

**デムサーカプセル 250 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

小野薬品工業株式会社

デムサーカプセル 250 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	デムサーカプセル250 mg	有効成分	メチロシン
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87219
提出年月日		令和6年8月26日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
鎮静、傾眠	なし	長期投与時の安全性
投与中止時の睡眠障害		腎機能障害患者への投与時の安全性
精神障害（不安、不眠症、うつ病）		
錐体外路障害		
結晶尿		
下痢、軟便		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供
患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：小野薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年1月8日	薬効分類	87219
再審査期間	10年	承認番号	23100AMX00008000
国際誕生日	1979年10月3日		
販売名	デムサーカプセル250 mg		
有効成分	メチロシン		
含量及び剤型	1カプセル中にメチロシン250 mg を含有するカプセル剤		
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500 mg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250 mg又は500 mg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4,000 mg、1回最高用量は1,000 mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500 mgは1日2回、1日750 mgは1日3回、1日1,000 mgは1日4回に分割する。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：2023年1月27日
変更内容の概要： 「5.1医薬品安全性監視計画の一覧」から製造販売後臨床試験（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）の削除 「該当なし」の記載を「なし」へ変更（軽微な変更） - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の改訂
変更理由： - 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づいて削除を行ったため 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について（令和4年3月18日付薬生薬審発0318第2号、薬生安発0318第1号）」に基づいて記載整備を行ったため 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）に基づき避妊期間を設定したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
鎮静、傾眠	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ネコ、イヌ又はサルを用いた安全性薬理試験では、メチロシンは主に鎮静作用を示し、サルでは傾眠が認められた。また、ラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験では、鎮静が認められた。 ・国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）において、本剤を投与した被験者の 12.5%（2/16 例）に鎮静の副作用が認められ、うち、1 例は重篤と判断された。また、81.3%（13/16 例）に傾眠の副作用が認められたが、重篤例はなかった。 ・海外市販後（2018 年 6 月 12 日時点）において、過眠症 1 例の重篤な副作用が認められ、1 日 18 時間眠っており、話すことやコミュニケーションをとることが困難であった。転帰は不明であった。 以上、鎮静、傾眠の発現頻度は高く、重篤例も認められており、また、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作には従事しないよう指導する必要があることから、「重要」な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後における鎮静、傾眠の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供を実施する。 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
投与中止時の睡眠障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・Engelman ら¹⁾ は、褐色細胞腫 22 例、本態性高血圧症 20 例他、計 52 例の患者に本剤を 6 から 8 時間毎に 4 日間から 10 カ月間投与したところ、リバウンド現象として、本剤の

	投与を中止したときに、ほとんどの患者に不眠症、精神運動亢進、過覚醒及び活力増進が認められたと報告した。 以上、睡眠障害はQOLに影響を及ぼし、国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）において投与中止時の睡眠障害は認められていないが、リスクは排除できないことから「重要」な特定されたリスクとした。 1) Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A. Biochemical and Pharmacologic Effects of α-Methyltyrosine in Man. J Clin Invest 1968;47:577-94.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後における睡眠障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供を実施する。 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
精神障害（不安、不眠症、うつ病）	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）において、本剤を投与した被験者の 12.5%（2/16 例）に精神障害の副作用が認められ、その副作用の内訳は、不安、不眠症及びうつ病の各 6.3%（1/16 例）であった。 ・ 海外市販後（2018 年 6 月 12 日時点）において、不安 1 例の非重篤な副作用が認められ、転帰は未回復であった。 以上、精神障害は、処置が必要となることから、「重要」な特定されたリスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後における精神障害（不安、不眠症、うつ病）の発現状況及び発現事象の特徴を

	把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供を実施する。 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
錐体外路障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ラット又はイヌを用いた反復投与毒性試験では、振戦が認められた。 ・国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）において、本剤を投与した被験者の 6.3%（1/16 例）に運動緩慢、動作時振戦、表情減少等の錐体外路障害の副作用が認められた。 ・海外市販後（2018 年 6 月 12 日時点）において、錐体外路障害 1 例の非重篤な副作用が認められ、転帰は不明であった。 以上、錐体外路障害は、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作には従事しないよう指導する必要があることから、「重要」な特定されたリスクとした。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後における錐体外路障害の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供を実施する。 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

結晶尿	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ラットを用いた反復投与毒性試験では 160 mg/kg で膀胱結石が認められ、イヌを用いた反復投与毒性試験では 50 mg/kg 以上で尿中の白色沈殿物及び潜血、100 mg/kg で膀胱結石が認められた。尿中の白色沈殿物及び膀胱結石は、排泄されたメチロシンの尿中濃度が可溶性限界を超えたために析出したと考えられた。 ・国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）において、1 例に Day 140（1,500 mg/日投与時）の尿検査で不明結晶（定性値）の異常値（+）、並びに Day 196、Day 224、Day 280 及び Day 308（いずれも 1,500 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 1 例に Day 196（1,500 mg/日投与時）で針状結晶（定性値）の異常値（+）が検出された。 以上、結晶尿は、排尿障害や血尿の症状があらわれ、患者の QOL に影響を及ぼすため、国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）では結晶尿は認められていないが、尿検査の異常値が認められており、リスクは排除できないことから、「重要」な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。 【選択理由】 製造販売後における結晶尿の発現状況及び発現事象の特徴を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供を実施する。 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
下痢、軟便	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・イヌを用いた反復投与毒性試験では、下痢が認められた。 ・国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）において、本剤を投与した被験者の 6.3%（1/16 例）に下痢の副作用が認められ、6.3%（1/16 例）に軟便の副作用が認められた。 ・Engelman ら¹⁾ は、褐色細胞腫 22 例、本態性高血圧症 20 例他、計 52 例の患者に本剤を

