

ジレニア®カプセルを 適正にご使用いただくために

【監修】

福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座 教授／
一般財団法人 脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター センター長
藤原 一男 先生

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]

多発性硬化症治療剤 薬価基準収載
ジレニア®カプセル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
GILENYA® フィンゴリモド塩酸塩カプセル

ノバルティス ファーマ株式会社

はじめに

ジレニア®カプセル0.5mg(一般名:フィンゴリモド塩酸塩)は、リンパ球が二次リンパ組織から移出する過程で重要な役割を果たしているスフィンゴシン 1-リン酸(S1P)受容体に機能的アンタゴニストとして作用して、リンパ球の移出を抑制することで、多発性硬化症に対し治療効果を発揮する薬剤です。

また、ジレニアは経口剤のため、良好な服薬コンプライアンス、そして医療現場における利便性の向上が期待されます。

ジレニアは、2010年8月にロシアで初めて承認されて以降、9月には米国、2011年3月にはEU諸国で承認されています。本邦においては、2011年9月に「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能又は効果として、製造販売承認を取得し、2021年9月に再審査期間を満了しました。

また、2023年3月8日付けにて厚生労働省より再審査結果が通知され、本剤の再審査対象の【効能又は効果】および【用法及び用量】について、カテゴリー1(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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断されました。

本邦においては、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開発を行い、それぞれ「ジレニア®カプセル0.5mg」、「イムセラ®カプセル0.5mg」の製品名で販売しております。

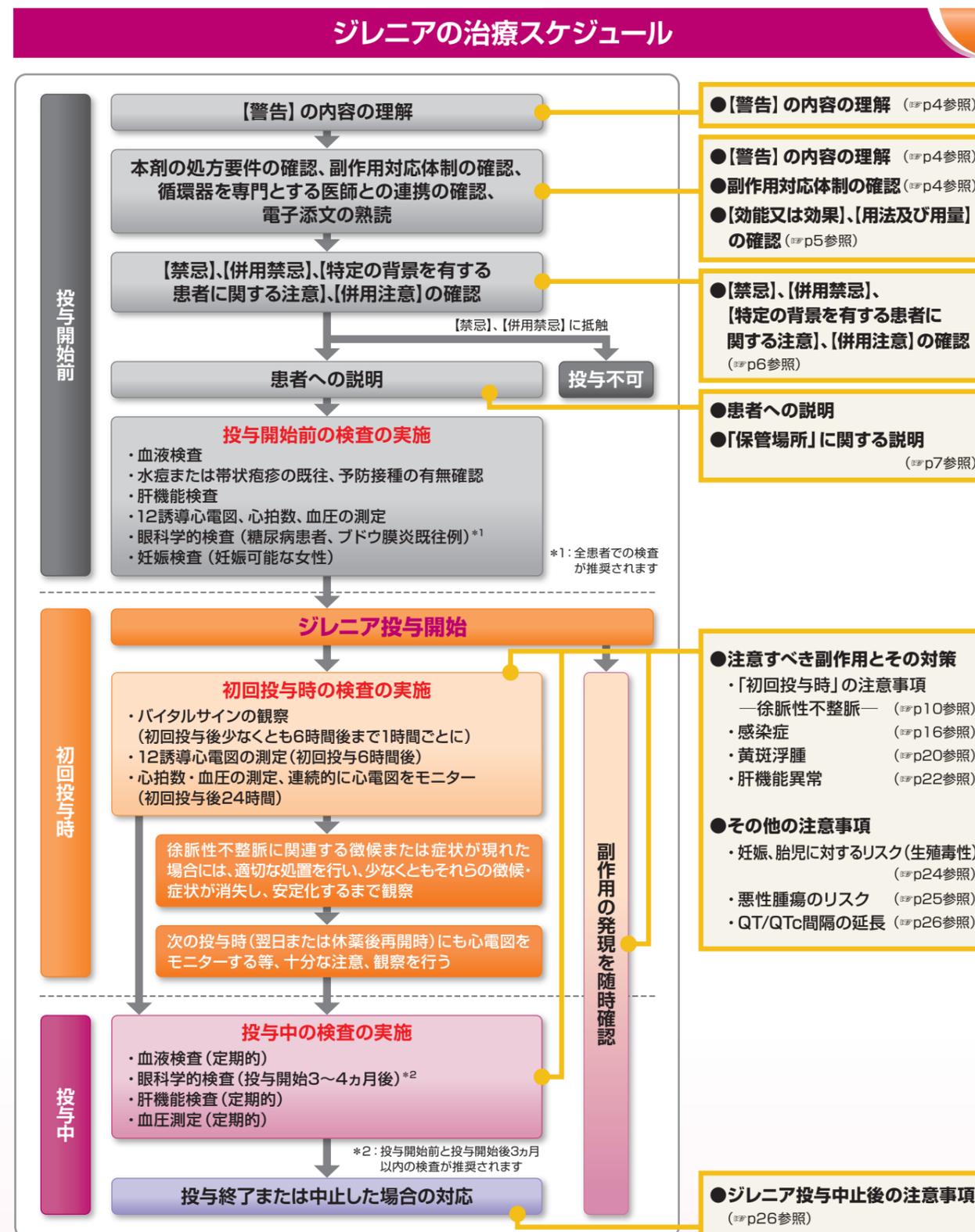
本冊子は、ジレニアを適正に使用していただくため、対象患者の選択、ジレニア投与時の注意事項、発現のおそれのある注意すべき有害事象とその対策などについて解説しています。最新の電子添文とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容を十分にご理解いただいた上でジレニアをご処方ください。

CONTENTS

はじめに	2
1. ジレニアの治療スケジュール	3
2. ジレニアの投与を開始する前に	4
【警告】の内容の理解	4
副作用対応体制の確認	4
【効能又は効果】、【用法及び用量】の確認	5
【禁忌】、【併用禁忌】、【特定の背景を有する患者に関する注意】、【併用注意】の確認	6
患者への説明	7
「保管場所」に関する説明	7
3. 注意すべき副作用とその対策	8
「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 —	10
感染症	16
黄斑浮腫	20
肝機能異常	22
4. その他の注意事項	24
妊娠、胎児に対するリスク(生殖毒性)	24
悪性腫瘍のリスク	25
QT/QTc間隔の延長	26
ジレニア投与中止後の注意事項	26
付録	
付録1 ジレニア治療フローチャート	28
付録2 ジレニア処方チェックリスト	29
付録3 徐脈性不整脈とは	30
付録4 水痘・帯状疱疹ウイルスとは	31
付録5 黄斑浮腫とは	31
付録6 進行性多巣性白質脳症(PML)とは	32
付録7 ジレニアの安全性を検討した臨床試験	34

1. ジレニアの治療スケジュール

ジレニアの投与にあたっては、有効性と安全性、そして患者背景を考慮した上で、投与可否を判断してください。



(※治療スケジュールの詳細は、p28をご覧ください)

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

2. ジレニアの投与を開始する前に

●【警告】の内容の理解

ジレニアの【警告】の内容を十分に理解していただき、条件を満たせない場合は、本剤を投与することができません。なお、本剤投与中の患者が転院し、転院先でも本剤の処方希望する場合には、転院先の医療機関についても条件を満たす必要があります。

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]

●副作用対応体制の確認

- ジレニアの初回投与時および2週間を超える休薬後の再投与時は、徐脈性不整脈に関連した徴候または症状を確認するため、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し、初回投与後少なくとも6時間後までは1時間ごとにバイタルサインの観察を行い、初回投与前および初回投与6時間後には12誘導心電図を測定し、6時間以降も継続した観察（初回投与後24時間は心拍数および血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニター）を行えること。
- 徐脈性不整脈や感染症などの重篤な副作用発現時には、緊急の対応（処置）を行うことが可能であること。
- 黄斑浮腫等の眼疾患発現時には、眼科医と連携すること。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●【効能又は効果】、【用法及び用量】の確認

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。

下記に示す患者背景では、ジレニアの有効性および安全性が確立されていません。ジレニアの治療効果を十分に発揮するためにも、下記の患者背景を確認してからジレニアの投与を検討してください。

●ジレニアの有効性および安全性が確立されていない患者背景

- ・ ジレニアの国内外の臨床試験では、ほとんどが再発寛解型多発性硬化症の患者を対象としているため、「進行型多発性硬化症」に対する本剤の有効性および安全性は確立されていません。
- ・ 国内臨床試験では、「抗アクアポリン(AQP)4抗体陽性例」に対する有効性および安全性は確立されていません。国内臨床試験に組み入れられた抗AQP4抗体陽性例4例では、いずれも原疾患との関連が疑われる重篤な有害事象（胸部不快感、多発性硬化症再発、視神経脊髄炎、白質脳症）が報告されています（表）。
- ・ 国内臨床試験では、「脊髄長大病変」を有する例が除外されていたため、「脊髄長大病変」を有する患者に対する本剤の有効性および安全性は確立されていません。

表 抗AQP4抗体陽性4例における有害事象（国内第Ⅱ相継続投与試験）

症例	ジレニア投与量	治療法	重篤な有害事象（発現時期 ^{*1} ）
①	0.5mg/日	ジレニア 12ヵ月継続投与	徐脈（4日後）、胸部不快感（4日後）
②	1.25mg/日 ^{*2}		心拍数低下（1日後）、多発性硬化症再発（5日後）、心拍数低下（5日後：薬剤中止の1日後）、肝機能検査値異常（78日後）、多発性硬化症再発（83日後）
③	0.5mg/日	プラセボから ジレニアへ切り替え	視神経脊髄炎（ジレニア切り替え29日後）
④	1.25mg/日 [*]		白質脳症（ジレニア切り替え10日後） ^{*3}

*1：ジレニア投与開始後の日数
 *2：78日以降は投与を中止
 *3：進行性多発性白質脳症は否定された

国内第Ⅱ相継続投与試験

国内第Ⅱ相継続投与試験の試験概要は、p37をご参照ください。

[社内資料：国内第Ⅱ相継続投与試験（D1201E1試験）（承認時評価資料）]

※【ジレニアの用法及び用量】 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。

2. ジレニアの投与を開始する前に

●【禁忌】、【併用禁忌】、【特定の背景を有する患者に関する注意】、【併用注意】の確認

ジレニアの投与を開始する前は、下記の「注意すべき患者背景」に該当するかどうかを必ず確認してください。

● 注意すべき患者背景、想定されるリスク

禁忌（次の患者には投与しないこと）	
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	●本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
重篤な感染症のある患者	●重篤な感染症のある患者には投与しないこと。
妊婦または妊娠している可能性のある女性	●妊婦また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。 ●動物実験において催奇形性の報告がある。
生ワクチン*1を接種しないこと	●生ワクチン*1を接種しないこと。 ●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、病原性を現すおそれがある。
クラスIa*2またはクラスIII*3抗不整脈剤を投与中の患者	●クラスIa*2またはクラスIII*3抗不整脈剤を投与中の患者には本剤を投与しないこと。 ●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。
併用禁忌（併用しないこと）	
生ワクチン*1接種例	●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、病原性を現すおそれがある。
クラスIa抗不整脈剤*2、クラスIII抗不整脈剤*3	●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。

特定の背景を有する患者に関する注意	
感染症のある患者、感染症が疑われる患者	●感染症が増悪するおそれがある。
水痘また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	●本剤投与中に水痘または帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがある。
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。
第II度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患、うつ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現れるおそれがある。
心拍数の低い患者、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。
低カリウム血症、先天性QT延長症候群、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。
高血圧の患者	●症状が増悪するおそれがある。
黄斑浮腫のある患者	●黄斑浮腫が増悪するおそれがある。
糖尿病の患者、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。
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。
肝機能障害またはその既往歴のある患者	●血中濃度が上昇、または半減期が延長するおそれがある。 ●症状が増悪するおそれがある。
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、本剤投与期間中および最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。 ●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。
妊婦	●妊婦また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（ラットおよびウサギ）、内臓異常（ラット：総動脈幹遺残および心室中隔欠損等）および骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている。
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。
小児等	●小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
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、肝機能および免疫機能等が低下していることが多い。
併用注意（併用に注意すること）	
不活化ワクチン	●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*4	●本剤は免疫系に抑制的に作用する。
β遮断薬*5、カルシウム拮抗薬*6	●ともに徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

*1：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：キニジン（硫酸キニジン）、プロカインアミド（アミサリン）等
*3：アミオダロン（アンカロン）、ソタロール（ソタコール）等 *4：ミトキサントロン等 *5：アテノロール等 *6：ベラパミル、ジルチアゼム等

● 患者への説明

ジレニアが投与される患者や家族の方に対しては、投与前にジレニアの有効性、安全性などについて十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始してください。患者への説明時は下記資料をご活用ください。

● 患者指導用ツール

『ジレニアを処方された患者さん、ご家族のみなさまへ』



『ジレニアダイアリー』



● 「保管場所」に関する説明

- 電子添文では、ジレニアの【貯法】は「25℃以下に保存」、【取扱い上の注意】は「凍結を避けること」となっています。
- ジレニアは、乳幼児、小児の手の届かないところで、直射日光、高温、湿気、凍結を避けて25℃以下で保管するようご説明ください。（夏場は車の中に置かないこと、冷凍庫には入れないこと）

