

多発性硬化症治療剤ジレニア®の副作用対策

フィンゴリモド
進行性多巣性白質脳症
(PML)の

詳細調査のお願いおよび
本邦報告症例



多発性硬化症治療剤ジレニア®の副作用対策

フィンゴリモド

進行性多巣性白質脳症(PML)の

詳細調査のお願いおよび

本邦報告症例



CONTENTS

I. 進行性多巣性白質脳症(PML)とは

- PMLとは 2
- PMLの診断および診断基準 2

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

- 国内PML症例 一覧 3
- 国内PML症例の詳細な臨床経過およびMRI画像所見
 - ・ Case 1 4
 - ・ Case 2 9
 - ・ Case 3 17
 - ・ Case 4 19
- 【参考】フィンゴリモド投与中にPMLに至ったMS海外症例 海外データ 23

III. 他疾患との鑑別

- PMLとMSの臨床的鑑別 25
- MRI画像所見による鑑別のポイント 25

【監修】大阪公立大学大学院医学研究科 放射線診断学・IVR学 教授 三木 幸雄 先生

IV. フィンゴリモド投与中にPMLが疑われた場合の対応

- PMLが疑われた場合の対応「フィンゴリモドの投与中止」 27

V. フィンゴリモド投与中にPMLが疑われた場合の先生方へのお願い

- 背景 28
- 先生にお願いしたいこと 29
- MIAC(医学画像解析センター)への頭部MRI画像データのアップロード方法 30

本資料は、ノバルティス ファーマ株式会社と田辺三菱製薬株式会社が共同で制作しています。

I. 進行性多巣性白質脳症(PML)とは

PMLとは

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は、JCウイルス (JC virus : JCV) による中枢神経感染症の一形態である。亜急性に様々な神経症候を呈し、多くは致死的とされるが、基礎疾患によっては長期生存例もある。ただし、その場合も機能障害を残すことが多い。
- 主に細胞性免疫の低下 (ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染症など) を背景に発症するが、近年は病態修飾療法による薬剤関連PMLが注目されている。
- 近年の死亡率 (≒罹患率) は、人口1,000万人あたりに年間約0.9人である。死亡率 (≒罹患率) は年々上昇傾向にある。
- PMLの臨床症候は、亜急性に進行する認知機能障害・構音障害・片麻痺や失語など多彩である。細胞性免疫の低下を認める患者などがこのような症状を呈し、頭部MRIで多巣性の白質病変を認めた場合にPMLを疑う。
- 病態修飾療法による薬剤関連PMLでは、頭部MRIで白質病変を認めるものの、臨床症状を欠く無症候性PMLが知られている。
- 根治に至るJCVに特異的な抗ウイルス薬ではなく、治療の基本は免疫機能の回復と免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) への対応である。
 - ・ HIV関連PMLでは、原疾患の治療である抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy : ART) が有効である。
 - ・ 非HIV関連PMLでは、免疫抑制状態の誘因薬剤などの中止が、免疫機能の回復につながる。
- PML治療介入後に臨床症状の増悪、頭部MRIでのガドリニウム (gadolinium : Gd) 増強効果やmass effectを見ることがあり、IRISと呼ばれる。IRISも生命/機能予後に重要であり、治療対象となることが多い。

〔厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
『進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020』2020年より作成〕

PMLの診断および診断基準

- PMLの診断は、臨床症候、頭部MRI/CT、脳脊髄液でのPCRによるJCV DNAの検出、病理所見、および白質脳症を来す他疾患との鑑別/除外を柱とする。
- 臨床症候や画像所見でPMLが疑われる場合、脳脊髄液でのPCRによるJCV DNAの検査を行う。初回のPCR検査が陰性であっても、PMLの蓋然性が高い場合はPCR検査や画像検査を再検し、脳生検も考慮する。
- 多発性硬化症の病態修飾療法に伴う薬剤関連PMLにおいては、臨床症候が出現する前に、頭部MRIで白質病変が検出される無症候性PMLの病態が存在する。その治療成績などからも、いかに早く無症候性PMLと診断し、治療を開始するかも重要である。

〔厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
『進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020』2020年より作成〕

Ⅱ. フィンゴリモド投与による国内PML症例

国内PML症例 一覧

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 | Case 4 |
|-------------------------|--|--|--|-----------------------------------|
| 性別・年齢 | 女性・60歳代 | 女性・30歳代 | 男性・40歳代 | 男性・40歳代 |
| MS罹患期間 | 約4年 | 約20年 | 約14年 | 28年 |
| フィンゴリモド投与期間 | 約2年5ヵ月 | 約3年10ヵ月 | 3年8ヵ月 | 約5年2ヵ月 |
| フィンゴリモド以外のMS治療薬投与歴 | IFN β -1a | ①IFN β -1b：約11年 ②プレドニゾン：約1週間 | IFN β | なし |
| PMLによる症状 | 物忘れ、失語、 右上下肢に軽度の麻痺と 錐体路徴候 | 右手の筋力低下、 構音障害、 片麻痺性歩行 | 失語症、認知機能障害、 右側進行性不全片麻痺、 てんかん部分発作、 運動失調 | なし |
| 髄液JCV-PCR検査 | 陽性 | 陽性 | 陽性 | 陽性 |
| 画像所見 | 左大脳白質に FLAIR高信号。 DWIで病変の一部は リング状に高信号。 造影効果なし | 皮質と明瞭な境界をもつ FLAIR高信号病変と 左前頭頂部に DWI高信号を伴う 連続的な深部白質あり。 Mass effectや 造影効果なし | 頭部MRI・T2強調 画像にて、新規病変が 小脳脚に認められたほか、 造影効果を伴わず 拡大する病変が 角回近傍の白質に 認められた | 左頭頂葉を主体とする 白質のFLAIR高信号域 |
| 脳生検 | 未実施 | 実施 | 未実施 | 未実施 |
| PMLに対する治療 ^{※1} | ミルタザピン、 メフロキシン | メフロキシン | ミルタザピン | ミルタザピン、 メフロキシン |
| IRISの有無 | 評価できず | あり | あり | あり |
| IRISに対する治療 | なし | メチルプレドニゾン ^{※2} | ステロイドの パルス ^{※3} と内服療法 | ステロイドの パルス ^{※3} と内服療法 |
| 抗JCV抗体 | 未実施 | 1.13(約4年前) | — ^{注)} | 2.94(Day 0) |

PML：進行性多巣性白質脳症 MS：多発性硬化症 IFN：インターフェロン JCV：JCウイルス
FLAIR：FLuid-Attenuated Inversion Recovery DWI：Diffusion-Weighted Image(拡散強調画像) IRIS：免疫再構築症候群

※1：ミルタザピンおよびメフロキシンは、PMLに対して承認されておりません。

※2：メチルプレドニゾン1g静注は、IRISに対して承認されておりません。

※3：ステロイドパルス療法は、IRISに対して承認されておりません。

注) 測定の有無や測定値に関して、論文に記載がありません。

国内PML症例の詳細な臨床経過およびMRI画像所見

Case 1 国内症例

[Nakahara J et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 6(3) : e559, 2019]
著者には、過去に田辺三菱製薬またはノバルティス ファーマが、アドバイザーボード料、旅費、講演料を支払った者が含まれています。

(1) 患者背景

| | |
|-----|---|
| 性別 | 女性 |
| 年齢 | 60歳代 |
| 原疾患 | MS (PML発現までの罹患期間：約4年) 視神経炎 |
| 既往歴 | 甲状腺機能低下症 プリンツメタル狭心症 |
| 合併症 | 脂質異常症 高血圧 甲状腺機能低下症 頭蓋内動脈瘤 うつ病 |

(2) フィンゴリモド投与状況

| 投与量・投与間隔 | 投与期間 |
|----------------------|--------|
| フィンゴリモド0.5mg/日(連日投与) | 約2年5ヵ月 |

(3) フィンゴリモド投与開始以前のMS治療薬の投与状況

| 過去使用薬剤/併用薬剤 | 投与期間 |
|-----------------|------|
| IFN β -1a | 約1ヵ月 |

(4) 過去使用薬剤・併用薬剤

| 過去使用薬剤/併用薬剤 |
|---------------|
| レボチロキシンナトリウム |
| ジルチアゼム塩酸塩 |
| ウルソデオキシコール酸 |
| ゾルピデム酒石酸塩 |
| アトルバスタチンカルシウム |
| フルオレセイン |

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

(5) 症例経過

| 日付(病日) | 経過 |
|---------|--|
| 3年8ヵ月前 | 右視神経炎、皮質直下・脳室周囲に多発病変を認め、MS発症(EDSS:5.0)。 |
| 3年3ヵ月前 | IFNβ-1aの投与を開始したが、約1ヵ月後に中止。 |
| 2年5ヵ月前 | フィンゴリモドを投与開始。その後、再発なく、EDSS 1.0で経過。 |
| Day 0 | 認知機能の低下、失語が出現。 |
| 約0.5ヵ月後 | HDS-R 6点、MMSE 13点、右上下肢に軽度の麻痺と錐体路徴候あり(EDSS:5.0)。 頭部MRIで、左大脳白質にFLAIR高信号病変あり。 DWIで、病変の一部はリング状に高信号あり。造影効果なし。精査加療のため入院。 リンパ球数 580/μL、IgG 593mg/dL、IgM 26mg/dL。HIV抗体陰性。髄液異常なし。 その後、MS再発も考慮し、ステロイドパルス療法を2クール施行したが、無効。 |
| 約1ヵ月後 | 症状が改善しないため、フィンゴリモドに伴うPMLを疑い、フィンゴリモドの投与を中止。 髄液JCV-PCR検査の結果、197コピー/mLと陽性であることが判明し、Probable PMLと診断。 |
| 約1.5ヵ月後 | ミルタザピン※(15mg/日)を投与開始(～2016年9月まで(Day 224))。 |
| 約2ヵ月後 | メフロキン※(275mg/日)を投与開始(3日間)。 続いて、メフロキン※(275mg/週)を投与開始(約7.5ヵ月間)。 |
| 約4ヵ月後 | 髄液JCV-PCR検査は陰性。失語はやや改善し、HDS-R 9点、MMSE 8点であった。 頭部MRIで、病変の一部は縮小した。MS再発はなし。 |
| 約5.5ヵ月後 | 髄液JCV-PCR検査は陰性。 |
| 約6ヵ月後 | 退院。 |
| 約1年後 | PML発現1年後の状況 ・PML発現1年後のEDSS:5.0 ・PML発現後1年間のMS再発回数:0回 ・PML発現後1年間のMS治療薬の投与有無:なし ・歩行能力:独歩・長距離可能 ・言語能力:失語あり |
| 約2年後 | 言葉の想起の困難および軽度認知障害が残るが、病状は改善(EDSS:2.5)。 |
| 約3年後 | MS治療:DMDは使用せず、経過観察のみ。 EDSS:2.0 言葉の想起の困難によりHDS-Rは9点と低下しているが、長距離歩行は可能。 家事もこなし、1人での生活も可能。 |

EDSS:総合障害度スケール HDS-R:改訂版長谷川式簡易知能評価スケール MMSE:Mini-Mental State Examination

HIV:ヒト免疫不全ウイルス DMD:疾患修飾薬(Disease Modifying Drug)

※:ミルタザピンおよびメフロキンは、PMLに対して承認されていません。

(6) 髄液JCV-PCR検査^{注)}

| | | 検体採取日 | | |
|----------------|----------|-------|-------|---------|
| | | 約1ヵ月後 | 約4ヵ月後 | 約5.5ヵ月後 |
| 国立感染症研究所 | (コピー/mL) | 197 | 陰性 | 陰性 |
| 米国国立衛生研究所(NIH) | (コピー/mL) | 1649 | | |

