラインからの減少を示し，Day 28～Day 84 の評価時点で最も減少した．その後，Day 336 までのいずれの評価時点でもこれらの平均値はベースラインから減少していたが，減少の程度は小さかった．ドーパミンの平均値は，最初の評価時点（Day 6～8）でベースラインからの増加を示した．その後，Day 252 までの評価時点で増加の程度に大きな変化は認められなかったが，Day 336 の評価時点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 2.7.6.3-1　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―治療期（Day 84 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 11.4.1.2-1］

図 2.7.6.3-2 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］

（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.

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でのベースラインからの変化率の平均値±標準偏差は，慢性例（対象者数：9 名）では-40.50±18.60%であり，手術例（対象者数：3 名）では，-59.98±4.98%であった.

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．

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．

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．

（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．

（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．

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±5923.57μg/day 及び 3272.68±7346.15μg/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±4196.29μg/day，3914.44±7950.63μg/day，1996.66±2790.79μg/day，2185.23±2707.69μg/day 及び 2249.34±2817.75μg/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．

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±1339.59μg/day 及び 2605.00±2879.98μg/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±3625.97μg/day，2526.00±3062.00μg/day，1530.71±1340.55μg/day，1500.00±1355.15μg/day 及び 3642.14±4913.33μg/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．

2.7.6.3.3 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，減少が認められた被験者は 2 名であった．

6） 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±標準偏差の推移を治療期（Day 84 まで）についてそれぞれ図 2.7.6.3-3，図 2.7.6.3-5，図 2.7.6.3-7，図 2.7.6.3-9 及び図 2.7.6.3-11 に，12 カ月データカットオフ時（Day 364 まで）についてそれぞれ図 2.7.6.3-4，図 2.7.6.3-6，図 2.7.6.3-8 及び図 2.7.6.3-10 に示した．

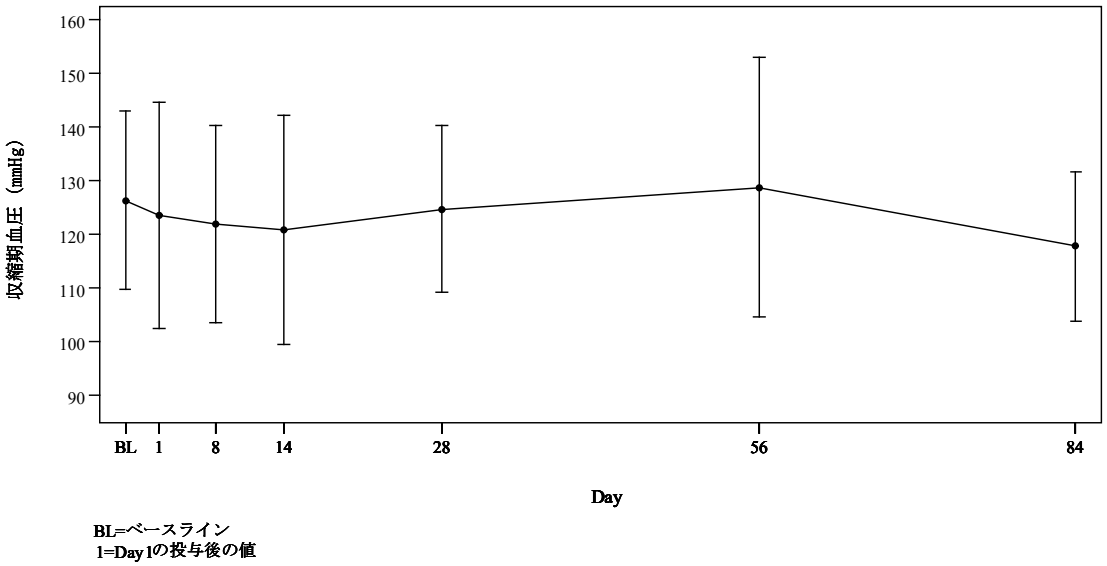
（1） 血圧

a） 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．

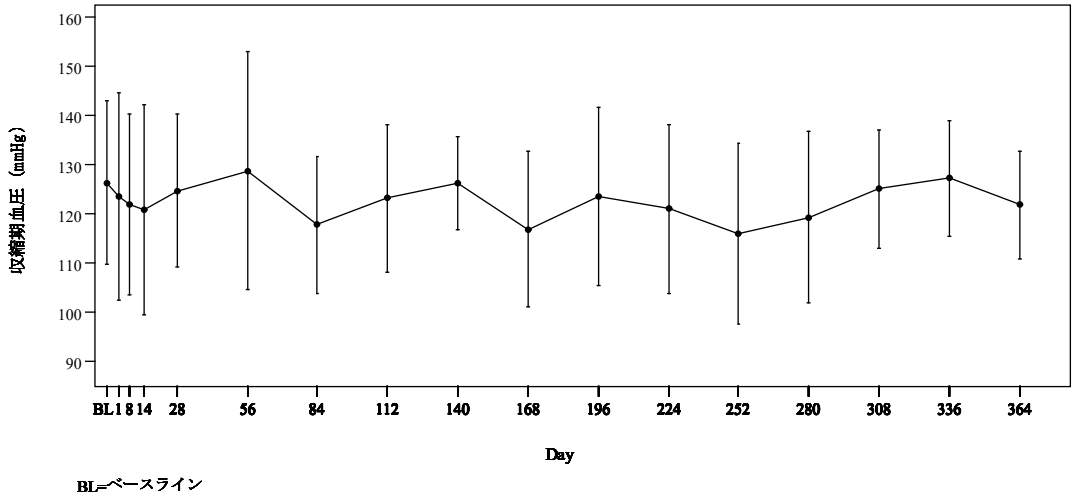
以上の結果から，収縮期血圧の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.6.3-3 収縮期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 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 11.4.1.2-3］

図 2.7.6.3-4　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］

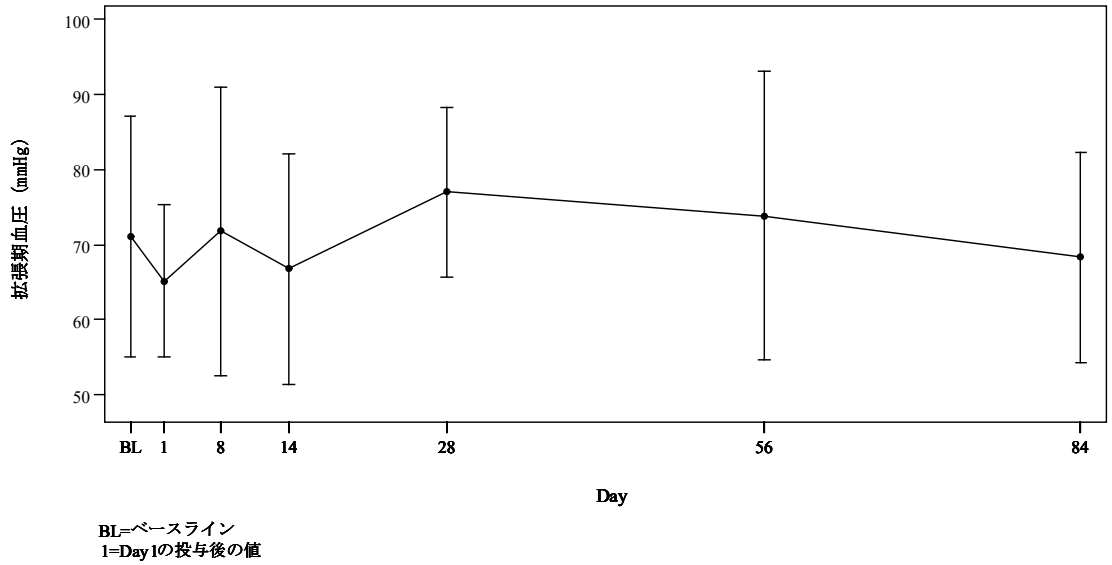
b）　拡張期血圧

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．

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 2.7.6.3-5　拡張期血圧の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 まで）（ONO-5371-02 試験）

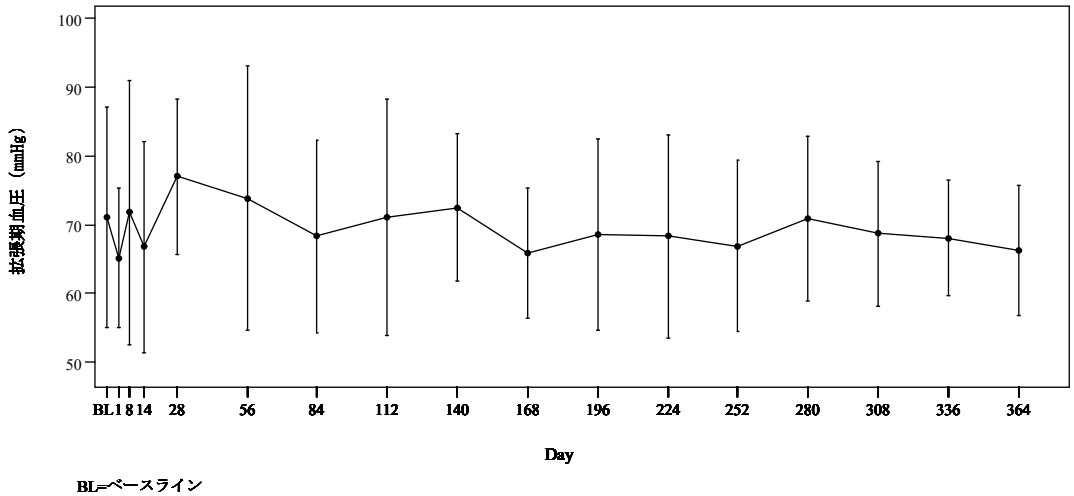
解析対象集団：FAS



出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-5］

図 2.7.6.3-6　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



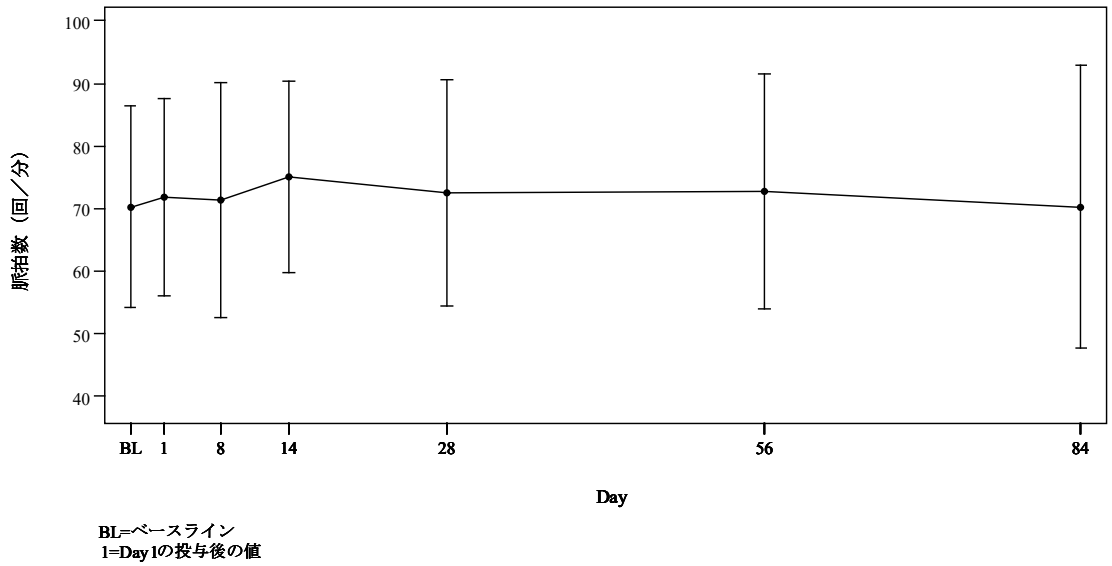
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-6］

（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．

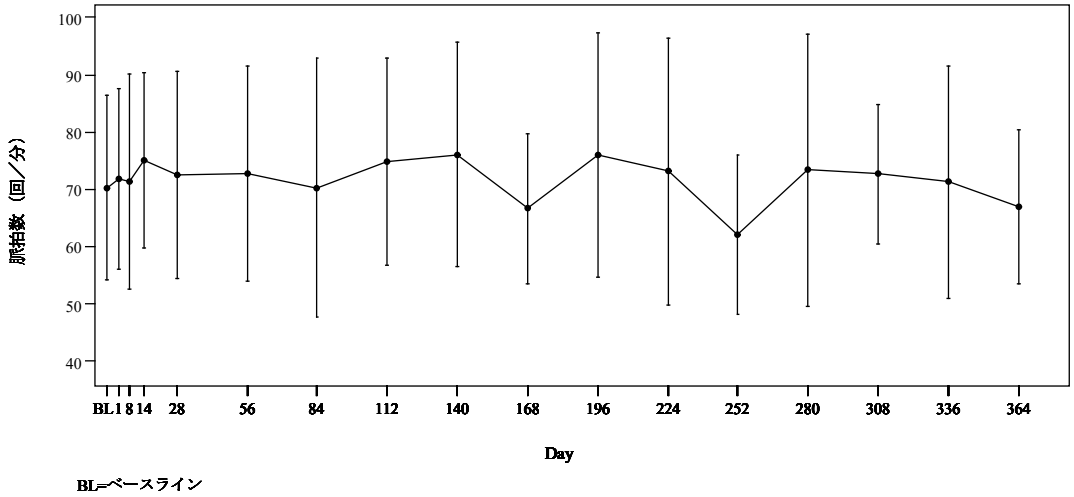
以上の結果から，脈拍数の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.6.3-7 脈拍数の実測値の平均値±標準偏差の推移―治療期（Day 84 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 11.4.1.2-7］

図 2.7.6.3-8　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



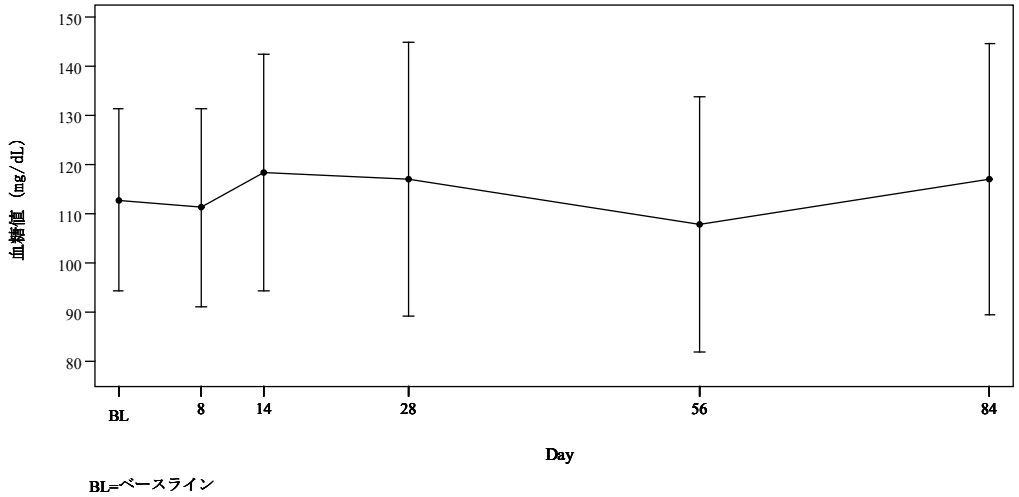
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-8］

（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．

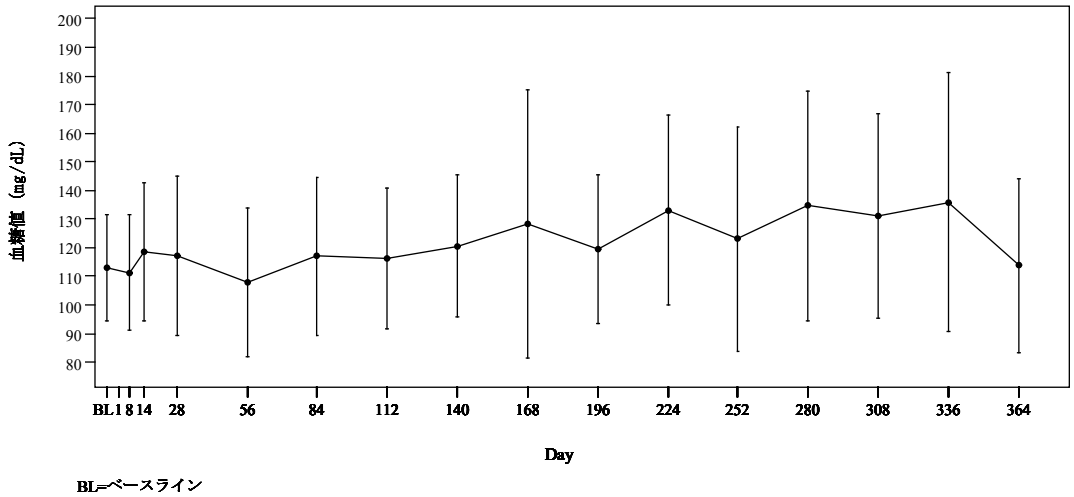
以上の結果から，血糖値の推移に一定の変化は認められなかった．

図 2.7.6.3-9　血糖値の実測値の平均値±標準偏差の推移—治療期（Day 84 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 11.4.1.2-9］

図 2.7.6.3-10　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



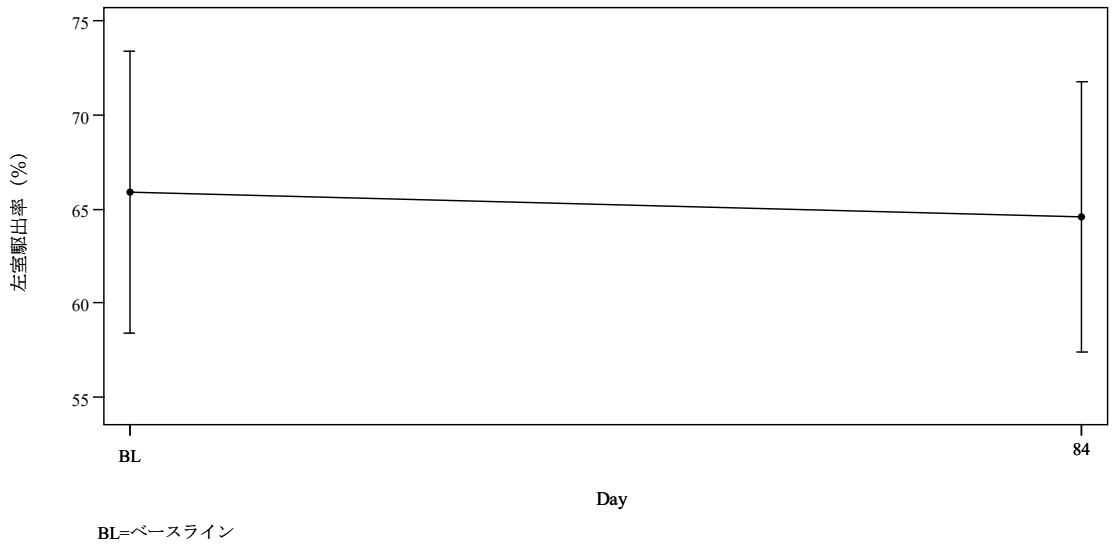
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.1.2-10］

（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．

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 2.7.6.3-11 左室駆出率の実測値の平均値±標準偏差の推移—治療期（Day 84 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 11.4.1.2-11］

7） 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要約を表 2.7.6.3-12（医師評価）及び表 2.7.6.3-13（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，各評価時点で治験薬投与前と比較し，7 段階（著明悪化，中等度悪化，軽度悪化，不変，軽度改善，中等度改善，著明改善）で評価した．

最終評価時における全般改善度は，医師評価では「著明改善」及び「中等度改善」が各 1/13 名（7.7%；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．

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」に治験薬を増量（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．

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

Day 168 における全般改善度は，医師評価では「中等度改善」が 2/7 名（28.6%），「軽度改善」が 3/7 名（42.9%）及び「不変」が 2/7 名（28.6%）であり，患者評価では「中等度改善」が 1/7 名（14.3%），「軽度改善」が 3/7 名（42.9%）及び「不変」が 3/7 名（42.9%）であった．また，Day 364 における全般改善度は，医師評価では「中等度改善」及び「軽度改善」が各 2/7 名（28.6%）並びに「不変」が 3/7 名（42.9%）であり，患者評価では「中等

度改善」が 1/7 名（14.3%），「軽度改善」が 4/7 名（57.1%）及び「不変」が 2/7 名（28.6%）であった.

表 2.7.6.3-12　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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
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)

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

表 2.7.6.3-12　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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)

表 2.7.6.3-12　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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	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)

表 2.7.6.3-12　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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)

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

表 2.7.6.3-13　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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
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)

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

表 2.7.6.3-13　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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)

表 2.7.6.3-13　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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)

表 2.7.6.3-13　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）
（12 カ月データカットオフ時）
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
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)

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

8）　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.

血圧の低下に関連する理由により交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の用法・用量を変更した被験者は，治療期に以下の 5 名であった.

- 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α_1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α_1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α_1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。

血圧の低下に関連する理由により交感神経受容体遮断薬又は降圧薬の用法・用量を変更した被験者は，継続投与期に以下の 1 名であった．

・ 被験者識別コード 006002 では，「今後の治療方針検討のため」に投与 264 日目から治験薬が休薬（1500→0 mg/日）され，治験薬を休薬中の投与 270 日目に「血圧上昇」によりカルシウム拮抗薬が合併症の高血圧に対して投与開始された．治験薬は投与 284 日目に 500 mg/日で投与再開後，漸増されて，投与 294 日目から 2000 mg/日で投与継続された．治験薬の投与再開後，カルシウム拮抗薬は「有害事象（起立性低血圧：投与 285 日目に出現）」により投与 299 日目から減量され，更に「血圧低下」により投与 347 日目から中止された．起立性低血圧の発現日（投与 285 日目）は治験薬の投与再開 2 日目であり，治験薬を 2000 mg/日で投与継続中（投与 305 日目）に起立性低血圧の回復が確認された．

9） 褐色細胞腫に対する手術関連処置

褐色細胞腫に対する手術関連処置の発現頻度を表 2.7.6.3-14 に示した．

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．

（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 名であり，残り 1/3 名では発現しなかった．

発現した高血圧クリーゼの回数（被験者 1 名当たりの回数）は，発現した被験者 2 名にそれぞれ 2 回及び 3 回であった．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．

・ 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．最高収縮期血圧／拡張期血圧及び脈拍数は，1 回目がそれぞれ 212/87 mmHg 及び 39 回／分，2 回目がそれぞれ 186/64 mmHg 及び 70 回／分であった．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，非重篤で，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．

・ 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．最高収縮期血圧／拡張期血圧及び脈拍数は，1 回目がそれぞれ 240/100 mmHg 及び 110 回／分，2 回目がそれぞれ 188/73 mmHg 及び 101 回／分，3 回目がそれぞれ 181/75 mmHg 及び 101 回／分であった．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，非重篤で，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） 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．

・ 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．

（3） 昇圧処置の有無

昇圧処置が行われた被験者は 2/3 名であり，残り 1/3 名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．
  - 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．
  - 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

表 2.7.6.3-14　褐色細胞腫に対する手術関連処置の発現頻度（ONO-5371-02 試験）
解析対象集団：FAS

項目	ONO-5371 n （%）
N	16
手術例数	3
手術時間（時間）	
平均値 ± 標準偏差	6.76 ± 1.55
中央値	7.22
最小値 ～ 最大値	5.0 ～ 8.0
手術中の高血圧クリーゼの発現の有無	
無	1 (33.3)
有	2 (66.7)
発現した高血圧クリーゼの回数[a) b)]	
平均値 ± 標準偏差	2.5 ± 0.7
中央値	2.5
最小値 ～ 最大値	2 ～ 3
発現した高血圧クリーゼの最高収縮期血圧（mmHg）[b) c)]	
平均値 ± 標準偏差	226.0 ± 19.8
中央値	226.0
最小値 ～ 最大値	212 ～ 240
発現した高血圧クリーゼの最高拡張期血圧（mmHg）[b) c)]	
平均値 ± 標準偏差	93.5 ± 9.2
中央値	93.5
最小値 ～ 最大値	87 ～ 100
高血圧クリーゼに対する降圧処置の有無[b) c)]	
無	0 (0.0)
有	2 (100.0)

a）1名あたりの回数
b）高血圧クリーゼが発現した被験者のみを対象に集計した.
c）手術例に発現した全クリーゼを対象とした.
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.1.2-3］

表 2.7.6.3-14 褐色細胞腫に対する手術関連処置の発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き）
解析対象集団：FAS

項目	ONO-5371 n （%）
N	16
降圧処置の回数[a) b)]	
平均値 ± 標準偏差	3.0 ± 2.8
中央値	3.0
最小値 ～ 最大値	1 ～ 5
昇圧処置の有無	
無	1 (33.3)
有	2 (66.7)
昇圧処置の回数[a)]	
平均値 ± 標準偏差	1.5 ± 0.7
中央値	1.5
最小値 ～ 最大値	1 ～ 2

a）1名あたりの回数
b）高血圧クリーゼが発現した被験者のみを対象に集計した.

