

貯 法：室温保存
有効期間：5年

劇薬、処方箋医薬品^注

チロシン水酸化酵素阻害剤
メチロシンカプセル

承認番号	23100AMX00008000
販売開始	2019年2月

デムサー[®]カプセル 250mg

DEMSE[®] Capsules

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2 重度腎機能障害（eGFR<30mL/分）のある患者 [9.2.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1カプセル中 メチロシン 250mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム カプセルにゼラチン、青色2号、酸化チタンを含有する。

3.2 製剤の性状

剤形	硬カプセル剤	
外形		
号数	0号	
長径(mm)	約21.1	
短径(mm)	約7.5	
質量(mg)	約357	
色調	頭部	青色不透明
	胴部	淡青色不透明
識別コード	ATON 305	

4. 効能又は効果

褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

- 本剤は、以下のいずれも満たす場合に使用すること。
- ・既存の交感神経受容体遮断薬による治療では十分な治療効果が得られていない。
 - ・外科手術前の処置、外科手術が適応とならない患者の管理、悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療を目的とする。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児にはメチロシンとして1日500mgから経口投与を開始する。
効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら3日間以上の間隔をおいて1日250mg又は500mgずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。
ただし、1日最高用量は4,000mg、1回最高用量は1,000mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500mgは1日2回、1日750mgは1日3回、1日1,000mg以上は1日4回に分割する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 1 本剤は原則として交感神経受容体遮断薬と併用して使用すること。[17.1.1 参照]
- 2 本剤の開始時及び用量調節時にカテコールアミンの指標

である尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量を測定し、投与開始前の測定値から50%以上減少する投与量を目安として維持用量を決定する。なお、維持用量は、尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、バニリルマンデル酸の測定値、血圧、患者の自覚症状等も参考に、総合的に判断して決定すること。また、本剤の開始時及び用量調節時は特に慎重に患者の状態を観察し、副作用の発現等に注意すること。[8.1 参照]

- 3 尿中のメタネフリン量、ノルメタネフリン量は、適切に採取された24時間蓄尿検体を用いる等、精度の高い評価方法により測定すること。[17.1.1 参照]
- 4 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害（eGFR \geq 30mL/分、<60mL/分）のある患者では、3日間以上の間隔をおいて1日250mgずつ慎重に漸増すること。[8.6、9.2.2、16.6.1 参照]
- 5 患者の年齢、腎機能、心機能等から、本剤による副作用の発現リスクが高いと考えられる場合は、1日500mgより低用量からの投与開始を考慮し、慎重に投与すること。[9.2、9.8 参照]
- 6 4日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法及び用量」の項に従って1日500mg以下から開始し、休薬前の本剤の投与量も考慮したうえで、段階的に増量すること。
- 7 国内臨床試験では日本人に1日2,500mgを超えて使用した経験はない。[17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 1 本剤はカテコールアミンの低下作用を有するため、血圧低下があらわれることがある。本剤投与中は用量調節時等、定期的に尿中カテコールアミン量を測定するとともに血圧測定を行うこと。また、血圧低下のおそれがある場合には、交感神経受容体遮断薬、その他の降圧剤又は本剤の減量等の処置を考慮すること。[7.2 参照]
- 2 鎮静、傾眠、錐体外路障害等があらわれることがあるので、本剤投与中は自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事しないよう指導すること。[11.1.1、11.1.3 参照]
- 3 本剤を成分とする結晶尿があらわれることがあるので、1日1Lを目安に積極的な水分摂取を行うよう患者に指導し、定期的に尿検査を実施すること。本剤の1日量が2,000mgを超える場合は1日の排尿量が2L以上になるよう患者に指導すること。本剤による結晶尿があらわれた場合には、水分摂取量をさらに増やすこと。[11.1.5 参照]
- 4 褐色細胞腫の手術前における本剤の臨床試験での使用経験は限られており、緊急手術前の使用経験がない。本剤を投与しても手術操作に伴う高血圧クリーゼ又は不整脈があらわれることがあるため、注意すること。
- 5 本剤の投与中止後に睡眠障害（不眠症、過覚醒、活力増進、精神運動亢進）があらわれることがあるので、これらの症状の発現に注意すること。
- 6 本剤の長期使用が必要な患者では、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査、肝機能検査及び腎機能検査等）を実施すること。特に、腎機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがあるため、腎機能を定期的に検査することが望ましい。[7.4、9.2、16.6.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

