

**メーゼント錠 0.25 mg / 2 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書**

**ノバルティスファーマ株式会社**

## メーゼント錠 0.25 mg / 2 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①メーゼント錠 0.25 mg ②メーゼント錠2 mg	有効成分	シポニモド フマル酸
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	薬効分類	873999
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】
<a href="#">リンパ球数減少, 感染症</a>	<a href="#">黄斑浮腫</a>	<a href="#">生殖発生毒性</a>
<a href="#">投与開始時の徐脈性不整脈 (伝導障害含む)</a>	<a href="#">血栓塞栓症</a>	【重要な不足情報】 <a href="#">他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性</a>
<a href="#">QT 延長</a>	<a href="#">悪性腫瘍</a>	
	<a href="#">可逆性後白質脳症症候群</a>	
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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">特定使用成績調査 (CBAF312A1401調査)</a>
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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>
<a href="#">医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 提供</a>
<a href="#">患者向け資材 (はじめてのメーゼント) の作成, 提供</a>
<a href="#">医薬品の使用条件の設定</a>
<a href="#">企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表及び情報提供</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年6月29日	薬効分類	873999
再審査期間	10年	承認番号	①30200AMX00496000 ②30200AMX00497000
国際誕生日	2019年3月26日		
販売名	①メーゼント錠 0.25 mg ②メーゼント錠 2 mg		
有効成分	シポニモド フマル酸		
含量及び剤形	①1錠中シポニモド フマル酸 0.278 mg (シポニモドとして 0.25 mg) を含有するフィルムコーティング錠。 ②1錠中シポニモド フマル酸 2.224 mg (シポニモドとして 2 mg) を含有するフィルムコーティング錠。		
用法及び用量	通常，成人にはシポニモドとして 1日 0.25 mg から開始し，2日目に 0.25 mg，3日目に 0.5 mg，4日目に 0.75 mg，5日目に 1.25 mg，6日目に 2 mg を 1日 1回朝に経口投与し，7日目以降は維持用量である 2 mg を 1日 1回経口投与するが，患者の状態により適宜増減する。		
効能又は効果	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制		
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：令和5年12月27日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」から追加の医薬品安全性監視活動として実施された製造販売後臨床試験（CBAF312A2304 試験）に関する記載を削除
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の製造販売後臨床試験（CBAF312A2304 試験）の実施状況を終了に変更，報告書の作成予定日を作成済に変更し，提出年月を明記
3. 「4. リスク最小化計画の概要」追加のリスク最小化活動の医療従事者向け資材（適正使用ガイド）について，ワクチン接種に係る内容を追記
4. 「4. リスク最小化計画の概要」追加のリスク最小化活動の患者者向け資材（はじめてのメーゼント）について，「多発性硬化症.jp サイト」の URL 変更及び全体的な記載整備

変更理由：

- 1.~2. 製造販売後臨床試験（CBAF312A2304 試験）を終了したため
3. 最新の電子添文の内容反映のため
4. ウェブサイトリニューアルに伴う URL 変更及び記載整備のため