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.1.2-3］

10） 評価項目間の関係

（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

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 2.7.6.3-15 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 2.7.6.3-12 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 2.7.6.3-13 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

性能の曲線下面積（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.

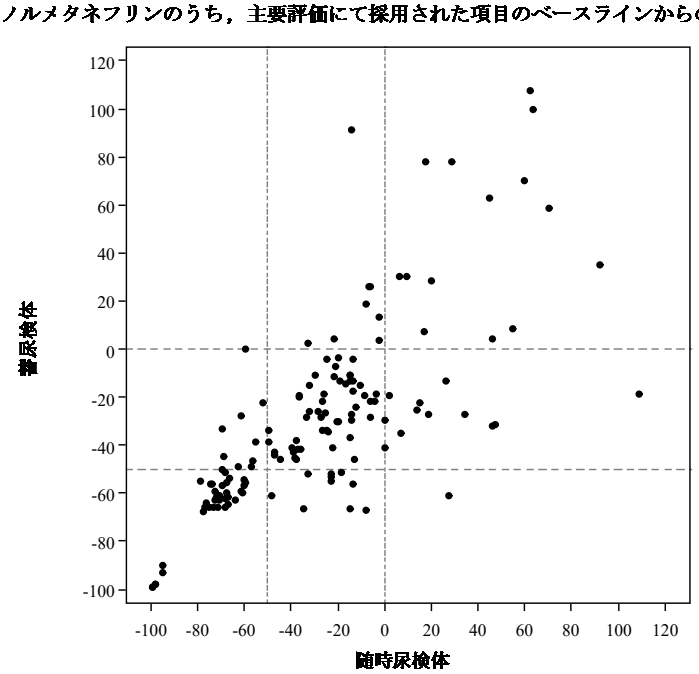
表 2.7.6.3-15　尿中メタネフリン 2 分画（メタネフリン又はノルメタネフリンのうち主要評価にて採用された項目）における蓄尿検体と随時尿検体の関係性の要約（ONO-5371-02 試験）

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

図 2.7.6.3-12　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



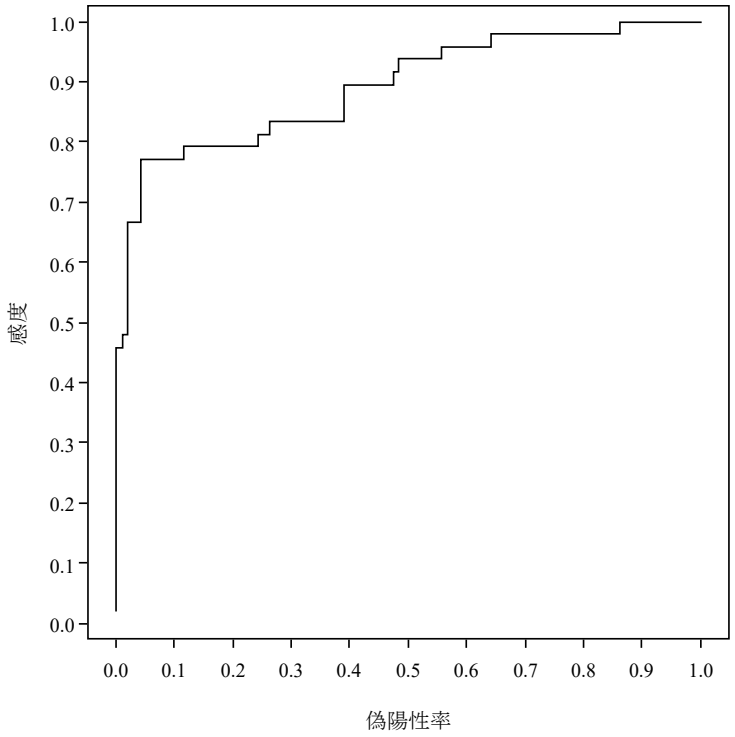
pearsonの相関係数 0.73340817

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 2.7.6.3-13　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）　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（ONO-5371 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.

- 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．
- 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．
- 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．
- 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．

2.7.6.3.4 薬物動態の結果

1） 薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団（ENR の 16 名すべてを採用）を対象とした，平均血漿中 ONO-5371 濃度推移図（Day 1）を図 2.7.6.3-14 に示した．また，薬物動態解析対象集団を対象とした，血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-16（Day 1）及び表 2.7.6.3-17（Day 7）に示した．

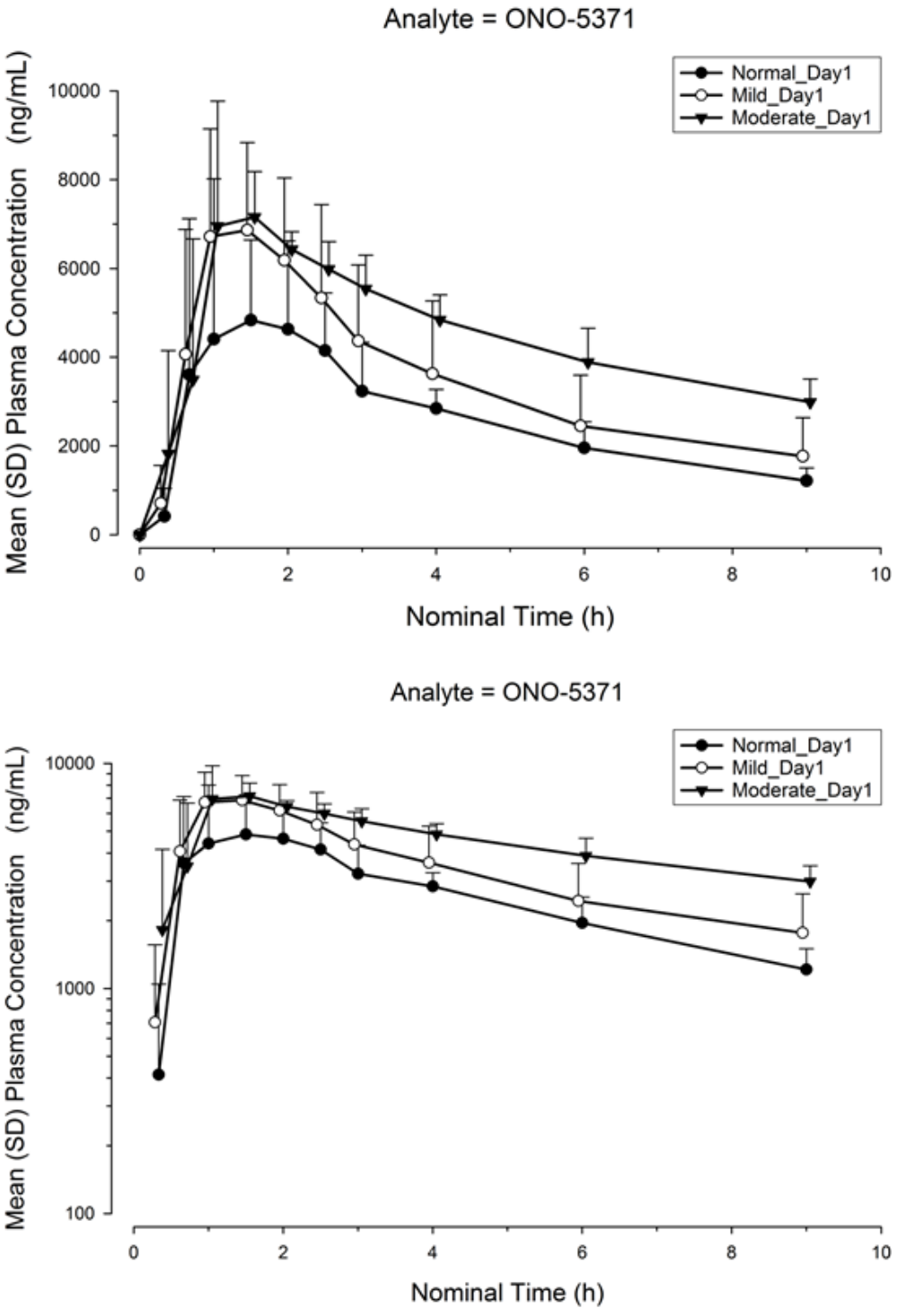
褐色細胞腫患者の腎機能正常被験者 5 名，軽度腎機能障害被験者 6 名及び中等度腎機能障害被験者 5 名の投与 1 日目（ONO-5371 250 mg 初回投与後）の血漿中 ONO-5371 の Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 6310±2140 ng/mL，7500±2010 ng/mL 及び 7880±1730 ng/mL，AUC4h はそれぞれ 13900±4600 ng·h/mL，18500±6090 ng·h/mL 及び 21000±2490 ng·h/mL，AUC9h はそれぞれ 22600±4030 ng·h/mL，30000±11800 ng·h/mL 及び 38400±3930 ng·h/mL であった．腎機能障害の程度が高いほど血中曝露量が上昇することが示唆されたが，腎機能正常被験者に対する軽度腎機能障害被験者における上昇は，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．Tmax の中央値（最小値～最大値）はそれぞれ 1.00 時間（0.667～4.00 時間），1.24 時間（0.967～1.97 時間）及び 1.47 時間（1.00～1.97 時間）であり，個体間のばらつきを踏まえると，大きな差異はなく，Tmax は腎機能の影響を受けないと考えられた．T1/2 は腎機能正常被験者 1 名を除いて算出され，腎機能障害の程度別の平均値±標準偏差はそれぞれ 3.36±0.356 時間，4.75±2.16 時間及び 6.53±0.693 時間であった．腎機能障害の程度が高いほど消失が遅延することが示唆された

が，腎機能正常被験者に対する軽度腎機能障害被験者における消失の遅延は，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．

投与 7 日目（ONO-5371 250 mg 朝投与後）の血漿中 ONO-5371 の薬物動態パラメータの要約統計量は，Day 4～6 の 3 日間で投与された ONO-5371 の 1 日投与量別に集計した．Day 4～6 の 1 日投与量が 1000 mg であった腎機能正常被験者 4 名及び軽度腎機能障害被験者 5 名の投与 7 日目の血漿中 ONO-5371 の Cmax（平均値±標準偏差，以下同様）はそれぞれ 10400±1230 ng/mL 及び 11500±1860 ng/mL，AUC4h はそれぞれ 26700±3920 ng·h/mL 及び 32400±6940 ng·h/mL であった．腎機能正常被験者に比べ，軽度腎機能障害被験者で血中曝露量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．中等度腎機能障害被験者 5 名の 1 日投与量は 500～750 mg であった．これらの中等度腎機能障害被験者の Cmax の 1 日投与量別の平均値は 9120～16600 ng/mL，AUC4h の 1 日投与量別の平均値は 32600～52600 ng·h/mL であった．Tmax は被験者全体で 0.667～3.08 時間であり，投与 1 日目と大きな差異はなかった．

図 2.7.6.3-14　平均血漿中 ONO-5371 濃度推移図（Day 1）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団



Mean + SD : Normal (N = 5), Mild (N = 6), Moderate (N = 5)
上図：実数軸，下図：対数軸

すべての被験者に，Day 1 の朝投与として ONO-5371 250 mg が初回経口投与された．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.4.2-1］

表 2.7.6.3-16　血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（Day 1）

解析対象集団：薬物動態解析対象集団

Mean ± SD	Plasma ONO-5371		
	Normal_Day1	Mild_Day1	Moderate_Day1
N	5	6	5
Cmax (ng/mL)	6310 ± 2140	7500 ± 2010	7880 ± 1730
Tmax[a] (h)	1.00 (0.667 - 4.00)	1.24 (0.967 - 1.97)	1.47 (1.00 - 1.97)
AUC4h (ng*h/mL)	13900 ± 4600	18500 ± 6090	21000 ± 2490
AUC9h (ng*h/mL)	22600 ± 4030	30000 ± 11800	38400 ± 3930
AUCinf (ng*h/mL)	29400 ± NC[b]	34600 ± NC[d]	NC ± NC[e]
T1/2 (h)	3.36 ± 0.356[c]	4.75 ± 2.16	6.53 ± 0.693
CL/F (L/h)	8.59 ± NC[b]	7.40 ± NC[d]	NC ± NC[e]

[a] Median (Min - Max)

[b] n=2, Subject (001006), (006002), (009002) were not included in calculation of summary statistics

[c] n=4, Subject (009002) was not included in calculation of summary statistics

[d] n=2, Subject (004002), (005002), (006001), (006003) were not included in calculation of summary statistics

[e] n=0, Subject (001001), (001004), (001005), (004001), (005001) were not included in calculation of summary statistics

NC = Not Calculated

すべての被験者に，Day 1 の朝投与として ONO-5371 250 mg が初回経口投与された．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.4.2-1］

表 2.7.6.3-17　血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（Day 7）
解析対象集団：薬物動態解析対象集団

Mean ± SD	Plasma ONO-5371						
	N1000_Day7	N500_Day7	MI1000_Day7	MI250_Day7	MO750_Day7	MO750-500_Day7	MO500_Day7
N	4	1	5	1	2	1	2
Cmax (ng/mL)	10400 ± 1230	7310 ± NC	11500 ± 1860	7820 ± NC	12300 ± NC	9120 ± NC	16600 ± NC
Tmax[a] (h)	1.00 (0.700 - 1.03)	1.52 (1.52 - 1.52)	1.03 (0.667 - 2.58)	3.08 (3.08 - 3.08)	2.01 (1.02 - 3.00)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.54 (1.08 - 2.00)
AUC4h (ng*h/mL)	26700 ± 3920	16500 ± NC	32400 ± 6940	22700 ± NC	39300 ± NC	32600 ± NC	52600 ± NC
[a] Median (Min - Max) NC = Not Calculated							

Treatment = N1000：腎機能が正常で下記に示す Day 4 から Day 6 までの 1 日投与量で投与された被験者
1 日投与量：Day 4 1000 mg，Day 5 1000 mg，Day 6 1000 mg
Treatment = N500：腎機能が正常で下記に示す Day 4 から Day 6 までの 1 日投与量で投与された被験者
1 日投与量：Day 4 500 mg，Day 5 500 mg，Day 6 500 mg
Treatment = MI1000：腎機能障害が軽度で下記に示す Day 4 から Day 6 までの 1 日投与量で投与された被験者
1 日投与量：Day 4 1000 mg，Day 5 1000 mg，Day 6 1000 mg
Treatment = MI250：腎機能障害が軽度で下記に示す Day 4 から Day 6 までの 1 日投与量で投与された被験者
1 日投与量：Day 4 250 mg，Day 5 250 mg，Day 6 250 mg
Treatment = MO750：腎機能障害が中等度で下記に示す Day 4 から Day 6 までの 1 日投与量で投与された被験者
1 日投与量：Day 4 750 mg，Day 5 750 mg，Day 6 750 mg
Treatment = MO750-500：腎機能障害が中等度で下記に示す Day 4 から Day 6 までの 1 日投与量で投与された被験者
1 日投与量：Day 4 750 mg，Day 5 750 mg，Day 6 500 mg
Treatment = MO500：腎機能障害が中等度で下記に示す Day 4 から Day 6 までの 1 日投与量で投与された被験者
1 日投与量：Day 4 500 mg，Day 5 500 mg，Day 6 500 mg
すべての被験者に，Day 7 の朝投与として ONO-5371 250 mg が経口投与された．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.4.2-2］

2）　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

本項には，本治験の被験者データを用いた薬物動態解析に加え，健康成人男性及び腎機能障害男性を対象とした単回経口投与試験（治験実施計画書番号：ONO-5371-01）の解析を新たに実施し，日本人の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を比較検討した結果を示した．

ONO-5371-01 試験パート B では，日本人の腎機能正常男性被験者，軽度腎機能障害男性被験者及び中等度腎機能障害男性被験者の各 6 名を対象に，ONO-5371 250 mg を空腹時単回経口投与した．

（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

血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-18 に示した．日本人の健康成人及び腎機能障害者並びに褐色細胞腫患者に ONO-5371 250 mg を単回経口投与したときの Cmax 及び AUC9h に基づく，腎機能と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価を図 2.7.6.3-15 に示した．

日本人の健康成人男性又は腎機能障害男性の単回経口投与時の血漿中 ONO-5371 の Cmax 及び AUC9h 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 試験パート B で ONO-5371 250 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中 ONO-5371 濃度から，ONO-5371-01 試験パート B の個々の被験者に ONO-5371-02 試験の用量調節基準に従って反復経口投与したときの投与 7 日目の血漿中 ONO-5371 濃度を重ね合わせ法により予測し，投与 7 日目（ONO-5371 250 mg 朝投与後）の血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC4h：予測値）を算出した．反復投与時の血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC4h：予測値）の要約統計量を表 2.7.6.3-19 に示した．

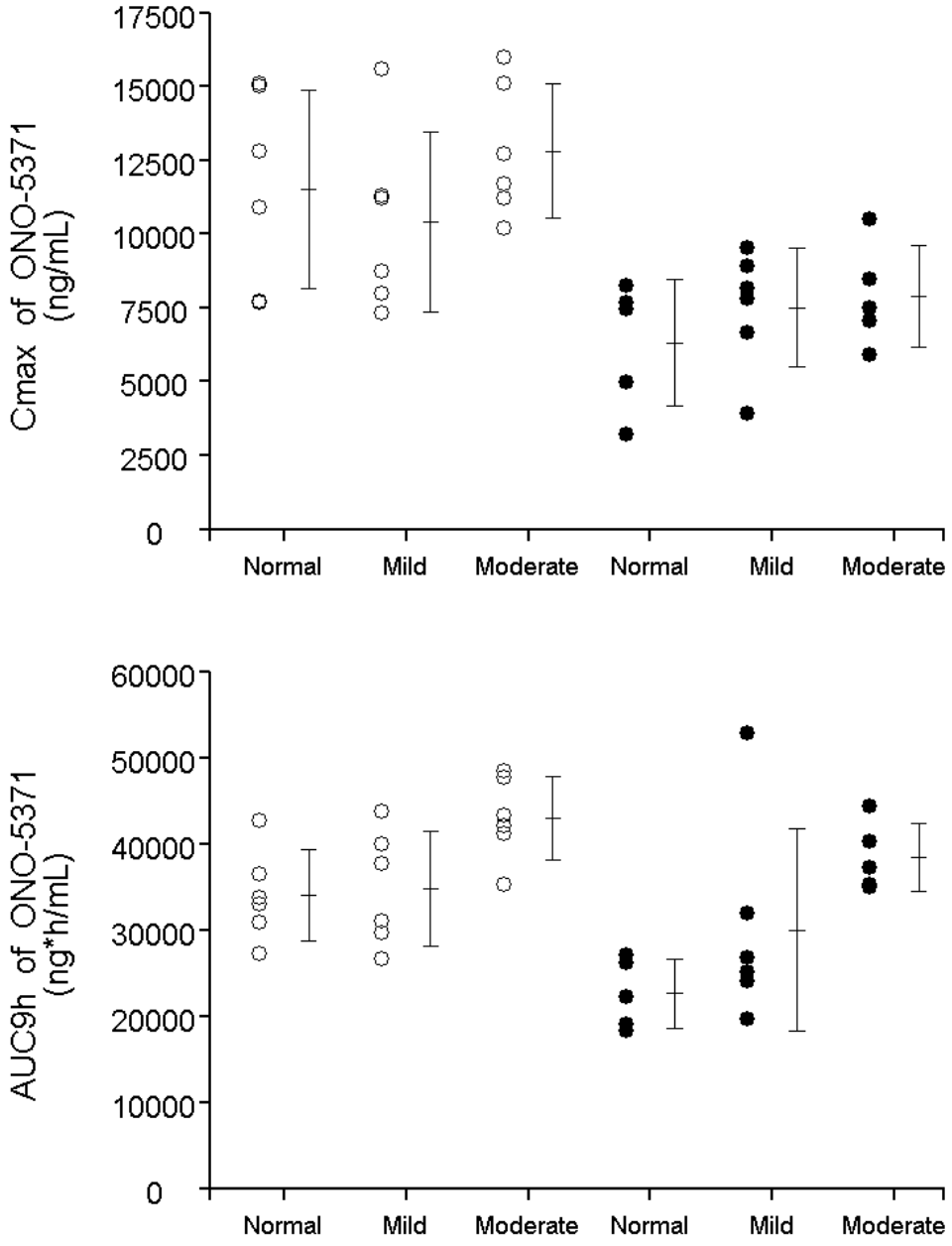
単回経口投与時の比較と同様に反復投与時でも，日本人の健康成人男性又は腎機能障害男性の投与 7 日目（ONO-5371 250 mg 朝投与後）の血漿中 ONO-5371 の Cmax の予測値及び AUC4h の予測値に比べ，褐色細胞腫患者の Cmax は低かったが，AUC4h に大きな差異は認められなかった．

表 2.7.6.3-18　血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（治験実施計画書番号：ONO-5371-01　パート B）

Mean ± SD	Plasma ONO-5371		
	Normal	Mild	Moderate
N	6	6	6
Cmax (ng/mL)	11500 ± 3350	10400 ± 3050	12800 ± 2280
AUC9h (ng*h/mL)	34000 ± 5270	34800 ± 6670	43000 ± 4820

すべての被験者に，ONO-5371 250 mg が空腹時単回経口投与された．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.5-1］

