

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 個人</p>	
<p>優先順位</p>	<p>6 位 (全 6 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>α-methyl-L-tyrosine (α-メチル-パラ-タイロシン)</p>
	<p>販売名</p>	<p>DEMSEER (デムサー)</p>
	<p>会社名</p>	<p>Valeant Pharmaceuticals International, Inc. Aton Pharma, LLC.</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>社団法人 日本内分泌学会 (選定理由) 日本内分泌学会は、褐色細胞腫と傍神経節腫の産生するカテコールアミンによる生体反応に関する国内最大の学術団体であり、平成 19 年には同学会の臨床重要課題「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」を定め、米国 NIH の PRESSOR (Pheochromocytoma and Rarangioma Research Support Organization) とも交流があるため。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>褐色細胞腫の患者の以下の治療に用いられる。 1. 外科処置前の処置 2. 外科処置が行えないと時の患者管理 3. 悪性褐色細胞腫の慢性的治療</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>成人と小児および老人で 250mg を日に 4 回経口投与されることを推奨する。1 日最大投与量の 4.0g まで毎日 250mg から 500mg 増加させる。術前患者に用いられる時、DEMSEER の至適量を 5～7 日間投与されねばならない。 DEMSEER の至適投与量は、通常、日に 2.0～3.0</p>

		<p>gである。投与量は、症状とカテコールアミンの排泄を検査される事により随時増減される。高血圧患者の場合、投与量は、血圧の正常化と臨床症状から調整される。正常血圧患者の場合、尿中メタネフリンあるいはバニルルマンデリン酸の50%以上の減少を目標とする。</p> <p>12歳以下の子供への DEMSER の使用は、保証の限りではない。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>褐色細胞腫は、平成 21 年度 厚生労働省科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業の調査研究に取り上げられており、平成 23 年度「がん対策に向けた提案書 ～みんなで作るがん政策～」では、希少がんとして褐色細胞腫が紹介されている。その 90%が良形で、腫瘍を外科的に摘除することで治癒可能であるが、10%は悪性であり、治療法が確立されておらず数年の経過で緩徐に増悪し死に至る疾患である。本疾患の詳細を成書、医療実態を文献等で調査したところ、本疾患が再発・転移を繰り返すことにより、手術不適応となった場合、腫瘍産生カテコールアミンによる循環器系障害を呈すること、骨転移では進行すると運動障害が発生することから、生命維持に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられ、「生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」と位置づけた。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における褐色細胞腫 (傍神経節腫を含む) の病型、患者数 (国内外の異同) について</p>	

平成 21 年度 厚生労働科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成研究班による全国疫学調査では、全国 23,761 診療科に 2008 年 4 月から 2009 年 3 月までに受診した患者数をアンケート調査した結果、良性褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）の推計患者数が 2,600 人、悪性が 320 人（11%）と報告された。発病頻度と悪性割合は、外国人（欧米）における集計と同様である。原発臓器を副腎髄質とする褐色細胞腫と原発臓器を傍神経節とする傍神経節腫は、カテコールアミン産生腫瘍として同じ腫瘍形を示す。

(2) 国内で現在承認されている褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）治療薬について

当該疾患の類似効能医薬品としては、 α 遮断薬と β 遮断薬があげられる。 α 遮断薬のレギチーン注射液（フェントラミン）は、褐色細胞腫を対象とした効能を有している。同剤は、診断および術前・術中の血圧調整に用いられている。これらは、腫瘍を治療するものではなく、腫瘍から分泌されるカテコールアミンによる血圧上昇などの作用を軽減させる。

(3) 現在国内で承認されている褐色細胞腫（傍神経節腫を含む）産生される抗カテコールアミン作用薬の問題点

カテコールアミンは、その受容体に α と β の 2 種類が存在する。前者は 1 と 2 に、後者は 1 と 2 および 3 に細分される。現在国内で承認されている薬剤は、これら受容体それぞれに特異性が高く、これら受容体を目的別に遮断できる薬剤はない。取分け $\alpha 2$ のみを特異的に遮断する薬剤が無い。このように、現在の国内承認薬効果には限界があり、より有効性の高い抗カテコールアミン薬の利用可能となることが強く期待されている。