注)国立感染症研究所とNIHの測定方法は基本的には同じですが、詳細な方法は異なるため、結果の単純比較は適当ではありません。

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

(7) 臨床検査値

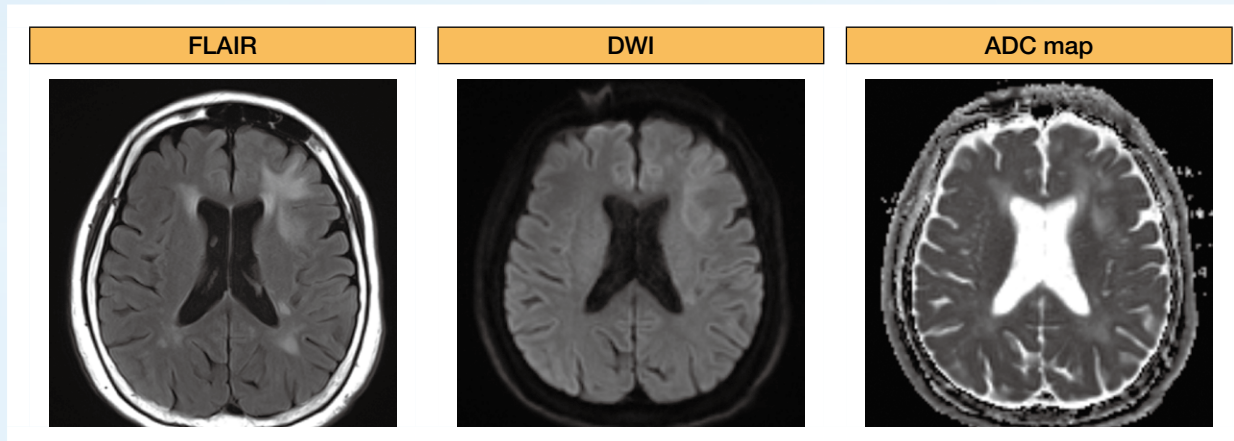
| 検査項目 | 約2年 5カ月前 (フィンゴリ モド投与前) | 約 0.5カ月後 | 約 1カ月後 | 約 2カ月後 | 約 3カ月後 | 約 4カ月後 | 約 5カ月後 | 約 5.5カ月後 | 7.5カ月後 |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|--------|
| 白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 5.95 | 4.00 | 12.73 | | | | | | |
| 赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | 4.56 | 4.52 | 4.21 | | | | | | |
| ヘモグロビン量 (g/dL) | 13.8 | 14.3 | 13.0 | | | | | | |
| ヘマトクリット値 (%) | 40.5 | 40.3 | 37.4 | | | | | | |
| 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 268 | 236 | 244 | | | | | | |
| 平均赤血球容積 (fL) | 88.8 | 89.2 | 88.8 | | | | | | |
| 平均赤血球色素量 (pg) | 30.3 | 31.6 | 30.9 | | | | | | |
| 平均赤血球色素濃度 (%) | 34.1 | 35.5 | 34.8 | | | | | | |
| 桿状核球 (%) | | | 0.0 | | | | | | |
| 分葉核球 (%) | | | 93.5 | | | | | | |
| 好酸球 (%) | 2.9 | 1.5 | 0.0 | | | | | | |
| 好塩基球 (%) | 1.2 | 1.0 | 0.0 | | | | | | |
| リンパ球 (%) | 35.0 | 14.5 | 1.0 | | | | | | |
| 単球 (%) | 5.7 | 9.5 | 5.5 | | | | | | |
| 好中球 (%) | 55.2 | 73.5 | | | | | | | |
| 好中球数 (/ μL) | 3284 | 2940 | 11903 | | | | | | |
| リンパ球数 (/ μL) | 2083 | 580 | 127 | 920 | 1329 | 1012 | 1169 | 1102 | 1558 |
| アミラーゼ (U/L) | | 85 | | | | | | | |
| IgA (mg/dL) | | 121 | | | | | | | |
| IgG (mg/dL) | | 593 | | | | | | | |
| IgM (mg/dL) | | 26 | | | | | | | |
| PT (%) | | 103 | | | | | | | |
| PT (INR) | | 0.99 | | | | | | | |
| APTT (sec) | | 27.2 | | | | | | | |
| フィブリノーゲン (mg/dL) | | 264 | | | | | | | |
| D-dimer ($\mu\text{g/mL}$) | | 0.5 | | | | | | | |
| 抗アクアポリン4抗体 (U/mL) | | 1.3 | | | | | | | |
| IgG血清 (mg/dL) | | 654 | | | | | | | |
| アルブミン血清 (mg/dL) | | 4600 | | | | | | | |
| IgGインデックス | | 0.54 | | | | | | | |
| 髄液IgG (mg/dL) | | 2.3 | | | | | | | |
| 髄液アルブミン (mg/dL) | | 30 | | | | | | | |
| オリゴクローナルバンド髄液 | | Negative | | | | | | | |
| ミエリン塩基性蛋白 (pg/mL) | | 31.3 | | | | | | | |
| HbA1c (%) | | 5.7 | | | | | | | |
| HIV-1/2抗体 (CLIA) | | | Negative | | | | | | |
| HIV-1/2抗体 (S/CO) | | | 0.05 | | | | | | |
| CD4AB (%) | | | 5.9 | 33.3 | 20.3 | 27.3 | 29.0 | 27.3 | 23.3 |
| CD8AB (%) | | | 30.0 | 30.2 | 29.9 | 31.8 | 31.3 | 31.5 | 29.1 |

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

(8) MRI画像所見

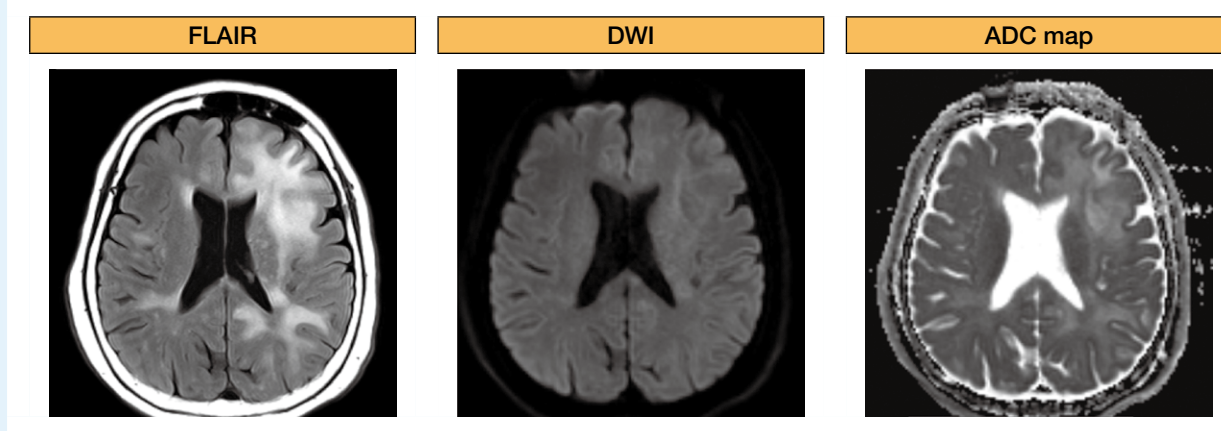
● 約0.5ヵ月後

左大脳白質にFLAIR高信号病変あり。DWIで、病変の一部はリング状に高信号あり。造影効果なし。



● 約2ヵ月後

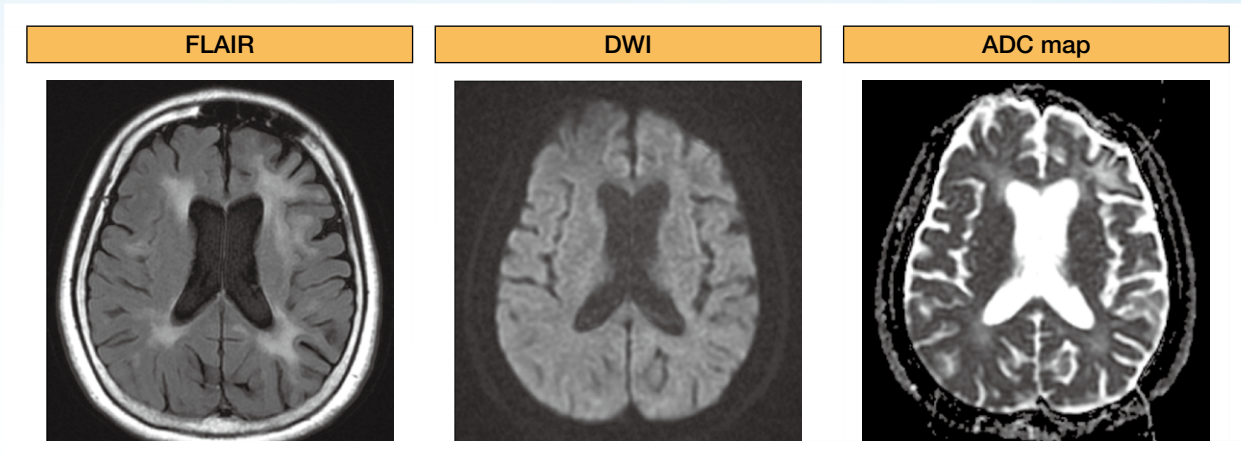
左大脳白質にFLAIR高信号病変の増大あり。右大脳にも病変を認める。DWIでは新たな異常高信号病変を認めない。リング状の淡い高信号域の内部のADC(見かけの拡散能: apparent diffusion coefficient)値は上昇。



● 約7.5ヵ月後

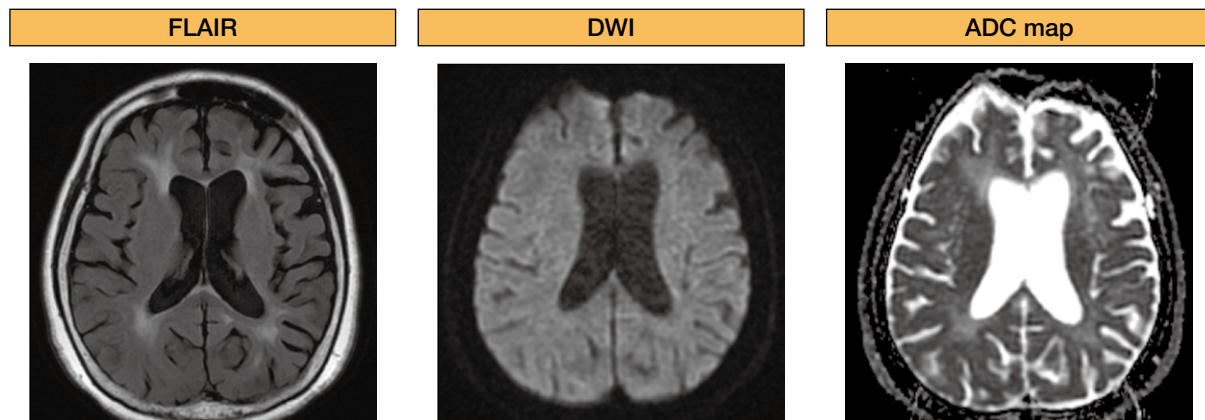
左大脳白質のFLAIR高信号病変は淡く縮小。左前頭葉病変部は萎縮し、脳溝は開大している。