図 2.7.6.3-15　腎機能と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価



上図：Cmax，下図：AUC9h
○：治験実施計画書番号（ONO-5371-01）パート B Day 1
Mean±SD : Normal (N = 6), Mild (N = 6), Moderate (N = 6)
●：治験実施計画書番号（ONO-5371-02）Day 1
Mean±SD : Normal (N = 5), Mild (N = 6), Moderate (N = 5)

ONO-5371-02 試験のすべての被験者に，Day 1 の朝投与として ONO-5371 250 mg が初回経口投与された．
ONO-5371-01 試験パート B のすべての被験者に，ONO-5371 250 mg が空腹時単回経口投与された．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.5-1］

表 2.7.6.3-19 反復投与時の血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの要約統計量（予測値）

Mean ± SD	Plasma ONO-5371		
	Normal	Mild	Moderate
N	6	6	6
Cmax (ng/mL)	15500 ± 3430	14200 ± 3880	16800 ± 2530
AUC4h (ng*h/mL)	36800 ± 4850	37400 ± 7790	41900 ± 6010

ONO-5371-01 試験パート B で ONO-5371 250 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中 ONO-5371 濃度から，ONO-5371-01 試験パート B の個々の被験者に ONO-5371-02 試験の用量調節基準に従って反復経口投与したときの投与 7 日目の血漿中 ONO-5371 濃度を重ね合わせ法により予測し，投与 7 日目（ONO-5371 250 mg 朝投与後）の血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータ（Cmax 及び AUC4h：予測値）を算出した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.5-2］

（2） 薬物動態への体重の影響

ONO-5371-01 試験パート B の健康成人及び腎機能障害者並びに本治験の褐色細胞腫患者に ONO-5371 250 mg を投与したときの血漿中 ONO-5371 薬物動態データに基づき，腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害被験者と中等度腎機能障害被験者の 2 つのグループに分けて，薬物動態への体重の影響を探索的に解析した．体重と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータ（AUC9h）の関係を評価するため，AUC9h を自然対数変換した後，体重を説明変数とした単回帰分析を実施した結果を表 2.7.6.3-20 に示した．また，体重と AUC9h の関係を図 2.7.6.3-16 に示した．

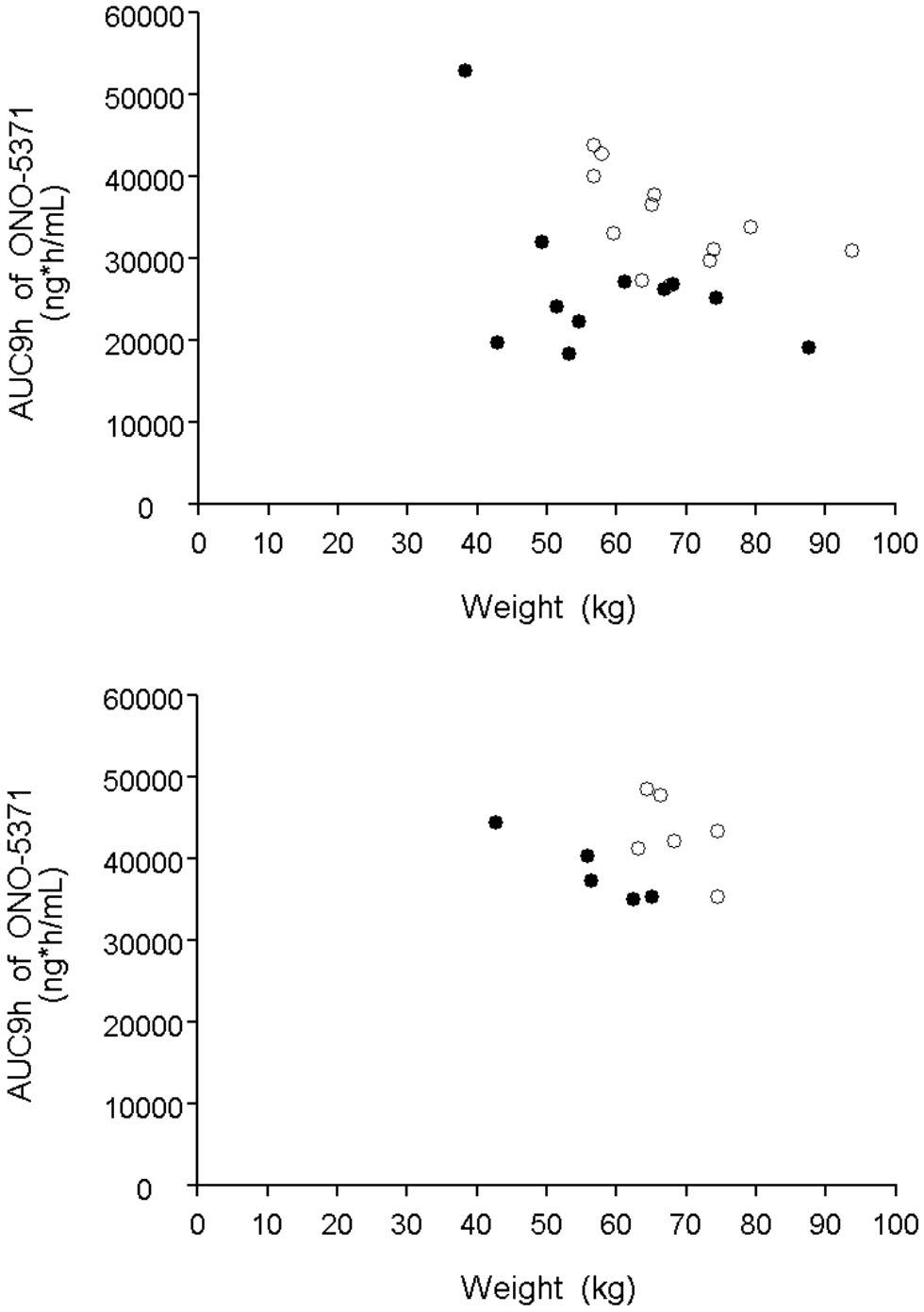
これらの解析の結果，体重と ONO-5371 の薬物動態との明らかな関係はないことが示唆された．

表 2.7.6.3-20 体重と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価（単回帰分析）

目的変数	説明変数	腎機能の程度	P 値
AUC9h	体重	腎機能正常又は腎機能障害軽度	0.4447
		腎機能障害中等度	0.7321

ONO-5371-01 試験パート B の健康成人及び腎機能障害被験者並びに本治験の褐色細胞腫患者に ONO-5371 250 mg を投与したときの血漿中 ONO-5371 の AUC9h を自然対数変換した後，体重を説明変数とした単回帰分析を実施した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.5-3］

図 2.7.6.3-16　体重と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価



上図：腎機能正常又は腎機能障害軽度，下図：腎機能障害中等度
○：治験実施計画書番号（ONO-5371-01）パート B Day 1
Normal or Mild (N = 12), Moderate (N = 6)
●：治験実施計画書番号（ONO-5371-02）Day 1
Normal or Mild (N = 11), Moderate (N = 5)
ONO-5371-02 試験のすべての被験者に，Day 1 の朝投与として ONO-5371 250 mg が初回経口投与された．
ONO-5371-01 試験パート B のすべての被験者に，ONO-5371 250 mg が空腹時単回経口投与された．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.5-2］

（3） 薬物動態への年齢の影響

ONO-5371-01 試験パート B の健康成人及び腎機能障害者並びに本治験の褐色細胞腫患者に ONO-5371 250 mg を投与したときの血漿中 ONO-5371 薬物動態データに基づき，腎機能正常被験者及び軽度腎機能障害被験者と中等度腎機能障害被験者の 2 つのグループに分けて，薬物動態への年齢の影響を探索的に解析した．年齢と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータ（AUC9h）の関係を評価するため，AUC9h を自然対数変換した後，年齢を説明変数とした単回帰分析を実施した結果を表 2.7.6.3-21 に示した．また，年齢と AUC9h の関係を図 2.7.6.3-17 に示した．

これらの解析の結果，年齢と ONO-5371 の薬物動態との明らかな関係はないことが示唆された．

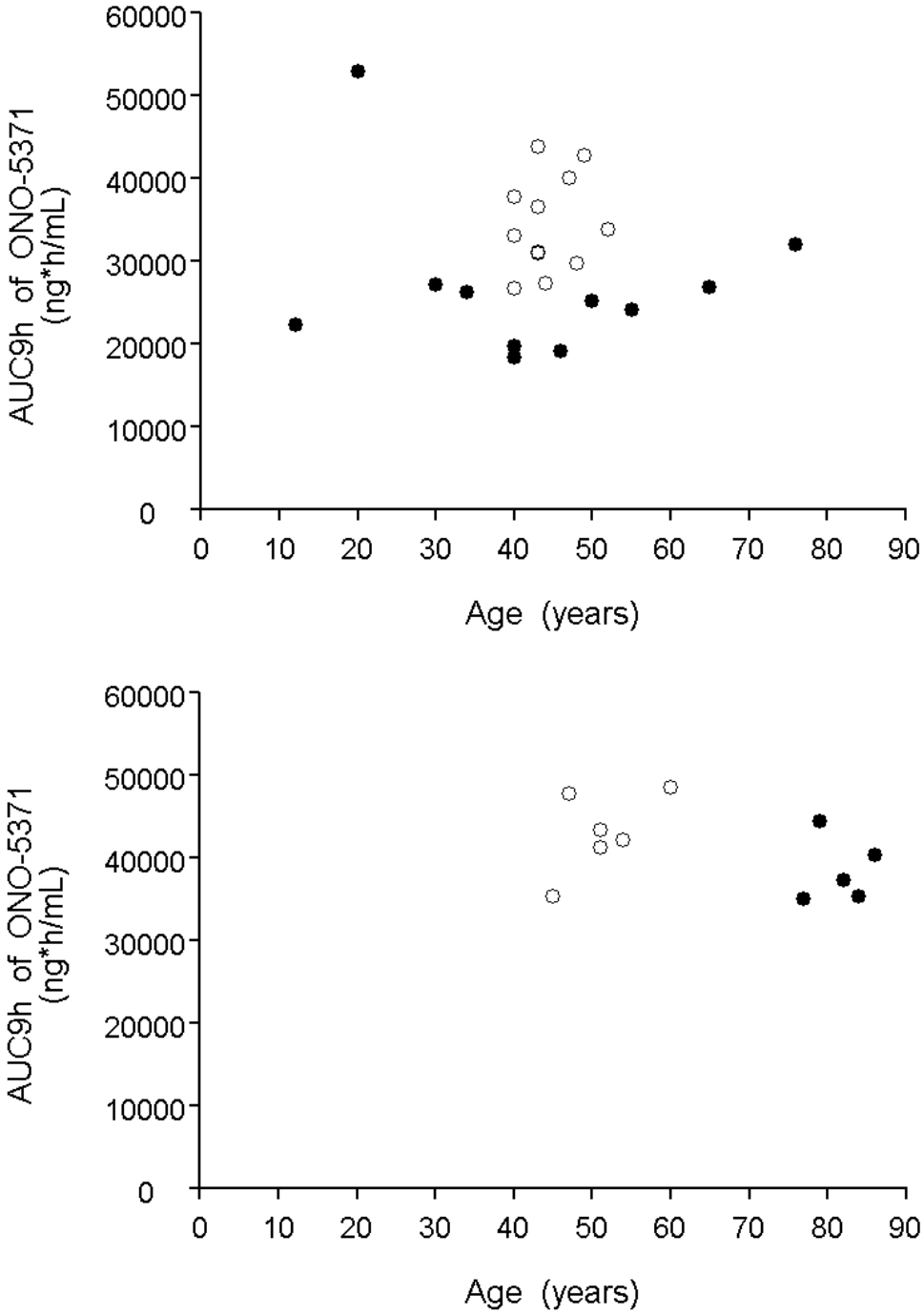
表 2.7.6.3-21 年齢と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価（単回帰分析）

目的変数	説明変数	腎機能の程度	P 値
AUC9h	年齢	腎機能正常又は腎機能障害軽度	0.9789
		腎機能障害中等度	0.2506

ONO-5371-01 試験パート B の健康成人及び腎機能障害被験者並びに本治験の褐色細胞腫患者に ONO-5371 250 mg を投与したときの血漿中 ONO-5371 の AUC9h を自然対数変換した後，年齢を説明変数とした単回帰分析を実施した．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 11.4.5-4］

図 2.7.6.3-17　年齢と血漿中 ONO-5371 薬物動態パラメータの相関性の評価



上図：腎機能正常又は腎機能障害軽度，下図：腎機能障害中等度
○：治験実施計画書番号（ONO-5371-01）パート B Day 1
Normal or Mild (N = 12), Moderate (N = 6)
●：治験実施計画書番号（ONO-5371-02）Day 1
Normal or Mild (N = 11), Moderate (N = 5)
ONO-5371-02 試験のすべての被験者に，Day 1 の朝投与として ONO-5371 250 mg が初回経口投与された．
ONO-5371-01 試験パート B のすべての被験者に，ONO-5371 250 mg が空腹時単回経口投与された．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）図 11.4.5-3］

2.7.6.3.5 安全性の結果

1） 有害事象

医師から報告された有害事象名は，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver 20.0J により読み替えた．有害事象の集計は，治療期及び継続投与期に発現した有害事象を対象とした．治験薬との因果関係は，4 段階（「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」，「関連なし」）で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，又は因果関係が不明な有害事象を，副作用として集計した．なお，治験実施計画書では，褐色細胞腫の増悪及び悪性褐色細胞腫の治験開始後の転移の出現については，その自然経過の範囲を超えると医学的に判断されたものを有害事象とする手順としていたが，治験の運用上，被験者が死亡した場合には有害事象として取り上げた．

本項に示した有害事象の集計結果は，個々の被験者の治験薬投与開始日から 12 カ月を経過した時点（12 カ月データカットオフ時点）までに発現し，電子症例報告書（eCRF）により収集された情報に基づく．

（1） 有害事象の要約

SAF を対象とした有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況を表 2.7.6.3-22 に示した．

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

12 カ月データカットオフ時点までに死亡の原因となった有害事象は，全体で 3/16 名（18.8%）に認められ，いずれも慢性例であった［3/13 名（23.1%）］．このうち 1/16 名（6.3%）では，死亡の原因となった有害事象は副作用と判断された．

重篤な有害事象（死亡の原因となった有害事象を含む）は，全体で 6/16 名（37.5%）に認められ，いずれも慢性例であった［6/13 名（46.2%）］．このうち 3/16 名（18.8%）は，重篤な副作用（死亡の原因となった副作用を含む）と判断された．

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

表 2.7.6.3-22　有害事象及び副作用の発現頻度の詳細及び死亡状況（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

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

集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.2.1-1］

（2） 有害事象の分析

a） 比較的よくみられた有害事象

有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-23 に示した．

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

PT 別で被験者全体の 2 名以上に認められた副作用は，傾眠 13/16 名（81.3%），嘔吐，体重増加及び鎮静，各 2/16 名（12.5%）であった．

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
SOC		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
全体		16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
血液およびリンパ系障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
貧血		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
心臓障害		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
徐脈		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
心不全		1 (6.3)	1 (7.7)				
胃腸障害		7 (43.8)	5 (38.5)	2 (66.7)	4 (25.0)	3 (23.1)	1 (33.3)
上腹部痛		1 (6.3)		1 (33.3)			
慢性胃炎		1 (6.3)	1 (7.7)				
齲歯		1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.2.3-1］

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
下痢		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
悪心		1 (6.3)		1 (33.3)			
肛門周囲痛		1 (6.3)	1 (7.7)				
嘔吐		3 (18.8)	3 (23.1)		2 (12.5)	2 (15.4)	
軟便		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態		4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
死亡		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
末梢性浮腫		1 (6.3)	1 (7.7)				
疼痛		1 (6.3)		1 (33.3)			
発熱		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた.
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした.

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
肝胆道系障害		3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			
肝機能異常		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)			
薬物性肝障害		1 (6.3)	1 (7.7)				
感染症および寄生虫症		5 (31.3)	5 (38.5)				
膀胱炎		1 (6.3)	1 (7.7)				
帯状疱疹		1 (6.3)	1 (7.7)				
歯周炎		1 (6.3)	1 (7.7)				
ウイルス性上気道感染		2 (12.5)	2 (15.4)				
傷害、中毒および処置合併症		4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)			
靭帯捻挫		1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた.
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った.
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした.

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
創合併症		2 (12.5)		2 (66.7)			
処置後合併症		1 (6.3)		1 (33.3)			
処置後便秘		1 (6.3)		1 (33.3)			
処置による出血		1 (6.3)		1 (33.3)			
早期放射線障害		1 (6.3)	1 (7.7)				
臨床検査		8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	5 (31.3)	4 (30.8)	1 (33.3)
血中コレステロール増加		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
血中ブドウ糖減少		1 (6.3)	1 (7.7)				
血圧低下		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
血圧上昇		1 (6.3)		1 (33.3)			
血中トリグリセリド増加		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
尿中血陽性		1 (6.3)		1 (33.3)			
血小板数減少		1 (6.3)	1 (7.7)				
体重増加		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
白血球数減少		1 (6.3)	1 (7.7)				
尿中蛋白陽性		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
代謝および栄養障害		8 (50.0)	6 (46.2)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
アシドーシス		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
脱水		1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
高血糖		1 (6.3)	1 (7.7)				
高尿酸血症		2 (12.5)	2 (15.4)				
低血糖		1 (6.3)		1 (33.3)			
低カリウム血症		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
脂質異常症		1 (6.3)	1 (7.7)				
食欲減退		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (6.3)	1 (7.7)				
脊椎転移		1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害		16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
運動緩慢		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
浮動性めまい		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
体位性めまい		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
鎮静		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
傾眠		13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)
迷走神経障害		1 (6.3)		1 (33.3)			
動作時振戦		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
精神障害		6 (37.5)	3 (23.1)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
不安		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
譫妄		1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
うつ病		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
不眠症		4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
落ち着きのなさ		1 (6.3)	1 (7.7)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (6.3)		1 (33.3)			
無気肺		1 (6.3)		1 (33.3)			
皮膚および皮下組織障害		3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)			
水疱		1 (6.3)		1 (33.3)			
接触皮膚炎		1 (6.3)		1 (33.3)			
皮膚乾燥		1 (6.3)	1 (7.7)				
皮膚剥脱		1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.6.3-23　有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 8）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

	有害事象			副作用		
SOC	全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
N	16	13	3	16	13	3
血管障害	4 (25.0)	2 (15.4)	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
高血圧クリーゼ	2 (12.5)		2 (66.7)	1 (6.3)		1 (33.3)
起立性低血圧	2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
出血	1 (6.3)		1 (33.3)			

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.2.3-1］

b） 程度別

発現した有害事象の最も高い程度が軽度であった被験者は 8/16 名（50.0%），中等度であった被験者は 3/16 名（18.8%），高度であった被験者は 5/16 名（31.3%）であった．中等度又は高度の有害事象を発現した被験者 8 名はいずれも慢性例であった．

発現した副作用の最も高い程度が軽度であった被験者は 11/16 名（68.8%），中等度であった被験者は 3/16 名（18.8%），高度であった被験者は 2/16 名（12.5%）であった．中等度又は高度の副作用を発現した被験者 5 名はいずれも慢性例であった．

最も高い程度が高度の有害事象は，心不全，死亡，早期放射線障害，脊椎転移及び鎮静が各 1/16 名（6.3%）に認められ，このうち副作用は，死亡及び鎮静，各 1/16 名（6.3%）であった．

c） 発現時期別

SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者で，治療期に有害事象及び副作用が発現した．したがって，継続投与期に移行した 9 名（いずれも慢性例）では，何らかの有害事象が治療期に発現しており，継続投与期に最初に有害事象が発現した被験者はいなかった．

治療期に発現した有害事象では，傾眠が最も多く 13/16 名（81.3%）に認められ，これらすべての被験者で傾眠が副作用と判断された．

12 カ月データカットオフ時点までで，継続投与期に移行した後に最初に発現した有害事象は，嘔吐，高尿酸血症及び起立性低血圧が最も多く，各 2/9 名（22.2%）に認められ，嘔吐，血中コレステロール増加，運動緩慢，動作時振戦，表情減少及び起立性低血圧，各 1/9 名（11.1%）が副作用と判断されたが，投与期間の長期化に伴う安全性上の懸念は認められなかった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

死亡例の有害事象の一覧を表 2.7.6.3-24 に，詳細を 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）に示した．

12 カ月データカットオフ時点までに死亡の原因となった有害事象を発現した被験者は，全体で 3/16 名（18.8%；慢性例 3 名）であり，このうち，死亡の原因となった副作用を発現した被験者は 1/16 名（6.3%）であった（表 2.7.6.3-22）．

死亡の原因となった有害事象の内訳は，死亡，心不全及び脊椎転移が各 1/16 名（6.3%）であった．これらのうち，死亡は副作用と判断され，心不全及び脊椎転移は治験薬との因果

関係が否定された．死亡の副作用は，褐色細胞腫の自然経過としての死亡の可能性が考えられるものの剖検が未実施で治験薬による影響を否定する根拠が得られないために，治験薬との因果関係は否定できないと判断された．

表 2.7.6.3-24　死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名 （CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日	備考
004001	男性 8[redacted]	傾眠 [傾眠]	20[redacted]/01/20 [2]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/23	
		死亡 [死亡]	20[redacted]/03/15 [57]	高度	重篤①	その他 （該当せず）	無	関連ないともいえない	死亡	20[redacted]/03/15	

[*1]:同意取得時点の年齢
[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J
[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
[*5]:その他詳細が記載された場合（）内に出力する
[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-06 改変］

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

表 2.7.6.3-24　死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）*1	有害事象名 （CRF記載名）[PT*2]	発現日 [投与●日目]*3	程度	重篤度*4	治験薬の投与継続の判断*5	処置	治験薬との因果関係*6	経過	経過判定日	備考
006001	男性 4[redacted]	眠気 [傾眠]	20[redacted]/01/23 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	未回復	20[redacted]/06/04	
		高尿酸血症 [高尿酸血症]	20[redacted]/05/23 [123]	軽度	非重篤	不変	フェブリク	関連なし	未回復	20[redacted]/06/21	治験薬以外の原因として輸血、抗癌剤治療が考えられるため。
		心不全 [心不全]	20[redacted]/06/26 [157]	高度	重篤①	その他 （20[redacted]年6月25日朝から内服中断）	無	関連なし	死亡	20[redacted]/06/26	原疾患が原因であると考えられるため。
		白血球数減少 [白血球数減少]	20[redacted]/05/30 [130]	中等度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20[redacted]/06/21	治験薬以外の原因として直前に施行した抗癌剤治療が考えられるため。

*1:同意取得時点の年齢

*2:事象名：MedDRA ver 20.0J

*3:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

*4:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*5:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

*6:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

表 2.7.6.3-24　死亡例の有害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名 （CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日	備考
009002	女性 4[redacted]	眠気 [傾眠]	20[redacted]/11/13 [1]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	不明（追跡不能）	20[redacted]/11/30	
		CK上昇 [血中クレアチンホスホキナーゼ増加]	20[redacted]/11/26 [14]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	不明（追跡不能）	20[redacted]/11/30	
		悪性褐色細胞腫の脊椎転移、脊髄浸潤の悪化 [脊椎転移]	20[redacted]/12/01 [19]	高度	重篤①，重篤③	その他 （本事象発現前に被験者判断にて服薬中止）	無	関連なし	死亡	20[redacted]/12/19	原疾患の自然経過によるものであるため
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/13 [1]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/13	
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/22 [10]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/22	
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/24 [12]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/24	
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/28 [16]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/28	