また、発現頻度は高くないものの、既存のカテコールアミン受容体遮断剤の効果が減弱することが知られている。このように通常のカテコールアミン受容体遮断剤（ $\alpha 1$ ブロッカー、 β ブロッカー）が利用不可能な患者でも利用しうる薬剤が今後本邦で導入されることが期待されている。

(4) 要望医薬品 α メチルパラタイロシンについて

要望医薬品 α メチルパラタイロシンは、カテコールアミン合成経路の律速段階であるタイロシンからドーパへの変換を触媒する酵素であるタイロシンヒドロキシラーゼを阻害することによりカテコールアミン産生を阻害する。 α メチルパラタイロシンは、米国、

	<p>英国、仏国、加国で「褐色細胞腫」の効能効果で承認されており、また、米国 MAYO CLINIC の Health Information の褐色細胞腫の Treatment and drugs におけるカテコールアミンによる諸症状緩和薬としての選択薬^②として記載され、The Endocrine Source の Adrenal Physiology and Disease の Chapter34-Pheochromocytoma で全ての術前に用いる^{③④}と記載されていることから、欧米において標準的医療に位置付けられているものと考えられる。</p> <p>αメチルパラタイロシンの褐色細胞腫を対象として海外で実施された術前の血圧低下作用の結果は、phenoxybenxamine よりも優れていた^⑤と報告されている。上記の臨床試験結果より、要望医薬品 αメチルパラタイロシンは、外国人において薬剤の効果が示されており、重大な副作用のリスクがないことが特徴であると考えられる。</p> <p>褐色細胞腫の術前およびαブロッカー、βブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー不適用な症例には、αメチルパラタイロシンによるカテコールアミン産生阻害が有用である可能性があり、国内での利用が可能となることが望まれる。</p> <p>(5) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>以上より、要望医薬品 αメチルパラタイロシンは、医療上の有用性の判断基準「ウ 欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>						
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="507 1630 1385 1675"> <p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1675 762 1818"> <p>販売名 (企業名)</p> </td> <td data-bbox="762 1675 1385 1818"> <p>DEMSE^① (Valeant Pharmaceuticals International, Inc.)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1818 762 2002"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="762 1818 1385 2002"> <p><u>褐色細胞腫の患者の以下の治療に用いられる。</u></p> <p>1. <u>外科処置前の処置</u> 2. <u>外科処置が行えないと時の患者管理</u></p> </td> </tr> </table>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		<p>販売名 (企業名)</p>	<p>DEMSE^① (Valeant Pharmaceuticals International, Inc.)</p>	<p>効能・効果</p>
<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>							
<p>販売名 (企業名)</p>	<p>DEMSE^① (Valeant Pharmaceuticals International, Inc.)</p>						
<p>効能・効果</p>	<p><u>褐色細胞腫の患者の以下の治療に用いられる。</u></p> <p>1. <u>外科処置前の処置</u> 2. <u>外科処置が行えないと時の患者管理</u></p>						

		3. <u>悪性褐色細胞腫の慢性的治療</u>
	用法・用量	<p>成人と小児および老人で <u>250mg</u> を日に 4 回経口投与されることを推奨する。1 日最大投与量の <u>4.0g</u> まで毎日 <u>250mg</u> から <u>500mg</u> 増加させる。</p> <p><u>術前患者に用いられる時、DEMSE^R の至適量を 5～7 日間投与されねばならない。</u></p> <p>DEMSE^R の至適投与量は、通常、日に <u>2.0～3.0 g</u> である。投与量は、症状とカテコールアミンの排泄を検査される事により随時増減される。高血圧患者の場合、投与量は、血圧の正常化と臨床症状から調整される。正常血圧患者の場合、尿中メタネフリンあるいはバニルマンデリン酸の <u>50%以上の減少</u> を目標とする。</p> <p>12 歳以下の子供への DEMSE^R の使用は、保証の限りではない。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	DEMSE ^R (Valeant Pharmaceuticals International, Inc.) [®]
	効能・効果	<p>褐色細胞腫の患者の以下の治療に用いられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>外科処置前の処置</u> 2. <u>外科処置が行えないと時の患者管理</u> 3. <u>悪性褐色細胞腫の慢性的治療</u>
	用法・用量	<p>成人と小児および老人で <u>250mg</u> を日に 4 回経口投与されることを推奨する。1 日最大投与量の <u>4.0g</u> まで毎日 <u>250mg</u> から <u>500mg</u> 増加させる。</p> <p><u>術前患者に用いられる時、DEMSE^R の至適量を 5～7 日間投与されねばならない。</u></p> <p>DEMSE^R の至適投与量は、通常、日に <u>2.0～3.0 g</u> である。投与量は、症状とカテコールアミンの排泄を検査される事により随時増減される。高血圧患者の場合、投与量は、血圧の正常化と臨床症状から調整される。正</p>

