

イムセラを適正に ご使用いただくために

多発性硬化症治療剤

薬価基準収載

イムセラ[®]カプセル0.5mg

IMUSERA[®]Capsules (フィンゴリモド塩酸塩カプセル)

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)

【監修】福島県立医科大学医学部 多発性硬化症治療学講座
教授 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]



はじめに

イムセラ®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1（S1P₁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。

イムセラは、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・効果として、製造販売が承認されました。なお、本邦においては、田辺三菱製薬株式会社とノバルティス ファーマ株式会社が共同で開発を行い、それぞれ「イムセラカプセル 0.5mg」、「ジレニアカプセル 0.5mg」の製品名で販売しております。

本冊子は、イムセラを適正にご使用いただくため、対象患者の選択、イムセラ投与時の注意事項、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。最新の製品添付文書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イムセラをご処方ください。

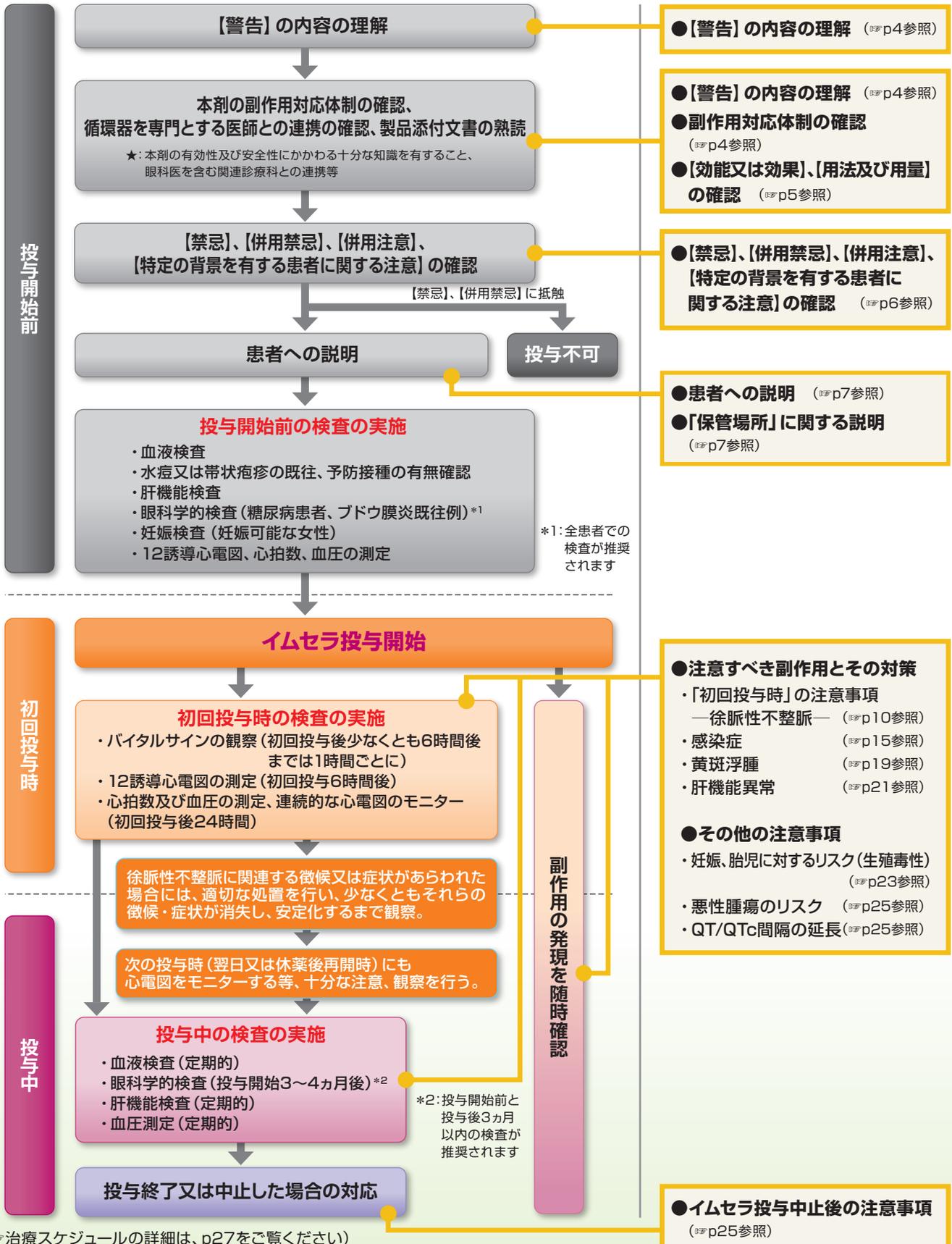
C O N T E N T S

はじめに	2
1. イムセラの治療スケジュール	3
2. イムセラ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】、【併用注意】、【特定の背景を有する患者に関する注意】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	15
黄斑浮腫	19
肝機能異常	21
4. その他の注意事項	23
妊娠、胎児に対するリスク（生殖毒性）	23
悪性腫瘍のリスク	25
QT/QTc間隔の延長	25
イムセラ投与中止後の注意事項	25
付録	
付録1 イムセラ治療フローチャート	27
付録2 イムセラ処方チェックリスト	28
付録3 徐脈性不整脈とは	29
付録4 水痘・帯状ヘルペスウイルスとは	30
付録5 黄斑浮腫とは	30
付録6 進行性多巣性白質脳症（PML）とは	31
付録7 イムセラの安全性を検討された臨床試験	33

1. イムセラの治療スケジュール

イムセラ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。

イムセラの治療スケジュール



2. イムセラの投与を開始する前に

● 【警告】 の内容の理解

イムセラの【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]

● 副作用対応体制の確認

- イムセラの初回投与時及び2週間以上の休薬後の再投与時は、徐脈性不整脈に関連した徴候又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、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、投与前及び投与6時間後に12誘導心電図の測定や6時間以降の継続した観察（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）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。
- 患者が、本剤の連携が確認できていないかかりつけ眼科医への受診を希望する場合は、処方予定医師は弊社MR（医薬情報担当者）に当該かかりつけ眼科医を連絡すること。

●【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、イムセラの有効性及び安全性が確立されていません。イムセラ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イムセラの投与を検討してください。

● イムセラの有効性及び安全性が確立されていない患者背景

- ・イムセラ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及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」に対する有効性及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、脊髄炎再発、白質脳症、視神経脊髄炎)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及び安全性は確立されていません。

表 抗AQP4抗体陽性4例における副作用(国内第Ⅱ相継続投与試験)

症例	イムセラ投与量	治療法	重篤な副作用(発現時期*1)
①	0.5mg/日	イムセラ12ヵ月投与	徐脈(2日後)、胸部不快感(2日後)、既存脊髄病変拡大、脊髄長大病変、脳橋及び中脳病変(9日後)、脊髄炎、脊髄長大病変(145日後)、複視、右上肢麻痺、頸髄・胸髄・脳幹・小脳・大脳の多発性病変(235日後)
②	1.25mg*/日*2		心拍低下(1日後)、脊髄炎再発(5日後)、心拍低下(5日後:薬物中止の1日後)、肝機能検査異常(85日後)、両側大脳白質の無症候性多発性病変、C6における無症候性脊髄病変(薬剤中止の6日後)、伝導失語、健忘失語(薬剤中止の3週間後)
③	0.5mg/日	プラセボからイムセラへ切り替え	右視神経脊髄炎(NMO)再発(イムセラ切り替え29日後)、構音障害、右半身運動失調及び脱力、右前頭葉病変(3ヵ月後)、右上肢の脱力(4ヵ月後)、左頭頂葉病変、左半身知覚障害、めまい、眼球運動障害(薬剤中止の1ヵ月後)
④	1.25mg*/日		左半球症状再発、白質脳症増悪(イムセラ切り替え9日後)*3