[*1]:同意取得時点の年齢
[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J
[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
[*5]:その他詳細が記載された場合（）内に出力する
[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

表 2.7.6.3-24　死亡例の害事象の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名 （CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日	備考
009002	女性 4[redacted]	嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/30 [18]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/30	

[*1]:同意取得時点の年齢

[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J

[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

[*5]:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-06 改変］

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-25 に，重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.3-26 に，詳細を 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）に示した．

重篤な有害事象（死亡の原因となった有害事象を含む）は，全体で 6/16 名（37.5%；慢性例 6 名）に認められた．死亡の原因となっていない重篤な有害事象は，貧血，嘔吐，早期放射線障害及び鎮静の各 1/16 名（6.3%）であり，放射線治療が原因であるとされた早期放射線障害を除いて，いずれの事象も副作用と判断された．

表 2.7.6.3-25　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
全体		6 (37.5)	6 (46.2)	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (23.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
貧血		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
心臓障害		1 (6.3)	1 (7.7)				
心不全		1 (6.3)	1 (7.7)				
胃腸障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
嘔吐		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-1］

表 2.7.6.3-25　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
死亡		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
傷害、中毒および処置合併症		1 (6.3)	1 (7.7)				
早期放射線障害		1 (6.3)	1 (7.7)				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (6.3)	1 (7.7)				
脊椎転移		1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

表 2.7.6.3-25　重篤な有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
SOC		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
鎮静		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-1］

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）*1	有害事象名（CRF記載名） [PT*2]	発現日 [投与●日目]*3	程度	重篤度*4	治験薬の投与継続の判断*5	処置	治験薬との因果関係*6	経過	経過判定日	備考
001001	女性 7[redacted]	食欲減退 [食欲減退]	20[redacted]/12/05 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/01/14 *	
		鎮静 [鎮静]	20[redacted]/12/04 [1]	中等度	非重篤	その他 （規定の増量せず）	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/14 *	
		鎮静の悪化 [鎮静]	20[redacted]/12/30 [27]	高度	重篤⑥	中止	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/14	
		膀胱炎 [膀胱炎]	20[redacted]/12/11 [8]	軽度	非重篤	不変	クラビット錠	関連なし	回復	20[redacted]/12/15	過去にくり返しており、体質であるため
004001	男性 8[redacted]	傾眠 [傾眠]	20[redacted]/01/20 [2]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/23	
		死亡 [死亡]	20[redacted]/03/15 [57]	高度	重篤①	その他 （該当せず）	無	関連ないともいえない	死亡	20[redacted]/03/15	

*1:同意取得時点の年齢
*2:事象名：MedDRA ver 20.0J
*3:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
*4:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*5:その他詳細が記載された場合（）内に出力する
*6:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし
出典［5.3.7.3　ONO-5371-02 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧］

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 1）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名（CRF記載名） [PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日 *	備考
005001	男性 8[redacted]	下痢 [下痢]	20[redacted]/12/27 [348]	軽度	非重篤	不変	ビオフェルミン	関連なし	回復	20[redacted]/02/15	治験薬の内服については増減なく、内服との因果関係はないと思われた
		肝機能障害 [肝機能異常]	20[redacted]/10/12 [272]	軽度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20[redacted]/11/16	治験薬継続投与中に回復したため
		起立性低血圧 [起立性低血圧]	20[redacted]/10/03 [263]	中等度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20[redacted]/10/25	治験薬投与継続中に回復したため
		ねむけ [傾眠]	20[redacted]/01/15 [1]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/19	
		ねむけ [傾眠]	20[redacted]/02/05 [22]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/02/06	
		脱水 [脱水]	20[redacted]/08/03 [202]	軽度	非重篤	不変	ビタメジン静注用，大塚生食注	関連なし	回復	20[redacted]/08/03	夏期、摂水量減少によることが明らか

[*1]:同意取得時点の年齢
[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J
[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
[*5]:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する
[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名（CRF記載名） [PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日	備考
005001	男性 8[redacted]	臀部表皮剥離 [皮膚剥脱]	20[redacted]/10/25 [285]	軽度	非重篤	不変	白色ワセリン	関連なし	回復	20[redacted]/11/16	治験薬投与継続中に回復したため. 入院によりベッド上生活が続いたため
		貧血の悪化 [貧血]	20[redacted]/01/27 [13]	中等度	重篤③	休薬	赤血球濃厚液-LR	多分関連あり	回復	20[redacted]/02/10	
		浮動性めまい [浮動性めまい]	20[redacted]/07/11 [179]	軽度	非重篤	不変	ソルデム3AG輸液，ビタメジン	関連なし	回復	20[redacted]/07/11 ＊	処置後も治験薬を継続しているが再悪化なし
		不穏 [落ち着きのなさ]	20[redacted]/12/24 [345]	中等度	非重篤	不変	エチゾラム，抑肝散エキス	関連なし	軽快	20[redacted]/01/18	治験薬の増減なし。年齢的に症状発現あり得るため
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/09/29 [259]	中等度	重篤③	不変	生理食塩液	関連ないともいえない	回復	20[redacted]/10/25	
006001	男性 4[redacted]	眠気 [傾眠]	20[redacted]/01/23 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	未回復	20[redacted]/06/04	

[*1]:同意取得時点の年齢
[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J
[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
[*5]:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する
[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 3）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）*1	有害事象名（CRF記載名） [PT*2]	発現日 [投与●日目]*3	程度	重篤度*4	治験薬の投与継続の判断*5	処置	治験薬との因果関係*6	経過	経過判定日	備考
006001	男性 4[redacted]	高尿酸血症 [高尿酸血症]	20[redacted]/05/23 [123]	軽度	非重篤	不変	フェブリク	関連なし	未回復	20[redacted]/06/21	治験薬以外の原因として輸血、抗癌剤治療が考えられるため。
		心不全 [心不全]	20[redacted]/06/26 [157]	高度	重篤①	その他 （20[redacted]年6月25日朝から内服中断）	無	関連なし	死亡	20[redacted]/06/26	原疾患が原因であると考えられるため。
		白血球数減少 [白血球数減少]	20[redacted]/05/30 [130]	中等度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20[redacted]/06/21	治験薬以外の原因として直前に施行した抗癌剤治療が考えられるため。
006002	男性 3[redacted]	感冒 [ウイルス性上気道感染]	20[redacted]/03/02 [34]	軽度	非重篤	不変	クールワンせき止めGX	関連なし	回復	20[redacted]/03/03	一般的なウイルス感染であるため因果関係なし。
		起立性低血圧 [起立性低血圧]	20[redacted]/11/08 [285]	軽度	非重篤	不変	有	関連ないともいえない	回復	20[redacted]/11/28	

*1:同意取得時点の年齢
*2:事象名：MedDRA ver 20.0J
*3:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
*4:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
*5:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する
*6:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名（CRF記載名） [PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日	備考
006002	男性 3[redacted]	眠気 [傾眠]	20[redacted]/01/29 [1] *	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	未回復	20[redacted]/01/26 *	
		薬剤性血糖上昇 [高血糖]	20[redacted]/01/12 [350]	軽度	非重篤	不変	ヒューマログ注ミリオペン300単位/3ml	関連なし	回復	20[redacted]/01/16	ステロイドによる一過性血糖値上昇

[*1]:同意取得時点の年齢
[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J
[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
[*5]:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する
[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 5）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）*1	有害事象名（CRF記載名） [PT*2]	発現日 [投与●日目]*3	程度	重篤度*4	治験薬の投与継続の判断*5	処置	治験薬との因果関係*6	経過	経過判定日 *	備考
006002	男性 3[redacted]	急性放射線障害 [早期放射線障害]	20[redacted]/12/09 [316]	高度	重篤②，重篤③	不変	AZ含嗽用配合細粒，KCL注キット10mEq/10ml，（照射）赤血球液-LR4単位，（照射）濃厚血小板10単位，アネトカインゼリー2%，アルクレイン内用液5%，ケトプロフェン，コデインリン酸塩散10%，セフェピム塩酸塩静注用1g，ソルラクト輸液，ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒，ツムラ六君子湯エキス顆粒，デキサート，ピーフリード輸液，フィルグラスチムBS注シリンジ（75μg/0.25ml），フェンタニル注射液0.1mg/2ml，フロセミド，ベタメタゾン，メジコン，メテバニール錠，リンデロン注，ロピオン静注，酸素吸入，注射用ソル・メルコート	関連なし	未回復	20[redacted]/01/26	放射線治療が原因である。

*1:同意取得時点の年齢

*2:事象名：MedDRA ver 20.0J

*3:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

*4:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*5:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

*6:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 6）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名（CRF記載名） [PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日	備考
006002	男性 3[redacted]	皮膚乾燥症 [皮膚乾燥]	20[redacted]/12/26 [333]	軽度	非重篤	不変	ヒルドイドソフト軟膏0.3%	関連なし	未回復	20[redacted]/01/26 *	空気が乾燥していたために生じた症状である
		不眠 [不眠症]	20[redacted]/01/10 [348] *	軽度	非重篤	不変	ゾルピデム酒石酸塩	関連なし	回復	20[redacted]/02/01 *	咳嗽による不眠
		薬剤性肝障害 [薬物性肝障害]	20[redacted]/01/23 [361]	軽度	非重篤	不変	有	関連なし	未回復	20[redacted]/01/26	ステロイドの影響であるため
		肛門周囲痛 [肛門周囲痛]	20[redacted]/12/14 [321]	軽度	非重篤	不変	強力ポステリザン軟膏	関連なし	回復	20[redacted]/12/15	便秘に伴う症状であったため
009002	女性 4[redacted]	眠気 [傾眠]	20[redacted]/11/13 [1]	軽度	非重篤	不変	無	明らかに関連あり	不明（追跡不能）	20[redacted]/11/30	
		CK上昇 [血中クレアチンホスホキナーゼ増加]	20[redacted]/11/26 [14]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	不明（追跡不能）	20[redacted]/11/30	

[*1]:同意取得時点の年齢
[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J
[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象
[*5]:その他詳細が記載された場合（）内に出力する
[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

表 2.7.6.3-26　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）（続き 7）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）*1	有害事象名（CRF記載名） [PT*2]	発現日 [投与●日目]*3	程度	重篤度*4	治験薬の投与継続の判断*5	処置	治験薬との因果関係*6	経過	経過判定日	備考
009002	女性 4[redacted]	悪性褐色細胞腫の脊椎転移、脊髄浸潤の悪化 [脊椎転移]	20[redacted]/12/01 [19]	高度	重篤①，重篤③	その他 （本事象発現前に被験者判断にて服薬中止）	無	関連なし	死亡	20[redacted]/12/19	原疾患の自然経過によるものであるため
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/13 [1]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/13	
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/22 [10]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/22	
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/24 [12]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/24	
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/28 [16]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/28	
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/11/30 [18]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/11/30	

*1:同意取得時点の年齢

*2:事象名：MedDRA ver 20.0J

*3:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

*4:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

*5:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する

*6:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

出典［5.3.7.3　ONO-5371-02 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧］

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

（3） 他の重要な有害事象

有害事象に対する「治験薬の投与継続の判断」が「中止」，「休薬」又は「減量」であった非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」とし，他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.3-27 に示した．

有害事象に対する「治験薬の投与継続の判断」が「中止」であった非重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった．

有害事象に対する「治験薬の投与継続の判断」が「休薬」であった非重篤な有害事象を発現した被験者は 1 名（被験者識別コード 005002）であった．当該被験者に発現した軽度のうつ病及び中等度の傾眠に対して，治験薬が休薬された．治験薬との因果関係は，うつ病が「関連ないともいえない」，傾眠が「明らかに関連あり」と判断された．

有害事象に対する「治験薬の投与継続の判断」が「減量」であった非重篤な有害事象を発現した被験者は 3 名（被験者識別コード 003001，006003 及び 007001）であった．被験者識別コード 003001 に発現した軽度の運動緩慢，動作時振戦及び表情減少，被験者識別コード 006003 に発現した軽度の末梢性浮腫並びに被験者識別コード 007001 に発現した中等度の傾眠に対して，治験薬が減量された．治験薬との因果関係は，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少がいずれも「明らかに関連あり」，末梢性浮腫が「関連なし」，傾眠が「多分関連あり」と判断された．

表 2.7.6.3-27　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（投与中止又は減量，休薬に至った有害事象）（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）*1	有害事象名 （CRF記載名）[PT*2]	発現日 [投与●日目]*3	程度	重篤度	治験薬の投与継続の判断*4	処置	治験薬との因果関係*5	経過	経過判定日	備考
003001	男性 7[redacted]	運動緩慢 [運動緩慢]	20[redacted]/11/16 [279]	軽度	非重篤	減量	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/12/21 *	
		眠気 [傾眠]	20[redacted]/02/12 [1] *	軽度	非重篤	不変	有	明らかに関連あり	未回復	20[redacted]/02/15 *	
		総コレステロール上昇 [血中コレステロール増加]	20[redacted]/02/15 [370]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	未回復	20[redacted]/02/15	
		トリグリセリド上昇 [血中トリグリセリド増加]	20[redacted]/05/11 [90]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	回復	20[redacted]/06/03	
		トリグリセリド上昇 [血中トリグリセリド増加]	20[redacted]/07/31 [171]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	回復	20[redacted]/08/31	
		トリグリセリド上昇 [血中トリグリセリド増加]	20[redacted]/09/21 [223]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	回復	20[redacted]/11/16	

死亡に至った有害事象を持たない，かつ，重篤な有害事象ではないが投与中止又は減量，休薬に至った有害事象を持つ症例にて発現したすべての有害事象を出力した．

*1:同意取得時点の年齢

*2:事象名：MedDRA ver 20.0J

*3:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

*4:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

*5:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-03 改変］

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

表 2.7.6.3-27　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（投与中止又は減量，休薬に至った有害事象）（ONO-5371-02 試験）（続き 1）（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名 （CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度	治験薬の投与継続の判断[*4]	処置	治験薬との因果関係[*5]	経過	経過判定日	備考
003001	男性 7[redacted]	トリグリセリド上昇 [血中トリグリセリド増加]	20[redacted]/01/13 [337]	軽度	非重篤	不変	無	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]/02/15	
		血糖値低下 [血中ブドウ糖減少]	20[redacted]/03/16 [34]	軽度	非重篤	不変	有	関連なし	回復	20[redacted]/03/17	食事摂取量低下のため
		歯周炎 [歯周炎]	20[redacted]/07/10 [150]	軽度	非重篤	不変	ジスロマック錠	関連なし	回復	20[redacted]/07/14	生活習慣によるもの
		動作時振戦 [動作時振戦]	20[redacted]/11/16 [279]	軽度	非重篤	減量	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/12/21	
		仮面様顔貌 [表情減少]	20[redacted]/11/16 [279]	軽度	非重篤	減量	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/13	

死亡に至った有害事象を持たない，かつ，重篤な有害事象ではないが投与中止又は減量，休薬に至った有害事象を持つ症例にて発現したすべての有害事象を出力した．

[*1]:同意取得時点の年齢

[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J

[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

[*4]:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

[*5]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

表 2.7.6.3-27　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（投与中止又は減量，休薬に至った有害事象）（ONO-5371-02 試験）（続き 2）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名 （CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度	治験薬の投与継続の判断[*4]	処置	治験薬との因果関係[*5]	経過	経過判定日	備考
005002	女性 2[redacted]	抑うつ [うつ病]	20[redacted]/05/20 [85]	軽度	非重篤	休薬	無	関連ないともいえない	軽快	20[redacted]/06/21	
		眠気 [傾眠]	20[redacted]/04/22 [57]	中等度	非重篤	休薬	無	明らかに関連あり	軽快	20[redacted]/06/21	
		血小板減少 [血小板数減少]	20[redacted]/06/09 [105]	中等度	非重篤	その他 （投与終了後）	無	関連なし	回復	20[redacted]/07/13	治験薬終了後の発症であり因果関係は否定的.院内測定の結果、20[redacted].7.13に16.1×10000/μLであったため回復と判断した
		尿蛋白陽性 [尿中蛋白陽性]	20[redacted]/06/14 [110]	中等度	非重篤	その他 （投与終了後）	無	関連なし	回復	20[redacted]/07/19	治験薬終了後であり因果関係はないと考える。院内測定の結果、20[redacted].7.19に尿蛋白(-)であったため回復と判断した。

死亡に至った有害事象を持たない，かつ，重篤な有害事象ではないが投与中止又は減量，休薬に至った有害事象を持つ症例にて発現したすべての有害事象を出力した.

[*1]:同意取得時点の年齢

[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J

[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

[*4]:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

[*5]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

表 2.7.6.3-27　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（投与中止又は減量，休薬に至った有害事象）（ONO-5371-02 試験）（続き 3）（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名（CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度	治験薬の投与継続の判断[*4]	処置	治験薬との因果関係[*5]	経過	経過判定日	備考
006003	女性 5[redacted]	眠気 [傾眠]	20[redacted]/02/26 [1]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	未回復	20[redacted]/02/16 *	
		眠気の悪化 [傾眠]	20[redacted]/07/22 [148] *	軽度	非重篤	不変	有	関連なし	回復	20[redacted]/08/17	リリカ減量により回復したため。
		高尿酸血症 [高尿酸血症]	20[redacted]/01/30 [340]	軽度	非重篤	不変	無	関連なし	未回復	20[redacted]/02/16 *	食生活のかたよりが原因と考えられるため
		帯状疱疹 [帯状疱疹]	20[redacted]/10/06 [224]	軽度	非重篤	不変	ゾビラックス	関連なし	回復	20[redacted]/10/31 *	職務上のストレス、疲労による発症と考えられるため
		めまい感 [浮動性めまい]	20[redacted]/03/02 [6]	軽度	非重篤	不変	有	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/03/21	
		下腿浮腫 [末梢性浮腫]	20[redacted]/03/17 [21]	軽度	非重篤	減量	無	関連なし	回復	20[redacted]/03/26	その後増量したが浮腫の再発がないため因果関係なし

死亡に至った有害事象を持たない，かつ，重篤な有害事象ではないが投与中止又は減量，休薬に至った有害事象を持つ症例にて発現したすべての有害事象を出力した．

[*1]:同意取得時点の年齢

[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J

[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

[*4]:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する

[*5]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

表 2.7.6.3-27　他の重要な有害事象を発現した被験者の一覧（投与中止又は減量，休薬に至った有害事象）（ONO-5371-02 試験）（続き 4）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名 （CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度	治験薬の投与継続の判断[*4]	処置	治験薬との因果関係[*5]	経過	経過判定日	備考
006003	女性 5[redacted]	慢性胃炎 [慢性胃炎]	20[redacted]/05/11 [76]	軽度	非重篤	不変	プロテカジン	関連なし	軽快	20[redacted]/02/16 *	鎮痛薬やストレスによる胃炎であると考えられるため。
		嘔吐 [嘔吐]	20[redacted]/10/31 [249]	軽度	非重篤	不変	無	関連なし	回復	20[redacted]/11/01 *	片頭痛に伴う嘔吐であると考えられるため。
007001	男性 1[redacted]	傾眠 [傾眠]	20[redacted]/03/24 [1]	中等度	非重篤	減量	無	多分関連あり	軽快	20[redacted]/03/27	

死亡に至った有害事象を持たない，かつ，重篤な有害事象ではないが投与中止又は減量，休薬に至った有害事象を持つ症例にて発現したすべての有害事象を出力した．
[*1]:同意取得時点の年齢
[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J
[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数
[*4]:その他詳細が記載された場合 () 内に出力する
[*5]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-03 改変］

＊なし：「 同年」を意味する
＊　　：「 翌年」を意味する

（4） 投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-28 に，投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.3-29 に示した．

投与中止の原因となった有害事象は，全体で 1/16 名（6.3%）に認められた鎮静であり，副作用と判断された．

投与中止の原因となった鎮静は，被験者識別コード 001001 に発現し，程度は高度で，治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」と判断され，重篤な有害事象の定義の「その他，医学的に重要な状態と判断される事象」に該当するとして重篤と判断され，転帰は回復であった．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）参照．

なお，12 カ月データカットオフ時点までに発現した有害事象のうち，死亡の原因となった有害事象である死亡，心不全及び脊椎転移並びに休薬の原因となった有害事象であるうつ病を発現した各 1 名（それぞれ，被験者識別コード 004001，006001 及び 009002 並びに 005002）はいずれも治験中止に至ったが，これらの有害事象に対する「治験薬の投与継続の判断」が「中止」以外であり，投与中止の原因となった有害事象の集計に含まれていない．

表 2.7.6.3-28　投与中止の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
SOC		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
全体		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
神経系障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
鎮静		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-2］

表 2.7.6.3-29　投与中止の原因となった有害事象を発現した被験者の一覧（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）

被験者識別コード	性別 年齢（歳）[*1]	有害事象名 （CRF記載名）[PT[*2]]	発現日 [投与●日目][*3]	程度	重篤度[*4]	治験薬の投与継続の判断[*5]	処置	治験薬との因果関係[*6]	経過	経過判定日	備考
001001	女性 7[redacted]	食欲減退 [食欲減退]	20[redacted]/12/05 [2]	軽度	非重篤	不変	無	多分関連あり	回復	20[redacted]/01/14	
		鎮静 [鎮静]	20[redacted]/12/04 [1]	中等度	非重篤	その他 （規定の増量せず）	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/14	
		鎮静の悪化 [鎮静]	20[redacted]/12/30 [27]	高度	重篤⑥	中止	無	明らかに関連あり	回復	20[redacted]/01/14	
		膀胱炎 [膀胱炎]	20[redacted]/12/11 [8]	軽度	非重篤	不変	クラビット錠	関連なし	回復	20[redacted]/12/15	過去にくり返しており、体質であるため

[*1]:同意取得時点の年齢

[*2]:事象名：MedDRA ver 20.0J

[*3]:初回治験薬投与日を1日目とした事象発現までの日数

[*4]:重篤な有害事象の分類:①死に至るもの　②生命を脅かすもの　③治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの　④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの　⑤先天異常を来すもの　⑥その他，医学的に重要な状態と判断される事象

[*5]:その他詳細が記載された場合（）内に出力する

[*6]:治験薬との因果関係：明らかに関連あり，多分関連あり，関連ないともいえない，関連なし

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-07 改変］

＊なし：「同年」を意味する
＊　　：「翌年」を意味する

（5） 休薬・減量の原因となった有害事象

休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-30 に示した.

休薬・減量の原因となった有害事象は全体で 5/16 名（31.3%）に，休薬・減量の原因となった副作用は 4/16 名（25.0%）に認められた.

休薬・減量の原因となった有害事象の内訳は，傾眠が 2/16 名（12.5%），貧血，末梢性浮腫，運動緩慢，動作時振戦，表情減少及びうつ病が各 1/16 名（6.3%）であり，末梢性浮腫を除き，いずれも副作用と判断された.