# 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	
リンパ球数減少，感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は，S1P 受容体に作用することで血中のリンパ球数を減少させ，免疫機能に対して作用することが知られていることから，本剤投与により感染症のリスクが増大することが推定される。</p> <p>二次性進行型多発性硬化症（SPMS）患者を対象とした A2304 試験において，本剤群で血中リンパ球数 500 cells/mm<sup>3</sup> 未満となった被験者の割合は 75.3%（819/1088 名）であった。</p> <p>水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症は，入院や高度な治療が必要となる場合や，死に至る場合もある。再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とした A2201 試験，SPMS 患者を対象とした A2304 試験の併合解析では，水痘帯状疱疹ウイルス再活性化（帯状疱疹性髄膜炎を含む）の有害事象の発現割合は本剤群で 3.0%（34/1148 名），プラセボ群で 0.7%（4/607 名）であり，本剤群での発現が高かった。</p> <p>クリプトコッカス性髄膜炎は，A2304 試験の長期投与期に 1 名認められている。また，本剤を含む S1P 受容体調節薬で製造販売後に報告されている。</p> <p>進行性多巣性白質脳症（PML）は，JC ウイルスが宿主に無症候性に感染し（潜伏感染），宿主の免疫不全によって発症する。本剤の臨床試験において PML の発現は認めなかったが，本剤を含む S1P 受容体調節薬で製造販売後に報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>• 特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）</li></ul></li></ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• リンパ球数減少，感染症の発現状況をより詳細に把握する。</li></ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「警告」，「禁忌」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「相互作用」，「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li><li>• 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供</li> <li>患者向け資材（はじめてのメッセージ）の作成，提供</li> <li>医薬品の使用条件の設定</li> <li>企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者及び患者に対し情報を提供し，適正使用に関する理解を促す。</li> <li>本リスクを十分に管理できる医療施設で本剤が投与されるようにする。</li> </ul>
<p><b>投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は，G 蛋白共役型内向き整流カリウムチャネル（GIRK/IKACH）を活性化させることにより，他の S1P 受容体調節薬と同様に一過性の心拍数減少（負の変時作用）及び房室伝導異常（負の変伝導作用）を引き起こす。</p> <p>SPMS 患者を対象とした A2304 試験において，本剤群で漸増期間中に一過性の心拍数減少及び 3 秒以上の洞停止が認められた。投与初期の徐脈性不整脈及び徐脈の有害事象の発現割合は本剤群で 7.5%（82/1099 名），プラセボ群で 2.9%（16/546 名）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>徐脈性不整脈（伝導障害含む）の発現状況をより詳細に把握する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として，電子添文の「警告」，「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「相互作用」及び「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供</li> <li>患者向け資材（はじめてのメッセージ）の作成，提供</li> <li>医薬品の使用条件の設定</li> <li>企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者及び患者に対し情報提供（投与開始時に漸増投与する旨を含む）を行い，適正使用に関する理解を促す。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>循環器医師と連携がとれる医療施設で本剤が投与されるようにする。</li> </ul>
<b>QT 延長</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SPMS 患者を対象とした A2304 試験において、QTcF が 500 msec 超となった被験者の割合は、本剤群が 0.1% (1/986 名) ，プラセボ群が 0% (0/485 名) であり、ベースラインから 60 msec 超の延長が認められた被験者の割合は、本剤群 0.3% (3/986 名) ，プラセボ群 0% (0/485 名) であった。また、A2304 試験における QT 間隔延長関連の有害事象の発現割合は、本剤群で 2.5% (28/1099 名) ，プラセボ群で 1.5% (8/546 名) であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査 (CBAF312A1401 調査)</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>QT 延長の発現状況をより詳細に把握する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「相互作用」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成，提供</li> <li>患者向け資材 (はじめてのメッセージ) の作成，提供</li> <li>医薬品の使用条件の設定</li> <li>企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者及び患者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</li> </ul>
<b>黄斑浮腫</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>S1P 受容体調節薬により血管内皮細胞上の S1P<sub>1</sub> 受容体発現が低下すると、血管透過性が亢進して黄斑浮腫を引き起こすことがある。</p> <p>RRMS 患者を対象とした A2201 試験、SPMS 患者を対象とした A2304 試験の併合解析では、黄斑浮腫の有害事象の発現割合は本剤群で 1.7% (20/1148 名) ，プラセボ群で 0.2% (1/607 名) であった。</p> <p>黄斑浮腫は他の S1P 受容体調節薬であるフィンゴリモドで発現が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 黄斑浮腫の発現状況をより詳細に把握する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」、 「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者 向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> <li>• 患者向け資材（はじめてのメッセージ）の作成、提供</li> <li>• 医薬品の使用条件の設定</li> <li>• 企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者及び患者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</li> <li>• 眼科医と連携がとれる医療施設で本剤が投与されるようにする。</li> </ul>
<p><b>血栓塞栓症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>二次性進行型多発性硬化症（SPMS）患者を対象とした A2304 試験において、血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合は本剤群 3.6%（40/1099 名）、プラセボ群 3.3%（18/546 名）であり、重篤な有害事象の発現割合は本剤群 1.5%（17/1099 名）、プラセボ群 1.6%（9/546 名）であった。</p> <p>また、作用機序は不明であるものの、他の S1P 受容体調節薬であるフィンゴリモドにおいても末梢動脈閉塞性疾患が認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>血栓塞栓症の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供</li> <li>• 医薬品の使用条件の設定</li> <li>• 企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対し情報を提供し，適正使用に関する理解を促す。</p>
<b>悪性腫瘍</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>免疫抑制剤を投与した患者や免疫機能が低下している患者では悪性腫瘍の発現リスクが増大すると考えられている。本剤は免疫機能に作用することが知られており，悪性腫瘍の発現リスクが増大する可能性が否定できない。</p> <p>マウスを用いたがん原性試験で，雌の高用量群で悪性リンパ腫の発現増加を認めしたが，同試験の雄マウス，ラットを用いたがん原性試験またはサルを用いた 52 週間反復投与試験では悪性腫瘍の発現増加を認めなかった。</p> <p>RRMS 患者を対象とした A2201 試験，SPMS 患者を対象とした A2304 試験の併合解析で，悪性腫瘍の有害事象の発現割合は，本剤群で 1.8%（21/1148 名），プラセボ群で 2.3%（14/607 名）であり，同程度であった。多くが皮膚の悪性腫瘍であった〔本剤群 1.3%（15/1148 名），プラセボ群 1.3%（8/607 名）〕。</p> <p>他の SIP 受容体調整薬のフィンゴリモドで，悪性リンパ腫が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 悪性腫瘍の発現状況をより詳細に把握する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供</li> <li>• 医薬品の使用条件の設定</li> <li>• 企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> </li> </ul>