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

3. 注意すべき副作用とその対策

ジレニアを適正にご使用いただくために、本項では注意すべき副作用の概要とその対策などについて紹介します。



ジレニアの投与にあたっては、 下記の副作用の発現にご注意ください

● 「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 — (※p10参照)

- ・ジレニアの投与開始時には、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるので、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してください。
- ・徐脈性不整脈に関連した徴候または症状を確認するため、初回投与後少なくとも6時間後までは1時間ごとにバイタルサインの観察を行い、初回投与前および初回投与6時間後には12誘導心電図を測定してください。また、初回投与後24時間は心拍数および血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターするなどの十分な観察をしてください。
- ・徐脈性不整脈に関連する徴候または症状が現れた場合には、適切な処置を行い(※対処方法はp30参照)、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してください。また、次の投与時(翌日または休薬後再開時)にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行ってください。

● 感染症 (※p16参照)

- ・ジレニアの薬理作用(末梢血中のリンパ球減少作用)により、本剤投与中に細菌、真菌、ウイルス等による感染症が現れることがあります。
- ・本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を実施し、投与中も定期的に行ってください。
- ・本剤投与開始前に水痘また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してください。
- ・患者に対し、感染症状が現れた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- ・重篤な感染症が現れた場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。
- ・海外でナタリズマブ(遺伝子組換え)製剤の治療歴のない患者において、ジレニアとの関連性が否定できない進行性多巣性白質脳症(PML)が報告されています。

● 黄斑浮腫 (※p20参照)

- ・無症候性も含め、特にジレニア投与初期には黄斑浮腫が現れることがあります。
- ・黄斑浮腫の初期は視覚症状を伴わない場合があるため、早期発見のためにも、本剤投与開始3~4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し*、その結果を入手してください。
- ・糖尿病の患者またはブドウ膜炎の既往歴のある患者では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(投与開始1、3、6ヵ月後、それ以降は6ヵ月ごと等)に検査を実施してください。
- ・患者が視覚障害を訴えた場合にも、眼科学的検査を実施してください。
- ・黄斑浮腫が確認された場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。

*: 投与開始前と投与開始後3ヵ月以内の検査が推奨されます

● 肝機能異常 (※p22参照)

- ・ジレニア投与中に肝機能検査値異常(ALT、AST、 γ -GTP等の上昇)が現れることがあります。
- ・本剤投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を実施するとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施してください。
- ・肝機能障害を疑う臨床症状が現れた場合にも肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。



「女性患者」への投与に対しては、 特に注意してください

● 妊娠、胎児に対するリスク (生殖毒性) (※p24参照)

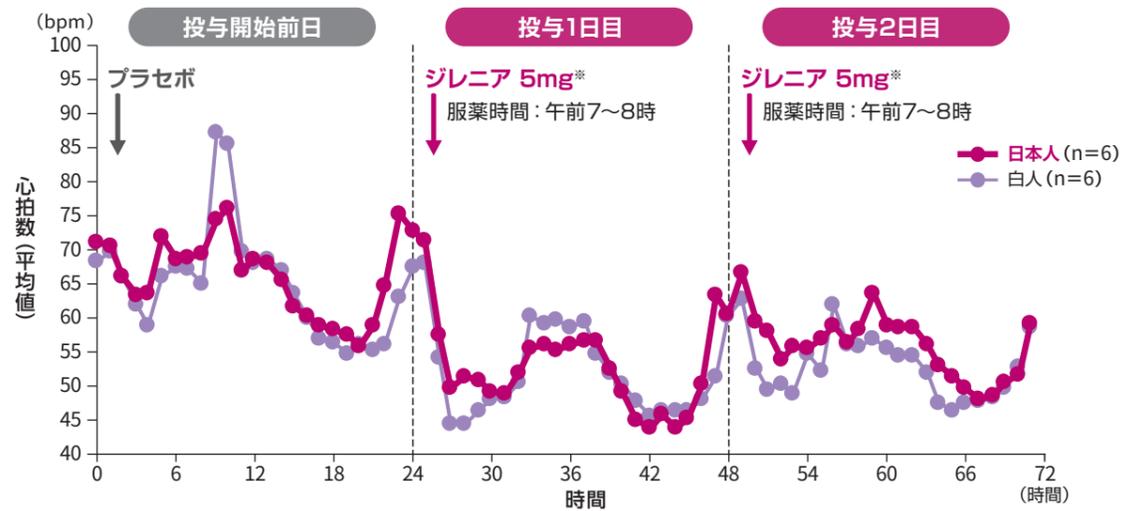
- ・ジレニア投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告があります。
- ・妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認してください。
- ・妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中および最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導してください。
- ・本剤投与中に妊娠が確認された場合には、直ちに投与を中止してください。
- ・本剤投与中は授乳を避けさせてください。

●「初回投与時」の注意事項 —徐脈性不整脈—

【徐脈性不整脈の発現状況】

- ジレニアの投与開始時には、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあります。
- 徐脈および房室ブロックは、通常一過性で無症候性ですが、浮動性めまいや疲労、動悸などの症状を伴うことがあります。
- 海外臨床試験で、健康成人を対象にジレニア5mg^{*}を反復経口投与したとき、心拍数は図1の通り推移しました。
- 心拍数の低下はジレニア初回投与1時間以内に始まり、6時間後までには最大（脈拍で平均約10拍/分の低下）に達しました（図2）。
- なお、本剤の投与を継続すると、ジレニア初回投与時にみられた心拍数の低下は認められなくなりましたが、心拍数の低下が回復するまでに1ヵ月を要しました（図3）。したがって、その期間も注意が必要となります。

図1 ジレニア5mg^{*}を反復経口投与したときの心拍数の推移（臨床薬理試験） 海外データを含む



臨床薬理試験

【対象】健康被験者12例（日本人6例、白人6例）
 【方法】ジレニア投与開始前日（プラセボ投与）、およびジレニア投与1～2日目（ジレニア5mg^{*}（ジレニア1カプセル〈0.5mg〉の10倍量）を1日1回、午前7～8時に反復経口投与）における心拍数を、ホルター心電図を用いて測定した。

[社内資料：海外第1相試験（A2304試験）（承認時評価資料）]

図2 初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移（国内第II相試験）

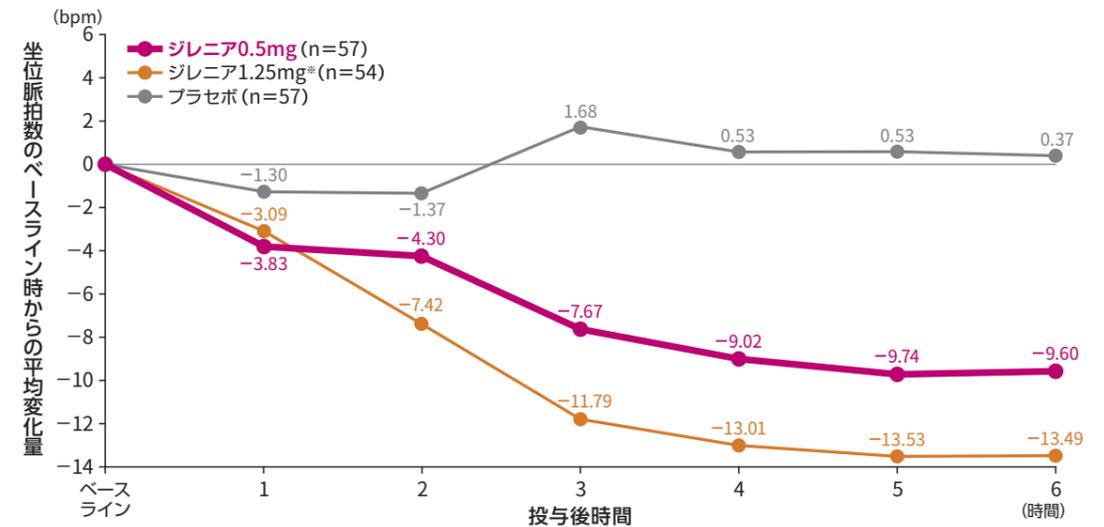
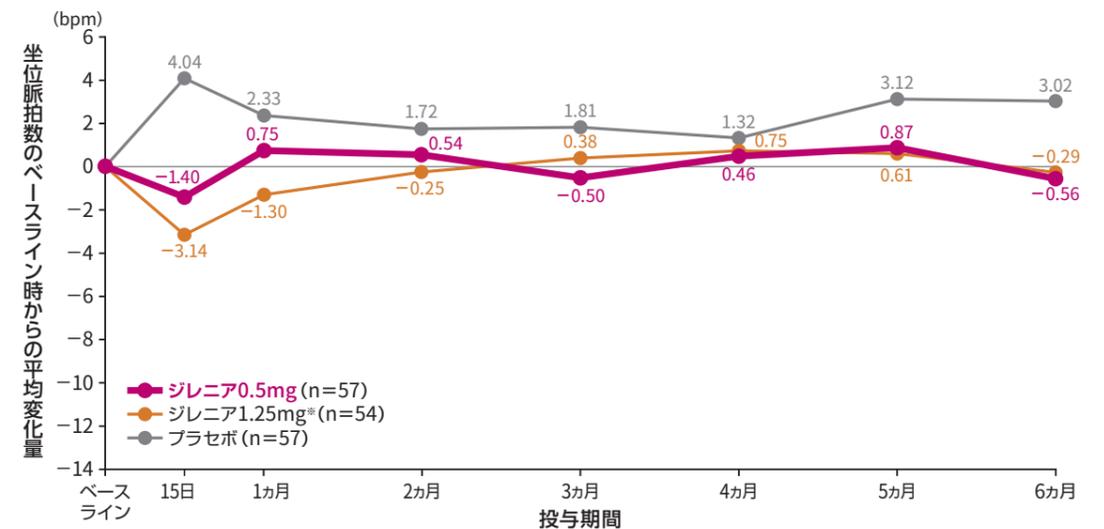


図3 6ヵ月間の坐位脈拍数の変化量推移（国内第II相試験）



国内第II相試験

【心血管系リスクに関する除外基準】

・心停止の既往がある患者 ・試験薬割り付け前6ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者または不安定な虚血性心疾患の合併がある患者 ・スクリーニング期に心不全【ニューヨーク心臓協会の心機能分類でⅢ度】の合併がある患者または治験責任医師または治験分担医師により重症心疾患と診断された患者 ・症候性徐脈の既往がある患者 ・第Ⅱ度または第Ⅲ度房室ブロックの既往または合併がある患者、あるいはスクリーニング期の心電図検査で440msを超えるQTc延長がみられた患者 ・アミオダロンやソタロール等のクラスⅢ抗不整脈剤による治療が必要な不整脈の合併がある患者 ・試験薬割り付け前の安静時脈拍数が55bpm未満の患者 ・洞不全症候群または洞房ブロックの既往がある患者 ・血管迷走神経性失神に対する精査としての傾斜試験（Head up tilt test）で陽性を示した既往がある患者 ・冠動脈攣縮による狭心症の既往またはレイノー現象の既往がある患者 ・処方薬を投与してもコントロール不良な高血圧症の合併がある患者

（本試験には心血管系リスクを有する患者は含まれていない）

国内第II相試験の試験概要は、p35をご参照ください。

[社内資料：国内第II相試験（D1201試験）（承認時評価資料）]

【ジレニアの効能又は効果】多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

※【ジレニアの用法及び用量】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。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ 海外で報告された心停止症例および原因不明の死亡例

海外データ

- 海外において、初回投与後6時間の観察期間には異常を認めず、投与21時間後に心停止を発現した患者と24時間以内に死亡した状態で発見された患者（原因は不明）が報告されました。
- これらの症例とジレニアとの関連性は明らかではありません。

初回投与後に心停止を発現し、その後回復した1例

海外症例

20代 男性 再発寛解型多発性硬化症患者（病歴2年）

【ジレニア投与量】 0.5mg
 【併用薬】 リスベリドン
 【既往歴】 心障害の既往歴、家族歴なし。
 【経過および処置】
 2年前 多発性硬化症と診断。治療歴なし。
 3日前 多発性硬化症悪化の診断で入院し、メチルプレドニゾン1g/日、3日間投与。
 シレニア投与開始時 血液検査：血球数、肝機能正常。基礎心拍数：60～70bpm。シレニア投与前の心電図未測定。
 21時間後 メチルプレドニゾン中止、プレドニゾン^注経口投与開始。PR間隔、QRS波、QT間隔正常。
 48時間後 徐脈（30～40bpm）発現。直後に7.5秒間の心停止発現。嘔気、けん怠感、眼球後転、四肢痙攣が発現。心拍数は自発的に50bpm前半まで回復。輸液投与。
 心拍数60～70bpmに回復。心電図正常。

[Espinosa PS, Berger JR: Mult Scler 17 (11): 1387-1389, 2011]
 著者には過去にコンサルタントとしてノバルティスを支援した者が含まれています。