休薬・減量の原因となった有害事象を発現した慢性例 5 名のうち，2 名は休薬し（1 名が貧血，もう 1 名が傾眠及びうつ病），残り 3 名は減量した（1 名が運動緩慢，動作時振戦及び表情減少，他の 1 名が末梢性浮腫，もう 1 名が傾眠）.

- ［有害事象名：貧血］被験者識別コード 005001（8[redacted] 歳男性）では，貧血に対して減量（750→500 mg/日；500 mg/日の投与期間：1 日）されたが改善せず，更に休薬（500→0 mg/日；休薬期間：8 日）に至った．休薬中に貧血が軽快したため，治験薬投与が再開（0→250 mg/日）された．その後，貧血の回復が認められた．休薬の原因となった貧血の程度は中等度で，重篤と判断され，治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された.
- ［有害事象名：傾眠，うつ病］被験者識別コード 005002（2[redacted] 歳女性）では，傾眠に対して減量（500→250 mg/日；250 mg/日の投与期間：13 日）されたが改善しなかった．減量前にうつ病が発現し，減量後も傾眠及びうつ病のいずれも改善されなかったために休薬（250→0 mg/日；休薬期間：5 日）に至った．休薬中の被験者又はその代諾者の申し出により，治験薬の投与を再開せず，治験が中止された．傾眠及びうつ病の転帰（12 カ月データカットオフ時）は，いずれも軽快であった．休薬の原因となった有害事象の程度は，傾眠が中等度，うつ病が軽度であり，いずれも非重篤と判断され，治験薬との因果関係は，傾眠が「明らかに関連あり」，うつ病が「関連ないともいえない」と判断された.
- ［有害事象名：運動緩慢，動作時振戦，表情減少］被験者識別コード 003001（7[redacted] 歳男性）では，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少に対して減量（2500→2000 mg/日）され，他の処置を行うことなく，運動緩慢及び動作時振戦は発現日の 35 日後に，表情減少は発現日の 58 日後に回復が確認された．その後，治験薬の投与量は変更されなかった．減量の原因となった有害事象の程度はいずれも軽度，非重篤で，治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された.

- ［有害事象名：末梢性浮腫］被験者識別コード 006003（5[redacted] 歳女性）では，末梢性浮腫に対して減量（1000→500 mg/日；500 mg/日の処方指示期間：27 日，実投与量は 500 mg/日が 26 日，250 mg/日が 1 日）され，回復が認められた．その後，増量（500→750 mg/日）されたが，末梢性浮腫の再発は認められなかった．減量の原因となった末梢性浮腫の程度は軽度，非重篤で，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された．
- ［有害事象名：傾眠］被験者識別コード 007001（1[redacted] 歳男性）では，Day 1 の朝投与後に傾眠が発現したため，開始用量が減量（500→250 mg/日；250 mg/日の投与期間：3 日）された．傾眠が軽快したため増量（250→500 mg/日）された．その後，カテコラミン過剰の是正が不十分で血圧も高値であるとの判断により，更に増量（500→750 mg/日）されたが，傾眠の悪化は認められず，傾眠の転帰（12 カ月データカットオフ時）は軽快であった．減量の原因となった傾眠の程度は中等度，非重篤で，治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断された．

表 2.7.6.3-30　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

SOC		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
全体		5 (31.3)	5 (38.5)	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (30.8)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
貧血		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (6.3)	1 (7.7)				
末梢性浮腫		1 (6.3)	1 (7.7)				
神経系障害		3 (18.8)	3 (23.1)		3 (18.8)	3 (23.1)	
運動緩慢		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
傾眠		2 (12.5)	2 (15.4)		2 (12.5)	2 (15.4)	
動作時振戦		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-3］

表 2.7.6.3-30　休薬・減量の原因となった有害事象及び副作用の SOC・PT 別発現頻度（ONO-5371-02 試験）（続き）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
SOC		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
精神障害		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
うつ病		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-3］

（6） 特定の有害事象

特定の有害事象として，米国の DEMSER®添付文書 [1] の記載事項並びに ONO-5371（メチロシン）の薬理作用，非臨床試験成績及び国内外での使用経験に基づいて，以下の 9 カテゴリーを特定し，安全性評価を行った．

a）鎮静，b）投与中止時の睡眠障害，c）錐体外路障害，
d）不安及び精神障害，e）下痢，f）結晶尿，
g）バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），
h）心電図に関連する事象，i）中枢神経系に関連する事象

a） 鎮静

「鎮静」に分類される有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-31 に示した．

「鎮静」に分類される有害事象及び副作用はいずれも，全体の 15/16 名（93.8%）に認められ，このうち慢性例は 13/13 名（100.0%），手術例は 2/3 名（66.7%）であった．

「鎮静」に分類される有害事象の内訳は，傾眠が 13/16 名（81.3%）及び鎮静が 2/16 名（12.5%）であり，慢性例 1 名に発現した 2 件目の傾眠 1 件を除き，いずれも副作用と判断された．「鎮静」に分類される有害事象のうち，傾眠を発現した被験者 13 名と鎮静を発現した被験者 2 名との重複はなかった．

「鎮静」に分類される有害事象の最も高い程度が軽度であった被験者は 12/16 名（75.0%），中等度であった被験者は 2/16 名（12.5%），高度であった被験者は 1/16 名（6.3%）であった．

最も高い程度が中等度の「鎮静」に分類される有害事象は，傾眠が 2/16 名（12.5%）に認められた．最も高い程度が高度の「鎮静」に分類される有害事象は，鎮静が 1/16 名（6.3%）に認められた．

1/16 名（6.3%）に認められた高度の鎮静は，重篤と判断され，投与中止の原因となった有害事象であった（2.7.6.3.5 2）（2）その他の重篤な有害事象参照）．その他の「鎮静」に分類される有害事象では，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．休薬・減量の原因となった有害事象は，傾眠が 2/16 名（12.5%）に認められ，いずれも程度は中等度で，非重篤と判断された（2.7.6.3.5 2）（5）休薬・減量の原因となった有害事象参照）．

「鎮静」に分類される有害事象の発現時期は，投与 1 日目が 11 名，2 日目が 2 名，4 日目が 1 名，22 日目が 1 名，27 日目が 1 名，57 日目が 1 名，148 日目が 1 名であり，多くの被験者で ONO-5371 投与開始時に発現した．

- ［投与 4 日目に発現した有害事象名：鎮静］当該事象を発現した被験者（被験者識別コード 001004）では，これ以前に「鎮静」に分類される有害事象の報告はなかった．投与 4 日目に規定の増量（500→750 mg/日）がされた当日に鎮静が発現した．
- ［投与 22 日目に発現した有害事象名：傾眠］当該事象は，投与 1 日目に 1 件目の傾眠を発現した被験者（被験者識別コード 005001）で，治験薬の休薬後，投与再開した当日に発現した 2 件目の傾眠であった．
- ［投与 27 日目に発現した有害事象名：鎮静］当該事象は，投与 1 日目に 1 件目の鎮静を発現した被験者（被験者識別コード 001001）で，1 件目の鎮静の継続中に認められた高度の鎮静（鎮静の悪化）であった．この 2 件目の鎮静は重篤と判断され，治験薬の投与が中止された．
- ［投与 57 日目に発現した有害事象名：傾眠］当該事象を発現した被験者（被験者識別コード 005002）では，これ以前に「鎮静」に分類される有害事象の報告はなかった．また，投与 26 日目に治験薬が増量（250→500 mg/日）されて以降，投与 57 日目に傾眠が発現するまでに治験薬の用量変更はなかった．
- ［投与 148 日目に発現した有害事象名：傾眠］当該事象は，投与 1 日目に 1 件目の傾眠を発現した被験者（被験者識別コード 006003）で，1 件目の傾眠の継続中に発現した 2 件目の傾眠であった．1 件目の傾眠は副作用と判断されていたが，2 件目の傾眠については治験薬との因果関係が否定された．

「鎮静」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は，傾眠 1 件（被験者識別コード 003001）に対して併用薬（ワントラム）の投与中止，治験薬との因果関係が否定された傾眠 1 件に対して併用薬（リリカ）の減量であった．

「鎮静」に分類される有害事象の転帰（12 カ月データカットオフ時）は，回復が 7 名，軽快が 3 名，未回復が 4 名（ただし，被験者識別コード 006001 は傾眠の転帰確認日の 22 日後に心不全により死亡［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］），不明（追跡不能）が 1 名（被験者識別コード 009002 は傾眠の転帰確認日の 19 日後に脊椎転移により死亡［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 16.2.7-01］）であった．なお，発現した 2 件のうち 2 件目が回復，1 件目が未回復の被験者 1 名は「未回復」に含めた．

表 2.7.6.3-31　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（鎮静）（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
カテゴリー		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
鎮静		15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)	15 (93.8)	13 (100.0)	2 (66.7)
鎮静		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
傾眠		13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-4］

b） 投与中止時の睡眠障害

睡眠障害に関する有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-32 に示した.

「投与中止時の睡眠障害」に分類される有害事象は認められなかった．睡眠障害に関する有害事象は全体の 4/16 名（25.0%）に認められ，このうち慢性例は 1/13 名（7.7%），手術例は 3/3 名（100.0%）であった．副作用は全体の 1/16 名（6.3%）［手術例 1/3 名（33.3%）］に認められた.

慢性例 1 名及び手術例 3 名に認められた睡眠障害に関する有害事象は，いずれも不眠症であり，5 件認められ，いずれも程度は軽度で，非重篤と判断された.

慢性例 1 名では，不眠症は投与 348 日目に発現し，治験薬との因果関係は「関連なし（咳嗽による不眠）」と判断され，ゾルピデム酒石酸塩の投与により回復した．治験薬の投与は「不変」であった.

手術例 3 名のうち，1 名では，不眠症は投与 32 日目（手術当日）に発現し，治験薬との因果関係は「関連なし（ICU の機器騒音のため）」と判断され，処置なしで発現日の翌日に回復した．同様に，もう 1 名では，不眠症は投与 46 日目（手術 2 日後）に発現し，治験薬との因果関係は「関連なし（入院環境によるもの）」と判断され，処置（発現日当日のみ，ゾルピデム酒石酸塩 OD 錠を単回経口投与）により，発現日の翌日に回復した．また，残りの 1 名では，不眠症は投与 85 日目（手術翌日）に発現し，治験薬との因果関係は「関連なし（手術後のストレスにより生じるため）」と判断され，転帰は軽快であった（転帰確認日：発現日の 33 日後）．ただし，当該被験者は投与 67 日目にすでに不眠症を発現しており，治験薬投与中に発現した本不眠症は，同日に発現した不安（いずれも軽度で非重篤）とともに，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判断された．治験薬投与中に発現した不眠症の転帰は，同日に発現した不安の転帰とともに，手術後に発現した不眠症の転帰と同日に確認され，いずれも軽快であった．当該被験者の不眠症及び不安に対しては，手術前の治験薬の投与は「不変」とされ，治験薬以外の処置（エチゾラム，ブロチゾラム，ベルソムラ及びグランダキシンの経口投与）が手術当日を除いて行われた.

以上，本治験で睡眠障害に関する有害事象を発現した被験者のうち慢性例 1 名は，治験薬投与継続中に発現した咳嗽による不眠症であり，手術例 3 名では，共通して，手術のための治験薬投与終了（中止）後に不眠症が認められたものの，手術によるストレスや環境変化との関連が考えられたことから，いずれの被験者でも治験薬の投与中止に起因する睡眠障害は認められなかった.

表 2.7.6.3-32　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（投与中止時の睡眠障害）（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
カテゴリー		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
投与中止時の睡眠障害		4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
不眠症		4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
「投与中止時の睡眠障害」カテゴリーとして，治験中に発現した睡眠障害に関する有害事象をすべて抽出した．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-6］

c） 錐体外路障害

「錐体外路障害」に分類される有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-33 に示した.

「錐体外路障害」に分類される有害事象及び副作用はいずれも，全体の 1/16 名（6.3%）に認められ，慢性例の 1/13 名（7.7%）でのみ認められた.

「錐体外路障害」に分類される有害事象の内訳は，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）であり，いずれも副作用と判断され，程度は軽度で，非重篤と判断されたが，休薬・減量の原因となった有害事象であった.

これらの有害事象は同一被験者に認められ，投与 279 日目に発現し，治験薬の減量により，他の処置を行うことなく回復した．治験薬との因果関係はいずれも「明らかに関連あり」であった.

表 2.7.6.3-33　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（錐体外路障害）（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
カテゴリー		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
錐体外路障害		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
運動緩慢		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
動作時振戦		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-8］

d） 不安及び精神障害

「不安及び精神障害」に分類される有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-34 に示した.

「不安及び精神障害」に分類される有害事象は全体の 6/16 名（37.5%）に認められ，このうち慢性例は 3/13 名（23.1%），手術例は 3/3 名（100.0%）であった．副作用は全体の 2/16 名（12.5%）に認められ，このうち慢性例は 1/13 名（7.7%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった.

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の内訳は，不眠症が 4/16 名（25.0%），不安，譫妄，うつ病及び落ち着きのなさが各 1/16 名（6.3%）であった．これらのうち副作用は，不安，うつ病及び不眠症の各 1/16 名（6.3%）であった．「不安及び精神障害」に分類される有害事象のうち，不眠症 2 件及び不安 1 件は同一被験者に発現し，不眠症 1 件及び譫妄 1 件は別の同一被験者に発現した.

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の程度は，落ち着きのなさが中等度，その他はいずれも軽度であり，重篤な有害事象又は投与中止の原因となった有害事象は認められなかった．休薬・減量の原因となった有害事象は，うつ病が 1/16 名（6.3%）に認められた（2.7.6.3.5 2）（5）休薬・減量の原因となった有害事象参照）.

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の発現時期は，投与 85 日が 2 名，投与 32，33，46，67，345 及び 348 日目が各 1 名であった．このうち副作用の発現時期は 1 名が投与 67 日目（不安及び不眠症），もう 1 名が投与 85 日目（うつ病）であった．なお，手術例で発現した治験薬との因果関係が否定された事象の発現時期はいずれも，治験薬の投与終了後（手術当日～手術 2 日後）であった.

「不安及び精神障害」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は，不眠症 2 件及び不安 1 件を発現した 1 名では，1 件目の不眠症（副作用）に対してブロチゾラム，ブロチゾラム OD 錠，ベルソムラ及びベルソムラ錠が，不安（副作用）に対してエチゾラム，エチゾラム錠及びグランダキシン錠が，2 件目の治験薬との因果関係が否定された不眠症に対してブロチゾラム及びベルソムラが投与された．投与 46 日目（手術 2 日後）に治験薬との因果関係が否定された不眠症 1 件を発現した 1 名では，不眠症に対してゾルピデム酒石酸塩 OD 錠が投与された．落ち着きのなさ 1 件を発現した 1 名では，エチゾラム及び抑肝散エキスが投与され，いずれの薬剤も治験期間後も投与が継続された．投与 348 日目に発現した治験薬との因果関係が否定された不眠症 1 件を発現した 1 名では，不眠症に対してゾルピデム酒石酸塩が投与された．これら 6 件以外の，不眠症 1 件，譫妄 1 件及びうつ病 1 件に対しては治験薬以外の処置は行われなかった.

2.7.6 個々の試験のまとめ
メチロシン

「不安及び精神障害」に分類される有害事象の転帰（12 カ月データカットオフ時）は，いずれも回復又は軽快であった．

表 2.7.6.3-34　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（不安及び精神障害）（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
カテゴリー		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
不安及び精神障害		6 (37.5)	3 (23.1)	3 (100.0)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
不安		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
譫妄		1 (6.3)		1 (33.3)			
うつ病		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
不眠症		4 (25.0)	1 (7.7)	3 (100.0)	1 (6.3)		1 (33.3)
落ち着きのなさ		1 (6.3)	1 (7.7)				

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-10］

e） 下痢

「下痢」に分類される有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-35 に示した.

「下痢」に分類される有害事象は全体の 3/16 名（18.8%）に認められ，このうち慢性例は 2/13 名（15.4%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった．副作用は全体の 2/16 名（12.5%）に認められ，このうち慢性例は 1/13 名（7.7%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった.

「下痢」に分類される有害事象の内訳は，下痢が 2/16 名（12.5%）及び軟便が 1/16 名（6.3%）であり，慢性例 1 名の下痢 1 件及び別の慢性例 1 名で発現した 3 件目の軟便 1 件を除き，いずれも副作用と判断された.

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

「下痢」に分類される有害事象の発現時期は，下痢が投与 3 及び 348 日目，軟便が投与 7, 34 及び 58 日目であった.

「下痢」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は，下痢に対して手術例 1 名では併用薬（マグラックス錠）の投与が中止され，慢性例 1 名ではビオフェルミンが投与された．別の慢性例 1 名で発現した 3 件の軟便に対しては，2 及び 3 件目の軟便にミヤ BM 細粒が投与されたが，1 件目の軟便に対しては処置は行われなかった.

「下痢」に分類される有害事象の転帰は，いずれも回復であった.

表 2.7.6.3-35　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（下痢）（ONO-5371-02 試験）
（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
カテゴリー		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
下痢		3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
下痢		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
軟便		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-12］

f） 結晶尿

「結晶尿」に分類される有害事象は認められなかった．

ONO-5371（メチロシン）の投与により結晶尿及び尿石症が現れる可能性があることから，本治験では，治験責任医師又は治験分担医師は治験薬投与期間中の水分摂取（目安として 1 日 1 L）を指導すること，また，ONO-5371 を 1 日 2000 mg を超えて投与する被験者においては，1 日の尿量を 2 L 以上確保するように水分摂取を指導することとした．更に，一般臨床検査の尿検査として，結晶尿（尿沈渣）の検査を実施し，泌尿器系に対する影響について注意深くモニタリングした．その結果，尿沈渣の検査項目のうちメチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目で，慢性例 1 名に Day 140（1500 mg/日投与時）で不明結晶（定性値）の異常値（＋），並びに Day 196，Day 224，Day 280 及び Day 308（いずれも 1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．また，別の慢性例の 1 名に Day 196（1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．有害事象として報告された尿沈渣の異常値はなかった（2.7.6.3.5 3）臨床検査値参照）．

g） バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）

「バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）」に分類される有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-36 に示した．

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象は全体の 5/16 名（31.3%）に認められ，このうち慢性例は 3/13 名（23.1%），手術例は 2/3 名（66.7%）であった．副作用は全体の 3/16 名（18.8%）に認められ，このうち慢性例は 2/13 名（15.4%），手術例は 1/3 名（33.3%）であった．

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，血圧低下，高血圧クリーゼ及び起立性低血圧が各 2/16 名（12.5%），血圧上昇，徐脈及び発熱が各 1/16 名（6.3%）であった．これらのうち副作用は，血圧低下，徐脈，高血圧クリーゼ，起立性低血圧及び発熱が各 1/16 名（6.3%）であった．「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象が認められた 5 名のうち，3 名では各 1 件の発現であったが（慢性例 2 名が起立性低血圧各 1 件，手術例 1 名が高血圧クリーゼ 1 件），残り 2 名では複数件発現した（慢性例 1 名が血圧低下 5 件及び徐脈 2 件，手術例 1 名が発熱 3 件，高血圧クリーゼ 2 件，並びに血圧低下及び血圧上昇，各 1 件）．

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の程度は，慢性例 1 名で発現した中等度の起立性低血圧を除き，いずれも軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった．

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の発現時期は，手術例 2 名では，投与 28 日目に発現した発熱を除き，いずれも手術当日（1 名が投与 32 日目，もう 1 名が投与 44 日目）であった．慢性例 3 名では，1 名で血圧低下が投与 8，34，36，63 及び 168 日目，徐脈が投与 91 及び 287 日目に発現し，他の 2 名で起立性低血圧がそれぞれ投与 263 及び 285 日目に発現した．

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象に対する治験薬以外の処置は，併用薬の減量が 2 名に，治療のための薬剤投与が 2 名に行われた．

- 手術例 1 名（被験者識別コード 001004）に発現した血圧低下に対して，エフェドリン注射液が投与された．また同被験者に発現した高血圧クリーゼ 2 件及び血圧上昇 1 件に対して，ニカルジピン塩酸塩注射液，オノアクト点滴静注用，ペルジピン注射液及びレギチーン注射液が投与された．
- 手術例 1 名（被験者識別コード 004002）に発現した高血圧クリーゼに対して，ニカルジピン塩酸塩注射液が投与された．
- 慢性例 1 名（被験者識別コード 006002）に発現した起立性低血圧に対して，併用薬（アムロジピン）が減量された．
- 慢性例 1 名（被験者識別コード 009001）に発現した 5 件の血圧低下のうち 1 件目の血圧低下に対して，併用薬（ドキサゾシンメシル酸塩錠）が減量された．

手術例 1 名に発現した発熱 3 件，慢性例 1 名に発現した起立性低血圧，並びに別の慢性例 1 名に発現した 2～5 件目の血圧低下及び徐脈 2 件に対しては治験薬以外の処置は行われなかった．

「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象の転帰は，いずれも回復であった．

表 2.7.6.3-36　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（バイタルサインに関連する事象）（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

カテゴリー		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）		5 (31.3)	3 (23.1)	2 (66.7)	3 (18.8)	2 (15.4)	1 (33.3)
血圧低下		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	1 (6.3)	1 (7.7)	
血圧上昇		1 (6.3)		1 (33.3)			
徐脈		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
高血圧クリーゼ		2 (12.5)		2 (66.7)	1 (6.3)		1 (33.3)
起立性低血圧		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
発熱		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-14］

h） 心電図に関連する事象

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-37 に示した.

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用はいずれも，全体の 1/16 名（6.3%）に認められ，この 1 名は慢性例であった.

「心電図に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，徐脈が 1/16 名（6.3%）に 2 件であった.

徐脈の程度はいずれも軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象ではなかった．また，いずれの徐脈も治験薬以外の処置は行われず，転帰は回復であった.

表 2.7.6.3-37　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（心電図に関連する事象）（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

		有害事象			副作用		
カテゴリー		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
心電図に関連する事象		1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
徐脈		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．
出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-16］

i） 中枢神経系に関連する事象

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用の PT 別発現頻度を表 2.7.6.3-38 に示した.

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象及び副作用はいずれも，SAF 16 名（慢性例 13 名，手術例 3 名）すべての被験者に認められた.

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の内訳は，傾眠が 13/16 名（81.3%），浮動性めまい及び鎮静が各 2/16 名（12.5%），運動緩慢，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）であった．迷走神経障害，浮動性めまいのうちの 1 件及び傾眠のうちの 1 件を除き，いずれも副作用と判断された．「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象のうち，傾眠を発現した被験者 13 名と鎮静を発現した被験者 2 名との重複はなかった．また，体位性めまい及び迷走神経障害は同一被験者に発現したが，傾眠又は鎮静を発現した被験者との重複はなかった．運動緩慢，動作時振戦及び表情減少は同一被験者に発現し，当該被験者では傾眠の発現も認められた．2 件の傾眠と浮動性めまいが発現した被験者は同一であった.