DWIでは新たな異常高信号病変を認めない。リング状の淡い高信号域の内部のADC値の上昇は同様。

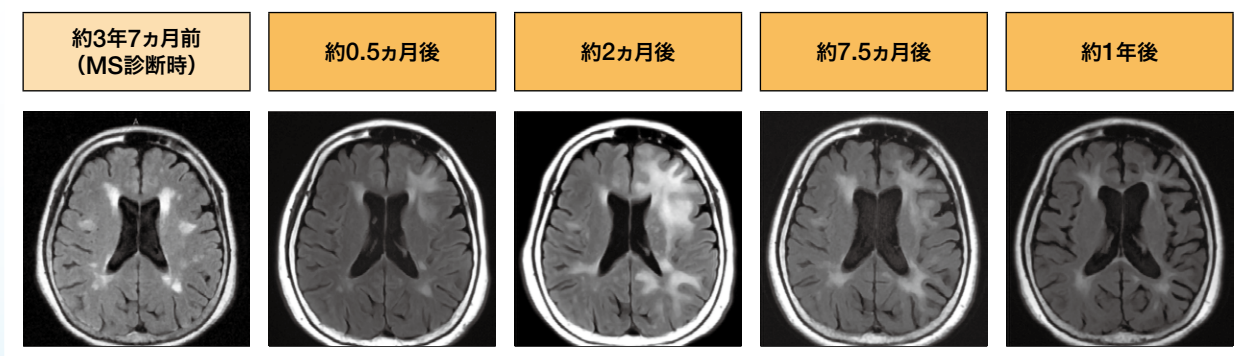


● 約1年後

FLAIR高信号病変は経時的に縮小。DWI、ADCでは新たな病変を認めない。



<FLAIR画像上での病変の推移>



II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

Case 2 国内症例

[Nishiyama S et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 5(1) : e415, 2017]
著者には、過去に田辺三菱製薬またはノバルティス ファーマが、アドバイザーボード料、旅費、講演料、研究費を支払った者が含まれています。

(1) 患者背景

| | |
|-----|------------------------|
| 性別 | 女性 |
| 年齢 | 30歳代 |
| 原疾患 | MS (PML発現までの罹患期間：約20年) |
| 既往歴 | 子宮頸部上皮異形成 |
| 合併症 | なし |

(2) フィンゴリモド投与状況

| 投与量・投与間隔 | 投与期間 |
|----------------------|---------|
| フィンゴリモド0.5mg/日(連日投与) | 約3年10ヵ月 |

(3) フィンゴリモド投与開始以前のMS治療薬の投与状況

| 過去使用薬剤/併用薬剤 | 投与期間 |
|-----------------|--|
| IFN β -1b | 約11年 |
| プレドニゾン | 約1週間(IFN β -1b中止からフィンゴリモド投与開始まで) |

(4) 過去使用薬剤・併用薬剤

| 過去使用薬剤/併用薬剤 | 投与期間 |
|-------------|--------|
| プロピペリン塩酸塩 | 不明～継続中 |

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

(5) 症例経過

| 日付(病日) | 経過 | | | | | | | | | |
|--------|---|----------------|-----|------|--|-----------|-------------|--|-----------------|----------------|
| 約20年前 | 10歳代で軽度の錯感覚と嚥下障害が初めて出現し、典型的なMRI病変 (Dawson's finger) からRRMSと診断された。 | | | | | | | | | |
| 約14年前 | IFN β -1bによる治療を開始。免疫抑制剤による治療歴はなし。 | | | | | | | | | |
| 約4年前 | フィンゴリモドを投与開始。 フィンゴリモド導入時、脳脊髄液JCV抗体：index 1.13(陽性)。EDSS：6.0。 以後、明らかな再発なく経過。 | | | | | | | | | |
| Day 0 | 右手の筋力低下、構音障害、片麻痺性歩行が出現。 | | | | | | | | | |
| 約2ヵ月後 | 抑うつ、幻視、幻聴のため、フィンゴリモドの投与を中止。 リンパ球数減少あり(160/ μ L)。 | | | | | | | | | |
| 約3ヵ月後 | 脳MRI上、左前頭頂部のDWI高信号を伴う皮質から深部白質に向かう連続的なFLAIR高信号病変が見られた(図1A、B)。Mass effectや造影効果は見られなかった(図1C)。リンパ球数減少症(442/ μ L)を除いて、生化学および血球計算を含む全ての血液検査は正常であった。CSF検査は、細胞数 0、蛋白増加(81mg/dL)、高IgGインデックス(0.89)、オリゴクローナルIgGバンド陽性であった。 | | | | | | | | | |
| 約4ヵ月後 | 2回目の脳MRIで、T1強調低信号域にFLAIR高信号病変が拡大、結節状のDWI高信号病変が出現し、内部には点状(punctate pattern)の造影効果を認め、IRISと判断した(図1D、E、F)。脳脊髄液中のJCV DNA qPCRは、国立感染症研究所にて15.5コピー/mLが検出された。左前頭葉より脳生検を実施。生検した脳組織では、リンパ球およびマクロファージの浸潤を伴うMAGの消失した小さな脱髄病変が認められたが、full型の核内封入体は認められなかった。In situ hybridizationにより、活動性炎症性脱髄病変からJCV DNAが検出され、早期のPMLが示唆された。 | | | | | | | | | |
| 約5ヵ月後 | 3日間のメチルプレドニゾン1g静注 ^{※1} と6ヵ月間の経口メフロキシン ^{※2} (375mg/週)で治療開始。 | | | | | | | | | |
| 約6ヵ月後 | 治療開始2ヵ月後にCSF JCVは陰性になり、血中リンパ球数は正常化された。失語症と右片麻痺は、徐々に改善された。 | | | | | | | | | |
| 約1年後 | PML発現1年後の状況 <ul style="list-style-type: none"> ・ PML発現1年後のEDSS：8.5 ・ PML発現後1年間のMS再発回数：0回 ・ PML発現後1年間のMS治療薬の投与状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th>MS治療薬</th> <th>薬剤名</th> <th>投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>グラチラマー酢酸塩</td> <td>約6ヵ月後から4ヵ月間</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IFNβ-1a</td> <td>約10ヵ月後から1年半後まで</td> </tr> </tbody> </table> | MS治療薬 | 薬剤名 | 投与期間 | | グラチラマー酢酸塩 | 約6ヵ月後から4ヵ月間 | | IFN β -1a | 約10ヵ月後から1年半後まで |
| MS治療薬 | 薬剤名 | 投与期間 | | | | | | | | |
| | グラチラマー酢酸塩 | 約6ヵ月後から4ヵ月間 | | | | | | | | |
| | IFN β -1a | 約10ヵ月後から1年半後まで | | | | | | | | |

RRMS：再発寛解型MS CSF：脳脊髄液 MAG：ミエリン関連糖蛋白質

※1：メチルプレドニゾン1g静注は、PMLおよびIRISに対して承認されておりません。

※2：メフロキシンは、PMLに対して承認されておりません。

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

(6) 髄液JCV-PCR検査^{注)}

| | | 検体採取日 | | |
|----------------|----------|-------|---------|----------|
| | | 約4ヵ月後 | 約4.5ヵ月後 | 約6ヵ月後 |
| 国立感染症研究所 | (コピー/mL) | 15.5 | | Negative |
| 米国国立衛生研究所(NIH) | (コピー/mL) | | 28 | |

注) 国立感染症研究所とNIHの測定方法は基本的には同じですが、詳細な方法は異なるため、結果の単純比較は適当ではありません。

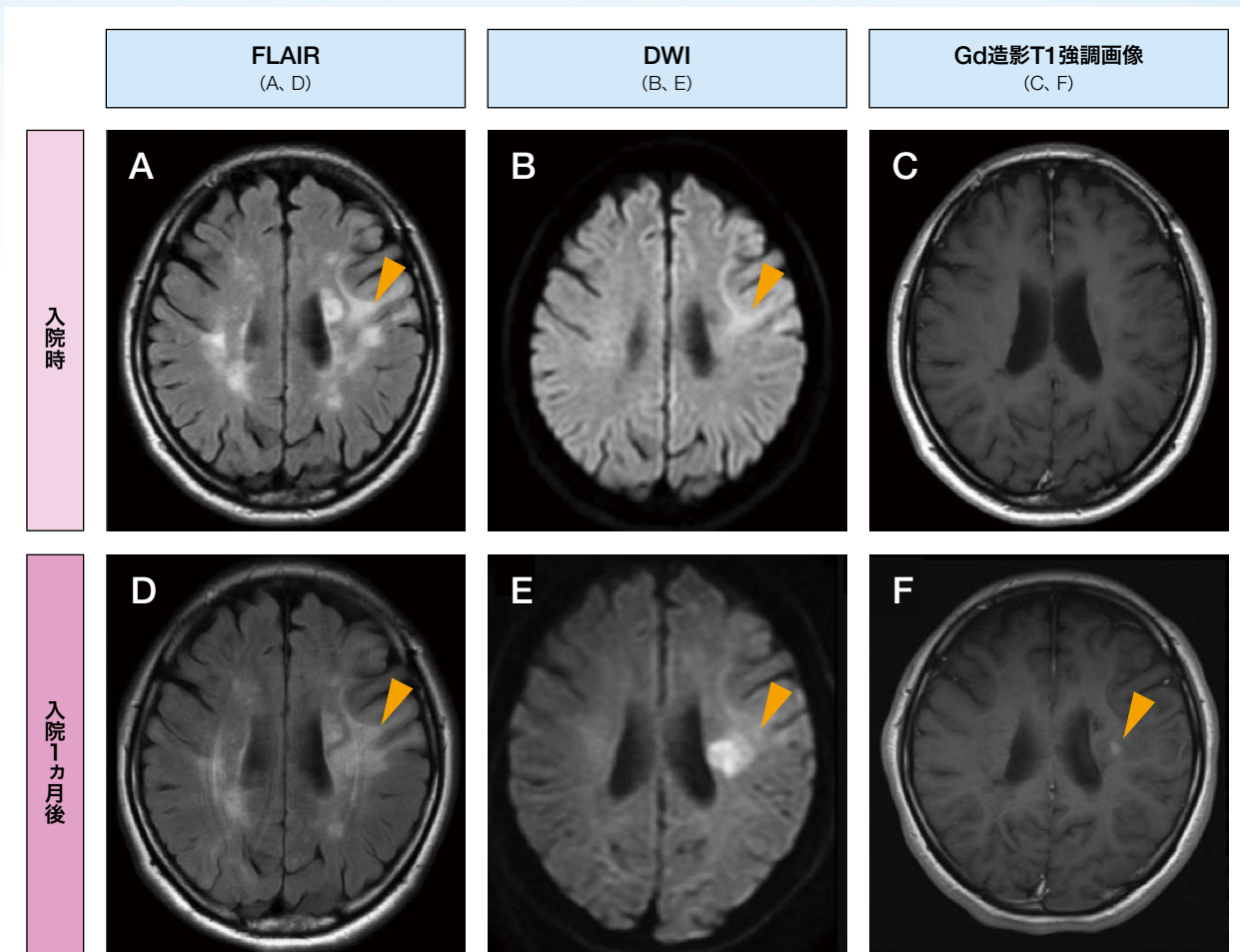
(7) 臨床検査値

| 検査項目 | 約4年前 (フィンゴリモド 投与開始時) | 約2ヵ月後 | 約4ヵ月後 | 約6ヵ月後 |
|------------------------------------|----------------------------|------------|-----------------|-------|
| 白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 9.6 | 4.1 | 6.2 | 11.2 |
| 赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | | 4.03 | 3.91 | |
| ヘモグロビン量 (g/dL) | | 13.3 | 12.7 | |
| ヘマトクリット値 (%) | | 38.7 | 36.8 | |
| 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | | 259 | 258 | |
| 好酸球 (%) | | 4.6 | 4.8 | |
| 好塩基球 (%) | | 0.0 | 0.3 | |
| 単球 (%) | | 8.5 | 5.1 | |
| リンパ球 (%) | 25 | 3.9 | 8.5 | |
| リンパ球数 ($/\mu\text{L}$) | 2400 | 160 | 530 | 770 |
| CRP (mg/dL) | | ≤ 0.1 | 0.1 | |
| 髄液細胞数 | | | 0 | |
| 髄液外観 | | | Colorless/Clear | |
| 髄液蛋白 (mg/dL) | | | 93 | |
| 髄液グルコース (mg/dL) | | | 57 | |
| 髄液CL (mmol/L) | | | 120 | |

