

デムサー[®]カプセル 250mg

《DEMSE[®]R Capsules》

貯 法：気密容器、室温保存

使用期限：外箱に表示（5年）

メチロシнкаプセル

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

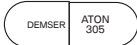
日本標準商品分類番号 87219

承認番号	23100AMX00008
* 薬価収載	2019年 2 月
* 販売開始	2019年 2 月
国際誕生	1979年10月

〔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〔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。〕

〔組成・性状〕

販売名		デムサーカプセル 250mg		
成分・含量 (1カプセル中)		メチロシン 250mg		
添加物		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。		
剤 形		硬カプセル剤		
外 形				
号 数		0 号	長径(mm)	約 21.1
質量 (mg)		約 357	短径(mm)	約 7.5
色調	頭部	青色不透明		
	胴部	淡青色不透明		
識別コード		ATON 305		

〔効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 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。

〔用法・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日間以上の間隔において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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (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。〔臨床成績〕の項参照)
- (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。
- (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。〔臨床試験〕の項参照)
- (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≥30mL/分、<60mL/分）のある患者では、3日間以上の間隔を置いて1日250mgずつ慎重に漸増すること。〔慎重投与〕、〔薬物動態〕の項参照)
- (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。〔慎重投与〕、〔高齢者への投与〕の項参照)
- (6) 4日間以上休薬した後、投与を再開する場合には、〔用法・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。〔臨床成績〕の項参照)

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
腎機能障害のある患者〔主として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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照〕
2. 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。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照)
- (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。〔重大な副作用〕の項参照)
- (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。〔重大な副作用〕の項参照)

- (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ので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

3. 相互作用

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（クロロプロマジン、レボメプロマジン、ペルフェナジン、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。

4. 副作用

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤が投与された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。主なものは傾眠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。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 鎮静、傾眠

鎮静（12.5％）、傾眠（81.3％）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

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ので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

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ので、このような症状があらわれた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

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ため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

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。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	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、胸郭及び縦隔障害			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(CPK)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(GOT)増加

※：頻度不明は海外での報告による。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、本剤の動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔12歳未満の小児等に対しては使用経験がない。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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⁾ また、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)}

9. その他の注意

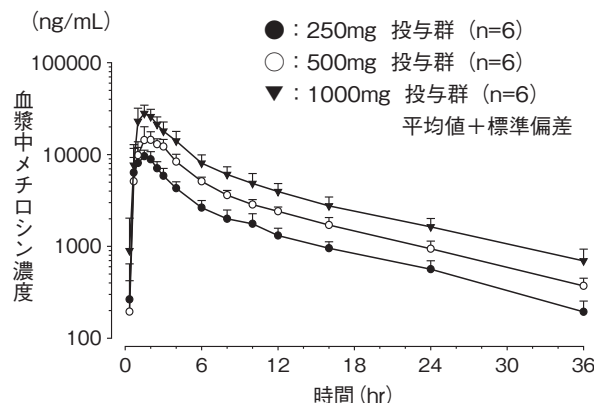
本剤のがん原性試験は実施されていない。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(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T_{1/2}はいずれの投与量でも同程度であり、Cmax及びAUC_{0-∞}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）

(2) 反復投与（外国人でのデータ）

健康成人に本剤1,000mgを1日1回4日間空腹時反復経口投与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⁾

（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

(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。

(4) 食事の影響（外国人でのデータ）

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⁾

2. 蛋白結合率

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*）。

3. 代謝、排泄

本剤はほとんど代謝を受けず⁷⁾、日本人の健康成人に本剤を250～1,000mgの用量で単回経口投与したとき、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⁾

4. 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⁾

	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）

〔臨床成績〕

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験^{6,8)}

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。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。

	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ヵ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。

〔薬効薬理〕

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)}

2. 薬理作用

(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⁾

(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⁾

(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

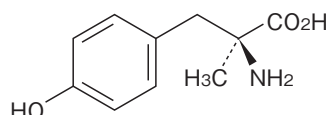
メチロシンは、ラット及びイヌにおいて、間接型アドレナリン作動薬により誘発した血圧上昇を抑制した。¹¹⁾

〔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

構造式：



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。

〔取扱い上の注意〕

無包装状態の本剤を高温・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。

〔承認条件〕

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。
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。

〔包装〕

※デムサーカプセル 250mg： 28 カプセル（バラ）
100 カプセル（バラ）

〔主要文献〕

- 1) Kuchel O. et al. : J. Lab. Clin. Med., **115** : 449, 1990
- 2) Engelman K. et al. : Circulation Research, **18** : I-104, 1966
- 3) Pyörälä K. et al. : Ann. Med. Int. fenn., **57** : 65, 1968
- 4) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相試験成績（社内資料）
- 5) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相試験成績（社内資料）
- 6) 小野薬品工業：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（社内資料）
- 7) Engelman K. et al. : J. Clin. Invest., **47** : 568, 1968
- 8) Naruse M. et al. : Endocr. J., **65** : 359, 2018
- 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）
- 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）
- 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）

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

〔製造販売〕

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

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。