「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象のうち，傾眠及び鎮静については，2.7.6.3.5 2）（6） a）鎮静に詳細を記載した．残りの運動緩慢，浮動性めまい，体位性めまい，迷走神経障害，動作時振戦及び表情減少はいずれも，程度が軽度であり，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象ではなかった．休薬・減量の原因となった有害事象は，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が各 1/16 名（6.3%）に認められた（2.7.6.3.5 2）（5）休薬・減量の原因となった有害事象参照）.

「鎮静」に分類される事象以外の「中枢神経系に関連する事象」に分類される有害事象の発現時期は，浮動性めまいが投与 6 及び 179 日目，体位性めまいが投与 9 日目，迷走神経障害が投与 44 日目，運動緩慢，動作時振戦及び表情減少が投与 279 日目であった．これらの有害事象に対する治験薬以外の処置として，慢性例 2 名に発現した浮動性めまいに対し，1 名にはソルデム 3AG 輸液及びビタメジンが投与され，もう 1 名では併用薬（カルデナリン錠）の投与が中止された．これらの有害事象の転帰はいずれも回復であった.

表 2.7.6.3-38　特定の有害事象及び副作用の PT 別発現頻度（中枢神経系に関連する事象）（ONO-5371-02 試験）（12 カ月データカットオフ時）
解析対象集団：SAF

カテゴリー		有害事象			副作用		
		全体	慢性例	手術例	全体	慢性例	手術例
PT		n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）	n （%）
	N	16	13	3	16	13	3
中枢神経系に関連する事象		16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	3 (100.0)
運動緩慢		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
浮動性めまい		2 (12.5)	2 (15.4)		1 (6.3)	1 (7.7)	
体位性めまい		1 (6.3)		1 (33.3)	1 (6.3)		1 (33.3)
鎮静		2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (7.7)	1 (33.3)
傾眠		13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)	13 (81.3)	12 (92.3)	1 (33.3)
迷走神経障害		1 (6.3)		1 (33.3)			
動作時振戦		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	
表情減少		1 (6.3)	1 (7.7)		1 (6.3)	1 (7.7)	

医師から報告された有害事象名は，MedDRA ver 20.0Jを用いて読み替えた．
集計は治療期，継続投与期に発現した有害事象を対象に行った．
副作用は治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連ないともいえない」と判定された有害事象，若しくは因果関係が不明な有害事象とした．

出典［総括報告書 5.3.5.2-1（ONO-5371-02 試験）表 12.3.1-18］

3） 臨床検査値

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査の定量値の平均値の推移，尿検査の定性値の分布の推移，及び臨床検査値異常値の発現頻度の推移に，特筆すべき変化は認められなかった．

なお，2.7.6.3.5 2）（6）f）結晶尿に記載したように，本治験では，一般臨床検査の尿検査として，結晶尿（尿沈渣）の検査を実施し，泌尿器系に対する影響について注意深くモニタリングした．尿沈渣の検査項目のうち，メチロシン結晶尿との関連が疑われる検査項目に注目した．その結果，慢性例の 1 名に Day 140（1500 mg/日投与時）で不明結晶（定性値）の異常値（＋），並びに Day 196，Day 224，Day 280 及び Day 308（いずれも 1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．また，別の慢性例の 1 名に Day 196（1500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（＋）が検出された．有害事象として報告された尿沈渣の異常値はなかった．

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象は，全体で 8/16 名（50.0%；慢性例 6 名，手術例 2 名）に認められた．このうち，バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）又は心電図に関連する事象以外の有害事象として，体重増加及び尿中蛋白陽性が各 2/16 名（12.5%），血中コレステロール増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中ブドウ糖減少，血中トリグリセリド増加，尿中血陽性，血小板数減少及び白血球数減少が各 1/16 名（6.3%）に認められた．このうち副作用は，体重増加が 2/16 名（12.5%），血中コレステロール増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中トリグリセリド増加及び尿中蛋白陽性が 1/16 名（6.3%）であった（表 2.7.6.3-23）．

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象の最も高い程度が軽度であった被験者は 6/16 名（37.5%），中等度であった被験者は 2/16 名（12.5%）であり，高度であった被験者は認められなかった．最も高い程度が中等度の有害事象は，血小板数減少，白血球数減少及び尿中蛋白陽性が各 1/16 名（6.3%）に認められ，これらはいずれも治験薬との因果関係が否定された．

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象では，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象又は休薬・減量の原因となった有害事象は認められなかった．

「臨床検査」（MedDRA SOC）に分類される有害事象以外では，血液学的検査値異常値を呈した有害事象として，中等度の貧血が 1/16 名（6.3%）に，血液生化学的検査値異常値を呈した有害事象として，軽度の脂質異常症が 1/16 名（6.3%）に認められた．このうち，貧血は副作用と判断され，重篤で，休薬・減量の原因となった有害事象であった（2.7.6.5.1 2）死亡の原因となっていない重篤な有害事象の叙述（ONO-5371-02 試験）参照）．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）

本治験では「血圧の変化」及び「脈拍数の変化」を有効性の副次評価項目に設定し，FAS を対象として評価した．本治験では FAS に採用された被験者は SAF に採用された被験者と一致（2.7.6.3.2 1）被験者の内訳参照）しており，2.7.6.3.3 6）（1）血圧及び（2）脈拍数に示したとおり，血圧及び脈拍数の推移に一定の変化は認められなかった．また，呼吸数及び体温は，慢性例及び手術例ともに平均変化量が小さく，特筆すべき変化は認められなかった．

バイタルサインの異常を呈した有害事象として，「バイタルサインに関連する事象」に分類される有害事象は， 2.7.6.3.5 2）（6）g）バイタルサインに関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）に記載した．

（2） 心電図

12 誘導心電図異常所見は，ベースラインでは 16 名のすべての被験者が「無」と判断され，治験薬投与後も慢性例 1 名の Day 84 及び Day 280 で「有」と判断された以外，すべての評価時点で，評価対象のすべての被験者が「無」と判断された．12 誘導心電図異常所見の発現頻度は，Day 84 では 1/11 名（9.1%），Day 280 では 1/7 名（14.3%）であった．当該被験者では，Day 84（投与 91 日目）の心拍数が 49 bpm（RR 間隔 1207 ms），Day 280（投与 287 日目）の心拍数が 49 bpm（RR 間隔 1187 ms）であり，いずれも有害事象（CRF 記載名：徐脈，発現日：それぞれ投与 91 及び 287 日目）として報告された．当該被験者の QTcF は，ベースラインで 398 ms，Day 84 で 401 ms 及び Day 280 で 415 ms であり，特筆すべき変化は認められなかった．

12 誘導心電図パラメータの推移から，心拍数のわずかな減少（RR 間隔のわずかな延長）が認められた．心拍数の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名），Day 84（11 名），Day 168（7 名）及び Day 364（7 名）でそれぞれ 69.5±17.5 bpm，63.9±20.4 bpm，60.0±8.0 bpm 及び 59.7±12.4 bpm であり，RR 間隔の平均値±標準偏差は，それぞれ 904.1±200.1 ms，992.5±209.0 ms，1006.9±125.7 ms 及び 1037.6±200.5 ms であった．RR 間隔の変化に伴い，QT 間隔にもわずかな延長が認められたが，心拍数で補正した QTcF には特筆すべき変化は認められなかった．QT 間隔の平均値±標準偏差は，ベースライン（16 名），Day 84（11 名），Day 168（7 名）及び Day 364（7 名）でそれぞれ 404.6±48.0 ms，414.1±44.0 ms，425.4±16.6 ms 及び 424.3±39.3 ms であり，QTcF の平均値±標準偏差はそれぞれ 420.0±32.5 ms，417.8±34.4 ms，425.1±15.3 ms 及び 420.6±16.7 ms であった．PR 間隔及び QRS 幅の推移には特筆すべき変化は認められなかった．

QTcF が 500 ms を超える被験者は，ベースラインでは認められなかった．治験薬投与開始後では，Day 1 投与後に 2/16 名（12.5%），Day 14 に 1/16 名（6.3%），Day 112 に 1/9 名（11.1%），Day 140 に 1/8 名（12.5%）であった．

QTcF が 480 ms 超 500 ms 以下であった被験者は，ベースラインでは 1/16 名（6.3%）であった．治験薬投与開始後では，Day 84 に 1/11 名（9.1%）であった．

QTcF が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者は，ベースラインでは 1/16 名（6.3%）であった．治験薬投与開始後では，Day 1 投与後に 2/16 名（12.5%），Day 8 に 2/16 名（12.5%），Day 14 に 2/16 名（12.5%），Day 28 に 2/14 名（14.3%），Day 56 に 2/12 名（16.7%），Day 112 に 1/9 名（11.1%），Day 140 に 1/8 名（12.5%），Day 336 に 1/7 名（14.3%），Day 364 に 1/7 名（14.3%）であった．

QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者は，Day 1 投与後に 1/16 名（6.3%），Day 112 に 1/9 名（11.1%）であった．

QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下であった被験者は，Day 1 投与後に 1/16 名（6.3%），Day 14 に 2/16 名（12.5%），Day 112 に 1/9 名（11.1%），Day 140 に 2/8 名（25.0%），Day 168 に 2/7 名（28.6%），Day 224 に 1/7 名（14.3%），Day 280 に 1/7 名（14.3%）であった．

以上から，治験薬投与期間の長さに伴って QTcF が 450 ms を超える，又はベースラインからの変化量が 30 ms を超える頻度が上昇する徴候は認められなかった．

治験薬投与開始後の評価時点での QTcF が 500 ms を超える，又はベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者は，慢性例 3 名であった．このうち 1 名では Day 112 に，もう 1 名では Day 1 投与後に，QTcF が 500 ms を超え，かつベースラインからの変化量が 60 ms を超えた．残り 1 名は，Day 1 投与後，Day 14 及び Day 140 に QTcF が 500 ms を超え，かつベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 以下であった．3 名とも，いずれの評価時点でも 12 誘導心電図異常所見は「無」と判断され，QTcF に関する有害事象の報告はなかった．また，QTcF の評価時点（Day 1 投与後，Day 8，14，28，56，84，112，140，168，196，224，252，280，308，336 及び 364）以外の時点では，慢性例 1 名が投与終了後検査（投与 104 日目，治験薬投与終了後 15 日）に QTcF が 503 ms であった．当該被験者では，いずれの評価時点でも 12 誘導心電図異常所見は「無」と判断され，QTcF に関する有害事象の報告はなかった．これら 4 名以外に，治験薬投与開始後に QTcF が 500 ms を超える，又はベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者はいなかった．

なお，Day 84 及び Day 280 の評価時点で 12 誘導心電図異常所見として，慢性例 1 名に発現した徐脈は，「バイタルサインに関連する事象」（2.7.6.3.5 2）（6）g）バイタルサイン

に関連する事象（血圧，脈拍数，呼吸数，体温）参照）及び「心電図に関連する事象」（2.7.6.3.5 2）（6）h）心電図に関連する事象参照）に分類される有害事象であった．

2.7.6.3.6 結論

本治験では，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，ONO-5371 の開始用量を 500 mg/日とし，用量調節基準に従って適宜用量調節した 1 日投与量（最大用量 4000 mg/日）を 1 日 1～4 回分割経口投与した．本治験と ONO-5371-01 試験で得られた薬物動態と比較した結果，日本人の健康成人又は腎機能障害者と褐色細胞腫患者で薬物動態に大きな差異はなかった．本治験で用いた ONO-5371 の用法・用量は，褐色細胞腫患者に対して，カテコールアミン過剰分泌の抑制及びカテコールアミン過剰に伴う症状の改善に有効であり，有害事象の多くは被験者の安全性担保の上で管理可能なものと考えられた．

参考文献

1） DEMSER® Prescribing Information. issued December 2017.（DEMSER®添付文書，2017 年 12 月発行）

2.7.6.4 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of metyrosine (Demser®) for the treatment of psychotic disorders in patients with velocardiofacial syndrome（09-MET-101 試験）（参考資料）

本治験の登録被験者数は，治験開始約 10 カ月後の時点で，計画していた 51 名のうち，2 名だけであった．Valeant Pharmaceuticals North America LLC は，登録及び治験デザインの難しさから，本治験を早期中止した．登録被験者数が 2 名だけのため，有効性及び薬物動態は評価せず，安全性のみを評価した．

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（09-MET-101 試験）

治験の標題	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of metyrosine (Demser®) for the treatment of psychotic disorders in patients with velocardiofacial syndrome
治験実施計画書番号	09-MET-101
実施医療機関	Velo-Cardio-Facial Syndrome International Center, Upstate Medical University（米国，1 施設）
公表文献	なし
治験期間	（最初の被験者の登録日）：2010 年 6 月 29 日 （最後の被験者の完了日）：2010 年 11 月 22 日
開発フェーズ	第Ⅱ相
目的	本治験は探索的臨床試験であり，口蓋心臓顔面症候群（VCFS）患者を対象に，精神病の治療に対する metyrosine（Demser®，以下メチロシン）の安全性，定常状態の薬物動態及び有効性の評価を目的とする． 主要目的： ・ メチロシンを 13 週間経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する．生理学的及び精神医学的評価として心電図，バイタルサイン，臨床検査並びに自殺念慮，鎮静及び錐体外路症状を評価する． 副次目的： ・ 8 段階で用量漸増したときのメチロシンの定常状態での最低血漿中濃度（トラフ濃度）（Cmin）及び最高血漿中濃度（Cmax）の推定 ・ 鎮静に対するメチロシンの薬力学的作用並びに血漿中カテコールアミン濃度及び血清中プロラクチン濃度の評価 ・ VCFS 患者の精神病性障害に対するメチロシンの影響の評価 ・ メチロシンの退薬に伴う臨床徴候及び症状の評価
試験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量可変／用量固定
治験方法	本治験は，二重盲検プラセボ対照用量可変／用量固定デザインとした．計画時登録者数は VCFS 患者 51 名で，向精神薬の wash out 後に無作為割付（メチロシン投与群：プラセボ投与群が 2：1）する予定であった．いずれの投与群にも，Catechol-O-methyltransferase（COMT）108^{Val} 多型を有する被験者と COMT 108^{Met} 多型を有する被験者を均等に割付けることとした．メチロシン投与群に無作為割付されたすべての被験者に固定の用量漸増を行うこととした． 本治験では，治験薬を漸増投与する 8 週間の用量漸増期，用量漸増期の最終用量で 3 週間投与する用量維持期，用量漸減投与する 2 週間の用量漸減期で構成された．用量漸増期の開始用量は 250 mg/日とし，1 週間につき 250 mg/日ずつ，被験者の安全性及び忍容性を確認しながら最大 2000 mg/日まで漸増した．用量維持期では期間を通して用量漸増期の最終用量で投与し，用量漸減期では 3 日につき 500 mg/日ずつ漸減した．メチロシン及びプラセボの総投与期間は 13 週間とした．

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（09-MET-101 試験）（続き）

被験者数	計画時：51 名（メチロシン投与群 34 名，プラセボ投与群 17 名） 解析時：2 名（メチロシン投与群 1 名，プラセボ投与群 1 名）
対象	VCFS 患者
診断及び主な組入れ基準	遺伝学的に VCFS の診断が確定した 16～65 歳の男性又は女性患者．精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版（DSM-IV TR）の以下の診断のいずれかに該当する精神病症状を有することとした：統合失調症，統合失調感情障害，特定不能の精神病性障害，双極性障害又は精神病性の特徴を伴う気分障害．また，Positive and negative symptom scale（PANSS）合計スコアが 65 超であることとした．急性自殺傾向が認められる被験者は本治験から除外した．
被験薬 用量及びロット番号	メチロシン 250 mg カプセル ロット番号：[redacted]
対照薬 用量及びロット番号	メチロシンプラセボカプセル プラセボは，メチロシンカプセルに相当するカプセルとした． ロット番号：[redacted]
投与方法	8 週間の用量漸増期では，1 カプセル/日（250 mg/日）を開始用量とし，1 週間につき 1 カプセル/日（250 mg/日）ずつ，被験者の安全性及び忍容性を確認しながら最大耐量［最大 8 カプセル/日（2000 mg/日）］まで漸増経口投与した．8 週間の用量漸増期終了前に最大耐量に達した被験者は，用量漸増期の残りの来院及び評価の間，最大耐量で投与を継続した．有害事象による増量前の最大耐量への減量を 1 回のみ許容した．また，漸増中止に至った有害事象が重篤でなく，用量漸増期が完了していない場合は，1 週間につき 1 カプセル/日（250 mg/日）ずつ漸増を有害事象の消失後に再開できることとした．3 週間の用量維持期では，用量は最大耐量を維持し，臨床的に重要な有害事象が発現した場合は，忍容性を再評価するため 1 カプセル（メチロシンカプセルの場合 250 mg）減量できることとした．2 週間の用量漸減期では，用量維持期の最大耐量から，3 日につき 2 カプセル/日（500 mg/日）ずつ漸減した．
治験スケジュール	本治験は，6 週間のスクリーニング期，8 週間の用量漸増期，3 週間の用量維持期，2 週間の用量漸減期（治験薬総投与期間：13 週間）及び 5 週間の追跡調査期で構成した．治験スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した．
前治療及び併用療法	スクリーニング検査来院時かつ無作為割付前，すべての向精神薬を治験薬投与開始前に wash out した．併用を禁止した向精神薬は，ベースライン前に投与中止を完了していることとした（wash out は，親化合物又は活性代謝物質の最長消失半減期の 5 倍以上又は 6 週間のいずれかのうち短い期間とした）．激越に対するロラゼパム，睡眠に対する zaleplon 及び zolpidem の wash out 期間及び無作為割付後の使用は被験者ごとに治験担当医師の裁量により許容した．その他の向精神薬は，使用を禁止した．
評価基準	安全性の評価項目： 自発報告又は観察による有害事象，身体的所見，12 誘導心電図，体重及び体格指数（BMI），バイタルサイン，臨床的に重要な臨床検査値異常（血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査），コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS），Barnes Akathisia Rating Scale（BARS），Simpson Angus Scale（SAS），Abnormal Involuntary Movement Scale（AIMS），Ramsay 鎮静スケール並びに Discontinuation Emergent Signs and Symptoms（DESS）．
統計的手法	登録被験者数が 2 名と少ないため，計画していた統計解析は実施しなかった．

表 2.7.6.4-2　治験スケジュール（09-MET-101 試験）

Assessment/Procedure	Screening[2] (Day -42 to -1) Visit 1	Baseline[3] (Day -7 to -1) Visit 2	Randomization (Day 1) Visit 3[4] (Week 1)	Dose Escalation[6] (Weeks 2- 8) Visits[5] 4-10 (Weeks 2-8)	Dose Maintenance (Weeks 9-11) Visits[5] 11 and 12 (Weeks 9 and 11)	Dose Taper (Weeks 12-13) Visits[5] 13 and 14 (Weeks 12 and 13)	End of study visit Visit[5] 15 (Week 14)	Safety Follow-Up Call[11] (Week 16 and 18)
Informed Consent	X							
Medical History	X							
COMT polymorphism[1]	X							
Diagnostic interview, DSM IV TR diagnosis	X							
IQ by WASI	X							
C-SSRS[6]	X	X		X			X	
Inclusion/Exclusion, CGI-S	X	X						
Height/Weight[7]	X[7]	X		X	X	X	X	
Physical Exam	X						X	
12-lead electrocardiogram	X	X	X[4]	X[8]	X[8]	X	X	
Vitals signs- blood pressure supine and standing, pulse rate, and respiratory rate	X	X	X[4]	X[8]	X[8]	X	X	
Urine drug screen	X	X						
Urine and serum pregnancy test	X	X	X				X	
Clinical labs sample collection[9]	X	X		X	X	X	X	
PK/PD blood collection[10]			X	X		X		
BARS, AIMS and SAS	X	X		X	X	X	X	
Ramsey Sedation Scale	X	X	X[4]	X[8]	X[8]	X	X	
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse events[11]	X	X	X	X	X	X	X	X[11]
PANSS, GAF, CGI-Psychosis[12]	X	X		X	X		X	
CGI-I, CaGI-I, CBI, ABS[12]	X	X		X	X		X	
Stroop, TMT, CVLT-II[13]			X			X		
DESS[14]						X	X	
Between-visit telephone contact for safety[15]	X		X	X	X			
Administer/dispense study drug			X	X	X	X		

1. COMT polymorphism will be determined for subjects whose COMT status is not known by history.
2. Screening is ≤ 6 weeks. The discontinuation of prohibited psychotropic medications must be completed prior to baseline for ≥ 5 X the longest terminal half-life of the active metabolites (or parent) or 6 weeks, whichever is shorter.
3. Baseline visit occurs after the washout of antipsychotropics (as required by the protocol) has been completed. If the screening visit and the scheduled baseline visit are separated by > 7 days, the following assessments must be repeated within 7 days of randomization and the results reviewed prior to the baseline visit: clinical laboratory tests including urine drug screen, weight, inclusion/exclusion, vital signs, ECG, urine and serum pregnancy tests (for female subjects of child-bearing potential), serum prolactin, C-SSRS, BARS, AIMS, SAS, Ramsey sedation scale, PANSS, GAF, CGI-Psychosis, CGI-Severity, CBI, ABS, concomitant medications, and AEs.
4. During Visit 3, subjects will be assigned randomly to metyrosine or placebo (2:1) treatment and receive the first dose. Subjects will remain at the clinic for observation for at least 3 hours after dose administration, and evaluated for key safety parameters (ECGs, blood pressure assessment of orthostasis, and the Ramsay Sedation Scale) both before and 2 hours after the administration of study drug as indicated. Blood samples for PK and PD will be collected as specified in Footnote 10.
5. Visits during the study are scheduled on the first day of the dosing week (± 2 days). Visits 1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14, and 15 are clinic visits, while Visits 4, 6, 8, and 11 are home visits. During Dose Escalation and Dose Maintenance, subjects will remain at the clinic for observation or will be observed at home for at least 3 hours after dose administration and assessments will be performed as indicated. The dose of study drug can be adjusted only during home or clinic visits. If clinically significant adverse events are observed, the dose of study drug can be decreased once to the next lower dose level. If further dose reduction is required, the patient will be deemed ineligible to continue in the study.
6. The C-SSRS will be administered at screening, baseline, dose escalation, exit, and also during the study if any patient reports suicidal ideation.
7. Height will be measured at screening only for BMI calculation. Weight will be measured at in-clinic visits only.
8. ECGs, blood pressure assessment of orthostasis, and the Ramsay Sedation Scale are measured before and 2 hours after administration of the study drug during Dose Escalations and Dose Maintenance. Subjects will remain at the clinic for observation or will be observed at home for at least 3 hours after dose administration and assessments will be performed as indicated.
9. Hematology, blood chemistry, serum prolactin, and urinalysis, including microscopic analysis (blood draws at clinic visits only; urinalysis at all visits).
10. Blood samples for PK (before and 2 hours after administration of the study drug) will be collected during visits at randomization and Weeks, 3, 5, and 7 (ie, Visits 3, 5, 7, and 9). Blood samples for PD (catecholamines and metabolites, after overnight fasting and before administration of the study drug) will be collected before dosing during visits at Weeks 1 and 12 (Visit 3 and 13, respectively).
11. Follow-up telephone call for all subjects to follow up any ongoing AEs and also ascertain whether or not any additional safety issues have arisen since Visit 15.
12. Scales will be measured and samples will be collected during clinic visits before the administration of the first dose of the study drug for the next dosing week. PANSS, GAF, CGI-psychosis, CBI and ABS will be administered at all clinic visits. CGI-S will be administered at Screening and Baseline; CGI-I and CaGI-I will be administered at other visits. The PANSS will not be administered at home visits.
13. The Stroop, TMT, and CVLT-II will be administered during visits at Weeks 1 and 12 (Visit 3 and 13, respectively) before dosing.
14. The DESS scale will be administered during visits at Weeks 12, 13 and 14.
15. Subjects and caregivers will be called regarding AEs and concomitant medications between clinic visits during washout, between randomization (Visit 3, Week 1) and dose escalation (Visit 4, Week 2), during dose escalation, and during dose maintenance at Week 10 when they are not scheduled for in-clinic evaluation.