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

(8) MRI画像所見

図1 脳MRI画像所見



[Nishiyama S et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 5(1) : e415, 2017]

著者には、過去に田辺三菱製薬またはノバルティス ファーマが、アドバイザーボード料、旅費、講演料、研究費を支払った者が含まれています。

【A~C】

入院時の初回脳MRIは、DWIでは高信号で、中心前回皮質に向かい境界明瞭なFLAIR高信号病変が描出された。ガドリニウム(Gd)造影増強効果は認められなかった。

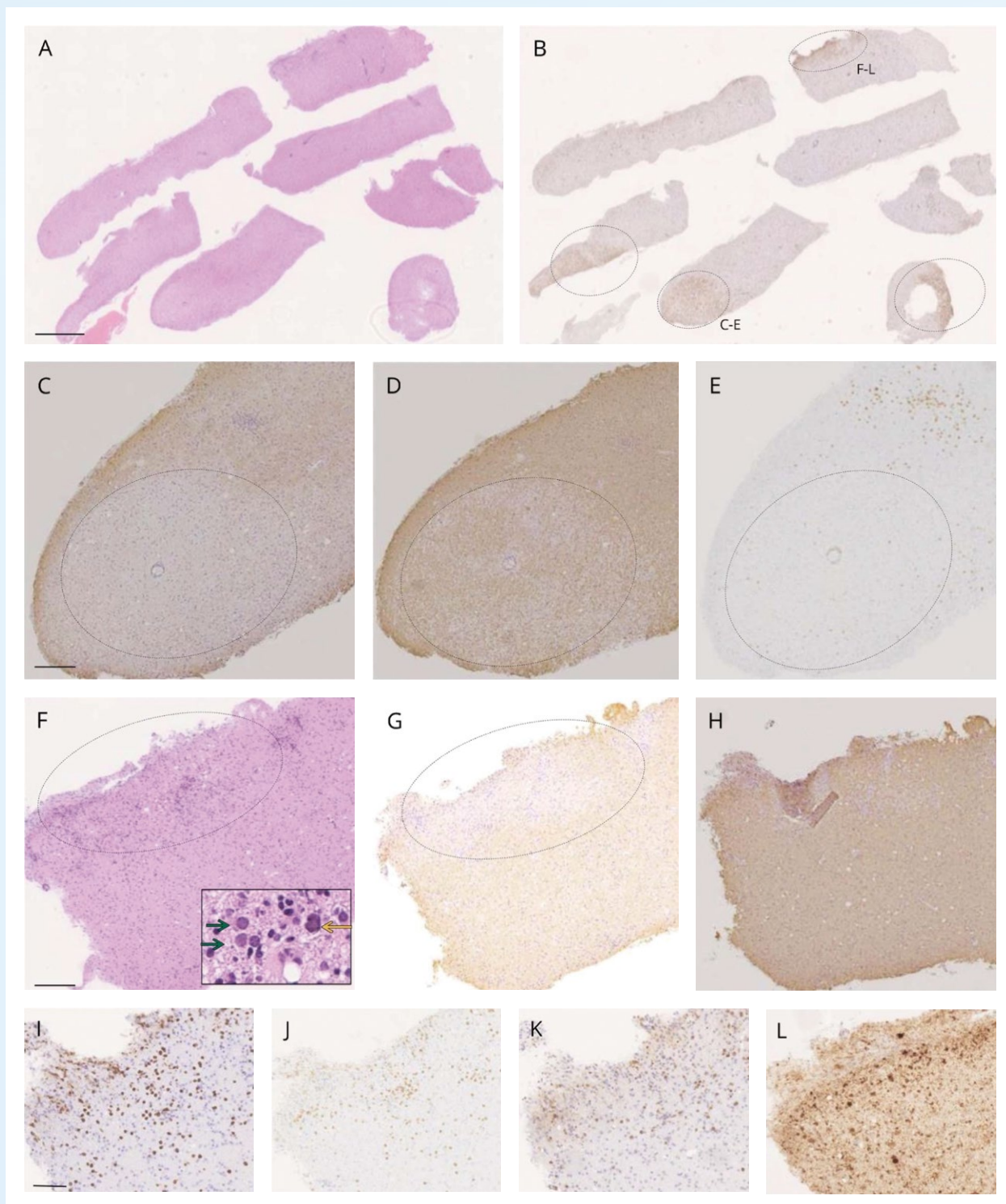
【D~F】

入院1ヵ月後に撮像した脳MRIでは、Gd造影増強を伴う広範な脳室周囲病変が認められた。これらの病変はIRISが疑われた。

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

(9) 脳生検

図2 PML病変の病理結果



[Nishiyama S et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 5(1) : e415, 2017]
著者には、過去に田辺三菱製薬またはノバルティス ファーマが、アドバイザーボード料、旅費、講演料、研究費を支払った者が含まれています。

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

[A]

生検した脳組織の断片(Hematoxylin-Eosin : HE染色)。病変はHE染色では不明瞭であった。

[B]

Kluver-Barrera染色。脱髄病変は明らかではなかったが、MAG(Myelin-Associated Glycoprotein)またはMBP(Myelin Basic Protein)を欠き、CD68⁺細胞が高密度に浸潤する脱髄領域が4カ所あった。そのうち2カ所は、亜急性期(C~E)と急性期(F~L)であった。

A、Bは連続切片(スケールバー : 500 μ m)である。

[C~E]

大量のマクロファージ浸潤を伴う典型的な卵円形脱髄病変(C)では、部分的なMBPの欠損と対照的に、MAGの欠損が前景となる病変が存在(D)し、その辺縁部にはCD8陽性細胞が認められた(E)。これらの所見から、distal oligodendrogliopathyを伴う亜急性脱髄病変が示唆された。

C~Eは連続切片(スケールバー : 200 μ m)である。

[F]

別の活動性炎症性病変(HE染色)では、脱髄病変内にびまん性に浸潤するマクロファージおよびリンパ球を認める。これらの病変では、軽度の核腫大を伴う乏突起膠細胞類似細胞が認められた(緑色矢印→)。

JCV感染が疑われる星状膠細胞類似細胞も認められた(黄色矢印↔)。

Fの連続切片内では、MBPが保存されている(H)MAGの喪失が認められ(G)、急性期であることが示唆された。

F~Hは連続切片(スケールバー : 200 μ m)である。

[I~L]

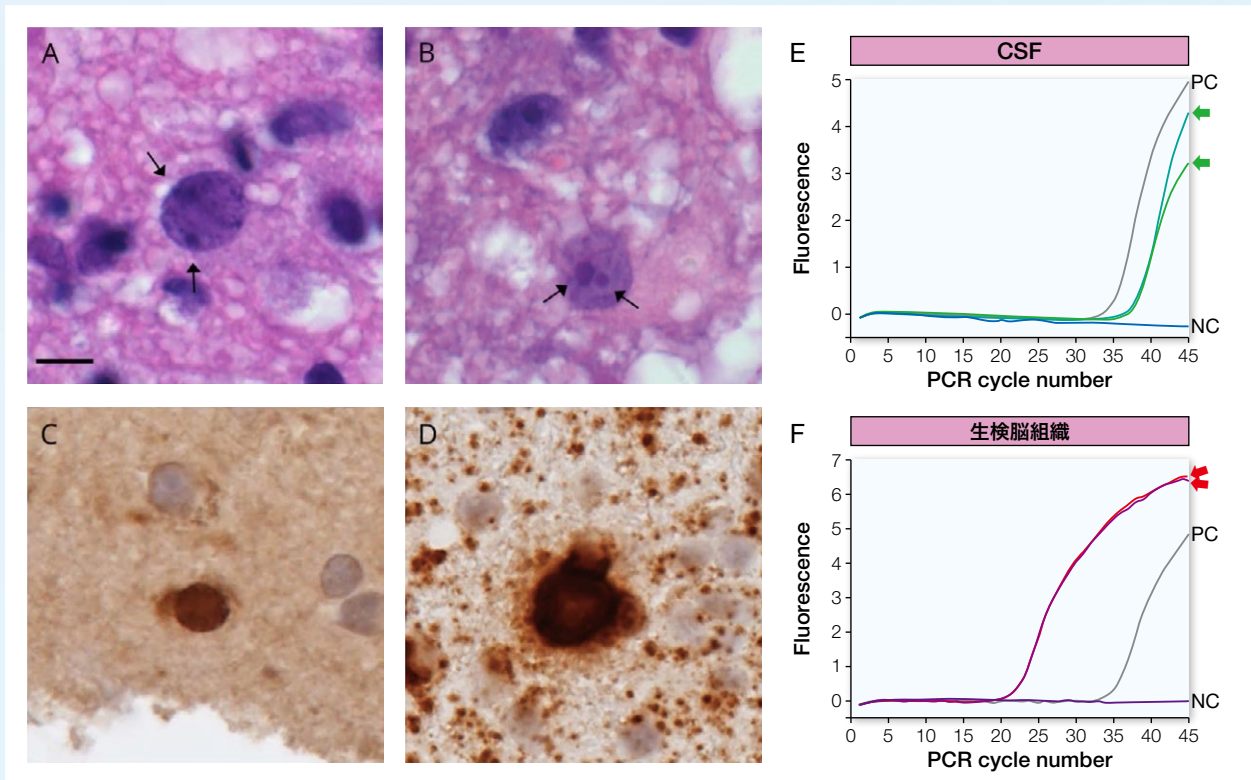
炎症特殊染色(I : CD3、J : CD8、K : CD79a)。CD3⁺T細胞、CD79a⁺B細胞、形質細胞が多数存在し、ヘルパーT細胞と細胞傷害性T細胞はほぼ同じ割合で存在していた。

同部位にはJCV感染細胞が観察された(L : *in situ* hybridization VP1)。

I~Lは連続切片(スケールバー : 50 μ m)である。

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

図3 JCVのゲノムDNA検出結果



[Nishiyama S et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 5(1) : e415, 2017]
著者には、過去に田辺三菱製薬またはノバルティス ファーマが、アドバイザーボード料、旅費、講演料、研究費を支払った者が含まれています。

[A, B]

ドット状封入体を有する乏突起膠様細胞(HE染色)。

核内辺縁部にドット状の封入体が見られ(A)、大小の点状構造が存在した(B)。

[C]

JCVカプシド蛋白質(VP2/VP3C抗体)に対する免疫組織化学染色。

JCVカプシド蛋白質に対する免疫反応性が疑われる細胞は1つのみであった。

[D]

JCVゲノムDNAの*in situ* hybridization(ISH)。

感度の高いISH法によって、軽度に腫大した核に、JCVゲノムDNAを有する乏突起膠細胞類似細胞7個が検出された。

A~Dは連続切片(スケールバー : 10 μ m)である。

[E, F]

JCVゲノムDNAのPCR検出。DNAはCSF試料(E)または生検脳組織(F)から抽出し、

各試料中のJCV DNAコピー数は、JCVラージT遺伝子を標的とした定量PCRによって測定した。

PCRは二重に実施した(Eの緑矢印 \blacktriangleleft と、Fの赤矢印 \blacktriangleright)。

PC : Positive Control NC : Negative Control

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

Case 3 国内症例

[Nakahara J et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 6(3) : e559, 2019]
著者には、過去に田辺三菱製薬またはノバルティス ファーマが、アドバイザーボード料、旅費、講演料を支払った者が含まれています。