*1:イムセラ投与開始後の日数 *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

Kira J et al: BMC Neurology 14: 21-31, 2014

(本研究は田辺三菱製薬(株)とノバルティスファーマ(株)の支援により実施した。本論文の著者には田辺三菱製薬(株)の社員が1名、ノバルティスファーマ(株)の社員が1名、Novartis Pharmaの社員が4名含まれる。)

国内第Ⅱ相継続投与試験

【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、イムセラ0.5mg及び1.25mg*群であった患者については、イムセラの投与をそのまま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、イムセラ0.5mg又は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)

※:本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

Kira J et al: BMC Neurology 14: 21-31, 2014

(本研究は田辺三菱製薬(株)とノバルティスファーマ(株)の支援により実施した。本論文の著者には田辺三菱製薬(株)の社員が1名、ノバルティスファーマ(株)の社員が1名、Novartis Pharmaの社員が4名含まれる。)

2. イムセラの投与を開始する前に

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

イムセラ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。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	●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。
生ワクチンを接種*1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、病原性をあらわすおそれがある。
クラスIa*2又はクラスIII*3 抗不整脈剤を投与中の患者	●クラスIa*2又はクラス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	●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*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。
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	●共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
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。
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。
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。
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。
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。
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。
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。 ●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。
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。
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、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多い。

*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

3. 注意すべき副作用とその対策

イムセラ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。



イムセラ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)

- ・イムセラ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又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、初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定してください。また、初回投与後24時間は心拍数及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、安定化するまで観察してください。また、次の投与時(翌日又は休薬後再開時)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 (※p15参照)

- ・イムセラの薬理作用(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あらわ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してください。
- ・患者に対し、感染症状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してください。
- ・重篤な感染症があらわ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、イムセラ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 (※p19参照)

- ・無症候性も含め、特にイムセラ投与初期には黄斑浮腫があらわ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。
- ・糖尿病の患者又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、投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的に(投与開始1、3、6ヵ月後、それ以降は6ヵ月ごと等)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。

^{*}投与開始前と投与後3ヵ月以内の検査が推奨されます

● 肝機能異常

(※p21参照)

- ・イムセラ投与中に肝機能検査値異常(ALT、AST、 γ -GTP等の上昇)があらわ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あらわ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断し、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)

(※p23参照)

- ・イムセラ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。
- ・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^{注)}。
- ・本剤投与中は授乳を避けさせてください。

注) 投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意してください。

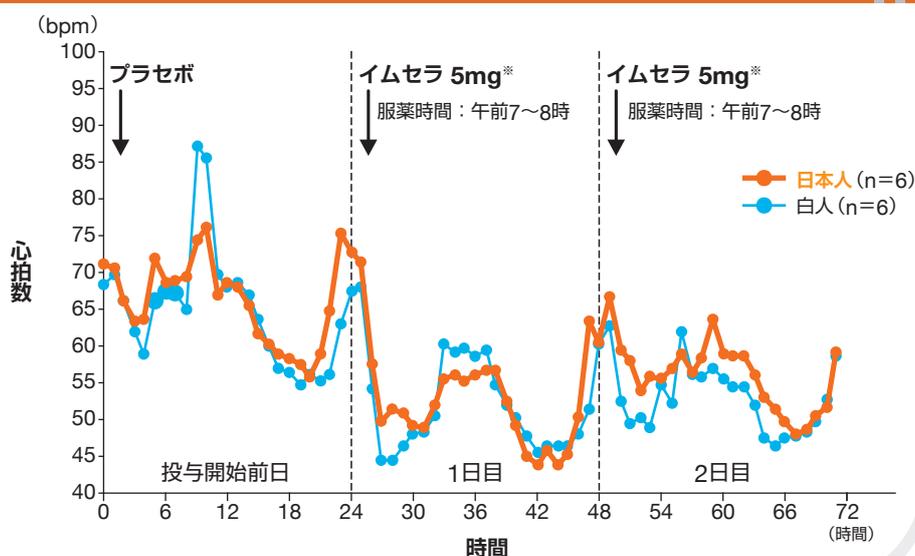
3. 注意すべき副作用とその対策

● 「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】

- イムセラ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。
- 徐脈及び房室ブロックは、通常一過性で無症候性ですが、血圧低下や浮動性めまい、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、健康成人を対象にイムセラ5mg(イムセラの承認用量は1日1回0.5mgです)を反復経口投与したとき、心拍数は図1の通り推移します。
- 国内臨床試験で、多発性硬化症患者を対象にイムセラを投与したとき、心拍数は図2の通り推移します。
- 心拍数の低下はイムセラ初回投与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)に達します(図3)。
- 投与2日目以降にも心拍数が低下することがあります。
- なお、本剤の投与を継続すると、イムセラ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すが、心拍数の低下が回復するまでに数ヵ月を要することがあります(図4)。したがって、その期間も注意が必要となります。

図1 参考情報：イムセラを反復経口投与したときの平均心拍数の時間推移 一部海外データ



※：イムセラ1カプセル(0.5mg)の10倍量
本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

臨床薬理試験

【対象】健康成人12例(日本人6例、白人6例)

【方法】イムセラ投与前日(プラセボ投与)からイムセラ5mg^{*}を1日1回午前7～8時に反復経口投与後の心拍数の推移を、ホルター心電図を用いて測定した。

Kovarik JM et al: J Clin Pharmacol Ther 45 (2): 98-109, 2007

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち9名は、Novartis Pharmaの社員である。)

田辺三菱製薬(株)：日本人及び白人健康成人の薬物動態に関する資料(A2304試験)(承認時評価資料)

図2 ベースライン期及び投与1日目の24時間ホルター心電図に基づく1時間ごとの心拍数の推移 (国内第II相試験)

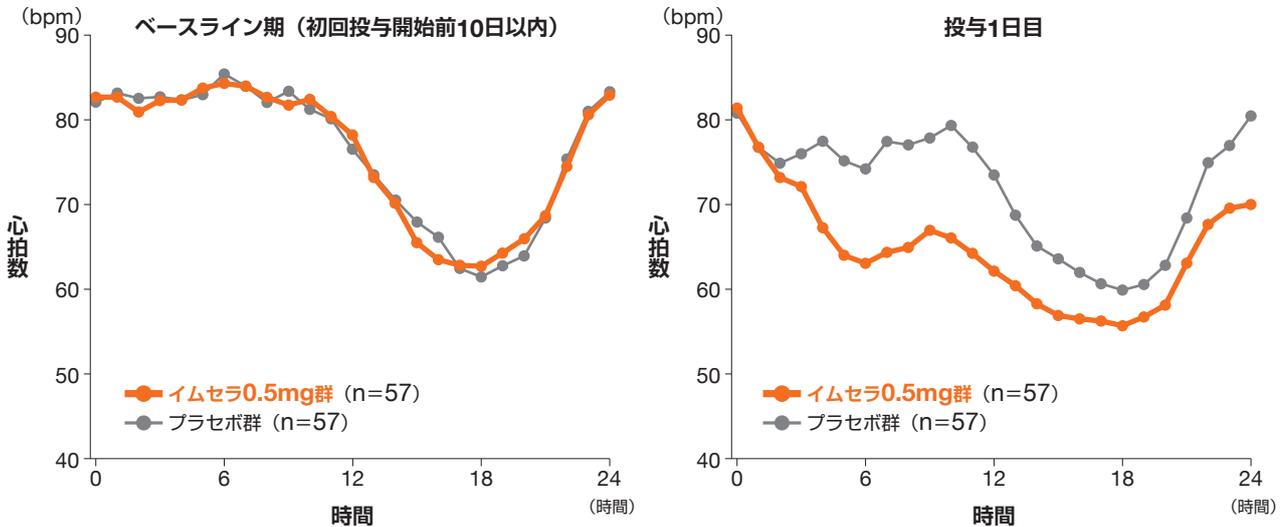


図3 初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移 (国内第II相試験)