本剤は主に腎臓で排泄されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。[7.5、8.6 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害患者 (eGFR<30mL/分)

投与しないこと。使用経験がなく、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。[2.2 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害患者 (eGFR≥30mL/分、<60mL/分)

[7.4、16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.5 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	血圧低下を起こすおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相互に降圧作用を増強することがある。
アルコール (飲酒)	鎮静作用を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。
中枢神経系抑制剤 (睡眠剤、麻酔剤、鎮静剤等)	鎮静作用を増強するおそれがある。	相互に中枢神経抑制作用を増強するおそれがある。
フェノチアジン系抗精神病薬 クロルプロマジン、レボメプロマジン、ベルフェナジン、フルフェナジン、プロクロルペラジン、プロペリシアジン ハロペリドール	錐体外路障害を増強するおそれがある。	相互に錐体外路障害を増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 鎮静 (12.5%)、傾眠 (81.3%)

[8.2 参照]

11.1.2 精神障害

不安、不眠症、うつ病 (いずれも6.3%)、幻覚、失見当識、錯乱状態 (いずれも頻度不明) 等の精神障害があらわれることがある。

11.1.3 錐体外路障害

流涎、会話障害、開口障害、パーキンソニズム (いずれも頻度不明)、振戦、運動緩慢、表情減少 (いずれも6.3%) 等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 下痢、軟便

下痢、軟便 (いずれも6.3%) があらわれることがあり重症化する可能性がある。

11.1.5 結晶尿

本剤を成分とする結晶尿があらわれ、排尿障害、血尿 (いずれも頻度不明) の症状があらわれることがある。結晶尿があらわれた場合には、十分な水分摂取を指示するとともに、本剤の減量、休薬又は投与中止等を考慮すること。[8.3 参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血	好酸球増加症、血小板減少症、血小板増加症
心臓障害		徐脈	
胃腸障害	嘔吐		悪心、腹痛、唾液欠乏、口内乾燥
全身障害		発熱	末梢性浮腫
代謝及び栄養障害		食欲減退、アシドーシス、低カリウム血症	
神経系障害		体位性めまい、浮動性めまい	過覚醒、頭痛
呼吸器、胸部及び縦隔障害			鼻閉、咽頭浮腫
皮膚及び皮下組織障害			蕁麻疹
血管障害		高血圧クリーゼ、起立性低血圧	
その他			乳房腫脹、乳汁漏出症、勃起不全、射精不能
臨床検査	体重増加	血中CK増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性、血圧低下	AST増加

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤のカテコールアミン合成阻害作用による代謝経路の変化により、血漿中のドーパミンはほとんど変化しないが、尿中のドーパミンの高値が認められることがある¹⁾。

12.2 本剤の代謝物の影響により尿中のアドレナリン及びノルアドレナリンの偽高値が認められることがある^{2,3)}。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

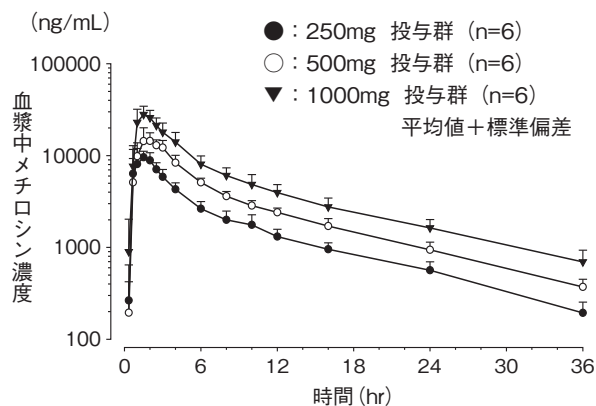
本剤のがん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の健康成人に本剤250、500又は1,000mgを空腹時単回経口投与^{注)}したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。250~1,000mgの投与量範囲においてTmax及びT1/2はいずれの投与量でも同程度であり、Cmax及びAUC0-∞は用量比未満の増加であった⁴⁾。



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
250mg (n=6)	11300 ± 1610	1.25 (0.667, 2.00)	57600 ± 9170	60100 ± 9930	8.71 ± 0.797	4.26 ± 0.680
500mg (n=6)	17100 ± 2570	2.00 (1.50, 3.00)	99300 ± 9420	104000 ± 10400	9.07 ± 0.367	4.84 ± 0.440
1000mg (n=6)	30700 ± 4900	1.50 (1.00, 2.00)	169000 ± 32300	179000 ± 35800	9.76 ± 1.19	5.77 ± 1.16