初回投与後に原因不明で死亡した1例

海外症例

50代 女性 再発寛解型多発性硬化症患者（病歴3年）

【ジレニア投与量】 0.5mg
 【併用薬】 メトプロロール、アムロジピン、テマゼパム^注、ナプロキセン
 【既往歴】 非喫煙者。BMI:29.2。不眠、高血圧、小脳橋角部腫瘍切除による第7脳神経麻痺。10年以上症状あり。
 【経過および処置】
 3年前 多発性硬化症と診断。脳幹部の病変顕著。ナタリズマブの治療歴あり。
 103日前 心電図測定：心拍数66bpm。前壁梗塞を疑うもST上昇なく、循環器専門医は異常なしと判断。
 血液検査正常。
 シレニア投与開始時 血圧128/75mmHg、心拍数61bpm。
 5時間後 心拍数56bpmに低下。
 6時間後 心拍数59bpmに増加。バイタルサイン安定。心機能障害の徴候や徐脈の症状なし。心電図未測定。
 6時間観察を問題なく終了し、帰宅。
 夕食後 頭痛発現、ナプロキセン2錠服用、就寝。
 19時間半後 起床。隣室の空調の電源を入れる。
 23時間後 夫により、ベッドで死亡しているのを発見。
 【剖検所見】 多発性硬化症によると思われる多数のプラークを白質に認める。橋に軽度の希薄化、髄質と中脳に炎症を伴わない軽度の浮腫、脳と脊髄に急性プラークと低酸素を認める。
 軽度の左室肥大と右室拡大を認めるが、梗塞や冠動脈血栓はない。心伝導系に異常なし。アテローム動脈硬化性心血管疾患あり。
 死因につながる解剖学的所見なし。

[社内資料]

【リスクを軽減するための注意事項】

● 初回投与時のモニタリングについて

- ・ 徐脈性不整脈に関連した徴候または症状を確認するため、**ジレニアの初回投与後少なくとも6時間後までは1時間ごとにバイタルサインの観察を行い、初回投与前および初回投与6時間後には12誘導心電図を測定してください。**また、初回投与後24時間は心拍数および血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターしてください（図4）。
- ・ 徐脈性不整脈に関連する徴候または症状（浮動性めまい、疲労、動悸等）が現れた場合には、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してください。また、次の投与時（翌日または休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行ってください。
- ・ 投与初期には、めまい、ふらつきが現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するよう指導してください。

図4 初回投与当日の投与スケジュール



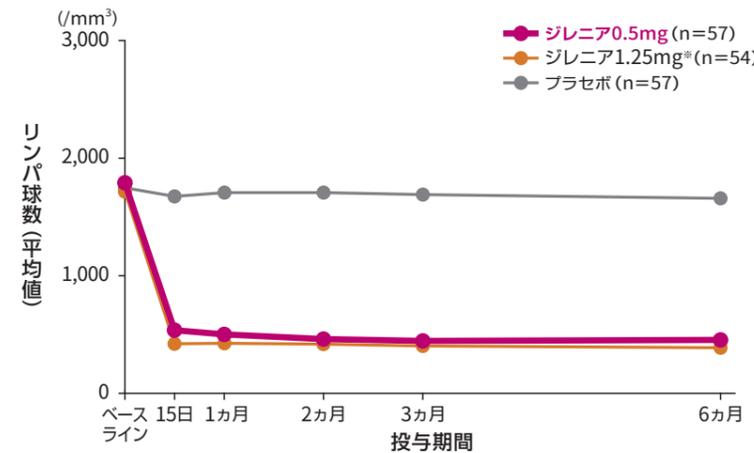
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 感染症

【感染症の発現状況】

- ジレニアの薬理作用（末梢血中のリンパ球減少作用）により、本剤投与中に細菌、真菌、ウイルス等による感染症が現れることがあります。
- 本剤の国内臨床試験における感染症の発現率は45.3%（73/161例）であり、主なものは鼻咽頭炎（28.0%）、咽頭炎（5.0%）、膀胱炎（3.1%）、気管支炎（1.9%）などでした。
- なお、海外臨床試験では、本剤1.25mg*群で播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎による死亡例が報告されています。
- 国内および海外の臨床試験でともに、リンパ球数<200/mm³を示した症例が、ジレニア投与群でプラセボ群よりも高率に認められました（表）。
- 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、その間は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してください。なお、通常、リンパ球数は投与中止後1～2ヵ月以内に正常範囲内に回復します。リンパ球数は、投与開始15日後までにベースライン値から約70%減少し、その減少作用は投与期間を通して持続することが示されています（図）。

図 6ヵ月間のリンパ球数の推移（国内第II相試験）



国内第II相試験

【感染症に関する除外基準】
白血球数が3,500/mm³未満、またはリンパ球数が800/mm³未満（本試験には感染症ならびにリンパ球減少のリスクを有する患者は含まれていない）
国内第II相試験の試験概要は、p35をご参照ください。

【社内資料：国内第II相試験（D1201試験）（承認時評価資料）】

表 試験期間中にリンパ球数<200/mm³を示した症例および投与中断・中止^(注)（国内第II相試験、海外第III相試験）

● 国内第II相試験

	ジレニア		プラセボ群 (n=57)
	0.5mg群 (n=57)	1.25mg*群 (n=54)	
リンパ球数<200/mm ³	5例(8.8%)	11例(20.4%)	0例(0%)
上記該当例のうち、 治験薬の投与中断	1例(1.8%)	4例(7.4%)	0例(0%)
治験薬の投与中止	1例(1.8%)	1例(1.9%)	0例(0%)

【社内資料：国内第II相試験（D1201試験）（承認時評価資料）】

● 海外第III相試験 海外データ

	ジレニア		プラセボ群 (n=418)
	0.5mg群 (n=425)	1.25mg*群 (n=429)	
リンパ球数<200/mm ³	75例(17.6%)	127例(29.6%)	0例(0%)
上記該当例のうち、 治験薬の投与中断	38例(8.9%)	65例(15.2%)	0例(0%)
治験薬の投与中止	12例(2.8%)	32例(7.5%)	0例(0%)

【社内資料：海外第III相試験（FREEDOMS試験）（承認時評価資料）】

(注)

・ジレニアは末梢循環血中のリンパ球数を減少させる作用を有するため、中央検査施設で測定した白血球数、好中球数およびリンパ球数の結果は、盲検性確保の観点から治験担当医師には知らせず、リンパ球数<200/mm³を示した場合のみ通知された。
・リンパ球数<200/mm³を示した症例のうち、治験薬の投与を1日でも中断したことがある症例、ならびに中止した症例の割合を提示した。なお、中断理由、中止理由にかかわらず集計した。

国内第II相試験

【感染症に関する除外基準】

白血球数が3,500/mm³未満、またはリンパ球数が800/mm³未満（本試験には感染症ならびにリンパ球減少のリスクを有する患者は含まれていない）
国内第II相試験の試験概要は、p35をご参照ください。

海外第III相試験（FREEDOMS試験）

【感染症に関する除外基準】

白血球数が3,500/mm³未満、またはリンパ球数が800/mm³未満（本試験には感染症ならびにリンパ球減少のリスクを有する患者は含まれていない）
海外第III相試験（FREEDOMS試験）の試験概要は、p40をご参照ください。

■ 感染症で死亡に至った症例

- ジレニアの海外臨床試験において、2,315例中12例で重篤なヘルペスウイルス感染が認められました。
- 12例中、8例で局所的な帯状疱疹ウイルス感染、1例で局所的な単純ヘルペスウイルス感染、3例で播種性ヘルペスウイルス感染を発現しました。
- このうち、播種性ヘルペスウイルス感染（播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎）を発現した計2例が死亡しました。

■ 海外臨床試験で確認された死亡例2例 海外データ

「播種性帯状疱疹」により死亡した1例 海外症例

【経過および処置】 ジレニア1.25mg*治療に加え、多発性硬化症再発のためにステロイドパルス療法を実施、および経口ステロイドを服用した状態で「水痘・帯状疱疹ウイルス」(VZV)に初感染し、その後急激に重症化して死亡。
【VZV既往歴】 水痘感染症の既往歴なし。VZVの予防接種歴なし。VZVのIgG抗体検査陰性。
【VZV感染経路】 水痘患者が報告されていた育児・保育園センターに勤務していたために感染したと推定される。

「ヘルペス脳炎」により死亡した1例 海外症例

【経過および処置】 ジレニア1.25mg*治療中、数日間にわたる断続的な高熱および発作がみられ、多発性硬化症再発の疑いによりステロイドパルス療法を実施。初期症状から1週間後に「ヘルペス脳炎」と診断され、アシクロビル投与と脳浮腫治療を開始したものの、脳機能は改善せず死亡。

【社内資料：海外第III相試験（TRANSFORMS試験）（承認時評価資料）】

※【ジレニアの用法及び用量】 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。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ 進行性多巣性白質脳症 (PML) に至った症例

- 海外でナタリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の治療歴のない患者において、ジレニアとの関連性が否定できない PML が報告されました。

■ PMLの報告が認められた2例 海外データ

PMLが疑われた40代男性の多発性硬化症患者 1例 海外症例

【経過および処置】

投与1年前 多発性硬化症 (MS) と診断。インターフェロン (IFN) β -1a で約10ヵ月間治療。ナタリズマブおよび免疫系に影響を与える薬剤の治療歴はなし。

投与開始日 IFN β -1a 中止後、ジレニア 0.5mg の投与を開始。

投与4年目 定期的なMRI画像検査により非典型的な新規MS病変を認め、PMLが疑われたため、本剤の投与を中止。脳脊髄液検査を行ったところ、JCウイルス (JCV) DNAのPCRが43コピー/mL、JCV-ASI (Antibody Specificity Index) が23 (生理学的範囲は1.5まで) であったことから、PMLの可能性が高いと診断された。PMLの臨床症状および徴候は認められていない。

【併用薬】 コルチコステロイド (短期使用)

PMLと診断された50代男性の多発性硬化症患者 1例 海外症例

【経過および処置】

投与約11年前 多発性硬化症と診断。IFN β -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 IFN β -1bからジレニアに切り替えて、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片麻痺等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やGd造影病変を伴わない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】 メサラジン (潰瘍性大腸炎)

[社内資料]

【リスクを軽減するための注意事項】

●【警告】より

ステロイドパルス療法が複数回施行された症例で、播種性ヘルペスウイルス感染による死亡例、および Epstein-Barrウイルス感染によると考えられる悪性リンパ腫およびリンパ増殖性疾患等による死亡例が認められていることから、多発性硬化症の再発と思われる症状がみられた場合、およびステロイドパルス療法を行う場合には、感染症等に由来する症状でないかを慎重に鑑別した上で治療してください。

●【禁忌】より

- ・重篤な感染症のある患者に対しては、ジレニアを投与しないでください。
- ・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) を接種しないでください。 (【併用禁忌】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、病原性を現すおそれがある)

●リンパ球数について

- ・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 (投与開始15日後、1、2、3、6ヵ月後、それ以降は3ヵ月ごと等) *に血液検査を実施してください。
- ・リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 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 $200/\text{mm}^3$ 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など、適切な処置を行ってください。
- ・投与再開については、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ 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してください。

●水痘・带状疱疹について

- ・本剤投与中に水痘または带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または带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してください。
- ・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してください。

●感染症の発現時について

- ・患者に対し、感染症状 (発熱、けん怠感等) が現れた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- ・治療中に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ってください。
- ・重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。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してください。
- ・本剤投与中止後、リンパ球数が回復するには最長2ヵ月かかる場合があるため、その間は感染症に対し注意が必要です。

●【特定の背景を有する患者に関する注意】について

- 以下の患者に対しては、注意して投与してください。
- ・感染症のある患者、感染症が疑われる患者
 - ・水痘または带状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者
 - ・易感染性の状態にある患者

●【併用禁忌】、【併用注意】について

- ・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) とは併用しないでください。 (【併用禁忌】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、病原性を現すおそれがある)
- ・不活化ワクチンや抗腫瘍剤、免疫抑制剤を本剤と併用する場合は注意してください。 (【併用注意】本剤は免疫系に抑制的に作用する)

* : [参考] 国内第Ⅱ相試験 (6ヵ月) のプロトコールより

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 黄斑浮腫

【黄斑浮腫の発現状況】

- 無症候性も含め、特にジレニア投与初期には黄斑浮腫が現れることがあります。
- 海外臨床試験における黄斑浮腫の発現率はジレニア0.5mg群で0.2% (2/854例)、1.25mg^{*}群で1.4% (12/849例)でした。多くは投与開始3~4ヵ月後までに認められました。
- なお、国内臨床試験では、ジレニア0.5mg群の1例で黄斑浮腫が報告(投与27ヵ月後)されましたが、DSMB[§]の網膜専門医による画像判定では、黄斑浮腫は否定されました。
- 黄斑浮腫の初期は視覚症状を伴わない場合が多く、本剤投与後にみられた黄斑浮腫の発現例の多くは無症候性でした。なお、一部の発現例で、初期に霧視(霧がかかって見える)または視力低下が認められました。
- 糖尿病の患者またはブドウ膜炎の既往歴のある患者では、黄斑浮腫が発現するリスクが増大します。
 - ・ シクロスポリンおよび経口ステロイド併用下におけるジレニア2.5mg^{*}および5mg^{*}を用いた腎移植^{注)}の臨床試験の結果、非糖尿病患者における黄斑浮腫発現率はジレニア群4%、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群2%であったのに対し、糖尿病患者ではジレニア群30%、MMF群15%と、ジレニア群のほうがMMF群よりも2倍高く、そして糖尿病患者で高率に発現していました。
 - ・ 多発性硬化症患者を対象としたジレニアの海外臨床試験の結果、ブドウ膜炎未既往例では黄斑浮腫発現率が0.6%であったのに対し、ブドウ膜炎既往例では約20%と高率に発現していました。