		<p>常血圧患者の場合、尿中メタネフリンあるいはバニルルマンデリン酸の 50%以上の減少を目標とする。</p> <p>12歳以下の子供への DEMSER の使用は、保証の限りではない。</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	<p>DEMSER (Valeant Pharmaceuticals International, Inc.)</p>
	効能・効果	<p>褐色細胞腫の患者の以下の治療に用いられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>外科処置前の処置</u> 2. <u>外科処置が行えないと時の患者管理</u> 3. <u>悪性褐色細胞腫の慢性的治療</u>
	用法・用量	<p>成人と小児および老人で <u>250mg</u> を日に <u>4回経口投与</u> されることを推奨する。<u>1日最大投与量の 4.0g</u> まで毎日 <u>250mg</u> から <u>500mg</u> 増加させる。</p> <p><u>術前患者に用いられる時、DEMSER の至適量を 5～7日間投与されねばならない。</u></p> <p>DEMSER の至適投与量は、通常、日に <u>2.0～3.0 g</u> である。投与量は、症状とカテコールアミンの排泄を検査される事により随時増減される。高血圧患者の場合、投与量は、血圧の正常化と臨床症状から調整される。正常血圧患者の場合、尿中メタネフリンあるいはバニルルマンデリン酸の 50%以上の減少を目標とする。</p> <p>12歳以下の子供への DEMSER の使用は、保証の限りではない。</p>
備考		
加国	販売名（企業名）	<p>DEMSER (Valeant Pharmaceuticals International, Inc.)</p>
	効能・効果	褐色細胞腫の患者の以下の治療に用いられ

			<p>る。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>外科処置前の処置</u> 2. <u>外科処置が行えないと時の患者管理</u> 3. <u>悪性褐色細胞腫の慢性的治療</u> 													
		用法・用量	<p>成人と小児および老人で <u>250mg</u> を日に <u>4回経口投与</u>されることを推奨する。<u>1日最大投与量の 4.0g</u> まで毎日 <u>250mg</u> から <u>500mg</u> 増加させる。</p> <p>術前患者に用いられる時、<u>DEMSER</u> の至適量を <u>5～7日間投与</u>されねばならない。</p> <p><u>DEMSER</u> の至適投与量は、通常、日に <u>2.0～3.0g</u> である。投与量は、症状とカテコールアミンの排泄を検査される事により随時増減される。高血圧患者の場合、投与量は、血圧の正常化と臨床症状から調整される。正常血圧患者の場合、尿中メタネフリンあるいはバニルルマンデリン酸の <u>50%以上の減少</u> を目標とする。</p> <p>12歳以下の子供への <u>DEMSER</u> の使用は、保証の限りではない。</p>													
		備考														
	豪国	販売名（企業名）														
		効能・効果														
		用法・用量														
		備考														
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州														
		<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ガイドライン の根拠論文</td> <td></td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライ ン名		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)		ガイドライン の根拠論文	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）														
米国	ガイドライ ン名															
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)															
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)															
	ガイドライン の根拠論文															

		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連	

		のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

<海外における臨床試験等>

1) PubMed で、Methyrosine および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、49 報が該当、(検査日: 2011 年 5 月 17 日)し、以下の基準を満たす論文は、無かった。

- ・ 2001 年以降掲載
- ・ 患者数が 10 名以上
- ・ 最終診断が、生化学検査あるいは画像検査
- ・ 患者単位又は病巣単位の有効性を求めることが可能
- ・ Methyrosine の用量が明らか

<日本における臨床試験等>

1) 日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「メチロシン/AL」をキーワードとして検索され、5報が該当、(検査日:2011年5月17日)し、以下の基準を満たす論文は、無かった。

- 2001年以降掲載
- 患者数が5名以上
- 最終診断が、生化学検査あるいは画像検査
- 患者単位又は病巣単位の有効性を求めることが可能
- Methyrosineの用量が明らか

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peer-reviewed journal の総説

PubMedで、Methyrosine および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、49報が該当、(検査日:2011年5月17日)し、2001年以降の掲載で3報の総説が選定された。

(1)Ankenman R, Salvatore MF. Low dose alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in the treatment of dystonia and dyskinesia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007 Winter;19(1):65-9.