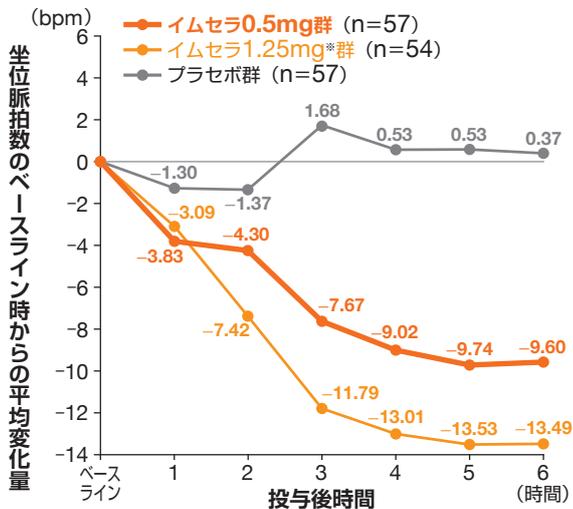
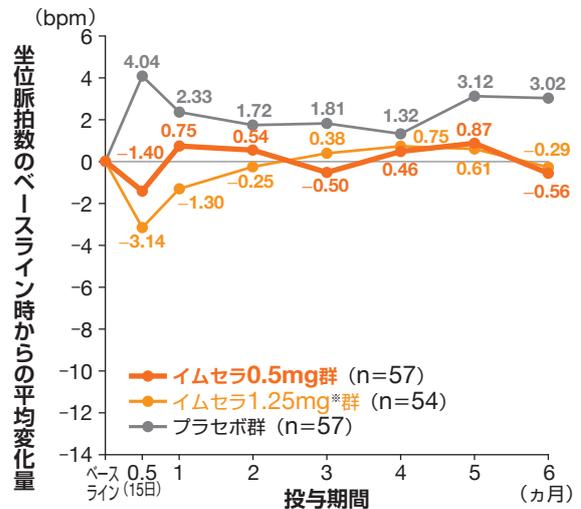


図4 6か月間の坐位脈拍数の変化量推移 (国内第II相試験)



国内第II相試験

【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回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験又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、スクリーニング期のT2病巣が1つ以上)

【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、イムセラ0.5mg、1.25mg*、又はプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行い、イムセラの有用性をプラセボと比較検討した。

【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又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] の合併がある患者又は治験責任医師又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度又は第Ⅲ度房室ブロックの既往又は合併がある患者、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
 - 洞不全症候群又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又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)

※: 本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

3. 注意すべき副作用とその対策

■ 海外で報告された心停止及び原因不明の死亡例

海外データ

- 海外で、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。
- これらの症例とイムセラとの関係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）

【イムセラ投与量】	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。
【経過及び処置】	2年前		MSと診断。治療歴なし。		
	3日前		MS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。		
			血液検査：血球数、肝機能正常。基礎心拍数60～70bpm。イムセラ投与前の心電図未測定。		
投与開始日			メチルプレドニゾン中止、プレドニゾン経口投与開始。PR間隔、QRS波、QT間隔正常。		
21時間後			徐脈(30～40bpm)発現。直後に7.5秒間の心停止発現。嘔気、倦怠感、眼球後転、四肢痙攣が発現。心拍数は自発的に50bpm台前半まで回復。輸液投与。		
48時間後			心拍数60～70bpmに回復。心電図正常。		

Espinosa PS et al: Mult Scler 17 (11): 1387-1389, 2011
(著者にNovartis Pharmaのコンサルタントを務めた者が含まれる。)

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）

【イムセラ投与量】	0.5mg	【併用薬】	メトプロロール、アムロジピン、テマゼパム、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。		
【経過及び処置】	3年前		MS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。
投与開始日			血圧128/75、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】	MS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。死因に繋がる解剖学的所見なし。		

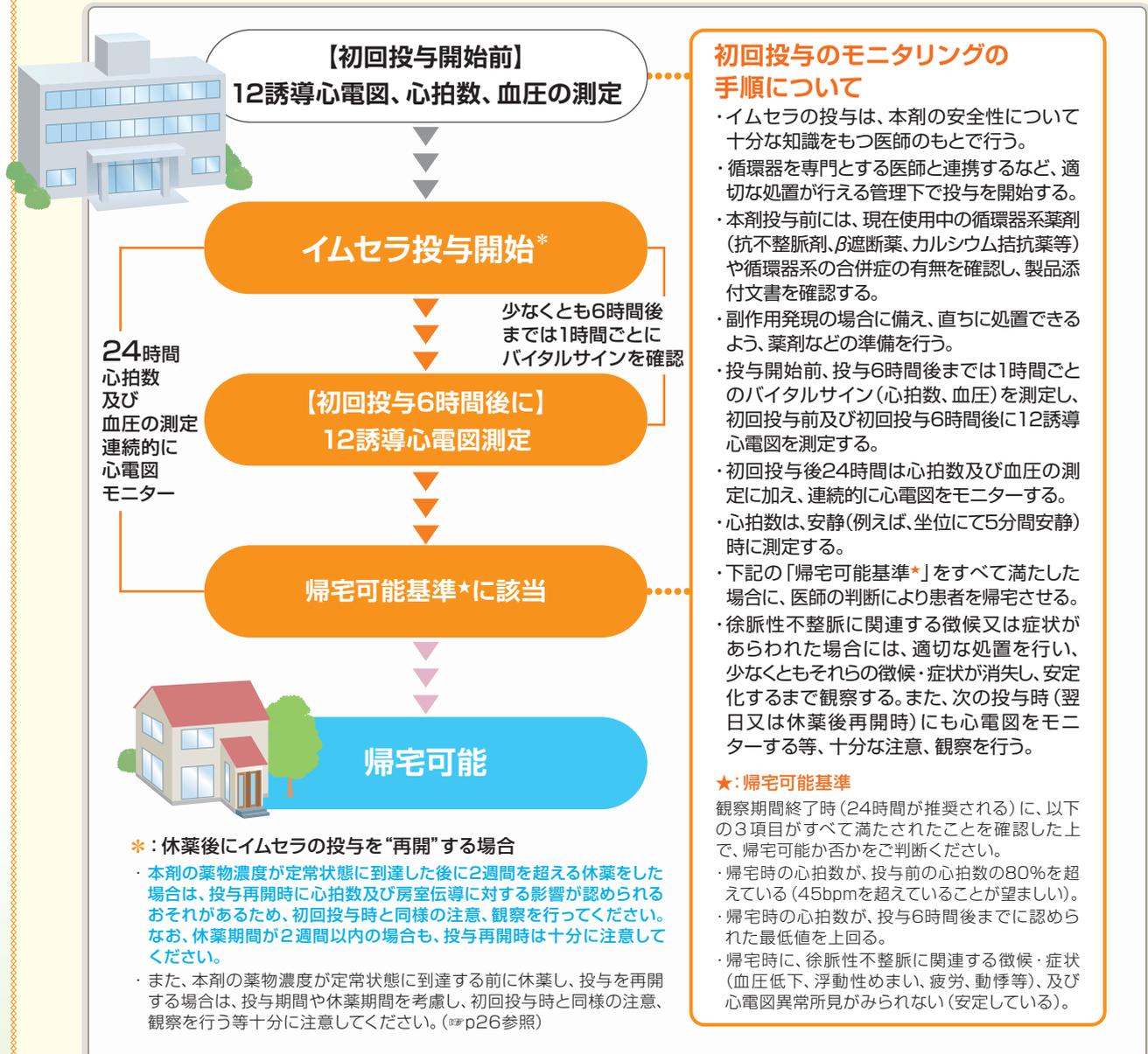
ジレニア®/イムセラ®使用上の注意改訂のお知らせ(2015年9月)

【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又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、初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定してください。また、初回投与後24時間は心拍数及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5)。
- ・徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状(血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等)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、安定化するまで観察してください。また、次の投与時(翌日又は休薬後再開時)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するよう指導してください。