注)【ジレニアの効能又は効果】多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
 § DSMB: Data and Safety Monitoring Board (データおよび安全性モニタリング委員会)

【リスクを軽減するための注意事項】

- 【警告】より 一眼科医との連携について
 - ・ ジレニアの投与により、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してください。
- 眼科学的検査の実施について
 - ・ 黄斑浮腫の初期は視覚症状を伴わない場合があるため、薬剤誘発性の黄斑浮腫を早期発見するためにも、**本剤投与開始3~4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し^{*1}**、その結果を入手してください。
 - ・ 患者が視覚障害を訴えた場合にも、眼科学的検査を実施してください。
 - ・ **糖尿病の患者またはブドウ膜炎の既往歴のある患者**では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(投与開始1、3、6ヵ月後、それ以降は6ヵ月ごと等)^{*2}に検査を実施してください。
- 黄斑浮腫が確認された場合
 - ・ 黄斑浮腫が確認された場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。
 - ・ 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ご判断ください。
- 【特定の背景を有する患者に関する注意】について
 - 以下の患者に対しては、注意して投与してください。
 - ・ 黄斑浮腫のある患者
 - ・ 糖尿病の患者、ブドウ膜炎の既往歴のある患者

*1: 投与開始前と投与開始後3ヵ月以内の検査が推奨されます *2:〔参考〕国内第Ⅱ相試験(6ヵ月)のプロトコールより

参考 ジレニアの臨床試験における「眼科学的検査」の内容

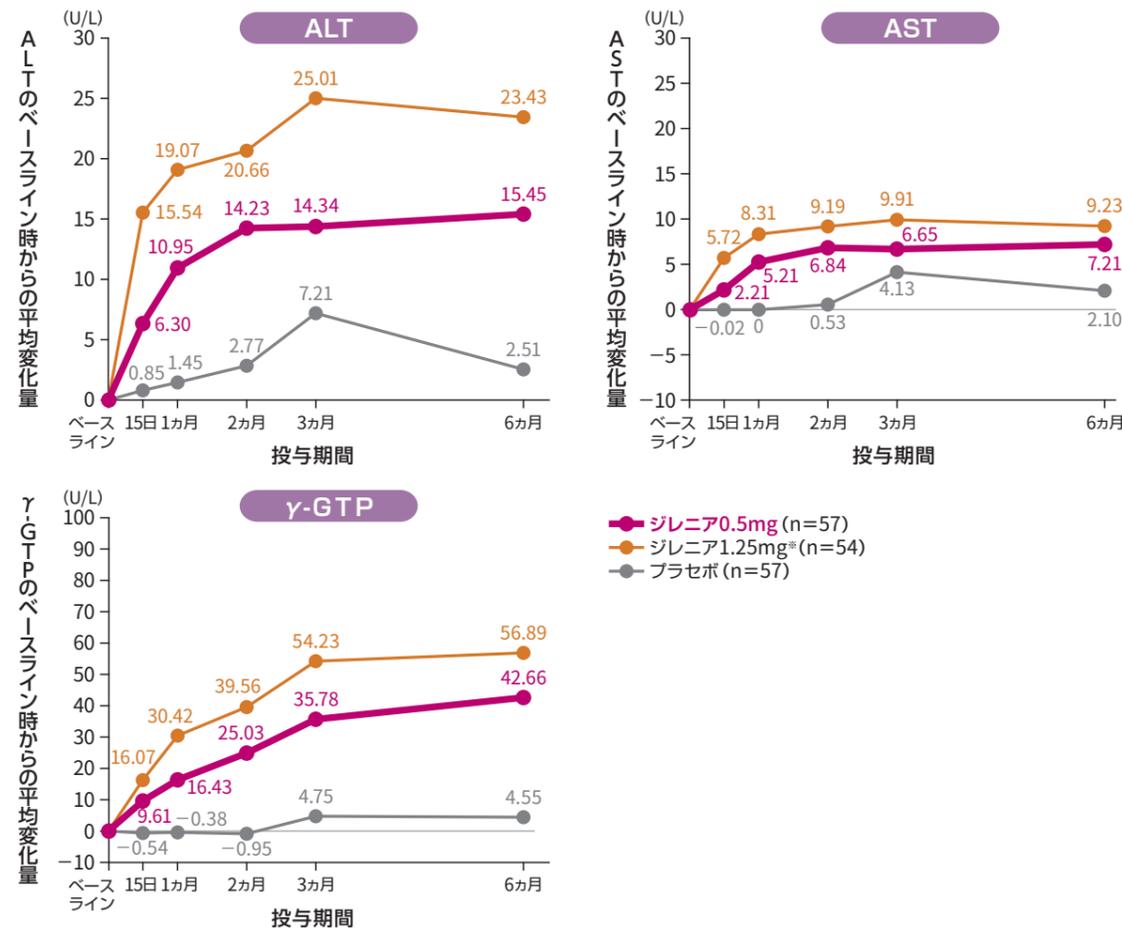
- 眼科病歴
- 矯正視力
- 散瞳眼底検査
 - 散瞳薬を点眼して瞳孔を広げ、瞳孔の奥にある眼底、網膜、視神経、血管などを調べる検査。
- 光干渉断層計(OCT)検査による中心窩網膜厚測定
 - OCT検査は、近赤外線を眼底にあてることで、網膜の断面像を得ることのできる検査法。患者自身にはほとんど負担がなく、黄斑浮腫や加齢黄斑変性症などの診断に用いられている。

● 肝機能異常

【肝機能異常の発現状況】

- ジレニア投与中に肝機能検査値異常(ALT、AST、γ-GTP等の上昇)が現れることがあります。
- 本剤の国内臨床試験における肝機能検査値異常の発現率は31.1%(50/161例)でした。
- 発現例の多くは本剤投与開始後3~4ヵ月以内に認められていますが、その後も認められることがあります。
 - ・国内臨床試験において、ALT、ASTのベースライン時からの平均変化量は、ジレニア群では投与開始15日後には上昇がみられ、投与開始3ヵ月後に最も高値を示しました(図)。
 - ・γ-GTPのベースライン時からの平均変化量は、ジレニア群では投与開始15日後には上昇がみられ、投与開始6ヵ月後に最も高値を示しました(図)。
- 国内第II相試験において、肝機能検査値の基準に合致した後に投与を中止した症例の割合は、ジレニア0.5mg群で0%(0/57例)、1.25mg*群で3.7%(2/54例)、プラセボ群で1.8%(1/57例)でした(表)。

図 6ヵ月間の肝酵素の変化量推移(国内第II相試験)



[社内資料：国内第II相試験(D1201試験)(承認時評価資料)]

表 肝機能検査値の基準に合致した後に投与中止・中断した症例(注)(国内第II相試験)

国内第II相試験における肝機能検査値異常の投与中止・中断基準	ジレニア		プラセボ群 (n=57)
	0.5mg群 (n=57)	1.25mg*群 (n=54)	
肝機能検査値の基準に合致した後に投与中止	0例(0%)	2例(3.7%)	1例(1.8%)
ALTがULNの5倍以上増加	0例(0%)	1例(1.9%)	1例(1.8%)
ASTがULNの5倍以上増加	0例(0%)	0例(0%)	0例(0%)
総ビリルビンが2.0mg/dLを超えて増加	0例(0%)	1例(1.9%)	0例(0%)
投与中断→再開後に投与中止	1例(1.8%)	1例(1.9%)	0例(0%)
投与再開後、ALTが再度ULNの3倍以上増加	1例(1.8%)	1例(1.9%)	0例(0%)
投与再開後、ASTが再度ULNの3倍以上増加	0例(0%)	0例(0%)	0例(0%)
投与中断→再開(投与中止なし)	2例(3.5%)	2例(3.7%)	0例(0%)
ALTがULNの3倍以上増加	2例(3.5%)	2例(3.7%)	0例(0%)
ASTがULNの3倍以上増加	0例(0%)	0例(0%)	0例(0%)

ULN：基準値上限

【肝機能検査値異常の判定基準】 ・ALT>90U/L ・AST>82U/L ・γ-GTP>130U/L ・総ビリルビン≧2.0mg/dL

(注)国内臨床試験において、肝機能検査値の基準に合致した後、治験薬の投与を1ヵ月以内に中止、または中断した症例の割合を提示した。なお、中止理由、中断理由にかかわらず集計した。

国内第II相試験

【肝機能異常に関する除外基準】

肝臓の状態が以下のいずれかに該当する患者(本試験には肝機能異常のリスクを有する患者は含まれていない)

- ・アルコール乱用や慢性の肝または胆道疾患の既往または合併がある
- ・ASTまたはALTがULN(基準値上限)の2倍を超える
- ・ALPがULNの1.5倍を超える
- ・γ-GTPがULNの3倍を超える
- ・総ビリルビンがULNを超える(ジレパール症候群を除く)
- ・直接ビリルビンがULNを超える

国内第II相試験の試験概要は、p35をご参照ください。

[社内資料：国内第II相試験(D1201試験)(承認時評価資料)]

【リスクを軽減するための注意事項】

● 肝機能検査の実施について

- ・肝機能異常が現れることがあるので、ジレニア投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を実施するとともに、本剤投与中は**定期的**(投与開始15日後、1、2、3、6ヵ月後、それ以降は3ヵ月ごと等)*に**肝機能検査**を実施してください。
- ・本剤投与中に肝機能障害を疑う臨床症状(悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振等)が現れた場合にも肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

● 【特定の背景を有する患者に関する注意】について

- 以下の患者に対しては、注意して投与してください。
 - ・肝機能障害またはその既往歴のある患者

*：[参考]国内第II相試験(6ヵ月)のプロトコールより

※【ジレニアの用法及び用量】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。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

4. その他の注意事項

- 妊娠、胎児に対するリスク(生殖毒性)
- 悪性腫瘍のリスク

● 妊娠、胎児に対するリスク(生殖毒性)

【妊娠、胎児に対するリスクについて】

- 現在までに得られている妊娠中の患者に対するジレニア投与の臨床データは限られており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。
- 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ります。
- 本剤は動物実験において、催奇形性の報告があります。

【特に注意すべき対象患者】

- 妊婦または妊娠している可能性のある女性【禁忌】
- 妊娠可能な女性(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、本剤投与期間中および最終投与後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)

【妊娠している女性に対するジレニアの影響】

臨床試験の結果から

- 国内外の多発性硬化症患者を対象としたジレニアの臨床試験において、2011年2月28日までに計76例の妊娠が報告されています。そのうち、50例がジレニア群でみられた妊娠例でした¹⁾。
- ジレニア投与群50例のうち、19例が出産に至り〔17例:正常新生児、1例:出生児に先天性脛骨湾曲を認めた、1例:無頭蓋症(胎児の頭蓋骨の欠如)が認められ出産2日後に死亡した〕、6例が自然流産、14例が人工流産(うち1例は胎児にファロー四徴を認めたため)、11例が妊娠継続中でした(2011年2月28日時点)¹⁾。
- 現在までに得られている妊娠に関するデータは限られており、本剤の胎児に対する催奇形性のリスクの有無については、まだ明確な結論には至っていません。

非臨床試験の結果から

- ジレニアが作用するS1P₁受容体は、胚発生中の血管形成に関与することが知られています²⁾。
- 動物実験(ラット、ウサギ)において、ジレニア投与による発生毒性が認められています。
 - ・ラットを用いた胚・胎児発生試験では、着床後死亡率の増加および生存胎児数の減少が認められ、胎児には総動脈幹遺残、心室中隔欠損などの内臓奇形が認められました³⁾。
 - ・ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、骨化遅延、胸骨分節癒合、腰椎過剰などの骨格変異が認められました⁴⁾。
 - ・ラットを用いた出生前および出生後の発生、ならびに母体機能に関する試験では、出生児(F1)の生存率の低下が認められましたが、体重、発育、行動、および生殖機能に及ぼす影響は認められませんでした⁵⁾。

1) 審査報告書(平成23年8月9日):3.(iii). 審査の概略、(4) 催奇形性について
2) Allende ML, Proia RL: Biochim Biophys Acta 1582 (1-3): 222-227, 2002
3) 社内資料: ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(CTD2.6.6-6.2)
4) 社内資料: ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(CTD2.6.6-6.4)
5) 社内資料: ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(CTD2.6.6-6.5)

【授乳中の女性に対するジレニアの影響】

臨床試験の結果から

- 授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施されていません。

非臨床試験の結果から

- 動物実験(ラット)において、ジレニアおよびその代謝物が乳汁中に移行することが認められています。

[社内資料: 分布(CTD2.4-4.2)]

【リスクを軽減するための注意事項】

- 妊娠可能な女性に対しては、ジレニア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してください。
- 妊娠可能な女性に対しては、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、本剤投与期間中および最終投与後2ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導してください。
- 本剤投与中に妊娠が確認された場合には、直ちに投与を中止してください。
- 本剤投与中は授乳を避けさせてください。

Q 最終投与からどの程度の期間の避妊が必要なのか?