	<p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者及び患者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</li> </ul>
<b>可逆性後白質脳症症候群</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>可逆性後白質脳症症候群は、血管内皮障害が関連すると考えられている。本剤は S1P 受容体に作用するが、S1P は平滑筋細胞及び内皮細胞を介して血管の収縮及び拡張の両方に作用することが知られている。本剤の臨床試験において、可逆性後白質脳症症候群は認められなかったものの、他の S1P 受容体調節薬であるフィンゴリモドにおいて報告されている。重篤な事象が発現する可能性があり、本剤においても注意が必要である。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>可逆性後白質脳症症候群の発現状況をより詳細に把握する。</li> </ul> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供</li> <li>医薬品の使用条件の設定</li> <li>企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者及び患者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</li> </ul>
<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>生殖発生毒性</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>S1P 受容体は、げっ歯類では個体発生における血管形成に関与することが知られている。本剤のラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験で、胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められた。これらの変化は、臨床用量である 2 mg/日投与時の約 2 倍以上の曝露量で認められた。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動で、収集された生殖発生毒性の発現状況を評価し、適正使用状況を確認する。</li> </ul> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供</li> <li>• 患者向け資材（はじめてのメーゼント）の作成，提供</li> <li>• 医薬品の使用条件の設定</li> <li>• 企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者及び患者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</li> </ul>
<p>重要な不足情報</p>	
<p><b>他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性</b></p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>他の疾患修飾薬から本剤への切替えを安全に行うための適切なウォッシュアウト期間は検討されていない。ウォッシュアウト期間が短い場合には、他の疾患修飾薬と本剤が相加的に免疫系へ作用し、過剰な免疫系の抑制により感染症等のリスクが増大するおそれがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 他の疾患修飾薬からの切替えに際する情報を収集し、検討する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「相互作用」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者に対し情報を提供し、適正使用に関する理解を促す。</li> </ul>