図5 初回投与当日の投与スケジュール



3. 注意すべき副作用とその対策

● 投与再開時について

- ・ 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。(※p26参照)

● 【警告】より 一循環器専門医との連携について

イムセラの投与開始後は、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられます。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本剤の投与を開始してください。

● 【禁忌】について

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**を投与中の患者に対しては、本剤を投与しないでください。

● 【併用禁忌】、【併用注意】について

- ・ **クラスIa** [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** [アミオダロン (アンカロン)、ソタロール (ソタコール) 等] の**抗不整脈剤**とは併用しないでください。 (【併用禁忌】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)
- ・ 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] との併用は注意してください。 (【併用注意】共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある)

Q なぜ、イムセラ初回投与時に「心拍数低下」が起こるのか？

A **S1P₁受容体を介して、心拍数低下に関連するイオンチャネルを活性化させることで発現すると考えられています**

スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は心拍数低下作用を有するリン脂質です。S1P受容体には5種類のサブタイプがあり、そのうちS1P₁受容体はリンパ球や神経細胞、血管に高発現しています。

S1P₁受容体の機能的アンタゴニストであるイムセラは、動物実験 (ラット、モルモット) の結果から、洞房結節に局在しているS1P₁受容体のシグナル伝達を介して、S1Pと同じ薬力学作用 (心拍数低下) を示すことが報告されています。なお、その作用は、心拍数低下に関連するイオンチャネル (GIRK/IKACH: G蛋白質共役型内向き整流カリウムチャネル/内向き整流アセチルコリン感受性カリウムチャネル) を介することが示されています。

[社内資料]

● 感染症

【感染症の発現状況】

- イムセラの薬理作用（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あらわ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。
- 国内及び海外の臨床試験ともに、リンパ球数<200/mm³を示した症例が、イムセラ投与群でプラセボ群よりも高率に認められました（表）。
- 本剤を単回経口投与したとき、投与16時間後に最高血中濃度に到達し、血中消失半減期は6～9日間と長く、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）。

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

● 国内第Ⅱ相試験

	イムセラ		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%)

田辺三菱製薬(株)：国内第Ⅱ相臨床試験に関わる資料(D1201試験)(承認時評価資料)

● 海外第Ⅲ相試験 [海外データ]

	イムセラ		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%)

田辺三菱製薬(株)：海外第Ⅲ相臨床試験(プラセボ対照)に関わる資料(D2301試験)(承認時評価資料)

(注)

- ・イムセラ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、好中球数及びリンパ球数の結果は、盲検性確保の観点から試験担当医師には知らせず、リンパ球数<200/mm³を示した場合にのみ通知された。
- ・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

【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回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験又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、スクリーニング期のT2病巣が1つ以上)

【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、イムセラ0.5mg、1.25mg^{*}、又はプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行い、イムセラの有用性をプラセボと比較検討した。

【感染症に関する除外基準】

白血球数が3,500/mm³未満、又はリンパ球数が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)

【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回以上又は過去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又はステロイド治療を受けていない)

【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、イムセラ0.5mg、1.25mg^{*}、又はプラセボの1日1回経口投与を2年間行い、イムセラの長期有用性をプラセボと比較検討した。

【感染症に関する除外基準】

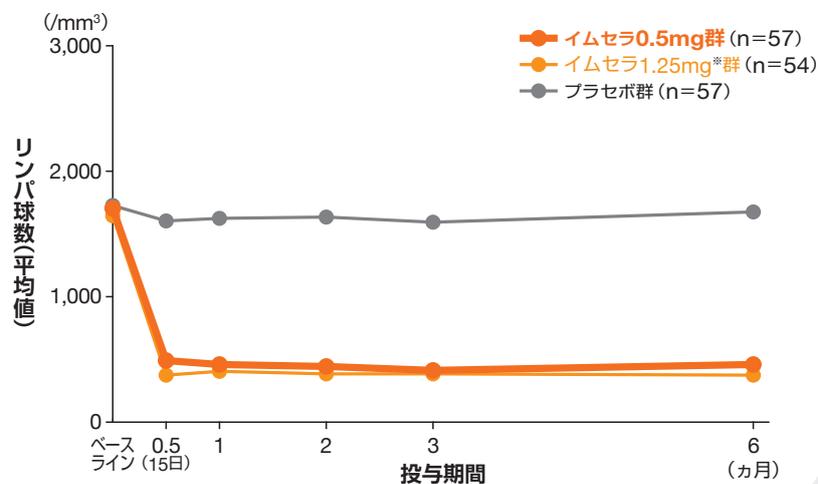
白血球数が3,500/mm³未満、又はリンパ球数が800/mm³未満(本試験には感染症ならびにリンパ球減少のリスクを有する患者は含まれていない)

※：本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

詳細につきましては、製品添付文書をご熟読くださいますようお願いいたします。

3. 注意すべき副作用とその対策

図 6ヵ月間のリンパ球数の推移 (国内第Ⅱ相試験)



田辺三菱製薬 (株) : 国内第Ⅱ相臨床試験に関わる資料 (D1201試験) (承認時評価資料)

国内第Ⅱ相試験

【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回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験又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、スクリーニング期のT2病巣が1つ以上)

【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、イムセラ0.5mg、1.25mg*、又はプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行い、イムセラの有用性をプラセボと比較検討した。

【感染症に関する除外基準】

白血球数が $3,500/\text{mm}^3$ 未満、又はリンパ球数が $800/\text{mm}^3$ 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)

※: 本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

■ 感染症で死亡に至った症例

- イムセラ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。

■ 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、イムセラとの関連性が否定できないPMLが報告されました。
- 国内でナタリズマブ (遺伝子組換え) 製剤の治療歴のない多発性硬化症患者5例において、イムセラとの関連性が否定できないPMLが報告されました (2020年10月時点)。

■ 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

【経過及び処置】	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。ナタリズマブ及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、イムセラ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の臨床症状及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

【経過及び処置】	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からイムセラに切り替えて、投与開始。
	投与2年半目	3週間にわたる歩行・運動障害の進行及び認知障害のため、救急外来を受診。注意障害、アパシー、常同性運動障害及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)

シレニア®/イムセラ®使用上の注意改訂のお知らせ (2015年9月)

3. 注意すべき副作用とその対策

【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、及び Epstein-Barrウイルス感染によると考えられる悪性リンパ腫及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、及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、イムセラを投与しないでください。

●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等、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・帯状疱疹について

- ・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）があらわ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。

●【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、病原性をあらわすおそれがある）
- ・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ため）