A 最終投与後2ヵ月間は避妊が必要

ジレニア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、その間に本剤による胎児への潜在的リスクが持続する可能性があります。そのため、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与期間中のみならず、最終投与後2ヵ月間は避妊を継続すべきであることを患者に指導する必要があります。

● 悪性腫瘍のリスク

- 悪性リンパ腫(頻度不明): 悪性リンパ腫が認められたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

■ 国内臨床試験で確認された悪性リンパ腫2例 [国内データ]

Epstein-Barrウイルス感染によると考えられる悪性リンパ腫 およびリンパ増殖性疾患等により死亡した1例 [国内症例]

【経過および処置】

本被験者は、国内第II相試験でジレニア0.5mgを服用し、投与6ヵ月後のMRIで脳内に病巣を認めたが、その後、国内第II相継続投与試験に参加し、ジレニア0.5mgの服用を続けた。その後、多発性硬化症再発が認められたため、ステロイドパルス療法を2回実施したが、脳内の病巣が拡大したため治験を中止した(合計服用期間は261日間)。その後、複数回のステロイドパルス療法と経口ステロイドの後治療が行われた。治験実施計画書で定められた投与中止3ヵ月後のリンパ球数を含む検査では異常は認められなかったが、ジレニア0.5mg投与中止から約6ヵ月後に、悪性または非定型悪性リンパ腫が疑われる所見を認め、治験担当医師は「治験薬との関連が疑われる」と判断した。被験者はジレニア0.5mgの投与中止から約1年後に死亡した。その後、剖検が実施され、「脳びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(EBウイルス関連)」、「肺、腎および甲状腺のリンパ増殖性障害」、「皮膚T細胞性リンパ腫」と診断された。

[社内資料: 国内第II相継続投与試験(D1201E1試験)(承認時評価資料)]

ジレニア0.5mg投与開始約3年後に悪性リンパ腫を発現した1例 [国内症例]

【経過および処置】

本被験者は、12年間の多発性硬化症典型的な病歴とMRI所見を呈した後、国内第II相試験でジレニア0.5mgを服用開始し、国内第II相継続投与試験、さらに製造販売後臨床試験に参加し、ジレニア0.5mgの服用を続けた。服用開始から約3年2ヵ月後に左上下肢の運動麻痺、その1ヵ月後には右手の脱力が増悪、さらに複視や運動失調も発現し、脳内に造影される大型病変を認めたためステロイドパルス療法や血漿交換などを施行するも、期待する効果は得られなかった。服用開始から約3年5ヵ月後、小脳、大脳の大規模病変の拡大と閉塞性水頭症を認め、ジレニア0.5mgの投与を中止した。ドレーナージ留置と腫瘍生検を施行したところ「びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫」と診断された。服用開始から約3年2ヵ月後に悪性リンパ腫が疑われる所見を認めており、治験担当医師は「治験薬との関連は否定できない」と判断した。その後は化学療法を実施し、寛解状態となった。

[社内資料]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● QT/QTc間隔の延長

- 低カリウム血症、先天性QT延長症候群またはQT延長のある患者に対しジレニアを投与する場合は、QT間隔を過度に延長させるおそれがあるため、慎重に投与してください。
- 外国人健康成人113例にジレニア 1.25mg*および2.5mg*を1日1回7日間用量漸増法で反復経口投与したところ、QTcFは延長し、90%信頼区間の上限は14msec以下でした(表)。

表 ジレニア1.25mg*、2.5mg*を反復経口投与、またはモキシフロキサシン塩酸塩400mgを単回投与したときのQTcF延長時間 海外データ

	ジレニア		モキシフロキサシン塩酸塩400mg群
	1.25mg*群	2.5mg*群	
QTcF延長時間*1 (プラセボとの差 [90%または96%信頼区間*2])	10.64msec [7.46-13.83]	10.65msec [7.41-13.88]	10.61msec [5.94-15.28]

#1: 12誘導心電図は、投与7日目の投与後(プラセボ群およびジレニア*投与群は0、1.5、3、6、8および12時間、モキシフロキサシン塩酸塩投与群は1.5、3および6時間)に測定した。
#2: ジレニアは90%信頼区間、モキシフロキサシン塩酸塩は96%信頼区間を示す。

[社内資料: QT間隔(CTD2.7.6-4.1.8)]

※【ジレニアの用法及び用量】 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。

● ジレニア投与中止後の注意事項

- 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に2週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数およ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、観察を行ってください。なお、休薬期間が2週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意してください。
- また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し、投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意してください。(p27参照)
- 本剤投与中止後、リンパ球数が回復するには最長2ヵ月かかる場合があるため、その間は感染症に対し注意が必要です。
- 投与中止後2ヵ月間は、適切な避妊を徹底するよう指導してください。
- 投与中止後に、投与開始前よりも重度の「疾患増悪」が報告されており、投与中止後概ね24週まで(約6ヵ月間)に認められています。したがって、投与を中止する場合は、重度の「疾患増悪」に留意してください。
- ジレニアは、透析または血漿交換によりほとんど除去されません。

Q なぜ、「投与中止後2ヵ月間」なのか?

A ジレニアの血中からの消失には、最長で2ヵ月かかる場合があるため
ジレニア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ます。そのため、投与中止後2ヵ月間はリンパ球数減少作用や胎児への潜在的リスクなどが持続する可能性があり、投与中と同様の注意喚起が必要となります。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

【休薬後の投与再開について】

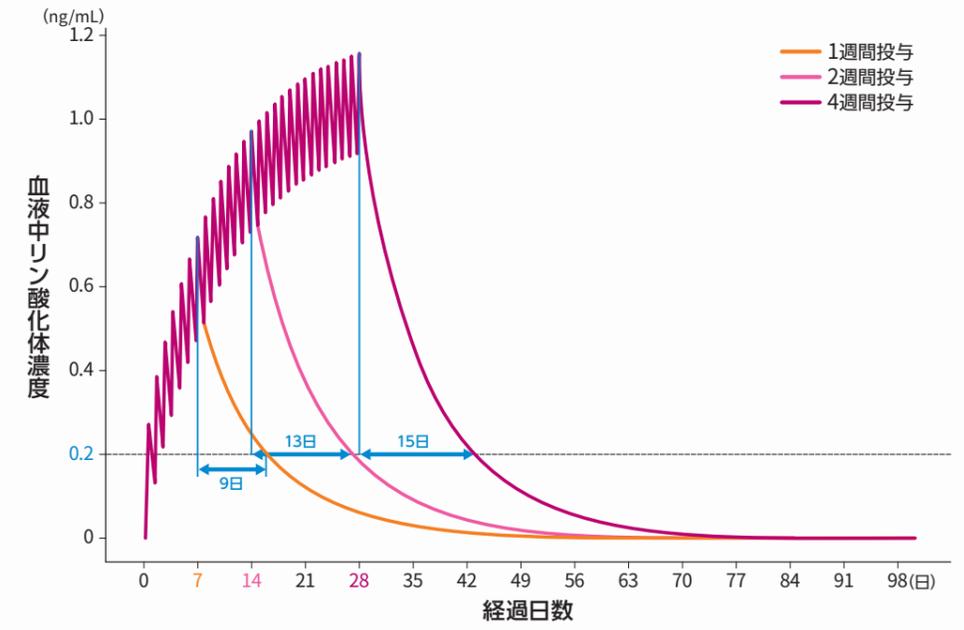
本剤の休薬後に投与を再開するにあたって、以下のシミュレーション結果にご留意の上で使用くださいますようお願いいたします。

- 本剤は投与開始時に心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあります。通常、反復投与によりその作用は減弱しますが、休薬期間によっては本剤の血中濃度が低下し、初回投与時と同様に心拍数低下、房室伝導の遅延を生じる可能性があります。
- したがって、休薬後に投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意してください。

図 臨床薬理試験データを基にしたシミュレーション

臨床薬理試験の結果から、休薬後にジレニアの活性代謝物である血液中リン酸化体濃度が0.2ng/mLを下回った場合には、本剤の投与再開時に初回投与時と同様の心拍数低下が認められることが示唆されました。複数の臨床薬理試験のデータに基づき、初回投与後1、2、および4週間で休薬したときの被験者の血液中リン酸化体濃度をシミュレーションしたところ、休薬後に血液中リン酸化体濃度が0.2ng/mLに達する平均日数は以下の通りでした。

- 初回投与後1週間で休薬した場合、休薬から9日間
- 初回投与後2週間で休薬した場合、休薬から13日間
- 初回投与後4週間で休薬した場合、休薬から15日間



なお、本データはシミュレーションの結果であるため、個々の患者における治療中の血中濃度の推移とは差異があることが想定されます。

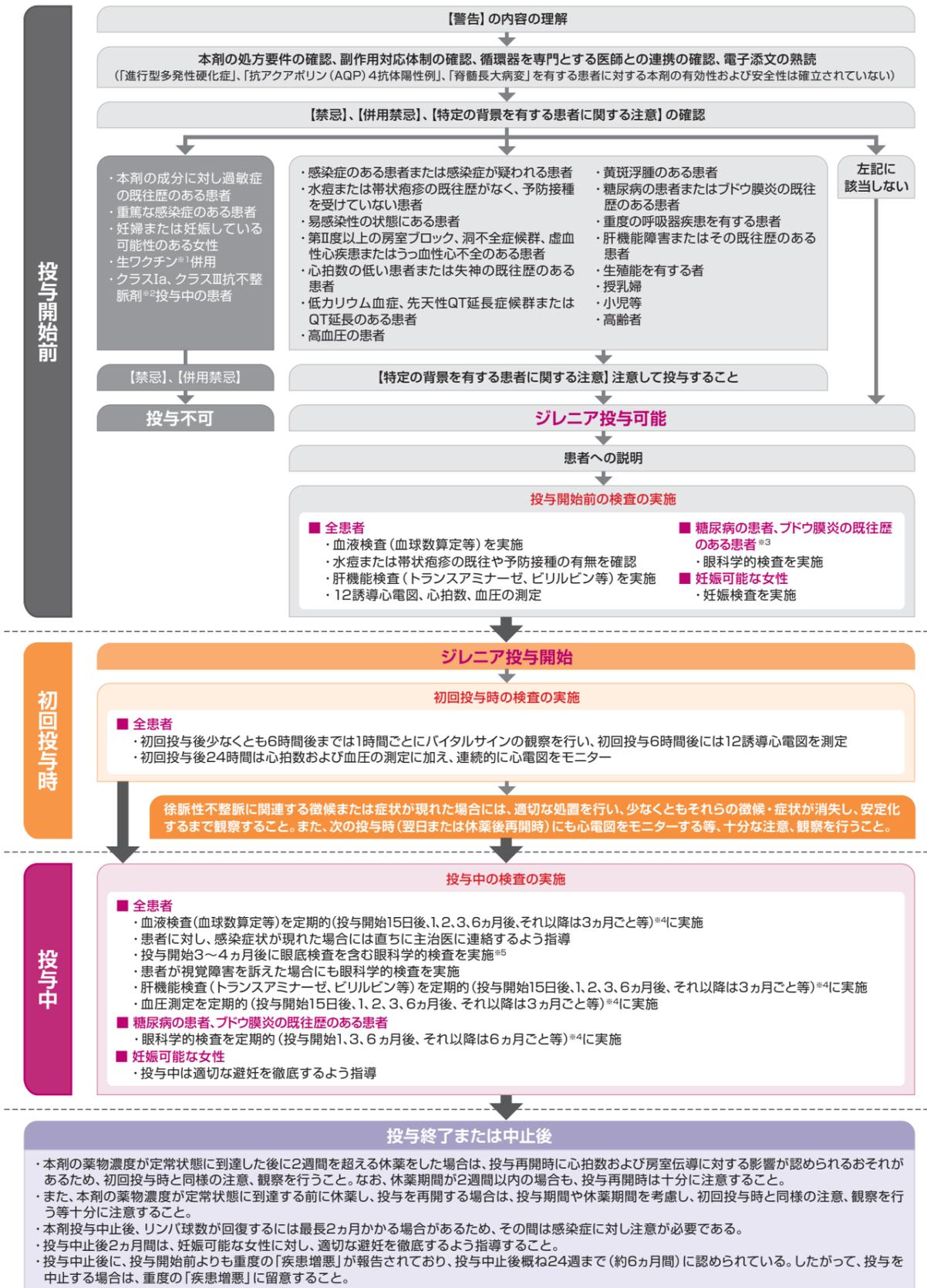
また、参考として、欧州における添付文書記載状況を以下に示します。

【参考: 欧州における添付文書記載状況】
以下の場合に、初回投与時と同様の注意、観察を行うことが推奨されます。
・投与開始から2週間以内に、1日以上休薬した場合
・投与開始から2週間を超え4週間以内に、8日以上休薬した場合
・投与開始から4週間を超えた後に、2週間を超える休薬した場合

[社内資料]