(1) 患者背景

| | |
|-----|------------------------|
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 40歳代(PML発現時) |
| 原疾患 | MS (PML発現までの罹患期間：約14年) |
| 既往歴 | - |
| 合併症 | - |

(2) フィンゴリモド投与状況

| 投与量 | 投与期間 |
|----------------|-------|
| フィンゴリモド0.5mg/日 | 3年8ヵ月 |

(3) フィンゴリモド投与開始以前のMS治療薬の投与状況

| 過去使用薬剤/併用薬剤 | 投与期間 |
|-------------|------|
| IFN β | 11年 |

(4) 過去使用薬剤・併用薬剤

| 過去使用薬剤/併用薬剤 | 投与期間 |
|-------------|------------|
| シクロホスファミド | 単回投与(約7年前) |

(5) 症例経過

| 日付(病日) | 経過 |
|---------|--|
| 約14年前 | MSと診断され、IFN β にて治療が開始された。 |
| 約3年8ヵ月前 | フィンゴリモドに切り替え。 切り替え時のEDSSは6.0で、再発は認められておらず、この時点でSPMSへの移行が疑われた。 |
| 約1ヵ月前 | 頭部MRI・T2強調画像にて、新規病変が小脳脚に認められたほか、 造影効果を伴わず拡大する病変が、角回近傍の白質に認められた。 |
| Day 0 | 外来受診にて、Gerstmann症候群に類似した失語症および認知機能障害が認められ、 その後、右側の進行性不全片麻痺、てんかん部分発作、運動失調が認められた。 臨床経過よりPMLを疑い、フィンゴリモドの投与は中止された。 |
| 約4週後 | 髄液JCV-PCR検査の結果、陽性(25コピー/mL)となり、PMLと診断。 ミルタザピン ^{*1} とレベチラセタムが投与開始された。 一方、頭部MRIでは、PML・IRISによるものと思しき造影効果を伴う「punctate」病変が認められた。 静注用メチルプレドニゾンパルス ^{*2} が施行され、後療法として経口ステロイドが漸減投与された。 |
| 約8、20週後 | 頭部MRIにて、PML・IRISが認められ、静注用メチルプレドニゾンパルス ^{*2} が施行された。 EDSSは一時8.5まで悪化。 |
| 約7ヵ月後 | 髄液JCV-PCR検査で陰性が確認された。EDSSは7.5となり、中程度の認知機能障害が残存した。 |

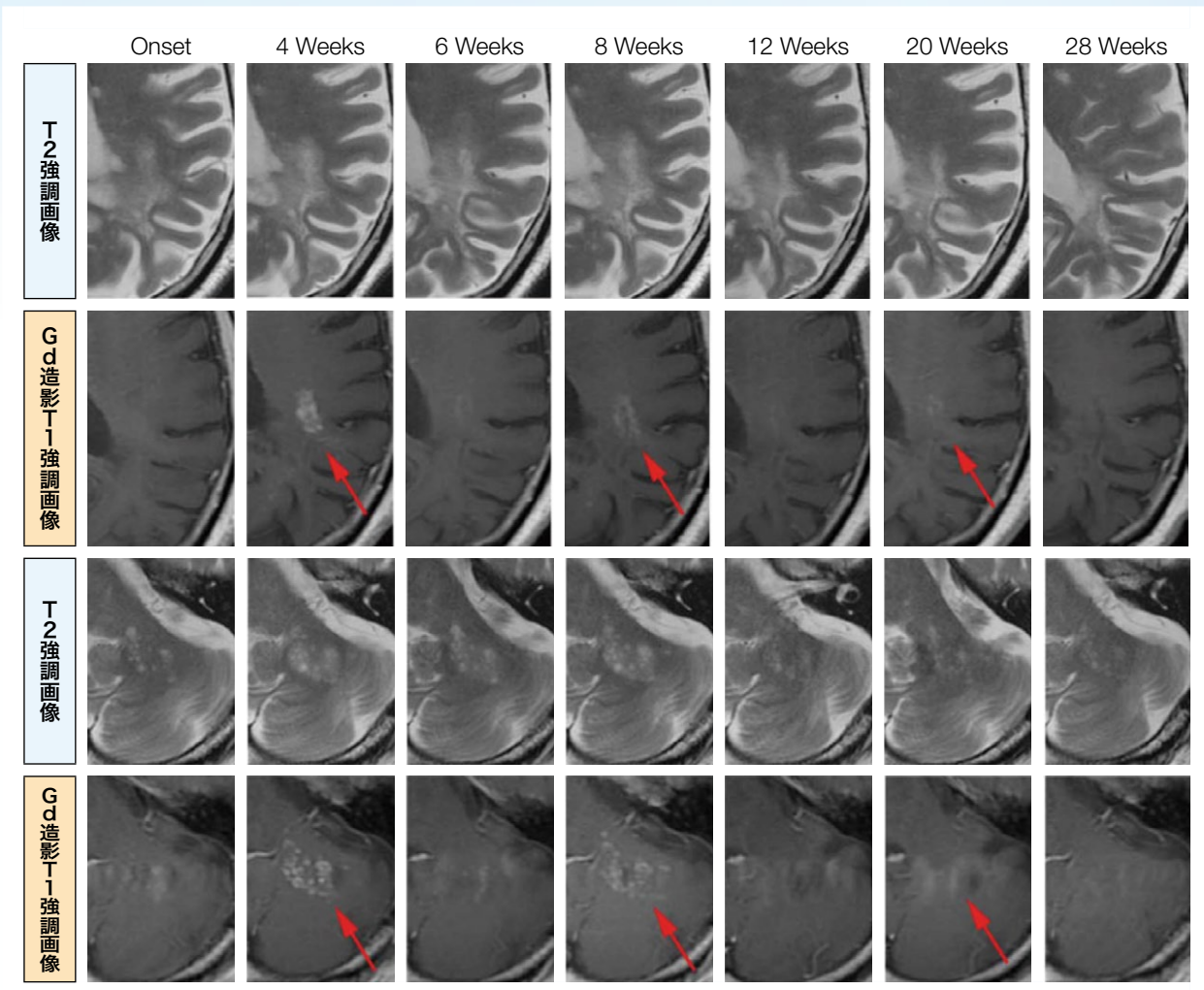
SPMS：二次性進行型MS

*1：ミルタザピンは、PMLに対して承認されておりません。

*2：静注用メチルプレドニゾンパルスは、PMLおよびIRISに対して承認されておりません。

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

(6) MRI画像所見



[Nakahara J et al : Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 6(3) : e559, 2019]
著者には、過去に田辺三菱製薬またはノバルティス ファーマが、アドバイザーボード料、旅費、講演料を支払った者が含まれています。

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

Case 4 国内症例

[森 雅裕 他：第59回・第60回日本神経学会学術大会]

(1) 患者背景

| | |
|-----|-----------------------|
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 40歳代 |
| 原疾患 | MS (PML発現までの罹患期間：28年) |
| 既往歴 | なし |
| 合併症 | なし |

(2) フィンゴリモド投与状況

| 投与量・投与間隔 | 投与期間 |
|------------------------|------|
| フィンゴリモド0.5mg/日(連日投与) | 約5年 |
| フィンゴリモド0.5mg/日(週6日投与)* | 約1年 |

*：フィンゴリモド塩酸塩は、週6日投与に対して承認されておりません。

(3) フィンゴリモド投与開始以前のMS治療薬の投与状況

| 過去使用薬剤/併用薬剤 | 投与期間 |
|-------------|------|
| 該当薬剤なし | |

(4) 過去使用薬剤・併用薬剤

| 過去使用薬剤/併用薬剤 | 投与期間 |
|-------------|------|
| エベリゾン塩酸塩 | 約8ヵ月 |
| プロピペリン塩酸塩 | 約4年 |

6. 用法及び用量

通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

(5) 症例経過

| 日付(病日) | 経過 |
|---------|---|
| 28年前 | 右視神経炎で発症し、その後、RRMSと診断された。 |
| 5年前 | フィンゴリモドを投与開始し、以後、明らかな再発は認められていなかった。 |
| 2年前 | SPMSへ移行。 |
| Day 0 | 頭部MRIで、左頭頂葉を主体とする大脳白質のFLAIR高信号域を認めPMLが疑われ、脳脊髄液のJCV DNAのPCR検査が提出された。症状は、従来からのMS症状のみであった(EDSS : 6.5)。後日、この日の検体測定で髄液JCV DNA陽性、血清抗JCV抗体陽性(2.94)が判明した。 |
| 約1ヵ月後 | 意識障害を主体としたてんかん様症状を呈し、再入院。 抗てんかん薬が開始されるとともに、フィンゴリモドは投与中止となり、メフロキン ^{※1} (275mg/日)・ミルタザピン ^{※1} (15mg/日)の投与が開始され、意識障害は消失し、元のMS症状以外の症状は明らかでなくなった。 |
| 約2ヵ月後 | 頭部MRIで、左頭頂葉および左海馬のPML病変内に造影増強効果を伴う無症候性の異常信号域が認められ、IRISと考えられた。 IRISに対しては、ステロイドのパルス療法 ^{※2} とそれに続く内服療法が施行された。 |
| 約2.5ヵ月後 | 頭部MRIで、左前頭葉などに小さな造影病変が出現。 MS画像再発(リバウンド)と考えられ、再びステロイドパルス療法が施行された。 |
| 約5ヵ月後 | てんかんが再発し、再度入院。頭部MRIは変化なし。 |
| 約1年後 | ミルタザピン ^{※1} の投与を中止。 PML発現1年後のEDSS : 7.0 |
| 約2年1ヵ月後 | メフロキン ^{※1} 投与継続中。 |

※1 : ミルタザピンおよびメフロキンは、PMLに対して承認されておりません。

※2 : ステロイドパルス療法は、IRISに対して承認されておりません。

II. フィンゴリモド投与による国内PML症例

(6) 髄液JCV-PCR検査

| | | 検体採取日 | | | |
|----------------|----------|-------|-------|-------|-------|
| | | Day 0 | 約2ヵ月後 | 約4ヵ月後 | 約5ヵ月後 |
| 米国国立衛生研究所(NIH) | (コピー/mL) | 36 | 52 | 22 | 未検出 |

(7) 臨床検査値

| 検査項目 | 約2ヵ月前 | Day 0 | 約1ヵ月後 | 約1.5ヵ月後 |
|------------------------------------|-------|-------|-----------|---------|
| 白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 3.7 | 4.5 | 11.9 | 4.9 |
| 赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | 5.69 | 5.30 | 5.20 | 4.61 |
| ヘモグロビン量 (g/dL) | 17.1 | 15.8 | 15.7 | 13.8 |
| ヘマトクリット値 (%) | 50.3 | 47.2 | 47.6 | 41.0 |
| 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 230 | 242 | 244 | 505 |
| 分葉核球 (%) | 68.9 | 81.3 | | 65.7 |
| 好酸球 (%) | 3.0 | 1.3 | | 4.7 |
| 好塩基球 (%) | 0.3 | 0.0 | | 0.2 |
| 単球 (%) | 12.4 | 8.7 | | 11.3 |
| リンパ球 (%) | 15.4 | 8.7 | | 18.1 |
| リンパ球数 (/ μL) | 570 | 392 | | 887 |
| CRP (mg/dL) | | | 0.2 | 2.4 |
| 髄液細胞数 | | 0 | 1 | |
| 髄液外観 | | 無色透明 | Colorless | |
| 髄液蛋白 (mg/dL) | | 102 | 47 | |
| 髄液グルコース (mg/dL) | | 58 | 75 | |
| 髄液CL (mmol/L) | | | 122 | |
| 髄液アルブミン ($\mu\text{g/mL}$) | | | 268 | |