ECG = electrocardiogram; AE = Adverse event; BMI = body mass index; COMT = Catechol-O-methyltransferase; DSM-IV TR = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision; IQ = intelligence quotient; WASI = Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; CGI-S = Clinician Global Impression-Severity; PK = pharmacokinetics; PD = pharmacodynamics; BARS = Barnes Akathisia Rating Scale;

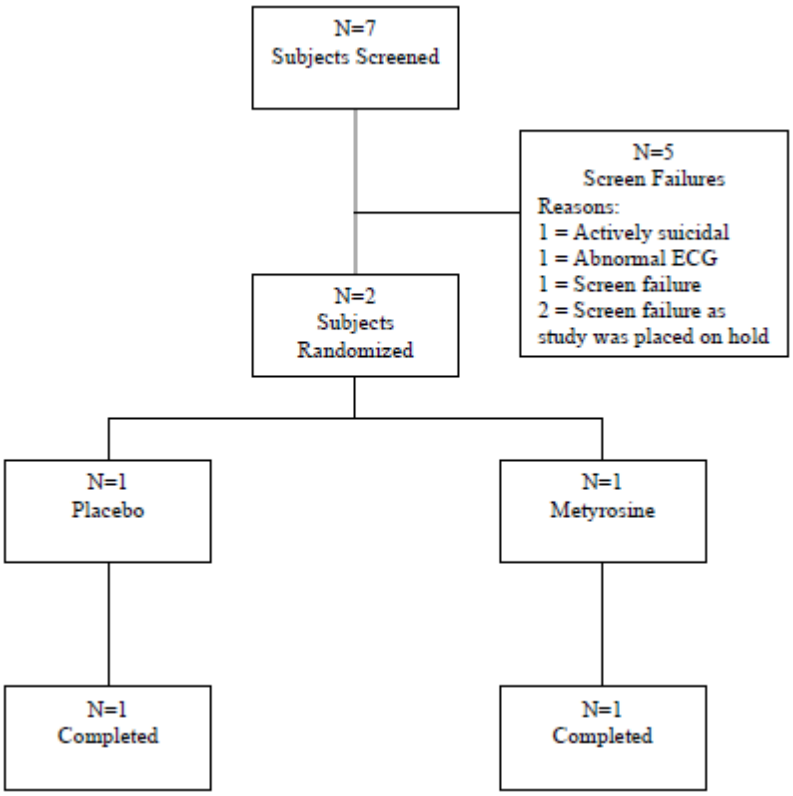
AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; SAS = Simpson Angus Scale; PANSS = Positive and negative symptom scale; GAF = Global Assessment of Functioning (scale); CGI-I = Clinician Global Impression-Improvement; CaGI-I = Caregiver Global Impression-Improvement; CBI = Caregiver Burden Inventory; ABS = Agitated Behavior Scale; TMT = Trail Making Test; CVLT-Ⅱ = California Verbal Learning Test-2nd ed.; DESS = Discontinuation Emergent Signs and Symptoms
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（09-MET-101 試験）Table 3］

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した．本治験の登録被験者数は 51 名を計画していたが，7 名をスクリーニングし，2 名を治療期に登録した後に，被験者の登録を中止した．登録被験者 2 名（メチロシン投与群 1 名，プラセボ投与群 1 名）は，いずれも治験を完了した．

図 2.7.6.4-1 被験者の内訳（09-MET-101 試験）



ECG = electrocardiogram
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（09-MET-101 試験）Figure 2］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に示した．メチロシン投与被験者は 22 歳女性，プラセボ投与被験者は 32 歳男性であった．いずれの被験者も，非ヒスパニック系又はラテン系の白人で，DSM-Ⅳ TR 分類は特定不能の精神病性障害であった．いずれの被験者も，COMT 108^{Val} 多型を有していた．

表 2.7.6.4-3　人口統計学的特性（09-MET-101 試験）

解析対象集団：無作為割付された被験者

Treatment	Subject No.	Age (yrs)	Gender	Height (cm)	Weight (kg)	BMI (kg/m^2)
Metyrosine	267	22	Female	156.3	80.8	33.1
Placebo	821	32	Male	189.1	117.7	32.9

BMI = body mass index
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（09-MET-101 試験）Table 4］

3）　治験薬の投与状況

メチロシン投与被験者の投与期間は 81 日間であった．開始用量の 250 mg（1 カプセル/日）から Visit 8 に最大投与量 1500 mg（6 カプセル/日）まで漸増し，Visit 9 で 1250 mg（5 カプセル/日）に減量し（理由の記載なし），用量漸減期まで維持した．用量漸減期の最終投与量は 250 mg（1 カプセル/日）であった．

プラセボ投与被験者の投与期間は 86 日間であった．開始用量の 1 カプセル/日から最大投与量 8 カプセル/日（投与量 2000 mg に相当）まで漸増し，その用量で用量漸減期まで維持した．用量漸減期の最終投与量は 2 カプセル/日（投与量 500 mg に相当）であった．

2.7.6.4.3　有効性の結果

本治験は，計画していた登録被験者数 51 名のうち 2 名の登録後に早期中止されたため，有効性データに関する検討は行われなかった．有効性の個別データの一覧表を［総括報告書 5.3.5.4-1（09-MET-101 試験）16.2.6 項］に添付した．

2.7.6.4.4　安全性の結果

1）　有害事象

本治験では，医師から報告された有害事象名を MedDRA ver 13.1 の基本語（PT）へ読み替えた．

治験薬を投与された 2 名で，スクリーニング期から治験終了時までに発現した有害事象を記録し，治験薬投与初日以降に発現した有害事象を集計した．治験薬投与中に同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は，1 回として集計した．

（1）　有害事象の要約

有害事象は，メチロシン投与被験者及びプラセボ投与被験者のいずれにも発現した．重篤な有害事象は認められず，すべての有害事象は軽度，中等度又は程度不明であり，高度の有害事象は認められなかった．すべての有害事象が治験薬との因果関係が「関連なし（Not

Related）」又は「関連ないともいえない（Possibly Related）」と治験責任医師に判定された．治験中止の原因となった有害事象は認められなかった．

（2） 有害事象の分析

治験薬投与初日以降に発現したすべての有害事象の SOC・PT 別の発現頻度を表 2.7.6.4-4 に示した．

表 2.7.6.4-4 有害事象の SOC・PT 別発現頻度（09-MET-101 試験）

MedDRA System Organ Class	MedDRA Preferred Term	Metyrosine (N=1)	Placebo (N=1)	Total (N=2)
耳および迷路障害	耳痛		1	1
胃腸障害	下痢	1		1
	胃食道逆流性疾患	1		1
	悪心	1	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1		1
	冷感	1		1
	易刺激性	1		1
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1		1
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	1
	細菌検査		1	1
	血中アミラーゼ増加		1	1
	血中ブドウ糖増加		1	1
	拡張期血圧上昇		1	1
	血圧上昇		1	1
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1		1
	血中トリグリセリド異常	1		1
	尿中結晶		1	1
	尿中ブドウ糖		1	1
	リパーゼ増加		1	1
	血小板数減少	1		1
	尿蛋白		1	1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛	1		1
神経系障害	注意力障害	1		1
	浮動性めまい	1		1
	頭痛	1		1
	緊張性頭痛	1		1
精神障害	異常な夢	1	1	2
	うつ病	1		1
	不眠症	1	1	2
	落ち着きのなさ	1		1
生殖系および乳房障害	無月経	1		1
	月経困難症	1		1
	腟分泌物	1		1
皮膚および皮下組織障害	発疹	1		1
血管障害	ほてり		1	1
	低血圧	1		1
	起立性低血圧	1		1
	レイノー現象		1	1

報告された有害事象名は，MedDRA ver 13.1J を用いて読み替えた．
出典［総括報告書 5.3.5.4-1（09-MET-101 試験）Table 6 改変］

2)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では有害事象による死亡，重篤な有害事象及び治験中止の原因となった有害事象は認められなかった．

3)　臨床検査値

臨床検査（尿中薬物検査，血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査，血漿中カテコールアミン評価，メタネフリン評価）所見のうち，異常と判断されたものに重篤な有害事象に分類されたものはなかった．基準値範囲外であった臨床検査値のうち，いくつかは有害事象として報告された．

メチロシン投与被験者では，有害事象として血中甲状腺刺激ホルモン増加，血中トリグリセリド異常及び血小板数減少が報告された．これらの事象はすべて，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

プラセボ投与被験者では，有害事象として細菌検査，尿中ブドウ糖，尿中結晶，血中アミラーゼ増加，リパーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ブドウ糖増加及び尿蛋白が報告された．これらの事象はすべて，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（仰臥位及び立位での心拍数，収縮期及び拡張期血圧）に関する有害事象として，メチロシン投与被験者で低血圧（治験薬投与前，投与後）及び起立性低血圧（治験薬投与前，投与後）が報告された．このうち，治験薬投与前に発現した低血圧を除くすべての事象で治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．プラセボ投与被験者では，拡張期血圧上昇（治験薬投与前，投与後）及び血圧上昇（治験薬投与後）が報告された．これらの事象はすべて，治験薬との因果関係は「関連ないともいえない」と判定された．

身体的所見に関する有害事象は認められなかった．

心電図では，治験実施計画書で規定した警戒域となった被験者及び有害事象として報告された所見はなかった．

二重盲検期中に使用された中枢神経系作用薬は，メチロシン投与被験者でスマトリプタン（適応：片頭痛），Bupropion HCl（うつ病）及びロラゼパム（激越），プラセボ投与被験者でロラゼパム（激越），ゾルピデム酒石酸塩（不眠症）及びクロナゼパム（不安）であった．

2.7.6.4.5 結論

本治験は，計画していた登録被験者数 51 名のうち 2 名の登録後に，登録及び治験デザインの難しさから，治験を早期中止した．登録された 2 名のうち 1 名はメチロシン，もう 1 名はプラセボを投与され，いずれも治験を完了した．治験の早期中止及び被験者数の少なさのため，有効性のデータは評価せず，安全性のみを評価した．いずれの被験者でも有害事象が報告されたが，すべての有害事象の程度は軽度，中等度又は程度不明であり，重篤と判断されず，死亡もなかった．メチロシンを投与された被験者 1 名（投与量範囲：250～1500 mg/日）に，安全性上の注目すべき点は認められなかったものの，被験者不足の結果，VCFS 患者へのメチロシン投与の安全性に関する結論は導き出せなかった．

2.7.6.5 付録

2.7.6.5.1 叙述

1） 死亡の原因となった有害事象の叙述（ONO-5371-02 試験）

12 カ月データカットオフ時点までに死亡した被験者 3 名の叙述を以下に示した.

被験者識別コード：004001［重篤な有害事象名：死亡（MedDRA PT：死亡）］

人種	日本人
性別	男性
年齢（同意取得時）	8[redacted] 歳
合併症	胃炎，甲状腺乳頭癌，高血圧症，脂質異常症，腎機能障害，潜在性甲状腺機能低下症，糖尿病，肺小結節，便秘症. 腎機能の程度：中等度.
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.
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）	アムロジピンベシル酸塩，ドキサゾシンメシル酸塩，ファモチジン.
重篤な有害事象名 ［症例報告書記載名 （MedDRA PT）］	死亡（死亡）
発現日	＊ 年 3 月 15 日（投与 57 日目） （直近治験薬投与日： ＊ 年 2 月 19 日，投与量：250 mg/日）
重篤と判断した理由	死に至るもの
程度	高度
転帰	死亡（ ＊ 年 3 月 15 日） （上記は転帰確認日であり，実施の死亡日については「重篤な有害事象発現の経緯」参照）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日： ＊ 年 1 月 19 日 治験薬の最終投与日： ＊ 年 2 月 19 日
重篤な有害事象発現の経緯	12 ＊11 月，褐色細胞腫と診断され，手術目的にて当院当科受診．手術施行するも，下大静脈，左右腎静脈，膵頭部後面に癒着あり切除不能と判断，切除せずにαブロッカー薬にて経過観察. ＊ 年 12 月 3 日，治験同意取得 ＊ 年 1 月 19 日，入院下で治験薬 500 mg/日開始 ＊ 年 1 月 22 日，治験薬 750 mg/日へ増量 ＊ 年 2 月 18 日，規定入院（Day 28）1 泊 2 日の入院 血圧 110 台にて経過 ＊ 年 2 月 22 日，規定来院（Day 28）日誌と症状の記録において自宅での血圧値：110～130 台/70 台 mmHg にて経過 ＊ 年 2 月 26 日，血圧低下傾向等が継続しているため，治験薬 500 mg/日に減量の説明を電話にて実施．特に体調の変化の訴えなし ＊ 年 3 月 15 日，自宅に治験コーディネーターが 9 時 20 分頃，12 時過ぎ，夕方に電話するも連絡がとれなかった．18 時過ぎに田無警察署より連絡あり，本日 14 時頃に自宅で亡くなっているところを発見された連絡あり，詳細不明. 治験参加中であること，病状等について治験分担医師より警察に説明. ＊ 年 3 月 17 日，担当医師から家族（弟さん）に電話連絡し，弟さん曰く「法医学医師より死亡時に失禁していること，その他の所見がないことから，褐色細胞腫が影響した心筋梗塞であろうと説明を受けた．3 月 1 日アパート管理人に家賃を支払いに姿を見せたが，その後姿を見かけないため 3 月 15 日管理人さんが訪問したところトイレで倒れているところを発

	見，救急要請しようとした際に，パトカーが通りかかったため警官に声をかけ，死亡していると判断された」と情報を取集した．司法解剖は実施されなかった．警察への問い合わせについてご了承して頂き口頭で同意を得た． ＊ 年 3 月 22 日，担当医師から弟さんに治療経過・病状について説明させて頂きたいと連絡するも長い間疎遠な状況であり，説明等希望されなかった． ＊ 年 4 月 4 日，担当医師より田無警察署に電話連絡し，弟さんから今回の事象に関する情報取集について警察への問い合わせについて同意を頂いていることを伝え，死亡時の状況，死亡時の診断，推定死亡時刻，診断した法医学医について問いあわせした．診断名等警察より提供できないため，死亡時に診察した医師に問い合わせして頂けることになり，折り返し警察担当者から連絡あり，以下の情報を得た『死亡時の状況：トイレで倒れていた．死亡時の診断：虚血性心不全，後頭下穿刺で髄液が透明であった．推定死亡時刻：3 月 12 日ごろ．下腹部青藍色であった．』
治験薬との関連性	関連ないともいえない
治験責任医師又は分担医師のコメント	死亡の原因・状況が現在不明であり，事象の既知・未知，因果関係について今回空欄・不明にて報告する．情報入手後，あらためて報告する．（第 1 報） 剖検を実施されていないため死因が不明である．そのため，治験薬との因果関係は否定できないと判断した．死因不明のため事象名（診断名）を不明に変更した．（第 2 報） 12　*に褐色細胞腫と診断され摘出術予定するも切除不能であり，非切除で経過観察されていた． 法医学的な所見として虚血性心不全ということであるが，家族の意向から剖検未施行のため，明確な死因の断定は困難である．本事象は褐色細胞腫の自然経過としての死亡の可能性が考えられるが，剖検による死因の特定が行えなかったこともあり，治験薬による影響を否定する根拠が得られないため，治験薬との因果関係は否定できないとした．なお，事象名は死因の特定が不明確な状況から第 2 報の報告時点で「不明」としていたが，第 1 報で報告した「死亡」へ変更する．

被験者識別コード：006001［重篤な有害事象名：心不全（MedDRA PT：心不全）］

人種	日本人
性別	男性
年齢（同意取得時）	4[redacted] 歳
合併症	癌性疼痛，胸水，高血圧，左室肥大，四肢冷感，脂質異常症，食欲不振，心筋障害，耐糖能異常，脱水症，低アルブミン血症，非持続性心室頻拍，貧血，頻脈，便秘． 腎機能の程度：軽度．
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：あり（外照射）．照射部位：頚椎（　＊ 年 1 月 22 日）．がん化学療法歴：CVD 療法（　＊ 年 1 月～9 月，11 クール）．
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）	アダラート CR 錠，ソタコール錠，ドキサゾシンメシル酸塩，ビソプロロールフマル酸塩，プレドニゾロン錠，リンデロン，キシロカイン注射液 1%，エンドキサン，オンコビン，ダカルバジン，デカドロン，マンニットール注射液，トラマール，プリンペラン，エルカルチン FF 錠，ケトプロフェンテープ，スルファメトキサゾール・トリメトプリム製剤，セレコックス錠，ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒，デノタスチュアブル配合錠，ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%，マグラックス，ランソプラゾール OD 錠，生理食塩液，ロキソプロフェンナトリウム水和物，クエン

	酸第一鉄 Na 錠，ジクロフェナクナトリウム坐剤，ネキシウム，ランマーク，照射赤血球液-LR，アロキシ，ウロミテキサン，ソルデム 3A 輸液，フェブリク，ネオラミン・スリービー，ポタコールR，ソリタ-T1 号，ビタメジン．
重篤な有害事象名 ［症例報告書記載名 （MedDRA PT）］	心不全（心不全）
発現日	＊ 年 6 月 26 日（投与 157 日目） （直近治験薬投与日： ＊ 年 6 月 24 日，投与量：1750 mg/日）
重篤と判断した理由	死に至るもの
程度	高度
転帰	死亡（ ＊ 年 6 月 26 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日： ＊ 年 1 月 22 日 治験薬の最終投与日： ＊ 年 6 月 24 日
重篤な有害事象発現の経緯	＊ 年 1 月 22 日，治験薬 ONO 5371 500 mg/日から内服開始し，徐々に増量していた． ＊ 年 4 月 11 日，治療期終了，治験薬 ONO 5371 1750 mg/日投与．本人希望確認の上，継続投与期に移行した． ＊ 年 4 月 23 日，当院入院中の FDG-PET で全身骨多発転移は増大していたことから，順天堂大学病院（前医）にて CVD 治療（化学療法）再開などの調整のため受診． 4 月 22 日に実施した脊椎 MRI で胸椎転移が胸髄方向へ増大し胸髄を圧迫しつつあり，Th4-5 領域の不全麻痺の可能性があるとの判断より，同部位への追加外照射（8 Gy）が行われた． ＊ 年 5 月 24 日～5 月 26 日，前医にて CVD 療法 32 コース目実施． 入院の際，原疾患の炎症に伴う二次性貧血を認め，赤血球輸血 2 単位実施． 併せて，腰椎に対し追加外照射（8 Gy）施行． ＊ 年 5 月 30 日，転移病巣および癌性疼痛が緩徐に悪化しており，疼痛に対するオピオイド導入目的で当院入院． 緩和ケアにコンサルトの上，トラマール OD 錠の内服を開始した． ＊ 年 6 月 20 日～6 月 23 日，CVD 治療 33 クール目実施目的で，前医へ入院したが，明らかな全身状態の悪化を認め，骨髄回復も安定していないこと，頚部転移巣をはじめ，明らかに腫瘍巣は病勢進行であることから，CVD 治療中止となった． また，本人と家族に上記経過を説明し，緩和医療への相談を行いホスピス施設への入院も含めて調整を進める方向となり，一旦自宅へ退院となった． ＊ 年 6 月 24 日，前医担当医より治験責任医師へ上記，入院経過（CVD 治療 33 クール目の中止）について連絡あり．カテコールアミン（CA）合成阻害薬である治験薬による尿中 CA の低下は軽度であったが，高 CA 血症による重症腸管運動麻痺・便秘に著効しており，全身状態の悪化を緩徐にする点で有効であったため治験薬を継続していた．しかし，パフォーマンスステートの低下および自宅が遠方であることから今後は当院の受診が困難になると考えられ治験薬の継続困難が予想されたため，7 月上旬の当院受診時に本人家族と治験参加中止について説明を検討していた． ＊ 年 6 月 26 日，自宅にて心肺停止状態となり，救急車で御殿場市救急医療センターへ搬送され，同日 12:55 死亡確認された（前医担当医へご家族より 6/27 本件連絡の後，担当医より治験責任医師へ連絡を受けた）．
治験薬との関連性	関連なし（原疾患が原因であると考えられるため）
治験責任医師又は分担医師のコメント	本疾患はカテコールアミン産生悪性腫瘍である．転移巣の増大に伴いカテコールアミン値は漸増しており，カテコールアミン合成阻害薬である治験薬を内服して若干低下したものの正常上限の 200～400 倍を呈していた． 原疾患に対する有効な治療はなく末期状態であった．本症の特徴から急激な心停止は予測されるものである．従って，治験薬との因果関係は無いと

	考えられる． 〈剖検〉無，〈剖検の無の場合，推定又は確定した死因〉自宅近くの救急病院へ搬送された．原疾患による死亡と診断されたため，解剖は実施されなかった．

被験者識別コード：009002［重篤な有害事象名：悪性褐色細胞腫の脊椎転移，脊椎浸潤の悪化（MedDRA PT：脊椎転移）］

人種	日本人
性別	女性
年齢（同意取得時）	4[redacted] 歳
合併症	がん疼痛，アトピー性皮膚炎，肝機能障害，高血圧症，脂質異常症，耐糖能異常，頭痛，洞性頻脈，尿潜血陽性，貧血，便秘症． 腎機能の程度：正常．
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（　* 年 1 月～2 月，2 クール）．
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）	オキシコチン錠，オキノーム散，ドキサゾシン錠，ビソプロロールフマル酸塩錠，リリカカプセル，アレロック OD 錠，センノシド錠，トプシム軟膏，ピコスルファートナトリウム内用液 0.75%，ランソプラゾール OD 錠，ロキソプロフェンナトリウム錠，酸化マグネシウム錠．
重篤な有害事象名［症例報告書記載名（MedDRA PT）］	悪性褐色細胞腫の脊椎転移，脊椎浸潤の悪化（脊椎転移）
発現日	* 年 12 月 1 日（投与 19 日目） （直近治験薬投与日：　* 年 11 月 26 日，投与量：500 mg/日）
重篤と判断した理由	死に至るもの 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
程度	高度
転帰	死亡（　* 年 12 月 19 日）
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：　* 年 11 月 13 日 治験薬の最終投与日：　* 年 11 月 26 日
重篤な有害事象発現の経緯	* 年 10 月 26 日，ONO-5371 治験の同意取得． * 年 11 月 2 日，スクリーニング検査のため 11/5 まで入院する．（観察期） * 年 11 月 12 日，観察期の尿中ノルメタネフリン値が基準を満たしており，治験薬開始のため入院する． * 年 11 月 13 日，ONO-5371 を 1 日 500 mg で開始する． * 年 11 月 16 日，安全性に問題ないと判断し，ONO-5371 を 1 日 1000 mg に増量する． * 年 11 月 20 日，退院 * 年 11 月 26 日，Day 14 検査のため外来受診． 治験薬は，1 日 1000 mg で継続とする． * 年 11 月 30 日，被験者より CRC に，11/28 より下肢の痺れがあり，自宅近くのかかりつけ病院を受診予定であること，疼痛緩和の治療を優先したいため，治験を中止したいと電話連絡あり．CRC より担当医に連絡．背部痛の悪化のため同院受診．オキシコンチンの増量が行われた． * 年 12 月 1 日，歩行障害を主訴に同院を再診． * 年 12 月 2 日，被験者より CRC に，12/1 同院に入院したと電話連絡がある． * 年 12 月 3 日，担当医より被験者の入院中の病院に確認．