付録1 ジレニア治療フローチャート

ジレニアの投与にあたっては、フローチャートに従い、各検査を行いながら治療を進めてください。



付録2 ジレニア処方チェックリスト

ジレニアの投与にあたっては、本チェック項目を1つずつ確認(☑)しながら、治療を進めてください。

- 投与開始前**
- 【警告】の内容を理解した
 - 本剤の処方要件を確認し、電子添文を熟読した
(「進行型多発性硬化症」、「抗アクアポリン(AQP)4抗体陽性例」、「脊髄長大病変」を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない)
 - 【禁忌】に該当していない
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある
 - 重篤な感染症がある
 - 妊婦または妊娠している可能性がある
 - 生ワクチン^{*1}を接種する
 - クラスIa、クラスIII抗不整脈剤^{*2}を投与中
 - 【併用禁忌】に該当していない
 - 生ワクチン^{*1}併用
 - クラスIa、クラスIII抗不整脈剤^{*2}併用
 - 血液検査(血球数算定等)を実施した
 - 肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を実施した
 - 12誘導心電図、心拍数、血圧を測定した
 - [対象:水痘また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]
必要に応じてワクチン接種を考慮し、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
 - [対象:糖尿病の患者、ブドウ膜炎の既往歴のある患者]^{*3} 眼科学的検査を実施した
 - [対象:妊娠可能な女性] 妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認した
- 初回投与時**
- 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した
 - 初回投与開始前、初回投与6時間後まで1時間ごとのバイタルサイン(心拍数、血圧)を測定した
 - 初回投与前および初回投与6時間後に12誘導心電図を測定した
 - 初回投与後24時間は心拍数および血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターした
 - 本剤の投与は、本剤の安全性について十分な知識をもつ医師のもとで行う
 - 本剤投与前には、現在使用中の循環器系薬剤(抗不整脈剤、β遮断薬、カルシウム拮抗薬等)や循環器系の合併症の有無を確認し、電子添文を確認する
 - 副作用発現の場合に備え、直ちに処置できるよう、薬剤などの準備を行う
 - 心拍数は、安静(例えば、坐位にて5分間安静)時に測定する
 - 下記の「帰宅可能基準」をすべて満たした場合に、医師の判断により患者を帰宅させる
 - 徐脈性不整脈に関連する徴候または症状が現れた場合には、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。また、次の投与時(翌日または休業後再開時)にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行う
 - 観察期間終了時(24時間が推奨される)に、下記3項目の「帰宅可能基準」がすべて満たされたことを確認した上で、帰宅可能か否かを判断した
 - 帰宅時の心拍数が、投与前の心拍数の80%を超えている(45bpmを超えていることが望ましい)
 - 帰宅時の心拍数が、投与6時間後までに認められた最低値を上回る
 - 帰宅時に、徐脈性不整脈に関連する徴候・症状(浮動性めまい、疲労、動悸等)、および心電図異常所見がみられない(安定している)
- 投与中**
- 血液検査(血球数算定等)を下記の時期に定期的^{*4}に実施し、リンパ球数(≥200/mm³を確認)や血小板数を測定した
 - 投与開始15日後
 - 1ヵ月後
 - 2ヵ月後
 - 3ヵ月後
 - 6ヵ月後
 - それ以降は3ヵ月ごと
 - 患者に対し、感染症状(発熱、けん怠感等)が現れた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導した
 - [感染症が疑われる症状が認められた場合] 本剤の投与を中止し、早期に適切な処置を行う
 - [重篤な感染症が認められた場合] 本剤の投与を中止し、適切な処置を行う
 - 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た^{*5}
 - [患者が視覚障害を訴えた場合] 眼科学的検査を実施する
 - [黄斑浮腫が確認された場合] 本剤の投与を中止し、適切な処置を行う
 - [対象:糖尿病の患者、ブドウ膜炎の既往歴のある患者] 眼科学的検査を下記の時期に定期的^{*4}に実施する
 - 投与開始1ヵ月後
 - 3ヵ月後
 - 6ヵ月後
 - それ以降は6ヵ月ごと
 - 肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を下記の時期に定期的^{*4}に実施した
 - 投与開始15日後
 - 1ヵ月後
 - 2ヵ月後
 - 3ヵ月後
 - 6ヵ月後
 - それ以降は3ヵ月ごと
 - [肝機能障害を疑う臨床症状が現れた場合] 肝機能検査を実施する
 - [肝機能異常が認められた場合] 本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う
 - 血圧測定を下記の時期に定期的^{*4}に実施した
 - 投与開始15日後
 - 1ヵ月後
 - 2ヵ月後
 - 3ヵ月後
 - 6ヵ月後
 - それ以降は3ヵ月ごと
 - [対象:妊娠可能な女性] 適切な避妊を徹底するよう指導する
- 投与中止後**
- リンパ球数が回復するには最長2ヵ月かかる場合があるため、その間は感染症に対し注意を払う
 - 投与中止後概ね24週まで(約6ヵ月間)は、重度の「疾患増悪」に留意する
 - [対象:妊娠可能な女性] 投与中止後2ヵ月間は、適切な避妊を徹底するよう指導する

*1: 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: クラスIa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)
 *3: 全患者での検査が推奨される *4: [参考] 国内第Ⅱ相試験(6ヵ月)のプロトコールより *5: 投与開始前と投与開始後3ヵ月以内の検査が推奨される

*1: 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: クラスIa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)
 *3: 全患者での検査が推奨される *4: [参考] 国内第Ⅱ相試験(6ヵ月)のプロトコールより *5: 投与開始前と投与開始後3ヵ月以内の検査が推奨される

洞結節で生じた興奮は、房室結節、ヒス束、脚、プルキンエ線維などの刺激伝導系を伝導し、心臓の調律を制御する。徐脈性不整脈は、洞結節の機能障害による洞不全症候群と、房室結節以下の刺激伝導系の障害による房室ブロックに大別される。

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン[※]p24
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2024年11月閲覧)

【1. 病態・臨床的意義】

心休止による脳虚血はめまい、眼前暗黒感、失神(アダムス・ストークス発作)を生じる。洞停止や高度房室ブロックが一過性であれば、症状が心休止によることを確認しにくい。洞不全症候群Ⅲ型では、先行する頻拍を動悸として自覚することもある。労作時の息切れや心不全症状により診断に至る洞不全症候群や房室ブロックもある。自覚症状を伴わないこともある。

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン[※]p24
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2024年11月閲覧)

【2. 治療の基本的な考え方】

第1度房室ブロック、運動選手や夜間睡眠中にみられる洞徐脈や第2度房室ブロック(ウェンケバツハ型)などの無症候性の徐脈に治療適応はない。有症候性ではペースメーカーの植込みが第1選択となる。薬剤や高K血症など可逆性の原因があれば、原因そのものへの対処と、適宜一時的ペーシングを行う。一時的ペーシングは経静脈リードによる右室ペーシングに加え、より緊急ならパッチ電極による経皮的ペーシングも使用される。一時的ペーシングの開始まで、薬物治療を行うこともある。また、血行動態としてペースメーカー植込みが最適な状態であっても、患者の意思や全身状態によって薬物治療で代替する。一時的ペーシングや恒久型ペースメーカー植込みまでの薬物治療として、即効性を求めるときは静注薬を用いる。リスクやquality of life(QOL)などを勘案して中長期に経口薬による治療を行うこともある。

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン[※]p24
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2024年11月閲覧)

【3. 薬物治療の実際】

■ 徐脈性不整脈に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
ペースメーカー治療までの橋渡し治療としての交感神経作動薬、あるいはアトロピンの静脈内投与	IIa	C	B	V
ペースメーカー植込み術を施行できない症候性の洞不全症候群・房室ブロックに対するテオフィリン [※] あるいはシロスタゾール [※] の経口投与 ^{37,42)}	IIa	C	B	IVb
下壁心筋梗塞の急性期・亜急性期に出現したアトロピン抵抗性の房室ブロックに対するテオフィリンの静脈内投与 ⁴³⁻⁴⁶⁾	IIb	C	B	V

[※]: テオフィリン、シロスタゾールは徐脈性不整脈に対する保険適用は得られていない
 【推奨クラス分類】 クラスIIa: エビデンス、見解から有効、有用である可能性が高い クラスIIb: エビデンス、見解から有効性、有用性がそれほど確立されていない
 【エビデンスレベル】 レベルC: 専門家の意見が一致しているもの、または標準的治療
 【Minds推奨グレード】 グレードB: 科学的根拠があり、行うよう勧められる
 【Mindsエビデンス分類】 IVb: 分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究) V: 記述研究(症例報告やケースシリーズ)

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン[※] p11, 12, 24, 25
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2024年11月閲覧)

【分類】

■ 洞不全症候群¹⁾

Rubenstein I型: 洞徐脈 Rubenstein II型: 洞房ブロック、洞停止 Rubenstein III型: 徐脈頻脈症候群

■ 房室ブロック¹⁾

第I度房室ブロック: 房室伝導時間が延長しているもの

第II度房室ブロック: 房室伝導が、時おり中断されて心房から心室へ興奮が伝わらなくなるもの

●Wenckebach型(Mobitz I型) ●Mobitz II型 ●2対1房室ブロック²⁾ ●高度房室ブロック²⁾

第III度房室ブロック: 房室伝導は完全に遮断され、心房は洞刺激により、心室は異所中枢により、それぞれ独自のリズムで活動するもの

1) 『南山堂医学大辞典 第20版』南山堂 2015年 p2154, 2280
 2) 金井 正光 監修『臨床検査法提要 改訂第35版』金原出版 2020年 p1682

※ 「2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」発行後のあらたな知見をまとめた「2024年JCS/JHRSガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療」が発行されていますので、併せてご参照ください

【水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV; varicella-zoster virus)】

【特徴】 水痘および帯状疱疹の原因となるウイルス。

【感染】 接触感染および飛沫感染により伝播する。

【発症】 水痘患者の気道分泌物、水疱液および帯状疱疹患者の水疱液中には感染性ウイルスが存在し、感受性者がVZVに感染すると水痘を発症する。局所リンパ節で増殖し、血中に入る(第一次ウイルス血症)。次いで肝臓や脾臓の網内系細胞で増殖し血中に再び入り、第二次ウイルス血症により全身の皮膚にウイルスが到達すると考えられている。しかし、局所リンパ節などでVZVに感染したT細胞が直接皮膚に到達して皮膚病変を引き起こしているとする説もある。潜伏期は一般的に14日である。水痘罹患後、後根神経節(知覚神経)に潜伏し、種々の誘因、宿主の免疫能低下などにより再活性化し、VZVが神経節支配領域の皮膚上皮細胞に到達し、知覚神経支配領域に水疱性病変を出現させる。これが帯状疱疹である。

金井 正光 監修『臨床検査法提要 改訂第35版』金原出版 2020年 p1238

【黄斑とは】

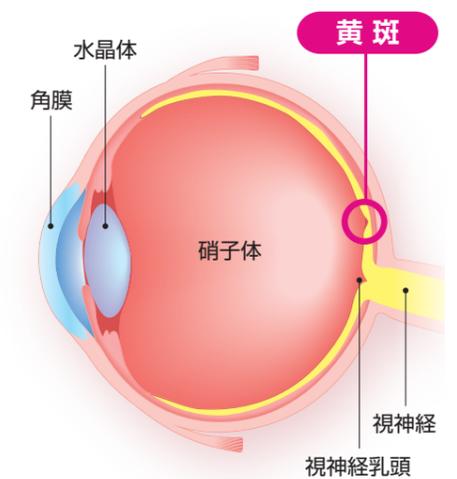
・網膜の中心部にある直径1.5~2.0mmの黄色味を帯びた領域を「黄斑」、その中心部の窪んだ0.3~0.4mmの範囲を「中心窩」という。

【黄斑浮腫とは】

・黄斑部に浮腫が生じた状態。
 ・進行すると視力低下が起こる。
 ・診断は、細隙灯顕微鏡による眼底検査、蛍光眼底造影検査、光干渉断層計で行う。

【治療法】

原因疾患に応じた治療



『南山堂医学大辞典 第20版』南山堂 2015年 p281-282

- ジレニアの安全性は、国内臨床試験では計161例、海外臨床試験では8,300例以上の多発性硬化症患者を対象に検討されています。
- 国内におけるジレニアの安全性は、6ヵ月のプラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験(国内第II相試験：D1201試験)、およびその継続投与試験(D1201E1試験)によって検討されています。
- 海外臨床試験のデータのうち、1,700例以上が12ヵ月以上の長期投与データ(FREEDOMS試験、TRANSFORMS試験)です。特にFREEDOMS試験は、2年にわたるプラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験であり、ジレニアの長期安全性が検討されています。

● ジレニアの無作為化・二重盲検比較試験(国内承認申請時)

試験名	実施国	投与群/安全性解析対象例数	試験期間
国内第II相試験 ¹⁾ (D1201試験) (※p35参照)	日本	プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・ジレニア0.5mg : 57例 ・ジレニア1.25mg*: 54例 ・プラセボ : 57例	6ヵ月
海外第II相試験 ²⁾ (D2201試験)	海外	プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・ジレニア1.25mg*: 94例 ・ジレニア5mg*: 94例 ・プラセボ : 93例	6ヵ月
[海外第III相試験] FREEDOMS試験 ^{3), 4)} (D2301試験) (※p40参照)	海外	プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・ジレニア0.5mg : 425例 ・ジレニア1.25mg*: 429例 ・プラセボ : 418例	24ヵ月
[海外第III相試験] TRANSFORMS試験 ^{5), 6)} (D2302試験) (※p41参照)	海外	実薬対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・ジレニア0.5mg : 429例 ・ジレニア1.25mg*: 420例 ・IFNβ-1a 30μg筋注 : 431例	12ヵ月

[FREEDOMS] Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in MS
[TRANSFORMS] TRIal Assessing injectable interferon vs FTY720 Oral in RrMS