*：【参考】国内第Ⅱ相試験（6ヵ月）のプロトコールより

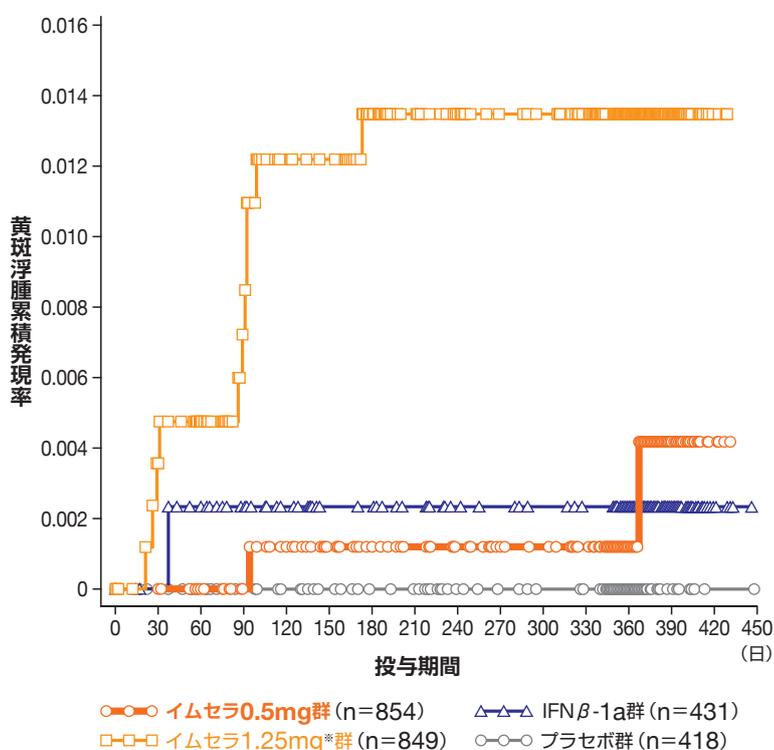
● 黄斑浮腫

【黄斑浮腫の発現状況】

- 無症候性も含め、特にイムセラ投与初期には黄斑浮腫があらわ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イムセラ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(図)。
- なお、国内臨床試験では、イムセラ0.5mg群の1例のみで黄斑浮腫が報告(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(霧がかって見える)又は視力低下が認められました。
- 糖尿病の患者又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。
 - ・ シクロスポリン及び経口ステロイド併用下におけるイムセラ2.5mg*及び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イムセラ群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、糖尿病患者ではイムセラ群30%、MMF群15%と、イムセラ群のほうが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イムセラ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) 本邦におけるイムセラの効能又は効果は、「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 (データ及び安全性モニタリング委員会)

図 黄斑浮腫の累積発現率の推移 (海外第Ⅲ相試験併合解析) 海外データ



海外第Ⅲ相試験併合解析

海外第Ⅲ相試験の2試験 (FREEDOMS試験¹⁾、TRANSFORMS試験²⁾) を併合して「1年間長期投与データ」として解析し、下記治療群を比較検討。

- ・ イムセラ0.5mg : 854例
- ・ イムセラ1.25mg* : 849例
- ・ インターフェロン(IFN)β-1a 30μg筋注: 431例
- ・ プラセボ: 418例

● FREEDOMS試験

【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回以上又は過去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又はステロイド治療を受けていない)

【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、イムセラ0.5mg、1.25mg*、又はプラセボの1日1回経口投与を2年間行い、イムセラの長期有用性をプラセボと比較検討した。

● TRANSFORMS試験

【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回以上又は過去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又はステロイド治療を受けていない)

【方法】

実薬対照・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、イムセラ0.5mg、1.25mg*の1日1回経口投与、又はIFNβ-1a 30μgの週1回筋肉内注射を1年間行い、イムセラの長期有用性をIFNβ-1aと比較検討した。

※: 本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg [社内資料]

1) Kappos L et al: N Engl J Med 362 (5): 387-401, 2010

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち4名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金援助等を受けた者が含まれる。)

2) Cohen JA et al: N Engl J Med 362 (5): 402-415, 2010

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の編集及び投稿において、Novartis Pharmaの支援を受けた。本論文の著者のうち6名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金援助等を受けた者が含まれる。)

3. 注意すべき副作用とその対策

【リスクを軽減するための注意事項】

●【警告】より ー眼科医との連携についてー

- ・イムセラの投与により、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取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。
- ・糖尿病の患者又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。

*1：投与開始前と投与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

イムセラ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

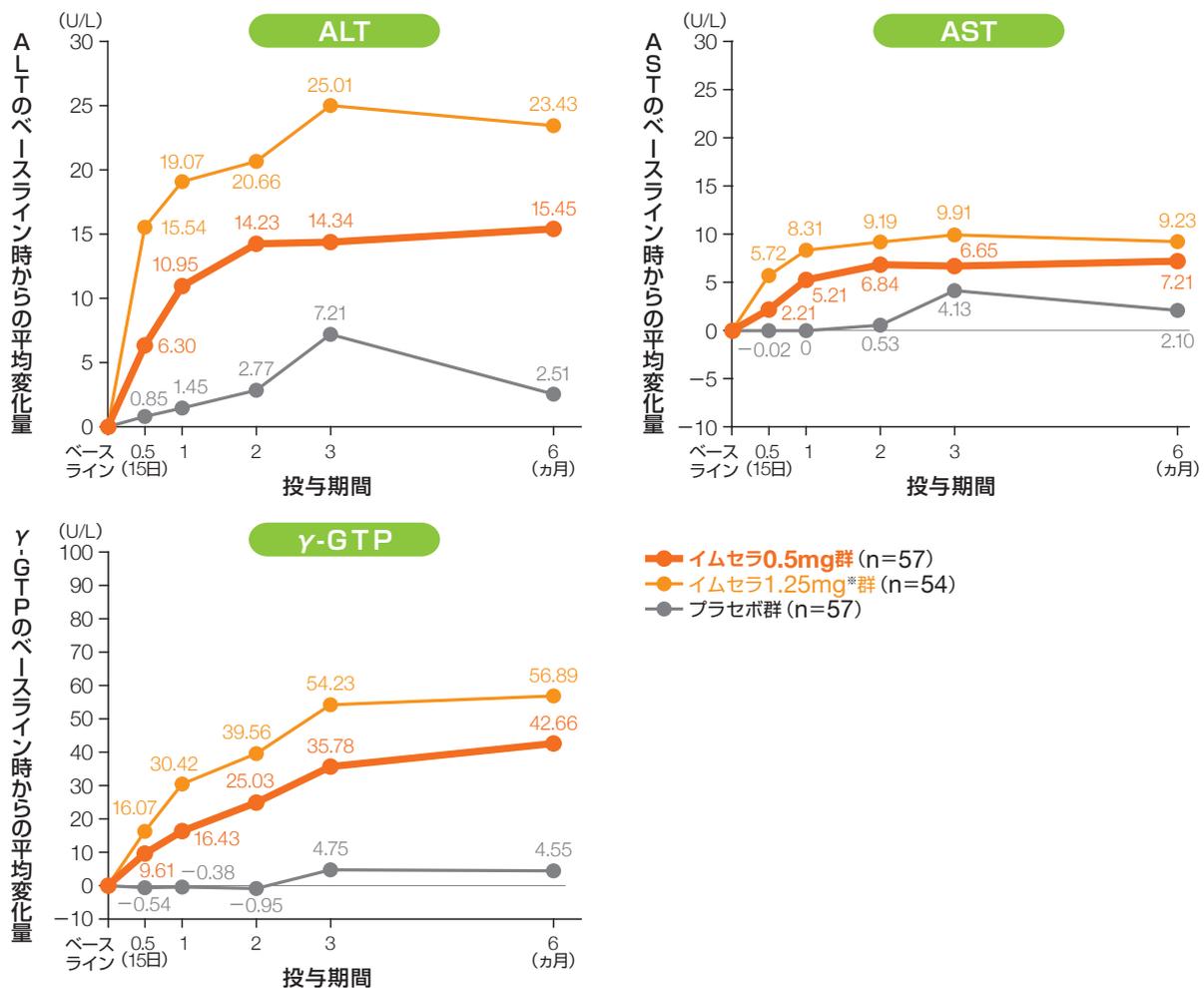
OCT検査は、近赤外線を眼底にあてることで、網膜の断面像を得ることのできる検査法。患者自身にはほとんど負担がなく、黄斑浮腫や加齢黄斑変性症などの診断に用いられている。

● 肝機能異常

【肝機能異常の発現状況】

- イムセラ投与中に肝機能検査値異常（ALT、AST、 γ -GTP等の上昇）があらわ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。なお、「肝胆道系障害」に分類される副作用は報告されていません。
- 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の平均値は、イムセラ群では投与開始15日後には上昇がみられ、図のように推移しました（図）。なお、投与を中止した症例では、ALT及びASTの上昇は投与中止3ヵ月後までには基準値範囲内まで回復しました。
 - ・ γ -GTPの平均値は、イムセラ群では投与開始15日後には上昇がみられ、図のように推移しました（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は、イムセラ0.5mg群で0%（0/57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）