本冊子では、本邦で報告されたPML症例全8例のうち、2019年11月時点で報告された4例についてご紹介いたします。

参考

フィンゴリモド投与中にPMLに至ったMS海外症例

海外アーク

ナタリズマブ（遺伝子組換え）製剤の治療歴のない患者において、フィンゴリモドとの関連性が否定できないPMLが報告されています。



Case 1

50歳代男性、フィンゴリモド2年半投与

海外症例

【経過および処置】

投与約11年前：MSと診断。IFNβ-1bで約11年間治療。ナタリズマブの治療歴はなし。
 投 与 開 始 日：IFNβ-1bからフィンゴリモドに切り替えて、投与開始。
 投 与 2 年 半 目：3週間にわたる歩行・運動障害の進行および認知機能障害のため、救急外来を受診。注意障害、アパシー、常同性運動障害および右痙攣性不全麻痺などの症状も認められたため、PMLを疑い入院。本剤の投与を中止。MRI画像検査では、PML病巣を示唆するMass effectは伴わず、Gdによる増強効果も見られないT2強調病変が両半球に認められ、脳脊髄液検査ではJCV DNA陽性となったため、報告医師によりPMLと診断された。

【併 用 薬】◎潰瘍性大腸炎：メサラジン

[Calzado G et al : Eur J Hosp Pharm 23 (Suppl 1) : A156, 2016]



Case 2

50歳代女性、フィンゴリモド3年投与

海外症例

【経過および処置】

投与約15年前：RRMSと診断。グラチラマー酢酸塩、そしてIFNβ-1bで約15年間治療。
 投 与 開 始 日：IFNβ-1bからフィンゴリモドに切り替えて、投与開始。抗JCV抗体は陽性であり、ナタリズマブは使用しなかった。絶対リンパ球数は当初は2100cells/mm³であったが、投与後3年間は500～700cells/mm³で推移した。
 投 与 3 年 目：認知機能障害が進行し、構音障害が1ヵ月間認められたため当科を受診。神経学的検査では、中等度の構音障害、遅延想起と注意力の低下が認められた。MRI画像検査では、T2強調画像、FLAIR画像により、右側頭頂部の皮質下に病変を認め、PMLが疑われたため本剤の投与を中止。脳脊髄液検査では、有核細胞、赤血球は認められず、蛋白 34mg/dL、血糖値 66mg/dLであった。また、JCV DNAのPCRが336 コピー/mL、抗JCV抗体陽性 (2.41)、HIV陰性、絶対リンパ球数 500cells/mm³、白血球数 7300cells/mm³であった。

【併 用 薬※】◎炎症性腸疾患：ステロイド（間欠的投与）、アザチオプリン（短期使用）
 ◎結腸癌：カペシタピン、オキサリプラチン

※：いずれもフィンゴリモドへの切り替え前に使用

[Gyang TV et al : Neurology 86 (19) : 1843-1845, 2016]

著者には、過去にノバルティスがコンサルタント料、研究助成金を支払った者が含まれています。



Case 2 海外症例 (続き)



【疾患および治療の経過 (MS、炎症性腸疾患および結腸癌)】

炎症性腸疾患、結腸癌

炎症性腸疾患と診断。
・ステロイド: 間欠的投与

・アザチオプリン:
100mg/日を2ヵ月投与したが、
高トランスアミナーゼ血症により投与中止

結腸癌: ・カペシタピン: 6サイクル
・オキサリプラチン: 4ヵ月以上
・放射線療法

MS

1993

1996

1997

2005

2006

2009

2010

2012

2014

2015

一過性の複視が認められた。

RRMSと診断され、
グラチラマー酢酸塩を投与。

MSの臨床的再燃が認められたため、
IFNβ-1bを投与。

画像所見が進行したため、
グラチラマー酢酸塩を投与。

臨床症状、画像所見の進行が認められたため、
フィンゴリモドの投与を開始。

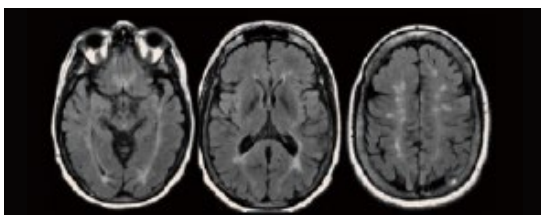
・抗JCV抗体: 陽性
・絶対リンパ球数: 2100cells/mm³

病態は安定。
・絶対リンパ球数: 500~700cells/mm³

PML: 認知機能障害が進行し、構音障害が1ヵ月間
認められたため、フィンゴリモドの投与を中止。

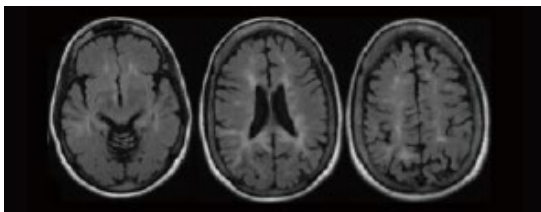
・白血球数: 7300cells/mm³
・絶対リンパ球数: 500cells/mm³
・脳脊髄液検査: JCV DNA陽性

【MRI画像所見の経過】



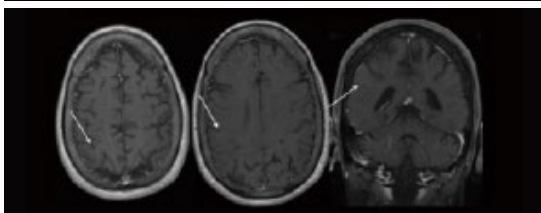
●2014年10月撮影 《T2強調FLAIR画像》

脳室周囲および皮質近傍領域に、
MSに一致した多発したT2高信号域が認められた。



●2015年8月撮影 《T2強調FLAIRシーケンス画像》

右頭頂葉に、PMLに一致した新しい融合性のT2
高信号域が認められた。2014年時と比べ、脳梁膨大部
に信号の変化が認められた(脳梁は変化なし)。



《造影T1強調画像》

病変領域内に、かすかに斑状の拡散コントラスト
(増強効果)が認められた(白色矢印⇒)。

Ⅲ. 他疾患との鑑別

PMLとMSの臨床的鑑別

| | PML(進行性多巣性白質脳症) ¹⁾ | MS(多発性硬化症) ²⁾ |
|----|--|---|
| 発現 | 亜急性 | 急性 |
| 進行 | 数日～数週間 | 数時間～数日 |
| 症状 | <ul style="list-style-type: none"> ・認知機能障害 ・片麻痺 ・構音障害 ・失語 ・深部反射亢進 ・小脳症状 ・嚥下障害 ・精神症状 ・無言無動 ・感覚障害 ・不随意運動 ・視力障害 | <ul style="list-style-type: none"> ・視力・視野障害 ・眼球運動障害 ・めまい ・構音障害 ・筋力低下 ・感覚障害 ・小脳失調 ・膀胱直腸障害 ・易疲労性 ・ウートフ現象 ・レルミット徴候 ・有痛性強直性攣縮 |

1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班『進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020』2020年
2) 日本神経学会 監修『多発性硬化症・視神経髄炎診療ガイドライン2017』医学書院 2017年

MRI画像所見※による鑑別のポイント

【監修】大阪公立大学大学院医学研究科 放射線診断学・IVR学 教授 **三木 幸雄** 先生

| | PML ¹⁾ | MS ^{9)~11)} |
|--------------------------|---|---|
| 病巣の部位・形状 | <ul style="list-style-type: none"> ・大脳を主体とした病巣 ・中小脳脚も好発部位 ・小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、大部分の症例では白質病変を伴う ・病巣は、時間とともに、神経線維に沿って伸展する傾向および拡大・癒合する傾向がある¹²⁾ POINT 「生物学的製剤」によるPML病巣 ・前頭葉に好発し、後頭葉・頭頂葉がそれに続く好発部位である^{2)、13)} ・白質に加えて、小脳や基底核などの深部灰白質にも及ぶ³⁾ ・皮質から皮質下白質に及ぶ、比較的小さな新規病巣^{4)、5)} ・点状・粟粒状の病巣 (punctate lesions, milky way appearance) の多くは、初期病巣として見られるが、以前から大きな病巣を有する患者に新規病巣として出現することもある^{4)~6)、12)、13)} | <ul style="list-style-type: none"> ・側脳室周囲白質に好発 ・側脳室周囲白質から深部白質に垂直に伸びる楕円形の形状を呈することが多い(ovoid lesions) ・側脳室壁から垂直方向に伸びる脳梁内病巣 (callosal-septal interface lesions) ・皮質下のU-fiberに沿って広がる病巣^{10)、13)} (isolated U-fiber lesions, juxtacortical lesions) ・皮質、脳幹、小脳、視神経、脊髄にも病巣が見られることが多い |
| 境界 | 不鮮明(皮質側は明瞭なことがある) ¹³⁾ | 境界明瞭 |
| Mass effect (周辺組織の変形) | 通常、浮腫やmass effectを示さない ³⁾ POINT 「生物学的製剤」によるPML病巣 ・Mass effect等の脳浮腫を伴う所見も認められることがある | Tumefactive lesionsで軽度生じる場合がある |
| 萎縮 | 早期病巣には、局所性萎縮は認められない | 疾患早期から全体的に、脳萎縮が見られる場合もある |



| | PML ¹⁾ | MS ^{9)~11)} |
|----------------|--|--|
| FLAIR画像 | <ul style="list-style-type: none"> FLAIRとFSE法T2強調画像が有用 T2強調画像よりも、皮質、皮質下白質の異常部位の描出が明瞭³⁾ POINT 「生物学的製剤」によるPML病巣 高信号を認めることが多い | <p>多くの病巣は、FLAIR画像とT2強調画像とで検出力はほぼ同等 (FLAIR画像のほうがわかりやすいことはある)</p> |
| T1強調画像 造影なし | <p>発現時は軽度の低信号を呈することが多いが、多くの病変は比較的著明な低信号を呈する</p> | <p>造影効果を伴わない低信号域が6か月を超えて残る場合もある (T1 black hole)</p> |
| T1強調画像 造影あり | <p>HIV関連PMLでは、通常、増強されないことが多いが、ごく一部の症例では淡い増強効果を伴うことがある</p> POINT 「生物学的製剤」によるPML病巣 <ul style="list-style-type: none"> 生物学的製剤投与によるPMLでは、造影効果を伴うこともあり(30~40%⁷⁾)、しばしば斑状、点状、線状の外観を呈する 造影による増強効果が高頻度に認められる 辺縁部に増強が見られることが多い^{3)、6)} | <ul style="list-style-type: none"> 急性期病巣など、疾患活動性が高い病巣で造影される 1~2か月以内に出現した病巣であることを示唆し、4~6週間程度持続する 均一な結節性またはリング状を呈する (リングは途切れていることがある) |
| DWI (拡散強調画像) | <ul style="list-style-type: none"> 高信号を呈することが多い^{2)、5)、8)、13)} 高信号は、急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられる 活動性の高い早期病変では、中心部は低信号であるが、辺縁は高信号を認め、見かけの拡散能は低下を認める | <p>早期病巣では高信号を呈することが多いが、慢性期病巣では高信号は呈さない</p> |

FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery

※ : ●MS治療薬によって発症する薬剤関連PMLにおいて、症状に先行して頭部MRI病変が指摘される症例もあり、無症候性のPMLとして報告されている。

●過去に撮影されたMRI画像と比較することも重要である⁵⁾。

- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班『進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020』2020年
- Wattjes MP et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 86(7) : 793-798, 2015
- Yousry TA et al : Ann Neurol 72(5) : 779-787, 2012
- Wijburg MT et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry 87(10) : 1138-1145, 2016
- Hodel J et al : Radiology 278(3) : 863-872, 2016
- Hodel J et al : Neurology 86(16) : 1516-1523, 2016
- Wattjes MP et al : Curr Opin Neurol 27(3) : 260-270, 2014
- Sahraian MA et al : Eur J Neurol 19(8) : 1060-1069, 2012
- 日本神経学会 監修『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017』医学書院 2017年
- Miki Y : Clinical and Experimental Neuroimmunology 10(Suppl 1) : 32-48, 2019
- 中村 優理, 吉良 潤一 著『神経内科Clinical Questions&Pearls 中枢脱髄性疾患』(鈴木 則宏 監修) 中外医学社 2018年 p141-145
- Shishido-Hara Y et al : Brain Nerve 72(9) : 973-986, 2020
- Miki Y : Brain Nerve 72(5) : 493-508, 2020

■ PML診断に有用な撮像シーケンス

- 3~5mmスライス
- T2強調画像
- 【オプション】
- SWI
- FLAIR画像 : 横断面および矢状断面
- T1強調画像 ガドリニウム(Gd)造影あり/なし
- DWI

SWI : susceptibility-weighted imaging

IV. フィンゴリモド投与中にPMLが疑われた場合の対応

PMLが疑われた場合の対応「フィンゴリモドの投与中止」

- 進行性多巣性白質脳症 (PML) の発現が疑われた場合は、**MRI画像診断**および**脳脊髄液JCウイルス (JCV) 遺伝子検査**を行うとともに、**フィンゴリモドの投与を中止**して、適切な処置を行ってください。
(電子添文：11.1 重大な副作用(下図))
- なお、フィンゴリモドは、透析または血漿交換によりほとんど除去することはできません。
(電子添文：13. 過量投与(下図))

■ フィンゴリモドの電子添文

11.1 重大な副作用(抜粋)

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML) (頻度不明)

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

V. フィンゴリモド投与中にPMLが疑われた場合の先生方へのお願い

背景

医薬品によると疑われる副作用情報は、健康被害などの発生または拡大を防止する上で極めて重要な情報であり、弊社ではこれらの安全性情報を評価・蓄積し、必要な安全対策を講じるとともに、医療関係者への情報のフィードバックを通じて、適正使用の一層の確保に努めております。先生よりご報告いただきました副作用情報は、『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』に基づき、弊社より直接、医薬品医療機器総合機構(PMDA)に報告しております。

弊社では、フィンゴリモドの電子添文に「進行性多巣性白質脳症(PML)」を記載して注意喚起をしております。PMLは、一旦発現すると、進行性経過・致死的転帰をとる可能性がある重大な疾患です。

厚生労働省は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」(以下、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」)を通じて、PMLの日本国内発現動向や薬剤関連PMLを監視し、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」はPMLサーベイランス委員会を設置して、国内においてPMLの発現が疑われた全症例の登録を推進し、登録症例の検討を行っています。

また、弊社では、全世界で発現したフィンゴリモド関連のPML情報を収集し、フィンゴリモド投与下におけるPMLの発現リスク解析を行っています。全世界で同一の機関による検査を取り入れることで、世界中で発現したPMLの診断に対して一定の判断基準をもつことができるとの考えから、**医学画像解析センター(MIAC: Medical Image Analysis Center)**における「**頭部MRI画像検査**」のロジスティックサポートを実施しております。

MIACをご利用の際は、下記について患者様へお伝えください。

1 検査機関(名前、国)について:

MRI画像を、外国の検査機関(医学画像解析センター(MIAC)、スイス)に送付します。

2 MRI画像の送付目的について:

適切な診断を実施するために、MRI画像は専門家によるセカンドオピニオンに使用されます。

3 個人情報保護について:

MRI画像は、患者様の特定につながる情報を削除した上で送付されますので、個人情報は保護されます。

V. フィンゴリモド投与中にPMLが疑われた場合の先生方へのお願い



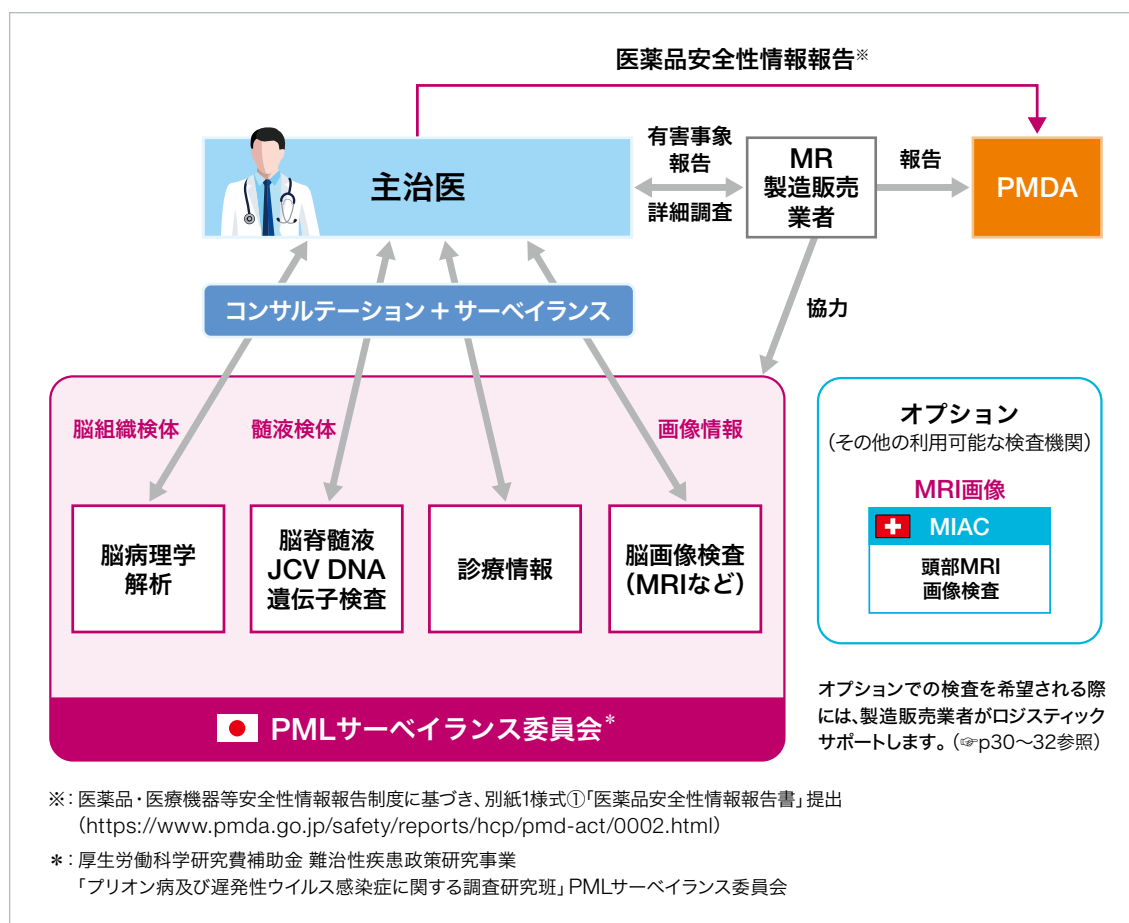
先生にお願いしたいこと

- 製造販売業者への有害事象報告、および詳細調査票の記入
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」PMLサーベイランス委員会へのご相談、ならびに国内での脳脊髄液JCV DNA遺伝子検査、脳画像検査 (MRIなど)
[JCV DNA遺伝子検査 検出感度：10コピー/mL、サンプル量：4mL必要]

オプション (その他の利用可能な検査機関)：

- ・ 医学画像解析センター (MIAC、スイス) への頭部MRI画像のご提供 (※p30~32参照)

■ フィンゴリモド投与中にPMLが疑われた場合の流れ フローチャート



※：医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づき、別紙1様式①「医薬品安全性情報報告書」提出
(<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0002.html>)

*：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」PMLサーベイランス委員会

[<http://prion.umin.jp/pml-survey/index.html>より改変]



MIAC (医学画像解析センター)への頭部MRI画像データのアップロード方法



MIAC (Medical Image Analysis Center, スイス) <https://miac.swiss/>

University Hospital and University of Basel内にある、MRI、CT、X線などの画像分析を専門とする独立法人。1995年より、フィンゴリモドを含む多数のMSの臨床試験に関わっており、豊富な経験があります。

画像アップロード条件

ファイル形式

DICOM形式

画像に含まれた患者様の情報 (名前、ID番号、誕生日) は削除してください。

「webブラウザ」でアップロード
または

Microsoftのブラウザ、
Java Runtime Environment 8のインストールが必要

「MIAC Desktop App」で
アップロード

「MIAC Desktop App」をダウンロード

画像アップロード手順

1

まずは、アカウントを取得してください

- 1 https://www.miac.ch/safety/novartis/login_mng.cfmにアクセスしてください。
- 2 下記の頁が表示されますので、「[Register for an account](#)」のリンクをクリックしてください。



MIAC AG, Basel

Welcome to the MIAC Helpdesk for radiological review

The Medical Image Analysis Center (MIAC) concentrates for nearly 20 years on quantitative and qualitative evaluation of MS lesions. Since the beginning, over 70 000 examinations were analyzed and the lesions of over 15 million images were detected. It is our experience with MS plaques under different medication and therapies which we would like to place at your disposal.

Who should use the Helpdesk?

Use the Helpdesk if you have been notified by Novartis to send images for a specific Adverse Event to MIAC AG.

You need to [register for an account](#) to use the MIAC Helpdesk. MIAC will review your registration request in co-operation with Novartis and you will get access within one working day.

How can you send medical images to MIAC?

Medical images in DICOM format can be uploaded using the **MIAC Desktop App**. Log-in, then download and install the MIAC Desktop App from the Help section. Run the MIAC Desktop App: Complete a Transmittal Form to specify the details of the scan, using the Adverse Event case number provided by Novartis. Once the form is completed, follow the steps in the embedded *Dicom Transfer Wizard* to upload the scan to MIAC.

E-mail:

Password:

Login

[Forgot your password?](#)

You do not have an account?

[Register for an account](#)

Questions or comments?

[Contact Form](#)

V. フィンゴリモード投与中にPMLが疑われた場合の先生方へのお願い

3 下記の頁が表示されますので、ユーザー情報を入力してください。（*：必須項目）

MIAC AG, Basel
MIAC Helpdesk for radiological review - Registration

1. Account Detail

Your current e-mail:*
Re-type e-mail:*
The e-mail is used to login

Choose a password:*
Re-type password:*

2. User Detail

Prefix:
First Name:*
Last Name:*
Phone:*
Fax:

3. Location Detail

Institute/Company:*
Department:
Street Address:*
Address Line 2:
City:*
Postal Code:*
Country:*

4. Verification

Type the code shown:*

The entry is not case-sensitive (e.g. 'F' and 'f' are the same)

5. User Agreement

Medical Image Analysis Center Basel (MIAC) provides a service for radiological review of MRI scans called "MIAC Helpdesk".
Novartis and you as its client are intended to be a user of our service.

By using our Helpdesk for radiological review you agree to the following terms and conditions:

Click on "Accept" to accept the above user agreement and to create your account.