	悪性褐色細胞腫の脊椎転移，脊髄浸潤により緊急放射線外照射治療（Th4）が開始されたことを確認する．（　* /12/1～12/17　3 Gy/日×13 回） 　* 年 12 月 8 日，かかりつけ病院より CT 検査報告書入手．（別紙） 　* 年 12 月 19 日，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． 以下，CT 検査報告書（作成日　* /12/01）より抜粋： 検査日　* /11/30　検査種別 CT　撮影部位 躯幹部 CT 総括 悪性褐色細胞腫，化学療法後．　Th4 骨転移の増大：異常感覚の原因と考えます．　原発巣は前回同様です．リンパ節転移，肝転移，肺転移は増大傾向．
治験薬との関連性	関連なし（原疾患の自然経過によるものであるため）
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験参加以前より，悪性褐色細胞腫の脊椎転移，脊髄浸潤の悪化による背部痛のためオピオイドを内服しており，原疾患の悪化による事象のため，治験薬との因果関係はないと考える．また，腫瘍増殖による全身状態の悪化，死亡までの経過は原疾患の自然経過によるものであり，治験薬との因果関係はないと考える．

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）

12 カ月データカットオフ時点までに発現した，死亡の原因となっていない重篤な有害事象を発現した被験者 3 名の叙述を以下に示した．

被験者識別コード：001001［重篤な有害事象名：鎮静の悪化（MedDRA PT：鎮静）］

人種	日本人
性別	女性
年齢（同意取得時）	7[redacted] 歳
合併症	うっ血性心不全，胃過形成性ポリープ，右下腿紅斑，高血圧症，高尿酸血症，腰部脊柱管狭窄症，腎機能障害，腎性貧血，睡眠障害，石灰化子宮筋腫，鉄欠乏性貧血，糖代謝異常，白内障，便秘症，慢性胃炎，両下肢静脈瘤，両動脈硬化性網膜症． 腎機能の程度：中等度．
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（12　* 2 月 13 日）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：CVD 療法（　* 年 12 月～　* 年 3 月，4 クール）．
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）	アーチスト，アムロジピン OD，デタントール R，ドキサゾシン，ヘルベッサー，ラシックス，リーゼ，リリカカプセル，スミルスチック，マーズレン S 配合顆粒，マイティア，メチコバール，ラベプラゾール Na，ラクテック注，ソルデム，フェブリク，フィジオ 140，生理食塩液，クエン酸第一鉄ナトリウム錠，グリセリン浣腸，ミルセラ注シリンジ，クラビット錠，エキザルベ．
重篤な有害事象名［症例報告書記載名（MedDRA PT）］	鎮静の悪化（鎮静）
発現日	* 年 12 月 30 日（投与 27 日目） （直近治験薬投与日：　* 年 12 月 30 日，投与量：250 mg/日）
重篤と判断した理由	その他，医学的に重要な状態と判断される事象
程度	高度
転帰	回復（　* 年 1 月 14 日）

2.7.6 個々の試験のまとめ
メチロシン

治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日： 同* 年 12 月 4 日 治験薬の最終投与日： 同* 年 12 月 30 日
重篤な有害事象発現の経緯	同* 年 11 月 5 日，ONO-5371-02 試験の同意取得. 観察期検査のため，11/24 まで入院. 同* 年 12 月 3 日，観察期検査の結果，選択基準を満たしており，また除外基準への抵触もなく治験薬投与開始のため入院となる. 同* 年 12 月 4 日，ONO-5371 を 1 日 500 mg の用量で開始. 治験薬服用開始後，AE「鎮静」に伴う眠気症状などが現れる. 同* 年 12 月 7 日，治験薬は 1 日 500 mg の用量で継続. 同* 年 12 月 12 日，退院. 同* 年 12 月 17 日，Day 14 の規定検査のため来院. 治験薬は 1 日 500 mg の用量で継続. 同* 年 12 月 30 日，AE「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を被験者の配偶者より担当医が連絡を受ける．その結果，治験薬の休薬を判断．被験者本人，家族よりこれ以上の治験継続は困難との申し出があり，治験中止となる. 翌* 年 1 月 4 日，家族が来院．本人の傾眠傾向は軽快しており，食事摂取も可能となっているとのこと. 翌* 年 1 月 14 日，投与終了後検査のため来院．鎮静の悪化が回復していることを確認した.
治験薬との関連性	明らかに関連あり
治験責任医師又は分担医師のコメント	治験開始後より，日中の傾眠傾向があった. 更に傾眠傾向が増強し，食事摂取時も肩をゆすって起こさないと眠ってしまうようになり，家の中も歩けず座り込んでしまい，収縮期血圧は 100～130 mmHg 程度であるが，殆ど一日中ベッド上での生活となってしまった. 重篤と判断した理由は，病院へ定期受診させることも困難であると被験者の配偶者からの電話にて 12/30 に判断したため.

被験者識別コード：005001［重篤な有害事象名：貧血の悪化（MedDRA PT：貧血），嘔吐（MedDRA PT：嘔吐）］

人種	日本人
性別	男性
年齢（同意取得時）	8[redacted] 歳
合併症	高血圧症，高脂血症，腎機能障害，前立腺肥大，大腸ポリープ，糖尿病，皮膚乾燥症，貧血，便秘. 腎機能の程度：中等度.
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（後腹膜）（3年前* 7 月 31 日）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：なし.
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）	貧血：エクア錠，セイブル錠，ドキサゾシンメシル酸塩，ランタス注ソロスター，オイラックスクリーム，シロドシン，ツムラ 100 大建中湯，ピタバスタチンカルシウム. 嘔吐：エクア錠，セイブル錠，ドキサゾシンメシル酸塩，ランタス注ソロスター，サイレース静注，オイラックスクリーム，シロドシン，ツムラ 100 大建中湯，ピタバスタチンカルシウム，赤血球濃厚液-LR，ガスコンドロップ，キシロカインビスカス，キシロカインポンプスプレー，ソルデム 1 輸液，フルマゼニル注射液，プロナーゼ MS，重曹，注射用水 PL，ピコスルファートナトリウム，ニフレック配合内用剤，酸化マグネシウム錠，ソルデム 3AG 輸液，ビタメジン，ビタメジン静注用，大塚生食注.

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6 個々の試験のまとめ
メチロシン

重篤な有害事象名 ［症例報告書記載名 （MedDRA PT）］	貧血の悪化（貧血），嘔吐（嘔吐）
発現日	貧血：　＊ 年 1 月 27 日（投与 13 日目） （直近治験薬投与日：　＊ 年 1 月 27 日，投与量：500 mg/日） 嘔吐：　＊ 年 9 月 29 日（投与 259 日目） （直近治験薬投与日：　＊ 年 9 月 28 日，投与量：250 mg/日）
重篤と判断した理由	貧血：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの 嘔吐：治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
程度	貧血：中等度 嘔吐：中等度
転帰	貧血：回復（　＊ 年 2 月 10 日） 嘔吐：回復（　＊ 年 10 月 25 日）
治験薬の投与状況	貧血： 治験薬の投与開始日：　＊ 年 1 月 15 日 治験薬の最終投与日：　＊ 年 1 月 18 日 嘔吐： 治験薬の投与開始日：　＊ 年 1 月 15 日 治験薬の最終投与日：　＊ 年 1 月 18 日
重篤な有害事象発現の経緯	貧血： 3　＊ 8 月 16 日，近医にて副腎外原発の褐色細胞腫と診断 1 ＊年 4 月 7 日，肝転移を認め加療目的のため当科初診 ＊ 年 11 月 18 日，治験同意取得 ＊ 年 1 月 15 日，入院下で治験薬 500 mg/日開始 ＊ 年 1 月 18 日，治験薬 750 mg/日へ増量，眠気の訴えは治験薬開始当初よりあったが，増強することなく日常生活に支障なく経過 ＊ 年 1 月 22 日，計画書の予定通り退院 ＊ 年 1 月 27 日，退院後は眠気軽減し，日中散歩などして過ごしていた．本日規定受診のため来院．来院途中ふらつきあり，検査室で臥床にて経過観察し，血圧値 137/68 mmHg，脈拍数 55 回／分，呼吸数：16 回／分，血糖値 102 mg/dL，様子観察後，起立時・歩行時ふらつきなく，血液・尿検査，心電図検査実施し，昼食を摂取したが特に症状悪化なし．トイレ歩行後，ふらつき疲労感増強し，血圧値：81/42 mmHg　脈拍数：56 回／分，血液検査の結果，Hb：8.8 g/dL，Ht：26.7%　急激な貧血の悪化を認め緊急入院となる． 入院後ふらつき疲労感軽減，血圧値：115/36 mmHg，脈拍数：69 回／分．本事象との因果関係が否定できないため治験薬を休薬し，血圧低下のためドキサゾシン錠を中止した．本人曰く「27 日の早朝に便失禁あり，黒かった」との報告あり． ＊ 年 1 月 28 日，Hb：8.9 g/dL，Ht：26.7%にて赤血球液-LR 2 単位施行．便中ヘモグロビン検査 (-) ＊ 年 1 月 29 日，Hb：11.2 g/dL，Ht：34.4%　消化器内科にコンサルトし，上部・下部消化管内視鏡検査の予定となる． ＊ 年 1 月 30 日，CT 検査実施：積極的に腫瘍内出血を疑う所見なし ＊ 年 2 月 2 日，上部消化管内視鏡検査実施：胃内に出血なし ＊ 年 2 月 4 日，下部消化管内視鏡実施：出血を疑う所見なし ＊ 年 2 月 5 日，貧血の進行の原因として治験薬，原疾患である褐色細胞腫の可能性あるものの，治験薬により尿中ノルメタネフリン値減少しており有効と考え，貧血の進行を確認しながら治験薬を再開することになり，治験薬 1 日 1 回，1 回　250 mg 再開となる． ＊ 年 2 月 8 日，Hb：11.6 g/dL，Ht：35.7% ＊ 年 2 月 10 日，貧血症状は入院前の状況まで改善したため，退院となった． 嘔吐：

	3　　* 8 月 16 日，近医にて副腎外原発の褐色細胞腫と診断 1 * 年 4 月 7 日，肝転移を認め加療目的のため当科初診 * 年 11 月 18 日，治験同意取得 * 年 1 月 15 日，入院下で治験薬 500 mg/日開始 * 年 1 月 27 日，貧血の悪化にて入院，治験薬休薬し，明らかな出血を疑う所見なく，赤血球液-LR 施行．貧血の進行の原因として治験薬，原疾患である褐色細胞腫の可能性あるものの，治験薬により尿中ノルメタネフリン値減少しており有効と考え，貧血の進行を確認しながら治験薬を再開することになり，治験薬 1 日 1 回，1 回 250 mg 再開．貧血症状は入院前の状況まで改善したため，2 月 10 日退院（IRB 報告済） * 年 9 月 26 日，Day 252 規定入院．治験薬 1 日 1 回　250 mg/日継続中． * 年 9 月 28 日，腹痛，腹部膨満感，胸痛の訴えあり，傾眠傾向あり．意識レベルクリア，血糖値：164 mg/dL，心電図上特に問題なし，血液検査にて CK・D ダイマー異常なく心筋梗塞，肺血栓塞栓症は否定であり，Na：132 mEq/L にて低ナトリウム血症を疑い食事に塩分負荷指示あるも食欲なく夕食は摂取しなかった． * 年 9 月 29 日，朝食摂取後治験薬および併用薬服用後，水分摂取時にむせあり 臥床しようとしたとき嗚咽嘔吐あり，嘔吐等の原因精査のため退院が延期となった． * 年 9 月 30 日，単純 CT（胸部，腹部）検査異常所見なし * 年 10 月 3 日，朝食摂取時ベッドより足を下ろした際に，一点をみつめ 焦点合わず後ろに倒れ，声かけに反応あり 追視可能．車いすへの移乗の際，再度視線合わず，10 秒ほど上下肢の痙攣あり，呼びかけ反応なし．血圧値：60 台 mmHg 再検にて 80 台 mmHg．20 秒後 意識戻り 意識クリアとなる．本人の記憶なし． * 年 10 月 4 日，低ナトリウム血症に対して塩分負荷施行していたが，食事摂取不良であり低ナトリウム血症が遷延しているため 飲水制限と輸液 生理食塩水 500 mL 1 日 1 回開始 * 年 10 月 5 日，リハビリ導入　輸液 生理食塩水 500 mL 1 日 1 回開始 * 年 10 月 11 日，嘔吐なく，症状の悪化なし，食事摂取量 5 割～8 割となり，ナトリウム値 正常値範囲となり 輸液 生理食塩水中止 * 年 10 月 21 日，日によって血圧の不安定さ，起立性低血圧が認められるが，リハビリは順調に経過している． * 年 10 月 25 日，退院
治験薬との関連性	貧血：多分関連あり 嘔吐：関連ないともいえない
治験責任医師又は分担医師のコメント	貧血： 治験開始前より軽度の貧血傾向であり，消化管出血や悪性腫瘍による貧血の悪化などの可能性も考えられるが，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は否定できないと判断した． 嘔吐： 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． 嘔吐の発現は 9 月 29 日であり一度しか認めていないが，付随する所見が持続しており，嘔吐を繰り返す可能性があったことから一連の事象と判断し，すべての症状が回復した 10 月 25 日を転帰日とした． 「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．

被験者識別コード：006002［重篤な有害事象名：急性放射線障害（MedDRA PT：早期放射線障害）］

人種	日本人
性別	男性
年齢（同意取得時）	3[redacted] 歳
合併症	ドライアイ，肝機能障害，高血圧，脂質異常症，心筋障害，耐糖能異常，頭痛，便秘． 腎機能の程度：正常．
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（膀胱）（4　　＊ 10 月 11 日）．放射線治療歴：なし．がん化学療法歴：CVD 療法（　＊ 年 3 月～10 月，6 クール）．
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）	ドキサゾシン錠，クールワンせき止め GX，インデラル，アムロジピン，トラマドール塩酸塩，イオパミドール 300 注，メトクロプラミド，ウルソデオキコール酸錠，酸化マグネシウム，ティアバランス点眼液 0.1%，ピコスルファートナトリウム内用液，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ロスバスタチンカルシウム，セレコックス，ヨウ化カリウム丸，センノシド，ケトプロフェン，ランソプラゾール，生理食塩水，アロキシ，セロトーン．
重篤な有害事象名［「重篤な有害事象に関する報告書」記載名（MedDRA PT）］	急性放射線障害（早期放射線障害）
発現日	＊ 年 12 月 9 日（投与 316 日目） （直近治験薬投与日：　＊ 年 12 月 9 日，投与量：2000 mg/日）
重篤と判断した理由	生命を脅かすもの 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
程度	高度
転帰	未回復（　＊ 年 1 月 26 日）* * 12 カ月データカットオフ時点以降入手した重篤な有害事象に関する報告書第 5 報で，軽快（　＊ 年 2 月 1 日）したことを確認した．
治験薬の投与状況	治験薬の投与開始日：　＊ 年 1 月 29 日 治験薬の最終投与日：　＊ 年 1 月 26 日
重篤な有害事象発現の経緯	＊ 年 1 月 13 日，治験参加に関する文書同意取得． ＊ 年 1 月 29 日，ONO-5371 500 mg/日より内服開始し，以後検査結果および臨床症状変化に基づき漸増． ＊ 年 4 月 26 日，ONO-5371 1000 mg/日にて治療期終了，本人希望確認の上継続投与期へ移行． ＊ 年 5 月 30 日，当院実施 FDG-PET（　＊/05/20）にて全身骨多発転移の増加・増大を認め，追加治療（CVD 化学療法・MIBG 内照射療法）が推奨されたが過去の CVD 療法で既に緩徐な PD であることから患者希望せず，対症療法として治験薬の増量を選択．以後，適宜漸増にて対応． ＊ 年 10 月 18 日，他院より当該患者について MIBG 内照射療法（先進医療）可能との連絡（　＊/08/18）あり，本人・家族へ説明（　＊/08/19）し，後日他院受診された．治療開始前検査に伴い，治験薬を一時休薬． ＊ 年 10 月 31 日，他院検査入院（～　＊/11/03）の結果，治療開始基準を満たさず施行できず． ＊ 年 11 月 7 日，上記に伴い，入院下にて ONO-5371 500 mg/日から再開，　＊/11/22 まで入院継続し 2000 mg/日まで漸増し退院した．なお治験薬再開と併せて多発転移に伴うと推察される疼痛に対し，トラマール錠導入し，安全性の確認を入院および外来下で行った．

	* 年 11 月 24 日，本人および家族の強い希望により，他院での放射線外照射療法を開始．［※実施前に治験依頼者と事前協議の上，他の代替療法が存在せず一定程度の安全性が確保されることを確認の上で，許容した（IMRT：　* /11/28～　* /12/08 45 Gy/9f，照射部位：第 1・3・5・6 頸椎，第 1・4・6～10・12 胸椎，第 1～3 腰椎，頭蓋骨，腸骨，骨盤骨，など）］． * 年 12 月 9 日，他院での最終照射前実施の血液検査にて白血球および好中球の減少認め，他院入院．その他，嚥下時の咽頭痛自覚あり（前医での加療なし）． * 年 12 月 10 日，本人・家族の希望により前医退院の上，転院希望され当院救急外来受診．各種検査実施の上，引き続き骨髄抑制所見を認めたため，入院対応とした．入院時より経口摂取時の咽頭痛の増強およびそれに伴う軽度嘔気自覚あり． * 年 12 月 11 日，夜間 BT 37.7℃の発熱および白血球数・好中球数の経時的減少を認めたため，発熱性好中球減少症として CFPM 2g q12 hr で治療開始．眠前 22 時の治験薬内服後に胃液様嘔吐あり． * 年 12 月 12 日，上記，好中球減少に対し G-CSF 投与開始（12 月 28 日まで連日投与）．咽頭痛および嘔気増強しており経口摂取不良，内服を含む経口摂取に誘発される 1 日／回程度の嘔吐あり．12 月 13 日腹部 Xp にてイレウス所見認めず放射線照射による粘膜障害（12 月 14 日喉頭ファイバーにて粘膜障害確認）として，禁食・補液対応の後，塩酸リドカイン・半夏瀉心湯・アルギン酸ナトリウム液内服にて対応． * 年 12 月 15 日，骨髄抑制（放射線外照射療法に起因する汎血球減少症）の進行を認め，赤血球液-LR および濃厚血小板輸血開始（通算：赤血球液-LR 16 単位/4 回，濃厚血小板 70 単位/7 回　投与基準 Hb＜8.0・Plt ＜ 2.0）（最終投与　赤血球液-LR＝　* /12/29，濃厚血小板＝　* /01/09）． * 年 12 月 19 日，Grade 2 の粘膜障害に対する上記薬剤使用に加え，疼痛緩和目的のロキソプロフェン錠からロピオン静注へ切り替え（12 月 16 日）も効果乏しく，使用中のトラマール中止しフェンタニル持続投与開始（以後 20 日に増量，26 日以降漸減し 28 日 投与終了）． * 年 12 月 28 日，咽頭痛の改善，食事摂取量増加および WBC 回復傾向確認．CFPM 投与終了（最終 10 時）． * 年 12 月 29 日，朝再発熱．胸部 Xp 上で右肺野浸潤増強あり CFPM 投与再開．その後，炎症反応上昇と発熱の遷延あり 各種感染症及び放射線肺臓炎の可能性を考慮の上，下記の通り治療開始． ・12 月 29 日～1 月 1 日　：CFPM ・1 月 2 日　：CFPM＋VCM ・1 月 3 日～1 月 9 日　：VCM＋CPFG＋MEPM ・1 月 3 日～1 月 9 日　：G-CSF 連日投与 ・1 月 7 日～1 月 17 日　：酸素投与 4 L/min * 年 1 月 4 日，また胸水貯留，咳嗽症状による QOL 低下をきたしたことから鎮咳目的にメジコン，リン酸コデイン（1 月 5 日～1 月 10 日）およびメテバニール（1 月 10 日～23 日）使用． * 年 1 月 9 日，VCM＋CPFG＋MEPM 投与中も肺炎像増悪認め，経過から放射線肺臓炎の可能性が高く，抗菌薬等を順次中止（最終投与日：VCM 1 月 13 日，MEPM 1 月 17 日）． * 年 1 月 11 日，ステロイドパルス療法（mPSL 1 g/日）開始（～1 月 14 日）． * 年 1 月 14 日，ステロイドパルス療法終了後，維持療法へ移行．併せて 1 月より入院時と比して＋5 kg の体重増加および胸水増加・下腿浮腫等を認め肺水腫の可能性を考慮し利尿剤を開始． * 年 1 月 18 日，1 月 16 日の胸部 Xp にて陰影改善の他，体重減少および酸素需要の低下を認める． * 年 1 月 19 日，胸部 Xp にて上記について継続的な改善あり． * 年 1 月 21 日，ステロイド内服中につき PCP 予防に ST 合剤開始． * 年 1 月 24 日，ステロイド経口投与へ切替え，以降漸減．

	* 年 1 月 26 日，肝機能酵素（ALT）の上昇認め，ST 合剤・ステロイドの影響を考慮し，ST 合剤中止． * 年 1 月 30 日，血液検査上，依然肝機能酵素の高値認めるも，その他 1 月 24 日からのステロイド経口投与切替え後，増悪なく経過，主訴なし．患者希望等も考慮し外来下での管理可能な範囲と判断の上，退院後外来経過観察の方針とした． * 年 2 月 1 日，退院．
治験薬との関連性	関連なし
治験責任医師又は分担医師のコメント	上記，入院管理を必要とする骨髄抑制および続発する発熱性好中球減少症，上部消化管粘膜障害ならびに肺臓炎などいずれも，他院での放射線外照射（強度変調放射線治療）期間中（照射開始から 12 日目）およびその後（照射開始から 14 日目以降）に急性に発症した事象であることに加え，休薬期間中も含め治験薬服用後に今回以外で同事象を認めていない．以上よりいずれも放射線外照射療法による急性放射線障害であると考えるのが妥当である．また治験薬概要書に記載のある既知の骨髄不全は CVD 療法（化学療法）併用時に確認された事象であり，必ずしも治験薬との因果関係を支持するものではない．したがって，本症例における骨髄抑制および続発する発熱性好中球減少症，上部消化管粘膜障害，肺臓炎と治験薬との因果関係は否定できると考える．