※：本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

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（国内第Ⅱ相試験）

● 国内臨床試験における肝機能検査値異常の中止・中断基準

	イムセラ		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

田辺三菱製薬（株）：国内第Ⅱ相臨床試験に関わる資料（D1201試験）（承認時評価資料）

【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、又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

【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回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験又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、スクリーニング期のT2病巣が1つ以上）

【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、イムセラ0.5mg、1.25mg*、又はプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行い、イムセラの有用性をプラセボと比較検討した。

【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的肝又は胆道疾患の既往又は合併がある
- ・AST又は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（ジルベール症候群を除く）
- ・直接ビリルビンがULNを超える

※：本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

田辺三菱製薬（株）：国内第Ⅱ相臨床試験に関わる資料（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

- ・肝機能異常があらわれることがあるので、イムセラ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）があらわれた場合には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断し、適切な処置を行ってください。

*：〔参考〕国内第Ⅱ相試験（6ヵ月）のプロトコールより

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。

4. その他の注意事項

● 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イムセラ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、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ます。

【特に注意すべき対象患者】

- 妊婦又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^{注)})

注) 投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意してください。

【妊娠している女性に対するイムセラの影響】

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イムセラ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例がイムセラ群でみられた妊娠例でした。
- イムセラ投与群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)。
- 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

- イムセラが作用する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¹⁾。
- 動物実験 (ラット、ウサギ) において、イムセラ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及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。
 - ・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。
 - ・ラットを用いた出生前及び出生後の発生、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、及び生殖機能に及ぼす影響は認められませんでした。

1) Allende ML, Proia RL: Biochim Biophys Acta 1582 (1-3): 222-227, 2002

【授乳中の女性に対するイムセラの影響】

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、イムセラ及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。

詳細につきましては、製品添付文書をご熟読くださいますようお願いいたします。

4. その他の注意事項

【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、イムセラ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**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^{注)}。
- 本剤投与中は授乳を避けさせてください。

注) 投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意してください。

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

イムセラは血中消失半減期が長く（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。

- 妊娠、胎児に対するリスク(生殖毒性)
- 悪性腫瘍のリスク

- QT/QTc間隔の延長
- イムセラ投与中止後の注意事項

● 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。

● QT/QTc間隔の延長

- 低カリウム血症、先天性QT延長症候群又はQT延長のある患者に対しイムセラを投与する場合は、QT間隔を過度に延長させるおそれがあります。

● イムセラ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。(p26参照)
- 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。
- 本剤投与中止後に、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ます。投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意してください。
- 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。
- イムセラは、透析又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 イムセラ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

イムセラは血中消失半減期が長く(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。

【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にご留意のうえご使用くださいますようお願い申し上げます。

● 休薬後の投与再開について

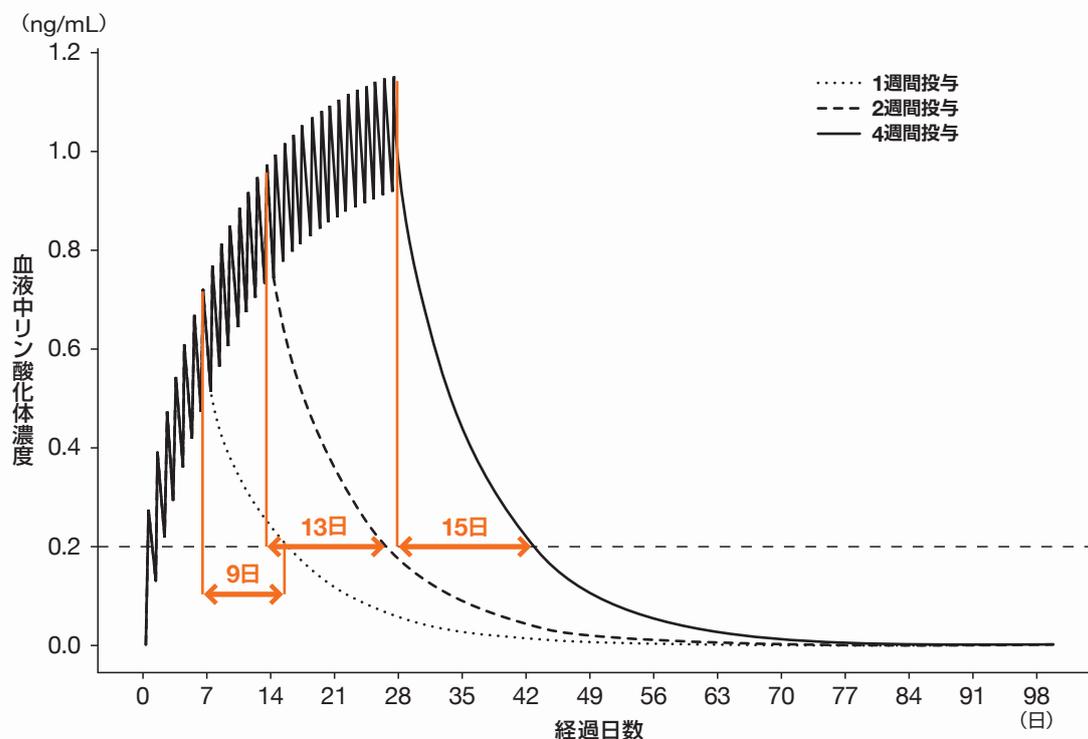
・本剤は投与開始時に心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがある。通常、反復投与によりその作用は減弱するが、休薬期間によっては本剤の血中濃度が低下し、初回投与時と同様に心拍数低下、房室伝導の遅延を生じる可能性がある。

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すること。

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、休薬後にフィンゴリモド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、及び4週間で休薬したときの被検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とおりであった。