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（最小値、最大値）

16. 1. 2 反復投与

健康成人6例に本剤1,000mgを1日1回4日間空腹時反復経口投与^注したときの血漿中濃度は投与3日目までに定常状態に達した⁵⁾（外国人データ）。

16. 1. 3 褐色細胞腫患者

日本人の正常腎機能（eGFR≥90mL/分）、軽度腎機能障害（eGFR≥60mL/分、<90mL/分）又は中等度腎機能障害（eGFR≥30mL/分、<60mL/分）を有する褐色細胞腫患者に本剤250mgを単回経口投与^注したときの薬物動態パラメータ、本剤投与1～3日目に1日500mg、4～6日目に1日1,000mg（正常腎機能及び軽度腎機能障害）又は1日750mg（中等度腎機能障害）を反復経口投与した後、7日目に250mgを投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す⁶⁾。

投与量	腎機能	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{4hr} (ng·hr/mL)
250mg 単回投与	正常 (n=5)	6310 ± 2140	1.00 (0.667, 4.00)	13900 ± 4600
	軽度 (n=6)	7500 ± 2010	1.24 (0.967, 1.97)	18500 ± 6090
	中等度 (n=5)	7880 ± 1730	1.47 (1.00, 1.97)	21000 ± 2490
反復投与後の 250mg投与	正常 (n=4)	10400 ± 1230	1.00 (0.700, 1.03)	26700 ± 3920
	軽度 (n=5)	11500 ± 1860	1.03 (0.667, 2.58)	32400 ± 6940
	中等度 (n=2)	10100, 14500	1.02, 3.00	34600, 44000

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（最小値、最大値）

（注）すべての被験者に朝投与として本剤250mgが経口投与された。
2例のデータのみ得られたパラメータに関しては個別値を示した。

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

健康成人4例に本剤500mgを空腹及び食後条件下で単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与でTmaxが約1時間遅延した。食後投与に対する空腹時投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、Cmax、AUC_{last}及びAUC_{0-∞}でそれぞれ114.55（85.69～153.13）、102.34（84.42～124.06）及び98.23（87.62～110.13）%であった。食事の摂取は本剤の薬物動態に顕著な影響を及ぼさなかった⁵⁾（外国人データ）。

16. 3 分布

メチロシン（150～1,500μmol/L）のヒト血漿中蛋白結合率は0.5～1.2%であった（*in vitro*）。

16. 4 代謝

本剤はほとんど代謝を受けない⁷⁾。

16. 5 排泄

日本人の健康成人18例に本剤を250～1,000mgの用量で単回経口投与^注したとき、投与後36時間までに投与量の73.9～91.2%が尿中に未変化体として排泄された⁴⁾。

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 腎機能障害患者

日本人の腎機能障害男性又は腎機能正常男性に本剤250mgを空腹時単回経口投与^注したときの、腎機能正常男性に対する軽度腎機能障害男性及び中等度腎機能障害男性の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC_{0-∞}及びT_{1/2}）の幾何平均値の比（90%信頼区間）を以下に示す。腎機能正常男性に比べて中等度腎機能障害男性では曝露量が上昇した⁴⁾。[7.4、8.6、9.2.2 参照]

	n	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
軽度/正常	6/6	0.90 (0.66, 1.23)	1.00 (0.82, 1.21)	1.04 (0.95, 1.13)
中等度/正常	6/6	1.14 (0.84, 1.55)	1.40 (1.15, 1.70)	1.23 (1.13, 1.34)

幾何平均値の比（90%信頼区間）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人及び12歳以上の小児にはメチロシンとして1日500mgから経口投与を開始する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第I/II相試験

成人及び12歳以上の小児で、交感神経受容体遮断薬の治療の効果が不十分な褐色細胞腫患者16例を対象に、本剤を12週間又は手術実施の前日まで投与した。なお、本剤の投与開始時には全ての患者でα₁遮断薬が投与されていた。主要評価項目である24時間蓄尿における尿中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は5/16例（31.3%）であり、その内訳は、慢性例として12週間投与した患者では3/13例（23.1%）、手術例として手術前日まで投与した患者では2/3例（66.7%）であった。12週間又は手術前日まで投与したときの尿中のメタネフリン、ノルメタネフリンのベースライン及び最終評価時の値、並びにベースラインからの変化率は以下のとおりであった。また、安全性評価対象となった16例中16例（100%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、傾眠13例（81.3%）、鎮静2例（12.5%）、嘔吐2例（12.5%）、体重増加2例（12.5%）であった^{6,8)}。