メールアドレスをご入力ください。ログイン時にも必要になります。

パスワードをご入力ください。
・8文字以上
・大文字/小文字/数字/記号のうち、3種類以上の文字種を組み合わせる

お名前、お電話番号をご入力ください。

医療機関名、ご住所をご入力ください。

画像に表示されている文字をご入力ください。なお、大文字・小文字は識別されません。（例：fjct3h）

「5. User Agreement」をご一読いただき、問題がなければ「Accept」をクリックしてください。

4 MIACにてユーザー登録作業が行われ、確認メールが1営業日後に、登録されたメールアドレス宛に送付されます。メール中に表示されているリンクをクリックして、ユーザー登録を完了させてください。

次頁に続く



2

アカウント取得後に、頭部MRI画像データをアップロードしてください

- ① **送付フォーム (Transmittal Form) には、下記の情報を記載してください。**
 - 有害事象症例管理番号 (Adverse Event Case Number)
詳細調査票に記載されている「アルファベットと数字の15桁あるいは16桁の番号」
 - 誕生日 (Year of birth)
 - 撮像日 (Date of scan)
- ② **画像データの送付方法を、下記 (a) (b) より選択できます。**
 - (a) 「Dicom Transfer Wizard」を使ってアップロードする。☞③+④へ
Dicom Transfer Wizardは、「webブラウザ」または「MIAC Desktop App」で起動して、画像データをアップロードすることができます。
 - webブラウザから画像データをアップロードするには、MicrosoftのブラウザとJava Runtime Environment (JRE) 8のインストールが必要となります(☞p30参照)。
「Help」→「DICOM upload」→「Upload in browser」→「Am I ready to use Dicom Transfer Wizard?」
 - MIAC Desktop Appをダウンロードしてから画像データをアップロードする場合は、JREのインストールは不要です(☞p30参照)。
「Help」→「DICOM upload」→「Upload in MIAC Desktop App」→「Download and installation」
 - (b) 「国際宅配便」を使用して送付する。☞③+⑤へ
- ③ **取得したMIACアカウントから、情報を登録してください。**
 - 1) 「Sending & Receiving」タブを選択し、「New Transmittal Form for upload」をクリックしてください。
なお、「国際宅配便」を使用する場合には、「for shipment by courier」を選択してください。
 - 2) 「Add new examination」をクリックし、上記①の情報を入力し、「Save」をクリックしてください。
 - 3) ウィンドウが閉じ、送付フォームにMRI画像の種類がリストされます。
 - 4) 「Continue」をクリックし、記載内容を確認してください。
 - 5) 問題がなければ、「Submit」をクリックしてください。
 - 6) 送付フォームの記載が完了すると、自動的にDicom Transfer Wizardが立ち上がります。
- ④ **(a) Dicom Transfer Wizard を使った画像アップロード方法**
アップロード方法の詳細は、下記を参照してください。
「Help」→「Dicom upload」→「Dicom Transfer Wizard」より
- ⑤ **(b) 国際宅配便 を使用した画像送付方法**
 - ③で作成する送付フォームには、下記の情報を記載してください。
 - 国際宅配便会社
 - 航空貨物運送状番号 (Courier air waybill number)
 - 発送日 (Date of shipment)

結果の通知

- **サイト経由で、先生にレポートが送付されます。**
 - ※ MIAC Helpdeskでレポートを表示する場合
 - 1) 「Sending & Receiving」タブを選択した後、「Patients」セクションの「View list of all patients」を選択してください。
 - 2) 有害事象症例管理番号をクリックした後、「Status」欄のリンクをクリックすると、新しいウィンドウでレポートが表示されます。
- **製造販売業者には、MIACから直接、レポートが送付されます。**

Drug Information

多発性硬化症治療剤

ジレニア® カプセル0.5mg

フィンゴリモド塩酸塩カプセル
GILENYA® Capsules 0.5mg

劇薬、処方箋医薬品
(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 | 873999 |
| 貯法 | 25℃以下に保存 |
| 有効期間 | 24ヵ月 |
| 承認番号 | 22300AMX01208000 |
| 承認年月 | 2011年9月 |
| 薬価収載 | 2011年11月 |
| 販売開始 | 2011年11月 |
| 国際誕生 | 2010年8月 |

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.3、9.1.8、9.1.9、11.1.3参照]
- 1.2 本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。[8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
- 1.3 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barrウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、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。[2.2、8.2.1-8.2.3、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

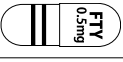

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症のある患者 [1.3参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと。 [10.1参照]
- 2.5 クラスIa (キニジン、プロカインアミド等)又はクラスIII (アミオダロン、ソタロール等) 抗不整脈剤を投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|---|
| 販売名 | ジレニアカプセル0.5mg |
| 有効成分 | 1カプセル中フィンゴリモド塩酸塩0.56mg (フィンゴリモドとして0.5mg) |
| 添加剤 | D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三酸化鉄 |

3.2 製剤の性状

| | | |
|--------|---|---|
| 販売名 | ジレニアカプセル0.5mg | |
| 性状 | 外観 | キャップが明るい黄色不透明、ボディが白色不透明の3号硬カプセル |
| | 内容物 | 白色の粉末 |
| 外形 |  |  |
| 識別コード | FTY 0.5mg | |
| 大きさ(約) | 長径:15.9mm 短径:5.8mm 質量:0.096g | |

4. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある。[15.1.3参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与開始時には心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
 - 8.1.1 初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前及び初回投与後6時間後に12誘導心電図を測定すること。また、初回投与後24時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
 - 8.1.2 本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、次の投与時(翌日又は休業後再開時)にも心電図をモニターするなど、十分な注意、観察を行うこと。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
 - 8.1.3 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]

- 8.1.4 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に2週間を超える休業をした場合は、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。なお、休業期間が2週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意すること。また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休業し、投与を再開する場合は、投与期間や休業期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
- 8.2 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
 - 8.2.1 本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が200/mm³を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して200/mm³未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が600/mm³以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]
 - 8.2.2 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。[1.3、9.1.2、10.1、10.2、11.1.1参照]
 - 8.2.3 患者に対し、感染症状(発熱、けん怠感等)があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]
- 8.3 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3~4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.1、9.1.8、9.1.9、11.1.3参照]
- 8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査(トランスアミンナーゼ、ビリルビン等)を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3.1、11.2参照]
- 8.5 血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定等を行うこと。[9.1.7、11.2参照]
- *8.6 血小板減少があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。[11.1.9参照]
- 8.7 本剤は消失半減期が長く(6~9日間)、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。[1.3、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2参照]
- *8.8 本剤の投与中止後に、投与開始前より重度の疾患増悪が報告されており、投与中止後概ね24週までに認められている。投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者
感染症が増悪するおそれがある。[1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1参照]
 - 9.1.2 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者
本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがある。[1.3、8.2.1-8.2.3、11.1.1参照]
 - 9.1.3 易感染性の状態にある患者
感染症を誘発するおそれがある。[1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1参照]
 - 9.1.4 第II度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者
投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。[1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2参照]
 - 9.1.5 心拍数の低い患者又は失神の既往歴のある患者
投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。[1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2、17.3.2参照]
 - 9.1.6 低カリウム血症、先天性QT延長症候群又はQT延長のある患者
QT間隔を過度に延長させるおそれがある。[17.3.1参照]
 - 9.1.7 高血圧の患者
症状が増悪するおそれがある。[8.5参照]
 - 9.1.8 黄斑浮腫のある患者
黄斑浮腫が増悪するおそれがある。[1.1、8.3、11.1.3参照]
 - 9.1.9 糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者
黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施すること。[1.1、8.3、11.1.3参照]
 - 9.1.10 重度の呼吸器疾患を有する患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者
血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある。[8.4、16.6参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）、内臓異常（ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等）及び骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている。[2.3、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP4Fサブファミリーで代謝され、特にCYP4F2の寄与が大きいと考えられている。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|--|
| 生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、 乾燥弱毒生風しんワクチン、 経口生ポリオワクチン、 乾燥BCG等) [2.4、8.2.2参照] | 免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。 | 本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。 |
| クラスIIa抗不整脈剤 キニジン(硫酸キニジン) プロカインアミド(アミサリン)等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン(アンカロン) ソタロール(ソタコール)等 [2.5参照] | Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。 | 本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。 |

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 |
|---|--|---|
| 不活化ワクチン [8.2.2参照] | 本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。 | 本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。 |
| 抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [8.7、11.1.1参照] | 本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大することがある。 | 本剤は免疫系に抑制的に作用する。 |
| β遮断薬 アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 [11.1.2参照] | 本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。 | 共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。 |

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 感染症(45.3%)

細菌、真菌、ウイルス等による感染症があらわれることがある。感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休業又は中止し、適切な処置を行うこと。播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎の死亡例が報告されている。[1.3、8.2.1-8.2.3、8.7、9.1.1-9.1.3、10.2参照]

11.1.2 徐脈性不整脈(徐脈：11.2%、房室ブロック(第I度から第III度：5.0%、第III度：0.04%)等) 心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともある。本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察すること。[1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、10.2、17.3.2参照]

11.1.3 黄斑浮腫(0.6%)

異常が認められた場合には眼科的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断すること。[1.1、8.3、9.1.8、9.1.9参照]

11.1.4 悪性リンパ腫(頻度不明)

11.1.5 可逆性後白質脳症候群(頻度不明)

頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 虚血性及び出血性脳卒中(頻度不明)

頭痛、嘔気、麻痺症状、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.7 末梢動脈閉塞性疾患(0.04%)

四肢の疼痛、しびれ等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*11.1.9 血小板減少(0.1%)

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

| | 5%以上 | 1%~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---------------------|-----------------|---|-------------|------|
| 血液・リンパ | リンパ球減少、白血球減少 | - | - | - |
| 精神系 | - | - | うつ病 | - |
| 神経系 | 頭痛 | 浮動性めまい、傾眠 | 片頭痛、錯覚 | - |
| 眼 | - | - | 霧視、眼痛 | - |
| 呼吸器 | - | 上気道の炎症、呼吸困難、咳嗽、一酸化炭素拡散能減少 | 努力呼気量減少 | - |
| 消化器 | 下痢 | 悪心、胃炎、腹痛、アフタ性口内炎、便秘、歯周炎、胃腸炎 | - | - |
| 肝胆道系 ^{注1)} | 肝機能検査値異常(29.2%) | γ-GTP増加、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加 | - | - |
| 皮膚 | - | 発疹、脱毛症、湿疹 | そう痒症 | - |
| 筋骨格系 | - | - | 背部痛、筋肉痛、関節痛 | - |
| 全身症状 | - | けん怠感、疲労、発熱 | 無力症 | - |
| その他 | - | 高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加、高血圧 ^{注2)} | 体重減少 | 過敏症 |

注1) [8.4参照]

注2) [8.5参照]

注3) 承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、承認用法・用量(1日1回0.5mg)を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤との関連性は明らかではないが、初回投与後6時間は異常を認めず、投与24時間以内に心停止又は原因不明の死亡に至った海外症例が報告されている。

15.1.2 再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした海外の無作為化二重盲検比較臨床試験において、本剤0.5mg投与群はプラセボ群と比較して基底細胞癌の発現率が高い傾向が認められた[本剤投与群1.8%(14/783例)、プラセボ群0.6%(5/773例)]との報告がある。

15.1.3 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照無作為化二重盲検併行群間比較試験において、本剤0.5mg又はプラセボを1日1回36ヵ月間(最長5年間)経口投与した結果、本剤0.5mg群におけるEDSS、9-Hole Peg Test(上肢運動機能の評価指標)及びTimed 25-foot Walk Test(下肢運動機能の評価指標)を用いた複合的評価指標に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった(ハザード比:0.95、95%信頼区間0.80~1.12)。[5.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上、サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上用量で心臓の血管病変(動脈壁肥厚及び線維化)が認められた。これらの所見に関して、臨床用量での安全域は確保されていない。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

22. 包装

14カプセル[14カプセル(PTP)×1]
56カプセル[14カプセル(PTP)×4]

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。●電子添文の改訂にご留意下さい。

*2021年12月改訂(第2版)
2019年12月改訂

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト 販売情報提供活動にご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月~金 9:00~17:30(祝日及び当社休日を除く)

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

GIL00075LL0002
2022年10月改訂