(2)Fernandez-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I, Sesmilo G. Pheochromocytoma. Scand J Surg. 2004;93(4):302-9.

(3)Zamegar R, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Malignant pheochromocytoma. Surg Oncol Clin N Am. 2006 Jul ; 15(3) : 555-71.

参考 (2000年以前で症例の多いもの)

Brogden RNらは、17例に対し1~4g/日の α メチルパラタイロシンが5日~10ヶ月間投与され、概ね良好な治療成績と報告されている。その他、良性と悪性の褐色細胞腫への本剤によるカテコールアミン減少率は35~80%で、他の降圧剤に抵抗する例や無効な例にも有効とする記載が多いが、1年以上の長期投与による効果減弱の報告もある^⑥。

米国のEisenhoferらは、従来の治療薬として紹介した^⑦。

日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」及び「メチロシン/AL」をキーワードとして検索され、5報が該当、(検査日:2011年5月17日)し、基準を満たす論文は、2001年以降の掲載で1報が選定された。

(1) 山門実. 【内分泌疾患の治療 世界の現状と日本】

α -methyl-para-tyrosineによる悪性褐色細胞腫の治療. ホルモンと臨床(0045-7167) 2007. 07;55(7);631-636.

2) メタアナリシス

PubMedで、Methyrosine および pheochromocytoma をキーワードとして検索され、49報が該当、(検査日:2011年5月17日)し、メタアナリシスは、無かった。

日本語論文は、医中誌データベースで、「褐色細胞腫/TH or 褐色細胞腫/AL」

及び「メチロシン/AL」をキーワードとして検索され、5報が該当、(検査日：2011年5月17日)し、メタアナリシスは、無かった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Williams Textbook of Endocrinology 11th Edition Website Include

Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma では、骨や肝臓などの転移病巣を処置する際に通常 α メチルパラタイロシンを前処置し、 α ブロッカーと β ブロッカーを追加する^⑧と記載している。

2) Pheochromocytoma Pathophysiology and Clinical Management KARGER^⑨

<日本における教科書等>

1) 褐色細胞腫診療マニュアル(第1版、2008年) p.70-73^⑩

α メチルパラタイロシンは、褐色細胞腫にて、カテコールアミンを35~80%減少する。

2) 褐色細胞腫 診療指針2010 (2010年) p.55-56^⑪

α メチルパラタイロシンは、褐色細胞腫にて、カテコールアミンを35~80%減少する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1) 副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術のガイドライン 2008^⑫

未承認であることから要望医薬品 α メチルパラタイロシンの明記はなされていないが、「褐色細胞腫の成績」に術中腫瘍の圧迫による腫瘍内貯留カテコールアミンの循環血液中への流入による急激な血圧上昇に注意を払うことが記載されている。

2) 高血圧治療ガイドライン 2009^⑬

第11章特殊条件下高血圧の治療 3.一過性の血圧上昇に褐色細胞腫の緊急降下処置の重要性が示されているが、中間持続型のCa拮抗薬やACE阻害薬の内服が示されているのみである。第11章特殊条件下高血圧の治療 4.外科手術前後の血圧管理でも褐色細胞腫における周術期合併症の高血圧発症予防の重要性が示されている。しかしながら、未承認であることから要望医薬品 α メチルパラタイロシンの明記はなされていない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 悪性褐色細胞腫に対する1例報告が主体であるが、比較的長期(2~5年)投与例が多いことが特徴となる。投与量は、0.5~2g/日と海外の処方と比較して少ない^{⑭⑮⑯⑰}。

東京女子医科大学での使用経験では、 α メチルパラタイロシンを悪性褐色細胞腫17例中の10例に投与し、解析可能だった6例中の4例でカテコールアミンが50%以上減少している。治療効果は、2~36ヶ月継続している^⑱。

副作用は、2g/日の投与で気力減退がみられたものの減量により改善している^⑲。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 褐色細胞腫の治療