- 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る。

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。

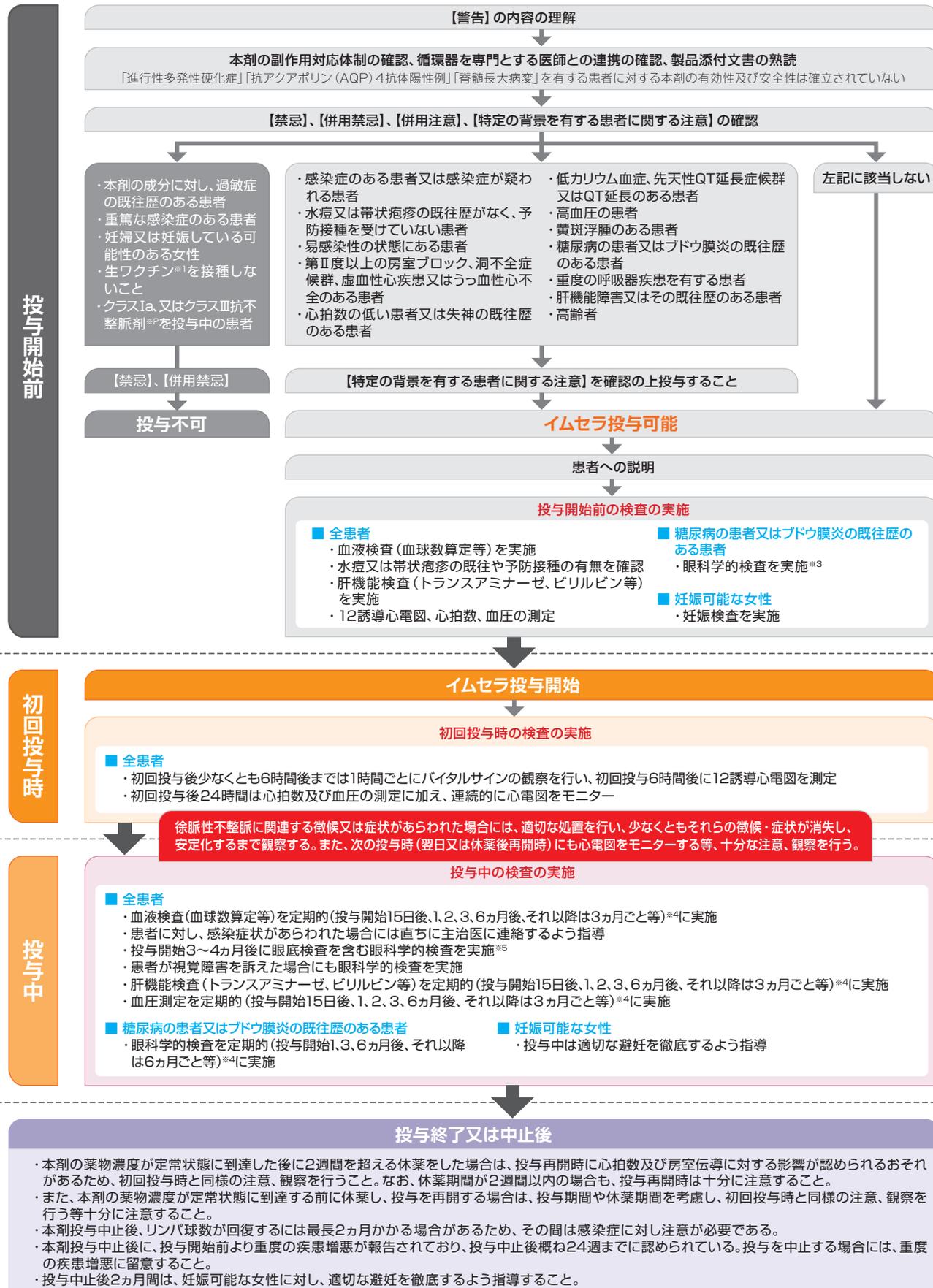
【参考：欧州における添付文書記載状況】

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る。

- ・投与開始から2週間以内に1日以上休薬をした場合
- ・投与開始から2週間を超え4週間以内に8日以上休薬をした場合
- ・投与開始から4週間を超えた後に2週間を超える休薬をした場合

詳細につきましては、製品添付文書をご熟読くださいますようお願いいたします。

イムセラ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。



★：本剤の有効性及び安全性にかかわる十分な知識を有すること、眼科医を含む関連診療科との連携等

※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) のプロトコルより ※5：投与開始前と投与後3ヵ月以内の検査が推奨される

イムセラの投与にあたっては、本チェック項目を確認(☑)しながら、治療を進めてください。

投与開始前	<input type="checkbox"/> 【警告】の内容を理解した <input type="checkbox"/> 本剤の製品添付文書を熟読した <small>「進行性多発性硬化症」「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</small> <input type="checkbox"/> 【禁忌】に該当していない <small>○ 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 ○ 妊婦又は妊娠している可能性がある ○ 生ワクチン^{*1}を接種 ○ クラスIa、又はクラスIII抗不整脈剤^{*2}を投与中</small> <input type="checkbox"/> 【併用禁忌】に該当していない <small>○ 生ワクチン^{*1}併用 ○ クラスIa、クラスIII抗不整脈剤^{*2}併用</small> <input type="checkbox"/> 血液検査(血球数算定等)を実施した <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 12誘導心電図、心拍数、血圧を測定した <input type="checkbox"/> [対象: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] 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 <input type="checkbox"/> [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 <input type="checkbox"/> [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	<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 初回投与開始前、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 <input type="checkbox"/> 初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定した <input type="checkbox"/> 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した <small>○ 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、製品添付文書を確認する ○ 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、座位にて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、安定化するまで観察する。また、次の投与時(翌日又は休薬後再開時)にも心電図をモニターする等十分な注意、観察を行う</small> <input type="checkbox"/> 観察期間終了時(24時間が推奨される)に以下の3項目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 <small>○ 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(血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等)、及び心電図異常所見がみられない(安定している)</small>
投与中	<input type="checkbox"/> 血液検査(血球数算定等)を下記の時期に定期的 ^{*4} に実施した(リンパ球数 $\geq 200/\text{mm}^3$ 及び血小板減少があらわれていないことを確認) <small>○ 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</small> <input type="checkbox"/> 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した <input type="checkbox"/> [感染症が疑われる症状が認められた場合] 本剤の投与を中断を考慮し、早期に適切な処置を行う <input type="checkbox"/> [重篤な感染症が認められた場合] 本剤の投与を中断し、適切な処置を行う <input type="checkbox"/> 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} <input type="checkbox"/> [患者が視覚障害を訴えた場合] 眼科学的検査を実施する <input type="checkbox"/> [黄斑浮腫が確認された場合] 本剤の投与を中断し、適切な処置を行う <input type="checkbox"/> [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 <small>○ 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</small> <input type="checkbox"/> 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 <small>○ 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</small> <input type="checkbox"/> [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 <input type="checkbox"/> [肝機能異常が認められた場合] 本剤の投与を中断し、適切な処置を行う <input type="checkbox"/> 血圧測定を下記の時期に定期的 ^{*4} に実施した <small>○ 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</small> <input type="checkbox"/> [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	<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 投与中止後概ね24週は、重度の疾患増悪に留意する <input type="checkbox"/> [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

*: 本剤の有効性及び安全性にかかわる十分な知識を有すること、眼科医を含む関連診療科との連携等

※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)、プロカイナムド(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)のプロトコルより ※5: 投与開始前と投与後3ヵ月以内の検査が推奨される

【病態・臨床的意義】

- 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。
- 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。

【参考】日本循環器学会, 日本不整脈心電学会: 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

【薬物治療】

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

〔2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン〕

	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 ^{1~6)}	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 ^{7~10)}	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

- 1) Alboni P et al.: Am Heart J 122: 1361-1367, 1991
- 2) Alboni P et al.: Am J Cardiol 65: 1037-1039, 1990
- 3) Benditt DG et al.: Am J Cardiol 52: 1223-1229, 1983
- 4) Saito D et al.: J Am Coll Cardiol 21: 1199-1204, 1993
- 5) Atarashi H et al.: J Cardiovasc Pharmacol 31: 534-539, 1998
- 6) Kodama-Takahashi K et al.: Chest 123: 1161-1169, 2003
- 7) Altun A et al.: Clin Cardiol 21: 759-762, 1998
- 8) Goodfellow J, Walker PR: Eur Heart J 16: 862-865, 1995
- 9) Shah PK et al.: Am Heart J 113: 194-195, 1987
- 10) Wesley RC Jr et al.: J Am Coll Cardiol 8: 1232-1234, 1986

【参考】日本循環器学会, 日本不整脈心電学会: 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

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

【特徴】 ヒトのみに感染し、水痘や带状疱疹の病因となるウイルス。

【感染】 飛沫感染により伝播するが、接触感染もある。

【伝播】 鼻咽頭上皮やリンパ系細胞で増殖し、他の臓器や全身の皮膚に伝播する。

【発症】 水痘罹患後、後根神経節に潜伏し、種々の誘因や宿主の抵抗性低下などにより再活性化して、神経節支配領域の皮膚上皮細胞に到達し、増殖して带状疱疹が出現する。水痘発症の潜伏期は7～20日。

【参考】 金井 正光 監修『臨床検査法提要 改訂第33版』金原出版 2010年 p1091

【黄斑とは】

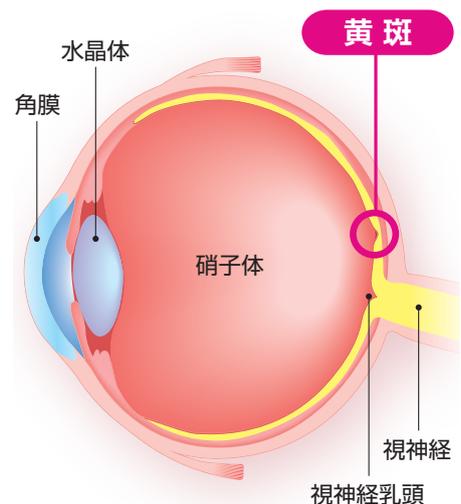
- ・網膜の中心部にある直径1.5～2.0mmの黄色味を帯びた領域を「黄斑」、その中心部の窪んだ0.3～0.4mmの範囲を「中心窩」という。
- ・黄斑は、視力において最も重要な役割を果たす。