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 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より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重要な特定されたリスク：リンパ球数減少，感染症，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む），QT 延長，黄斑浮腫，血栓塞栓症，悪性腫瘍，可逆性後白質脳症症候群</p> <p>重要な不足情報：他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>二次性進行性多発性硬化症患者を対象に，本剤を使用実態下で投与したときの長期の安全性及び有効性を確認する</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <p>実施期間：2020 年 9 月開始 （登録期間は 2023 年 5 月 23 日まで）</p> <p>目標登録症例数：330 名（安全性解析対象症例として 300 名）</p> <p>登録のみへの移行：以下に該当するすべての症例を調査票記録対象症例と定義する。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2021 年 5 月 31 日までに本剤を投与した症例</li><li>• 本剤の投与開始が 2021 年 6 月 1 日以降の症例で，調査依頼者により調査票回収が必要と判断された症例</li><li>• 登録のみへの移行後，調査票が調査依頼者に提出された症例</li></ul> <p>調査票記録対象外の症例については，全例調査が解除されるまで登録を継続する。</p> <p>2023 年 8 月 10 日付けの「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q&amp;A について」の一部改正に関する事務連絡による目標症例数到達後の症例登録の取扱い変更に伴い，本事務連絡をもって本調査の登録のみ（調査票記録対象外）の登録は不要とする。</p> <p>実施方法：全例調査方式 観察期間：24 ヶ月</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>&lt;目標症例数&gt;</p>

本剤の対象となる SPMS 患者では RRMS 患者に比べ平均年齢が高く、MS の罹病期間及び治療歴は長くなることが想定され、免疫機能が低下している懸念がある。そのため、本剤の重要な特定されたリスク「リンパ球数減少、感染症」のうち、免疫機能の低下と関連する水痘帯状疱疹ウイルスによる感染症に着目し、本調査の目標症例数を設定することにした。

A2304 試験では、水痘帯状疱疹ウイルス感染の有害事象が発現した割合は本剤群で 3.0%であった。使用実態下で本剤を使用した際に水痘帯状疱疹ウイルス感染が 1.0%から 6.0%で発現した場合、95%信頼区間の長さは最大でも 5.73%であったため、安全性解析対象症例数として 300 名は十分と考え、安全性解析対象除外症例を考慮し、目標症例数を 330 名と設定した。

なお、使用実態下での水痘帯状疱疹ウイルス感染の有害事象発現割合を  $\pi$  と表すとき、 $\pi=6.0\%$  と仮定すると「 $\pi=3.0\%$ 」という帰無仮説を棄却する確率（検出力）は 75%以上になる。

発現割合 (%)	両側 95%信頼区間の長さ (%)	両側 95%信頼区間 (%)
1.0	2.68	(0.21, 2.89)
2.0	3.56	(0.74, 4.30)
3.0	4.24	(1.38, 5.62)
4.0	4.80	(2.08, 6.88)
5.0	5.28	(2.83, 8.11)
6.0	5.73	(3.59, 9.32)

#### <観察期間>

使用実態下で本剤を長期投与した際の安全性の評価を行うために観察期間を 24 ヶ月と設定した。また、24 ヶ月の観察期間があれば、使用実態下での SPMS に対する本剤の有効性も評価可能と考えた。

#### 【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。
- 最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。

#### 【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、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たに検討が必要な事項が生じた場合は、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

該当なし

## 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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
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	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            重要な特定されたリスク：リンパ球数減少，感染症，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む），QT 延長，黄斑浮腫，血栓塞栓症，悪性腫瘍，可逆性後白質脳症症候群            重要な潜在的リスク：生殖発生毒性</p> <p><b>【目的】</b>            本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</li> <li>● 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期，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】</b>            安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（はじめてのメッセージ）の作成，提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            重要な特定されたリスク：リンパ球数減少，感染症，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む），QT 延長，黄斑浮腫            重要な潜在的リスク：生殖発生毒性</p> <p><b>【目的】</b>            本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族に本剤の安全性及び有効性についての説明が確実になされ，重要な副作用を早期に発見し対処できるようにするため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。処方医師は，患者又はその家族に本剤の安全性及び有効性について，本資材等を用いて十分に説明する。</li> <li>● 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期，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】</b></p>