	6 から 8 時間毎に 4 日間から 10 カ月間投与したところ、下痢が 52 例中 5 例に認められ、うち 3 例は軽度で、2 例は高度と報告した。 以上、下痢、軟便は、事象が重症化する可能性があることから、「重要」な特定されたリスクとした。 1) Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A. Biochemical and Pharmacologic Effects of α-Methyltyrosine in Man. J Clin Invest 1968;47:577-94.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤による下痢、軟便の発現状況は臨床試験及び海外市販後において一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供を実施する。 【選択理由】 本リスクに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク
なし

重要な不足情報	
長期投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は患者に長期にわたり投与される可能性があり、本剤の臨床試験では1年間投与時点までのデータを収集しているが、臨床試験における症例数が限られているため、製造販売後においても本剤の長期投与時の安全性に関する情報収集が必要と判断したため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、

	1. 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤の長期投与時の安全性に関する情報を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
	【内容】
	・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。
	【選択理由】
	本剤の長期投与時の安全性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
腎機能障害患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由：
	・健康成人男性及び腎機能障害男性（軽度及び中等度腎機能障害男性）を対象とした国内第Ⅰ相試験（ONO-5371-01 試験）の結果から、日本人におけるメチロシンの主要消失経路は腎排泄と考えられた。また、メチロシンを 250 mg の用量で空腹時単回経口投与したときの薬物動態は軽度の腎機能低下の影響を受けず、中等度の腎機能低下により血中曝露量が上昇することが示されており、腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報が十分得られていないため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
	【内容】
	・通常の実薬品安全性監視活動
	・追加の実薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査を実施する。
	【選択理由】
	本剤の腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
	【内容】
	・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向実薬品ガイドに記載して注意喚起する。
	【選択理由】
	本剤の腎機能障害患者への投与時の安全性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例等の収集及び評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 鎮静、傾眠、投与中止時の睡眠障害、精神障害（不安、不眠症、うつ病）、錐体外路障害、結晶尿、長期投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性 【目的】 本邦での使用実態下における本剤の褐色細胞腫の患者に対する長期投与時の安全性及び有効性を評価する。特に安全性検討事項の発現状況等について確認を行う。 【実施計画】 予定患者数：250 例 実施期間：販売開始日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間（8 年を見込み） 登録期間：販売開始日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間（8 年を見込み） 実施方法：本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式とする。 観察期間：1 年間 【実施計画の根拠】 国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における重要な特定されたりスクの発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えと考えられる要因について検討を行う。 目標症例数の設定根拠： 日本国内の褐色細胞腫の推計患者数は 2,920 例であり、このうち良性が 2,600 例、悪性が 320 例と報告されている^{※1}。褐色細胞腫の専門医の意見によると、交感神経受容体遮断薬による治療でも効果不十分の患者は全体の 1～2 割と推定されていることから、悪性褐色細胞腫に本剤が使用される患者は少数であると考えられる。一方で外科手術が適応可能な患者は一定の患者数が見込まれると推定されるが、そのうち、手術前処置に本剤が使用される可能性のある患者は限定され、使用患者数の推定が難しい。 以上を踏まえ、調査予定症例数については、実現可能性を考慮し、以下のように設定した。 褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善における推定使用患者数の観点から調査予定症例数を 250 例と設定した。なお、本剤の治験時（国内第Ⅰ／Ⅱ相試験：ONO-5371-02 試験）における副作用で最も低い頻度は 6.3%（1/16 例）であり、本調査予定症例数で検出可能と考える。 ※1：成瀬光栄、他：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 平成 21 年度研究報告書、2010；3-24 より引用 観察期間の設定根拠：

	国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）の結果から、本剤の投与期間が長くなるにつれて発現頻度が上昇する副作用は認められなかったものの、長期投与時の安全性を評価するために必要な期間と推奨されている1年間を設定した。なお、国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（ONO-5371-02 試験）の安全性の評価は12週で行われており、副作用発現症例率は投与開始から1週間までに87.5%（14/16例）、1週間から4週間までに43.8%（7/16例）、4週間から8週間までに26.7%（4/15例）、8週間から12週間までに33.3%（4/12例）、12週超で50.0%（5/10例）であった。その後、副作用の発現頻度が時間とともに上昇する傾向は認められなかった。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終報告作成時（全症例データ固定後）。最終のデータ固定が終了した段階で、安全性情報について最終的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要：電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供	
	【安全性検討事項】 鎮静、傾眠、投与中止時の睡眠障害、精神障害（不安、不眠症、うつ病）、錐体外路障害、結晶尿、下痢、軟便 【目的】 本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。 【具体的な方法】 本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時、再審査申請資料作成時において当該安全性検討事項に関連する事象の集積状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成を検討する。 【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時、再審査申請時
患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供	
	【安全性検討事項】 鎮静、傾眠、投与中止時の睡眠障害、精神障害（不安、不眠症、うつ病）、錐体外路障害、結晶尿、下痢、軟便 【目的】 本リスクに関する情報を患者に提供し、患者の理解を補助することで適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 【具体的な方法】 本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時、再審査申請資料作成時において当該安全性検討事項に関連する事象の集積状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成を検討する。 【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時、再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例等の収集及び評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済み（2019 年 10 月提出）
特定使用成績調査	250 例	安全性定期報告時及び最終報告作成時（全症例データ固定後）	実施中	最終報告時（全症例データ固定後） （2027 年 2 月予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材（デムサーによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中