以下の理由から、要望効能・効果は「褐色細胞腫」と記載した。

- >米国、英国、仏国、加国で承認されている効能・効果が「褐色細胞腫」となっている
- >当該疾患の診断基準は国内外で差がなく、本邦の医療現場で傍神経節腫を含み「褐色細胞腫」と診断していること。
- >また、本邦で既に承認されている類薬レギチーン注射液の効能・効果が「褐色細胞腫」となっていること。

<要望用法・用量について>

要望は、本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、米国、英国、仏国、加国における承認用法・用量を手術前・手術中の血圧あるいは尿中カテコールアミン排泄調整として「1カプセル(250mg)を日に4回経口投与する。1日最大投与量の4.0gまで毎日250mgから500mg増加する。指摘投与量(通常2.0~3.0g)を術前5~7日間投与する。なお、褐色細胞腫の患者の外科処置が行えない時の患者管理および悪性褐色細胞腫の慢性的治療として、「1カプセル(250mg)を日に4回経口投与する。1日最大投与量の4.0gまで毎日250mgから500mg増加する。症状とカテコールアミンの排泄を検査することにより随時増減する。高血圧の場合、血圧の正常化から調整する。正常血圧の場合、尿中メタネフリンあるいはバニルマンデル酸の50%以上の減少から調製する。通常は、2.0~3.0gである。」を要望するが、本邦における最終的な本剤の用法・用量(本邦の承認用法・用量)については、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望医薬品 α メチルパラタイロシンの作用機序は、カテコールアミン合成経路の律速段階であるタイロシンからドーパへの変換を触媒する酵素、タイロシンヒドロキシラーゼを阻害することによりカテコールアミン産生を抑制すると考えられており、作用機序が現在国内で承認されている α ブ

ロッカーや β ブロッカーと異なっている。

要望医薬品 α メチルパラタイロシンは、欧米の教科書^{⑧⑨}において、褐色細胞腫の術前処置に対する選択薬、外科処置の行えない時の患者管理および悪性褐色細胞腫の慢性的治療の選択薬として記載されている。

特に日本では、欧米で血压管理を効能・効果として承認されている塩酸フェノキシベンザミンの承認がないことから、症状管理の選択薬として利用可能となることが望まれる。

なお、本邦における本剤の位置づけについては、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 本邦において、褐色細胞腫患者数は、良性が2600人、悪性が320人と推定される。要望医薬品 α メチルパラタイロシンは、欧米と同様に本邦でも希少疾患用医薬品に相当すると予想される。本邦における患者数が多くないことから、大規模な試験を実施することは難しいと考えられるが、当該要望医薬品は、未承認薬であり、日本人患者に対する投与経験が乏しいと考える。欧米承認時の臨床試験成績と本邦で実施される臨床試験成績とが比較可能なように、本邦での臨床試験プロトコルについては、欧米承認時の臨床試験プロトコルも参考にしながら計画し、実施することが適切であると考ええる。
- 2) 要望医薬品 α メチルパラタイロシンの開発対象については、欧米の教科書で α メチルパラタイロシンは褐色細胞腫の術前処置の選択薬に位置づけられていることから、開発が必要であるが、手術を行えないあるいは悪性褐色細胞腫に対しても、既承認の α ブロッカー、 β ブロッカーあるいはCaチャンネルブロッカーでは十分な臨床症状管理が出来ない本邦の現状を鑑みると、手術を行えないあるいは悪性褐色細胞腫で既承認薬が不適応の症例には、作用機序が異なる α メチルパラタイロシンが有用である可能性があり、褐色細胞腫のいずれの型にも利用可能となるように、臨床開発を行うことが望ましいと考える。
- 3) 米国と欧州で実施された臨床試験プロトコル（例えば選択基準、除外基準、併用薬の規定など）がそれぞれ異なる場合には、開発企業側にて、それぞれの臨床試験プロトコルを入手し、海外臨床試験プロトコルが異なる理由を十分に調査した上で、本邦での臨床試験プロトコルの適切性について議論することが適切と考える。
- 4) 上記の臨床試験以外に、 α メチルパラタイロシンの本邦における承認時及び承認後の課題として、薬剤使用ガイドライン作成、最新の海外の市販後データの分析、医師教育、患者教育と適切なインフォームドコンセント取得の徹底などが必要と考える。