1) 社内資料：国内第II相試験(D1201試験)〔承認時評価資料〕
2) 社内資料：海外第II相試験(D2201試験)〔承認時評価資料〕
3) 社内資料：海外第III相試験(FREEDOMS試験)〔承認時評価資料〕
4) Kappos L et al: N Engl J Med 362 (5) : 387-401, 2010
本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金助成を受けた者が含まれています。本論文の著者のうち4名はノバルティスの社員です。
5) 社内資料：海外第III相試験(TRANSFORMS試験)〔承認時評価資料〕
6) Cohen JA et al: N Engl J Med 362 (5) : 402-415, 2010
本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、研究支援、講演料、資金助成を受けた者、ノバルティスが資金提供した臨床試験に参加した者が含まれています。本論文の著者のうち5名はノバルティスの社員です。

● ジレニアの継続投与試験(国内承認申請時)

試験名	実施国	投与群/安全性解析対象例数	試験期間
国内第II相継続投与試験 ¹⁾ (D1201E1試験) (※p37~39参照)	日本	国内第II相(D1201)試験の継続投与試験。 D1201試験のプラセボ群を、ジレニア0.5mg群と1.25mg*群に無作為に割り付け。 ・ジレニア0.5mg : 47例 ・ジレニア1.25mg*: 46例 ・プラセボ→ジレニア0.5mg : 27例 ・プラセボ→ジレニア1.25mg*: 23例	12ヵ月
海外第II相継続投与試験 ²⁾ (D2201E1試験)	海外	海外第II相(D2201)試験の継続投与試験。 D2201試験のジレニア5mg*群およびプラセボ群は、ジレニア1.25mg*群に移行。 ・ジレニア1.25mg* ・ジレニア5mg*→ジレニア1.25mg* ・プラセボ→ジレニア1.25mg* 計250例	最大 60ヵ月
TRANSFORMS 継続投与試験 ^{3), 4)} (D2302E1試験)	海外	TRANSFORMS(D2302)試験の継続投与試験。 TRANSFORMS試験のIFNβ-1a 30μg筋注群を、ジレニア0.5mg群と1.25mg*群に無作為に割り付け。 ・ジレニア0.5mg ・ジレニア1.25mg* ・IFNβ-1a 30μg筋注→ジレニア0.5mg ・IFNβ-1a 30μg筋注→ジレニア1.25mg* 計1,030例	24ヵ月

1) 社内資料：国内第II相継続投与試験(D1201E1試験)〔承認時評価資料〕
2) 社内資料：海外第II相継続投与試験(D2201E1試験)〔承認時評価資料〕
3) 社内資料：海外第III相継続投与試験(TRANSFORMS継続投与試験)〔承認時評価資料〕
4) Khatri B et al: Lancet Neurol 10 (6) : 520-529, 2011
本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、講演料、研究支援を受けた者が含まれています。本論文の著者のうち4名はノバルティスの社員であり、株式会社または自社株購入権を所有しています。

※【ジレニアの用法及び用量】 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。

■ 国内第II相試験(D1201試験)

～日本人再発性多発性硬化症患者を対象とした、6ヵ月・プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験

【目的】	日本人再発性多発性硬化症患者に対するジレニアの6ヵ月にわたる有用性を、プラセボを対照として比較検討する。
【対象】	日本人再発性多発性硬化症患者171例 [年齢：18～60歳、EDSS：0～6.0、過去1年間に1回以上または過去2年間に2回以上の再発を経験またはスクリーニング期のGd造影T1強調病巣が1つ以上、試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、またはステロイド治療を受けていない、視神経脊髄炎(NMO)ではない]
【方法】	プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験。 対象患者を無作為に3群に割り付け、ジレニア0.5mg、1.25mg*、またはプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行った。
【評価項目】	◎主要評価項目：投与3ヵ月後および6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合(MRIによる評価) ◎副次評価項目：新規または新規に拡大したT2強調病巣が認められなかった被験者の割合(MRIによる評価)、安全性 など
【解析計画】	投与3ヵ月後および6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合は、投与群、およびスクリーニング期のGd造影病巣数を共変量として調整したlogistic regression modelを用いて解析した。

[社内資料：国内第II相試験(D1201試験)〔承認時評価資料〕]
[Saida T et al: Mult Scler 18 (9) : 1269-1277, 2012]
ノバルティスは本研究に資金提供を行いました。著者には過去にコンサルタントとしてノバルティスを支援した者が含まれています。本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員です。
田辺三菱製薬は本研究に資金提供を行いました。著者には過去にコンサルタントとして田辺三菱製薬を支援した者や研究支援などを受けた者が含まれています。本論文の著者のうち1名は田辺三菱製薬の社員です。

● 安全性

副作用の発現率は、ジレニア0.5mg群で75.4% (43例/57例)、ジレニア1.25mg*群で85.2% (46例/54例)、プラセボ群で50.9% (29例/57例)でした。なお、主な副作用(ジレニア0.5mg群で発現率5%以上)は、鼻咽頭炎(ジレニア0.5mg群26.3% (15例)、ジレニア1.25mg*群16.7% (9例)、プラセボ群21.1% (12例))、肝機能検査値異常(各々21.1% (12例)、31.5% (17例)、5.3% (3例))、徐脈(各々5.3% (3例)、14.8% (8例)、0例)、悪心(各々5.3% (3例)、3.7% (2例)、1.8% (1例))、咽頭炎(各々5.3% (3例)、3.7% (2例)、3.5% (2例))、足部白癬(各々5.3% (3例)、1.9% (1例)、3.5% (2例))、頭痛(各々5.3% (3例)、7.4% (4例)、1.8% (1例))でした。

重篤な有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で8.8% (5例)、ジレニア1.25mg*群で20.4% (11例)、プラセボ群で5.3% (3例)であり、主な重篤な有害事象(ジレニア0.5mg群で発現率5%以上)は、徐脈(ジレニア0.5mg群5.3% (3例)、ジレニア1.25mg*群14.8% (8例)、プラセボ群0例)でした。投与中止に至った有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で10.5% (6例)、ジレニア1.25mg*群で11.1% (6例)、プラセボ群で5.3% (3例)であり、主な投与中止に至った有害事象(ジレニア0.5mg群で発現率5%以上)は、肝機能検査値異常(ジレニア0.5mg群5.3% (3例)、ジレニア1.25mg*群3.7% (2例)、プラセボ群3.5% (2例))でした。本試験において、死亡は認められませんでした。

[社内資料：国内第II相試験(D1201試験)〔承認時評価資料〕]

● 治験薬との関連が疑われる有害事象 (副作用) [発現率: 2%以上] (国内第II相試験)

	ジレニア		プラセボ群 (n=57)
	0.5mg群 (n=57)	1.25mg*群 (n=54)	
合計	43 (75.4)	46 (85.2)	29 (50.9)
血液およびリンパ系障害	2 (3.5)	7 (13.0)	0 (0)
白血球減少症	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)
リンパ球減少症	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)
心臓障害	7 (12.3)	9 (16.7)	1 (1.8)
徐脈	3 (5.3)	8 (14.8)	0 (0)
第二度房室ブロック	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)
胃腸障害	13 (22.8)	12 (22.2)	7 (12.3)
下痢	2 (3.5)	6 (11.1)	1 (1.8)
胃炎	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
悪心	3 (5.3)	2 (3.7)	1 (1.8)
便秘	2 (3.5)	0 (0)	1 (1.8)
歯冠周囲炎	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)
歯周炎	2 (3.5)	0 (0)	1 (1.8)
全身障害および投与局所様態	3 (5.3)	4 (7.4)	1 (1.8)
疲労	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
発熱	0 (0)	2 (3.7)	1 (1.8)
倦怠感	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)

症例数 (発現率%)

	ジレニア		プラセボ群 (n=57)
	0.5mg群 (n=57)	1.25mg*群 (n=54)	
感染症および寄生虫症	20 (35.1)	17 (31.5)	18 (31.6)
鼻咽頭炎	15 (26.3)	9 (16.7)	12 (21.1)
気管支炎	1 (1.8)	2 (3.7)	0 (0)
インフルエンザ	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
咽頭炎	3 (5.3)	2 (3.7)	2 (3.5)
足部白癬	3 (5.3)	1 (1.9)	2 (3.5)
臨床検査	14 (24.6)	23 (42.6)	7 (12.3)
肝機能検査値異常	12 (21.1)	17 (31.5)	3 (5.3)
リンパ球数減少	1 (1.8)	2 (3.7)	0 (0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
代謝および栄養障害	0 (0)	2 (3.7)	1 (1.8)
高コレステロール血症	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
神経系障害	5 (8.8)	8 (14.8)	2 (3.5)
頭痛	3 (5.3)	4 (7.4)	1 (1.8)
浮動性めまい	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)
傾眠	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)

[社内資料: 国内第II相試験 (D1201 試験) [承認時評価資料]]

■ 国内第II相継続投与試験 (D1201E1 試験)

～日本人再発性多発性硬化症患者を対象とした国内第II相試験の継続投与試験

- 【目的】** 日本人再発性多発性硬化症患者に対するジレニア長期投与の有効性・安全性を検討する。
- 【対象】** 国内第II相試験 (6ヵ月) に登録した日本人再発性多発性硬化症患者 171 例 (うち継続投与試験にも登録したのが 143 例)
- 【方法】** 国内第II相試験において、ジレニア 0.5mg 群および 1.25mg* 群であった患者については、ジレニアの投与をそのまま 6ヵ月間継続投与し、プラセボ群であった患者についてはさらに無作為に 2 群に割り付けた後、ジレニア 0.5mg または 1.25mg* の 1 日 1 回経口投与に切り替えられ、それぞれ 6ヵ月間投与した (試験期間は 12ヵ月)。
- 【評価項目】** ◎有効性評価項目: Gd 造影 T1 強調病巣 など
◎安全性評価項目: 有害事象、臨床検査値 (血液学的検査値、肝機能検査値 など) など
- 【解析計画】** 安全性の解析は、継続投与試験において試験薬を 1 回以上投与された患者集団にて行った。

[社内資料: 国内第II相継続投与試験 (D1201E1 試験) [承認時評価資料]]

● 安全性

国内第II相継続投与試験における 6ヵ月間の副作用発現率は、ジレニア 0.5mg 群で 57.4% (27 例/47 例)、ジレニア 1.25mg* 群で 56.5% (26 例/46 例)、プラセボ -ジレニア 0.5mg 群で 74.1% (20 例/27 例)、プラセボ -ジレニア 1.25mg* 群で 100% (23 例/23 例) でした。なお、主な副作用 (いずれかの群で発現率 10% 以上) は、肝機能検査値異常 (ジレニア 0.5mg 群 6.4% (3 例)、ジレニア 1.25mg* 群 8.7% (4 例)、プラセボ -ジレニア 0.5mg 群 14.8% (4 例)、プラセボ -ジレニア 1.25mg* 群 39.1% (9 例))、鼻咽頭炎 [各々 21.3% (10 例)、19.6% (9 例)、22.2% (6 例)、21.7% (5 例)]、白血球減少症 [各々 0% (0 例)、6.5% (3 例)、14.8% (4 例)、4.3% (1 例)]、第二度房室ブロック [各々 0% (0 例)、0% (0 例)、0% (0 例)、13.0% (3 例)]、徐脈 [各々 0% (0 例)、0% (0 例)、0% (0 例)、13.0% (3 例)] でした。

国内第II相継続投与試験における 6ヵ月間の重篤な有害事象の発現率は、ジレニア 0.5mg 群で 2.1% (1 例)、ジレニア 1.25mg* 群で 0% (0 例)、プラセボ -ジレニア 0.5mg 群で 3.7% (1 例)、プラセボ -ジレニア 1.25mg* 群で 17.4% (4 例) であり、主な重篤な有害事象 (いずれかの群で発現率 5% 以上) は、徐脈 (ジレニア 0.5mg 群 0 例、ジレニア 1.25mg* 群 0 例、プラセボ -ジレニア 0.5mg 群 0 例、プラセボ -ジレニア 1.25mg* 群 8.7% (2 例)) でした。投与中止に至った有害事象の発現率は、ジレニア 0.5mg 群で 4.3% (2 例)、ジレニア 1.25mg* 群で 0% (0 例)、プラセボ -ジレニア 0.5mg 群で 18.5% (5 例)、プラセボ -ジレニア 1.25mg* 群で 13.0% (3 例) であり、主な投与中止に至った有害事象 (いずれかの群で発現率 4% 以上) は、血中アルカリリホスファターゼ増加 [ジレニア 0.5mg 群 0 例、ジレニア 1.25mg* 群 0 例、プラセボ -ジレニア 0.5mg 群 0 例、プラセボ -ジレニア 1.25mg* 群 4.3% (1 例)]、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [各々 0 例、0 例、0 例、4.3% (1 例)]、肝機能検査値異常 [各々 2.1% (1 例)、0 例、3.7% (1 例)、4.3% (1 例)]、白質脳症 [各々 0 例、0 例、0 例、4.3% (1 例)] でした。死亡は、投与 12ヵ月後または投与中止 3ヵ月後の追加調査時まで認められませんが、投与中止後から約 1 年後にジレニア 0.5mg 群で 1 例 (脳びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、肺、腎および甲状腺のリンパ増殖性障害、皮膚 T 細胞性リンパ腫) 認められました。

[社内資料: 国内第II相継続投与試験 (D1201E1 試験) [承認時評価資料]]

※【ジレニアの用法及び用量】 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。

● 治験薬との関連が疑われる有害事象 (副作用) (国内第II相継続投与試験)