	全例	慢性例	手術例
尿中メタネフリン（平均値±標準偏差、mg/日）			
ベースライン	4.21±12.8 (16例)	4.56±14.3 (13例)	2.71±3.17 (3例)
最終評価時	0.457±0.641 (12例)	0.264±0.339 (9例)	1.03±1.07 (3例)
尿中メタネフリンの変化率（%）			
平均値 ±標準偏差	-46.8±24.3 (12例)	-47.0±25.8 (9例)	-46.1±24.4 (3例)
中央値	-52.4 (12例)	-51.5 (9例)	-54.9 (3例)
最小～最大	-76.5～-10.0	-76.5～-10.0	-64.8～-18.5
尿中ノルメタネフリン（平均値±標準偏差、mg/日）			
ベースライン	16.4±29.9 (16例)	19.9±32.4 (13例)	1.02±0.701 (3例)
最終評価時	9.38±22.3 (12例)	12.3±25.4 (9例)	0.477±0.282 (3例)
尿中ノルメタネフリンの変化率（%）			
平均値 ±標準偏差	-42.3±17.5 (12例)	-39.1±17.6 (9例)	-52.0±16.2 (3例)
中央値	-40.3 (12例)	-36.3 (9例)	-60.3 (3例)
最小～最大	-66.3～-18.3	-66.3～-18.3	-62.5～-33.3

なお、国内第I/II相試験における本剤の1日最高投与量は4,000mgまでとしたが、有効性の評価時点において1日投与量2,000mgを超えて投与した患者はいなかった。また、12カ月の継続投与において1日投与量2,500mgを超えて投与した患者はいなかった。[7.1、7.3、7.7 参照]

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

本剤は、カテコールアミンの生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素を阻害することで、生体内のカテコールアミン含量を減少させる^{9,10)}。

18. 2 薬理作用

18. 2. 1 チロシン水酸化酵素阻害作用

メチロシンは、*in vitro* 試験において、チロシン水酸化酵素を阻害した⁹⁾。

18. 2. 2 カテコールアミン含量減少作用

メチロシンは、ラット及びサルの中脳及び末梢組織において、カテコールアミン含量を減少させた。また、サルにおいて、尿中のカテコールアミン代謝物含量を減少させた¹⁰⁾。

18. 2. 3 間接型アドレナリン作動薬誘発の血圧上昇等に対する作用

メチロシンは、ラット及びイヌにおいて、間接型アドレナリン作動薬により誘発した血圧上昇を抑制した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メチロシン (Metirosine)

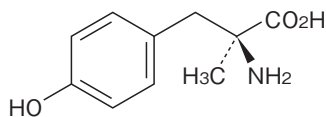
化学名：(2S)-2-Amino-2-methyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic acid

分子式：C₁₀H₁₃NO₃

分子量：195.22

性状：本品は白色～灰白色の結晶性の粉末であり、水、アセトン又はメタノールに極めて溶けにくく、クロロホルム又はベンゼンにほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

無包装状態の本剤を高湿・高湿度（30℃/75%）の条件下で保存したとき、外観変化が認められているので、開封後は高温、多湿を避けて保存すること。

21. 承認条件

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

* 22. 包装

28 カプセル [瓶、バラ]

23. 主要文献

- 1) Kuchel O. et al. : J. Lab. Clin. Med., 1990 ; 115 : 449-453
- 2) Engelman K. et al. : Circulation Research, 1966 ; 18 : I-104-I-109
- 3) Pyörälä K. et al. : Ann. Med. Int. fenn., 1968 ; 57 : 65-73
- 4) 小野薬品工業：国内第 I 相試験成績（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.1）
- 5) 小野薬品工業：海外第 I 相試験成績（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.2）
- 6) 小野薬品工業：国内第 I/II 相試験成績（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.3）
- 7) Engelman K. et al. : J. Clin. Invest., 1968 ; 47 : 568-576
- 8) Naruse M. et al. : Endocr. J., 2018 ; 65 : 359-371
- 9) 小野薬品工業：メチロシンのチロシン水酸化酵素阻害（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 10) 小野薬品工業：メチロシンの *in vivo* カテコールアミン含量減少作用（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 11) 小野薬品工業：メチロシンの循環器に対する作用（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売



本剤はBausch Health Companies Inc.に許諾されたライセンスに従って小野薬品工業株式会社が製造販売する。