	<p>安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、また電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、追加の資材作成、提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>医薬品の使用条件の設定</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重要な特定されたリスク：リンパ球数減少，感染症，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む），QT延長，黄斑浮腫，血栓塞栓症，悪性腫瘍，可逆性後白質脳症症候群</p> <p>重要な潜在的リスク：生殖発生毒性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>製造販売後の患者の安全性を確保するため，緊急時に十分対応できる医療施設で，本剤のリスク等についても十分に管理できる医療施設のもとで適切に使用されるよう条件を設定する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>以下について使用条件を設定し，処方元の施設に対して文書を用いてその運用の確認を行う。本剤の新規納入にあたっては，文書の入手が確認された場合に該当施設又は該当調剤薬局への本剤納入を許可する。</p> <p>1. 医薬品の使用管理体制の確保（施設要件の設定）</p> <p>本剤を処方する施設に対し，以下の施設要件を求める。</p> <p>以下のすべての要件を満たす施設</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の重篤な副作用（徐脈性不整脈，感染症等）発現時に緊急の対応（処置）ができる施設又は連携が取れる施設</li> <li>2. 循環器を専門とする医師及び眼科医が常勤又は連携が取れる施設</li> <li>3. 本剤の適正使用及び対象疾患に関する情報を納品までに説明した施設</li> </ol> <p>2. 医療従事者への事前説明</p> <p>納品までに医師，薬剤師等の医療従事者に対して製品及び安全対策の説明を実施し，以下の資材を提供する。</p> <p><b>【説明資材】</b></p> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）  患者向け資材（はじめてのメッセージ）  電子添文</p> <p>また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性について資材を用いて十分に説明するとともに，本剤服用中に何らかの異常を感じた場合，速やかに担当医師に連絡できるよう緊急連絡先を資材に記載して案内すること，及び初回以降も処方時に資材の所持及び緊急連絡先を把握しているか確認することを依頼する。</p>

	<p>また、薬局での本剤交付に際して、患者が資材を常に携帯し、担当医師の緊急連絡先を把握していることを確認するため、資材の提示が必要になることを説明するよう依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、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】</b></p> <p>安全性定期報告時に副作用の発現状況と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、実施方法の改訂等を検討する。</p>
<p>企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表及び情報提供</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重要な特定されたリスク：リンパ球数減少，感染症，投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む），QT 延長，黄斑浮腫，血栓塞栓症，悪性腫瘍，可逆性後白質脳症症候群</p> <p>重要な潜在的リスク：生殖発生毒性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>製造販売後の患者の安全性を確保するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 企業ホームページに製造販売後の副作用収集状況を公開する</li> <li>● 企業ホームページに PML の診断及び発生時の対応等に役立つ情報を記載した医師向け資材を公開する</li> <li>● PML の症例情報を入手した場合には、医師向けの連絡文書を症例ごとに配布する</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、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】</b></p> <p>安全性定期報告書提出時に更新頻度の見直しを行う。</p>

## 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より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
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ヵ月後	終了	作成済 (2021年4月提出)
特定使用成績調査 (CBAF312A1401調査)	各安全性定期報告時の調査票収集患者数／330名	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>最終報告書作成時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>最終報告書作成時</li> </ul>
製造販売後臨床試験 (CBAF312A2304試験)	1224名(日本人16名)；継続投与パートナー移行例数	最終報告書作成時	終了	作成済 (2024年6月提出)

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
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	実施期間：販売開始から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から2 ヵ月以内に報告の予定	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 電子添文改訂時	実施中
患者向け資材（はじめてのメッセージ）の作成，提供	安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中
医薬品の使用条件の設定	安全性定期報告書提出時	実施中
企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表及び情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中