	ジレニア		プラセボ-ジレニア群	
	0.5mg群 (n=47)	1.25mg*群 (n=46)	0.5mg群 (n=27)	1.25mg*群 (n=23)
合計	27 (57.4)	26 (56.5)	20 (74.1)	23 (100)
血液およびリンパ系障害	1 (2.1)	5 (10.9)	4 (14.8)	3 (13.0)
白血球減少症	0 (0.0)	3 (6.5)	4 (14.8)	1 (4.3)
リンパ球減少症	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0)	2 (8.7)
リンパ節症	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心臓障害	0 (0)	0 (0)	3 (11.1)	7 (30.4)
第二度房室ブロック	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13.0)
徐脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (13.0)
右脚ブロック	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
動悸	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
洞性徐脈	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
上室性期外収縮	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (4.3)
心室性期外収縮/ 期外収縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
眼障害	3 (6.4)	1 (2.2)	1 (3.7)	1 (4.3)
白内障	0 (0)	1 (2.2)	1 (3.7)	0 (0)
アレルギー性結膜炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼瞼びらん	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
点状角膜炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
網膜裂孔	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
胃腸障害	6 (12.8)	5 (10.9)	3 (11.1)	1 (4.3)
下痢	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0)	0 (0)
口内炎	0 (0)	2 (4.3)	1 (3.7)	1 (4.3)
便秘	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
胃炎	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
痔核	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
歯周炎	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	1 (2.1)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
アフタ性口内炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腸炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯肉炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
悪心	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
歯痛	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身障害および 投与局所様態	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
悪寒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
疲労	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)

症例数 (発現率%)

	ジレニア		プラセボ-ジレニア群	
	0.5mg群 (n=47)	1.25mg*群 (n=46)	0.5mg群 (n=27)	1.25mg*群 (n=23)
感染症および寄生虫症	17 (36.2)	16 (34.8)	9 (33.3)	11 (47.8)
鼻咽頭炎	10 (21.3)	9 (19.6)	6 (22.2)	5 (21.7)
咽頭炎	1 (2.1)	3 (6.5)	0 (0)	1 (4.3)
毛包炎	0 (0)	2 (4.3)	0 (0)	0 (0)
気管支炎	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
膀胱炎	1 (2.1)	1 (2.2)	0 (0)	1 (4.3)
単純ヘルペス	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	2 (8.7)
上気道感染	2 (4.3)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
慢性副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
帯状疱疹	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (4.3)
爪真菌症	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
口腔ヘルペス	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
足部白癬	2 (4.3)	0 (0)	1 (3.7)	1 (4.3)
尿路感染	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
細菌性膣炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
傷害、中毒および 処置合併症	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
凍瘡	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	5 (10.6)	7 (15.2)	8 (29.6)	13 (56.5)
肝機能検査値異常	3 (6.4)	4 (8.7)	4 (14.8)	9 (39.1)
リンパ球数減少	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (3.7)	2 (8.7)
白血球数減少	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	2 (8.7)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	1 (4.3)
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
拡張期血圧低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
血中トリグリセリド増加	0 (0)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)
尿中血陽性	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	2 (8.7)
心拍数減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)

	ジレニア		プラセボ-ジレニア群	
	0.5mg群 (n=47)	1.25mg*群 (n=46)	0.5mg群 (n=27)	1.25mg*群 (n=23)
代謝および栄養障害	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	1 (4.3)
高脂血症	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
高尿酸血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
筋骨格系および 結合組織障害	0 (0)	1 (2.2)	1 (3.7)	0 (0)
関節痛	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
椎間板突出	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (6.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乳頭腫	3 (6.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	4 (8.5)	0 (0)	1 (3.7)	3 (13.0)
浮動性めまい	2 (4.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	3 (6.4)	0 (0)	0 (0)	2 (8.7)
白質脳症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
多発性硬化症再発	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
視神経脊髄炎	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
精神障害	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
うつ病	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
身体疾患による 精神病性障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
生殖系および乳房障害	0 (0)	2 (4.3)	0 (0)	0 (0)
機能性子宮出血	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
卵巣嚢胞	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)

症例数 (発現率%)

	ジレニア		プラセボ-ジレニア群	
	0.5mg群 (n=47)	1.25mg*群 (n=46)	0.5mg群 (n=27)	1.25mg*群 (n=23)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	3 (6.4)	1 (2.2)	0 (0)	3 (13.0)
口腔咽頭痛	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
肺気腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
鼻閉	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
上気道の炎症	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (3.7)	4 (17.4)
アレルギー性皮膚炎	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
湿疹	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	1 (4.3)
紅斑	0 (0)	1 (2.2)	0 (0)	0 (0)
皮膚嚢腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
皮膚炎	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)
多形紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
発疹	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
中毒性皮疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
血管障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
高血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)

[社内資料: 国内第II相継続投与試験 (D1201E1 試験) (承認時評価資料)]

※【ジレニアの用法及び用量】 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。

■ 海外第Ⅲ相試験 (FREEDOMS試験) (D2301試験) 海外データ

～再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした、24ヵ月・プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験

- 【目的】** 再発寛解型多発性硬化症患者に対するジレニアの長期(2年)にわたる有効性を、プラセボを対照として比較検証する。
- 【対象】** 再発寛解型多発性硬化症患者1,272例
(年齢: 18~55歳、EDSS: 0~5.5、過去1年間に1回以上または過去2年間に2回以上の再発を経験、試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、またはステロイド治療を受けていない)
- 【方法】** 無作為化・二重盲検比較試験。
対象患者を無作為にジレニア0.5mg群、ジレニア1.25mg*群、プラセボ群に分け1日1回24ヵ月経口投与した。
- 【評価項目】** ◎主要評価項目: 年間再発率
◎副次評価項目: [主要な副次評価項目] 3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの期間(EDSSによる評価) [その他の副次評価項目] 初回確定再発までの期間、安全性 など
- 【解析計画】** ジレニアの安全性を包括的に検討すべく、「海外第Ⅲ相試験併合解析」として本試験とTRANSFORMS試験の併合解析を行った。なお、本試験では、TRANSFORMS試験の投与期間(12ヵ月)と合わせて、投与後12ヵ月までのデータを併合した。

[社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (FREEDOMS試験) [承認時評価資料]]
[Kappos L et al: N Engl J Med 362 (5): 387-401, 2010]
本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金助成を受けた者が含まれています。本論文の著者のうち4名はノバルティスの社員です。

● 安全性【その他の副次評価項目】 海外データ

副作用の発現率は、ジレニア0.5mg群で61.9% (263例/425例)、ジレニア1.25mg*群で68.8% (295例/429例)、プラセボ群で53.1% (222例/418例) でした。なお、主な副作用(ジレニア0.5mg群で発現率5%以上)は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ジレニア0.5mg群9.2% (39例)、ジレニア1.25mg*群10.7% (46例)、プラセボ群3.3% (14例))、鼻咽頭炎(各々7.3% (31例)、5.6% (24例)、7.7% (32例))、上気道感染(各々6.8% (29例)、6.1% (26例)、6.5% (27例))、頭痛(各々6.6% (28例)、7.7% (33例)、7.2% (30例)) でした。

重篤な有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で10.1% (43例)、ジレニア1.25mg*群で11.9% (51例)、プラセボ群で13.4% (56例) であり、主な重篤な有害事象(ジレニア0.5mg群で発現率0.5%以上)は、徐脈(ジレニア0.5mg群0.9% (4例)、ジレニア1.25mg*群0.7% (3例)、プラセボ群0.2% (1例))、基底細胞癌(各々0.9% (4例)、0.2% (1例)、0.5% (2例))、多発性硬化症の再発(各々0.5% (2例)、0.7% (3例)、0.2% (1例))、背部痛(各々0.5% (2例)、0例、0.2% (1例))、多発性硬化症(各々0.5% (2例)、0例、0例)、胸痛(各々0.5% (2例)、0例、0例)、尿路感染(各々0.5% (2例)、0例、0例) でした。投与中止に至った有害事象の発現率はジレニア0.5mg群で7.5% (32例)、ジレニア1.25mg*群で14.2% (61例)、プラセボ群で7.7% (32例) であり、主な投与中止に至った有害事象(ジレニア0.5mg群で発現率2%以上)は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ジレニア0.5mg群2.8% (12例)、ジレニア1.25mg*群3.7% (16例)、プラセボ群0.7% (3例)) でした。死亡した症例はジレニア0.5mg群0例、ジレニア1.25mg*群1例(自殺)、プラセボ群2例(肺塞栓症、交通事故) でしたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されました。

[社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (FREEDOMS試験) [承認時評価資料]]
[Kappos L et al: N Engl J Med 362 (5): 387-401, 2010]
本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金助成を受けた者が含まれています。本論文の著者のうち4名はノバルティスの社員です。

※【ジレニアの用法及び用量】 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。

■ 海外第Ⅲ相試験 (TRANSFORMS試験) (D2302試験) 海外データ

～再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした、12ヵ月・実薬対照・無作為化・二重盲検比較試験

- 【目的】** 再発寛解型多発性硬化症患者に対するジレニアの長期(1年)にわたる有効性を、IFNβ-1aを対照として比較検証する。
- 【対象】** 再発寛解型多発性硬化症患者1,292例
(年齢: 18~55歳、EDSS: 0~5.5、過去1年間に1回以上または過去2年間に2回以上の再発を経験、試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、またはステロイド治療を受けていない)
- 【方法】** 無作為化・二重盲検比較試験。
対象患者を無作為にジレニア0.5mgまたは1.25mg*の経口投与(1日1回)とIFNβ-1a 30μgの筋肉内注射(1週1回)の3群に分けて12ヵ月間投与した。
- 【評価項目】** ◎主要評価項目: 年間再発率
◎副次評価項目: [主要な副次評価項目] 新規または新規に拡大したT2強調病巣数(MRIによる評価) など [その他の副次評価項目] 初回確定再発までの期間、安全性 など
- 【解析計画】** ジレニアの安全性を包括的に検討すべく、「海外第Ⅲ相試験併合解析」として本試験とFREEDOMS試験の併合解析を行った。なお、FREEDOMS試験では、本試験の投与期間(12ヵ月)と合わせて、投与後12ヵ月までのデータを併合した。

[社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (TRANSFORMS試験) [承認時評価資料]]
[Cohen JA et al: N Engl J Med 362 (5): 402-415, 2010]
本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、研究支援、講演料、資金助成を受けた者、ノバルティスが資金提供した臨床試験に参加した者が含まれています。本論文の著者のうち5名はノバルティスの社員です。

● 安全性【その他の副次評価項目】 海外データ

副作用の発現率は、ジレニア0.5mg群で53.8% (231例/429例)、ジレニア1.25mg*群で57.1% (240例/420例)、IFNβ-1a群で68.4% (295例/431例) でした。なお、主な副作用(ジレニア0.5mg群で発現率5%以上)は、頭痛(ジレニア0.5mg群8.6% (37例)、ジレニア1.25mg*群8.6% (36例)、IFNβ-1a群12.5% (54例))、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(各々6.1% (26例)、4.8% (20例)、1.6% (7例))、悪心(各々5.6% (24例)、3.6% (15例)、3.7% (16例))、鼻咽頭炎(各々5.4% (23例)、5.7% (24例)、3.9% (17例)) でした。

死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で7.0% (30例)、ジレニア1.25mg*群で10.7% (45例)、IFNβ-1a群で5.8% (25例) であり、主な重篤な有害事象(いずれかのジレニア群で発現率1%以上)は徐脈(ジレニア0.5mg群0.2% (1例)、ジレニア1.25mg*群1.9% (8例)、IFNβ-1a群0例) でした。投与中止に至った有害事象の発現率はジレニア0.5mg群で5.6% (24例)、ジレニア1.25mg*群で10.0% (42例)、IFNβ-1a群で3.7% (16例) であり、主な投与中止に至った有害事象(いずれかのジレニア群で発現率1%以上)は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(ジレニア0.5mg群0.9% (4例)、ジレニア1.25mg*群1.0% (4例)、IFNβ-1a群0.7% (3例))、黄斑浮腫(各々0.2% (1例)、1.2% (5例)、0.2% (1例))、トランスアミナーゼ上昇(各々0.2% (1例)、1.0% (4例)、0例) でした。死亡した症例はジレニア0.5mg群0例、ジレニア1.25mg*群2例(播種性帯状疱疹、単純ヘルペス脳炎)、IFNβ-1a群0例であり、いずれも治験薬との関連は否定できないと判断されました。

[社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (TRANSFORMS試験) [承認時評価資料]]
[Cohen JA et al: N Engl J Med 362 (5): 402-415, 2010]
本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、研究支援、講演料、資金助成を受けた者、ノバルティスが資金提供した臨床試験に参加した者が含まれています。本論文の著者のうち5名はノバルティスの社員です。

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）

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（キノジン、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】

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

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は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つ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、16.6.2参照】

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】

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ため、生ワクチンを接種するおそれがある。本剤投与で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Ia抗不整脈剤 キノジン（硫酸キノジン） 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。

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、併用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Ⅱ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】

	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、錯感覚	－
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	努力呼吸量減少	－
消化器	下痢	悪心、胃炎、腹痛、アフタ性口炎、便秘、歯周炎、胃腸炎	－	－
肝胆道系^{※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 ^{※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並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）を用いた複合の評価指標に基づく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。

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	販売情報提供運動に関するご意見
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）	

*2021年12月改訂（第2版）
2019年12月改訂