5. 備考

<その他>

1) 有害事象^①

>中枢神経作用

鎮静、倦怠感、不眠(一過性)、錐体外路症状(約10%)、精神症状(失見当識、不安、幻覚)など

>下痢(約10%)

>その他(低頻度)

乳汁分泌、乳房腫脹(軽度)、鼻閉、唾液減少、口腔乾燥、頭痛、嘔気、嘔吐、インポテンツ、射精障害、結晶尿、排尿障害(一過性)、血尿、貧血、好酸球増多、血小板減少、・増多、末梢の浮腫、GOT上昇、蕁麻疹、喉頭浮腫など

>過量投与時の症候

不安、激烈型うつ病、神経筋症状(錐体外路症状)、下痢、唾液減少、口腔乾燥など

2) 留意事項

>尿量、飲水量：尿量を1日あたり2L以上確保する

>併用注意：アルコール、トランキライザー、フェノチアジン、ハリペリドールなど

>検査：尿中カテコールアミン偽高値

6. 参考文献一覧

1)

①デムサー 能書

②MAYO CLINIC ホームページ

<http://mayoclinic.com/health/pheochromocytoma/DS00569/DSECTION=treatments%2Dand%2Ddrugs>

③Endotext.org ホームページ

<http://www.endotext.org/adrenal/adrenal34/adrenalframe34.htm>

④Brvo, E.L. and R.W. Gifford, Jr., Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993, 22(2): 329-341

⑤Jaime Steinsapir, Albert A. Carr, L. Michael Prisant, Edwn D. Bransome, Methrosine and Pheochromocytoma. *Arch Intern Med*. 1997; 157(8): 901-906

②Ankenman R, Salvatore MF. Low dose alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) in the treatment of dystonia and dyskinesia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Winter;19(1):65-9.

③ Fernandez-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I, Sesmiolo G. Pheochromocytoma. *Scand J Surg*. 2004;93(4):302-9

④Brogden RN, Heel RC, Speight TM, et al.: α -methyl-p-tyrosine: A review of its pharmacology and clinical use. *Drug* 1981; 21: 81-89.

- ⑤山門実. 【内分泌疾患の治療 世界の現状と日本】
 α -methyl-para-tyrosine による悪性褐色細胞腫の治療. ホルモンと臨床 (0045-7167) 2007. 07;55(7);631-636.
- ⑥Brogden RN, Heel RC, Speight TM, et al.; α -methyl-p-tyrosine : A review of its pharmacology and clinical use. Drug 1981; 21 : 81-89
- ⑦ Greame Eisenhofer, Stefan R Bornstein, Frederieke M Brouwers, Nai-Kong V Cheung, Patricia L Dahia, Ronald R de Krijger, Thomas J Giodano, Lloyd A Greene, David S Goldstein, Hendrik Lehnert, William M Manger, Jhon M Maris, Hartmut P H Neumann, Karel Pacak, Barry L Shulkin, David Smith, Arthus S Tischler and William F Young Jr. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocrine-Related Cancer (2004) 11 423-436
- ⑧Williams Textbook of Endocrinology 11th Edition Website Include
- ⑨Pheochromocytoma Pathophysiology and Clinical Management KARGER
- ⑩褐色細胞腫診療マニュアル (第1版、2008年)
- ⑪褐色細胞腫 診療指針 2010 (2010年)
- ⑫副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術のガイドライン 2008
- ⑬高血圧治療ガイドライン 2009
- ⑭ Serri O, Comtois R, Bettez P, et al.; Reduction in the size of a pheochromocytoma pulmonary metastasis by metyrosine therapy. N Engl J Med 1984; 310 : 1264-1265
- ⑮ Arai A, Naruse M, Tanabe A, et al.; Cardiac malignant pheochromocytoma with bone metastasis. Internal Med 1998 ; 37 : 940-944
- ⑯ Tada K, Okubo Y, Yamashita K : Three case of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine combination chemotherapy and alpha-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia. Horm Res 1998; 49 : 295-297
- ⑰ Brvo, E.L. and R.W. Gifford, Jr., Pheochromocytoma. Endocrinol Metab Clin North Am, 1993, 22(2): 329-341
- ⑱ デムサー 能書 (英国)
http://mcs.open.ac.uk/nlg/old_projects/pills/corpus/PIL/html/Demser.html