【黄斑浮腫とは】

- ・黄斑部に浮腫が生じた状態。
- ・ぼやけて見える、ゆがんで見えるなどの症状があらわれる。
- ・通常、黄斑浮腫は症候性であるが、初期では視覚症状を伴わないこともある。(視覚症状を伴わない場合は、眼科学的検査によって黄斑浮腫を検出することが可能)

【治療法】

- ・レーザー光凝固術
- ・硝子体手術
- ・副腎皮質ステロイド局所療法
- ・抗VEGF薬の硝子体注射



【参考】『医学大辞典 第18版』南山堂 1998年 p242-243
大越 貴志子: 眼科 55 (7): 813-823, 2013

【PMLとは】

・PMLは、JCウイルス (JC virus: JCV) による亜急性の中枢神経感染症である。中枢神経組織に多発性の脱髄病変を呈する生命予後が不良の疾患であり、高度の機能障害を残すことが多い。

【初期症状】

・PMLの臨床症状は非常に多彩であり、大脳・小脳・脳幹が主な病変部位となり、視神経や脊髄は侵されにくいことが特徴である。近年報告されている臨床症状は認知機能障害・構音障害・片麻痺が多く、小脳症状・失語・精神状態などがそれに続いている。

● PMLとMSの再発の鑑別に有用な臨床的特徴

	臨床症状	
	MS	PML
発 現	急 性	亜急性
進 行	・数時間～数日 ・通常停止 ・自然に又は治療で改善	・数週間 ・進行性
臨床症状	・複視 ・錯感覚 ・不全対麻痺 ・視神経炎 ・脊髄症	・失語症 ・行動及び神経心理学的変化 ・視交叉・後性視覚障害 ・片麻痺 ・けいれん発作

【参考】Kappos L et al: Lancet Neurol 10 (8): 745-758, 2011

【PMLの診断基準】

● 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 (臨床、画像および脳脊髄液所見による) 2017

〔厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (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、2017〕

	基準項目			
	1	2	3	4
Definite	○	○	○	○
Probable	○ ×	× ○	○ ○	○ ○
Possible	○ ×	○ × (注5)	×/ND ○	○ ○
Not PML	×	×	×	×
	○	×	×	×
	×	○	×	×

基準項目

1. 亜急性進行性の脳症 (注1)
2. 典型的な頭部MRI/CT所見：白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在 (注2)
3. 脳脊髄液からPCRでJCV DNAが検出 (注3)
4. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる (注4)

○：陽性、×：陰性、

ND：検査未実施または判定困難な結果

(注1) 免疫不全 (AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など) の患者や抗体医薬 (生物由来製品) (ナタリズマブ、リツキシマブ等) を使用中の患者に好発するが、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態に至る。無症候性の場合も、基本的にはPML発症リスクのある基礎疾患を持つ患者を対象とする。

(注2) 病巣の検出には頭部MRIが最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変はT1強調画像で低信号、T2強調画像およびFLAIR画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、病巣辺縁に弱く認めることもある。

(注3) 病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PMLの疑いがあれば再検査する。

(注4) 白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 脳症、サイトメガロウイルス (CMV) 脳炎などの感染症、脱髄疾患などがある。AIDSなどPMLがよくみられる病態にはしばしばHIV脳症やCMV脳炎などが合併する。

(注5) PML発症リスクのある基礎疾患を持つ患者に新規に出現した白質病変で、(2) のような典型的な頭部MRIを示さないものの (単発性小病変など)、PMLの可能性を排除できないものを含む。

PCR：polymerase chain reaction

【参考】厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 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 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン2017

● 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 (病理学的検査による) 2017

〔厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (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、2017〕

	典型的な 病理学的所見 (注1)	免疫組織化学または 電子顕微鏡所見 (注2)*	組織を用いた JCV PCR (注3)*
Definite	○	○	○
	○	×	○
	○	○	×
Probable (注4)	○	×	×
Possible	×	○	○
	×	○	×
	×	×	○
Not PML	×	×	×

*「免疫組織化学または電子顕微鏡所見」の項目、「組織を用いたJCV PCR」の項目における「×」の判定は、これらの検査を実施して陰性の場合、あるいは検査が実施されていない場合のいずれかを意味する

○：陽性、×：陰性

(注1) 典型的な病理学的所見：脱髄巣、腫大した核を有するオリゴデンドログリア、奇怪な形態を呈するアストロサイトの存在。

(注2) 免疫染色によるJCVタンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定。

(注3) 組織におけるJCV DNAの証明。

(注4) 「Probable」で、臨床及び画像所見により他の疾患を除外できた場合は「definite」とする。

PCR：polymerase chain reaction

【参考】厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 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 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン2017

- イムセラの安全性は、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ました。
- 国内におけるイムセラの安全性は、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）、及びその継続投与試験（D1201E1試験）によって検討されました。
- 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、イムセラの長期安全性が検討されました。

● イムセラの無作為化・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) (※p34参照)	日本	プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・イムセラ0.5mg : 57例 ・イムセラ1.25mg* : 54例 ・プラセボ : 57例	6ヵ月
海外第Ⅱ相試験 (D2201試験)	海外	プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・イムセラ1.25mg* : 94例 ・イムセラ5mg* : 94例 ・プラセボ : 93例	6ヵ月
【海外第Ⅲ相試験】 FREEDOMS試験 ²⁾ (D2301試験)	海外	プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・イムセラ0.5mg : 425例 ・イムセラ1.25mg* : 429例 ・プラセボ : 418例	24ヵ月
【海外第Ⅲ相試験】 TRANSFORMS試験 ³⁾ (D2302試験)	海外	実薬対照・無作為化・二重盲検比較試験 ・イムセラ0.5mg : 429例 ・イムセラ1.25mg* : 420例 ・IFNβ-1a 30μg筋注 : 431例	12ヵ月

※：本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg
[FREEDOMS]
 Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in MS
[TRANSFORMS]
 TRial Assessing injectable interferoN vS FTY720 Oral in RrMS

1) Saida T et al: Mult Scler 18 (9): 1269-1277, 2012

(本研究は田辺三菱製薬(株)とノバルティスファーマ(株)の支援により実施した。本論文の著者には田辺三菱製薬(株)の社員が1名、ノバルティスファーマ(株)の社員が1名、Novartis Pharmaの社員が2名含まれる。著者に田辺三菱製薬(株)より研究支援を受けた者、ノバルティスファーマ(株)のコンサルタントを務めた者が含まれる。)

2) Kappos L et al: N Engl J Med 362 (5): 387-401, 2010

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち4名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金援助等を受けた者が含まれる。)

3) Cohen JA et al: N Engl J Med 362 (5): 402-415, 2010

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の編集及び投稿において、Novartis Pharmaの支援を受けた。本論文の著者のうち6名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金援助等を受けた者が含まれる。)

ほか社内資料

● イムセラの継続投与試験（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 ⁴⁾ (D1201E1試験) (※p35参照)	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、イムセラ0.5mg群と1.25mg*群に無作為に割り付け。 ・イムセラ0.5mg : 47例 ・イムセラ1.25mg* : 46例 ・プラセボ→イムセラ0.5mg : 27例 ・プラセボ→イムセラ1.25mg* : 23例	12ヵ月
海外第Ⅱ相継続投与試験 (D2201E1試験)	海外	海外第Ⅱ相(D2201)試験の継続投与試験。 D2201試験のイムセラ5mg*群及びプラセボ群は、イムセラ1.25mg*群に移行。 ・イムセラ1.25mg* ・イムセラ5mg*→イムセラ1.25mg* ・プラセボ→イムセラ1.25mg* 計250例	最大 60ヵ月
TRANSFORMS 継続投与試験 ⁵⁾ (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、イムセラ0.5mg群と1.25mg*群に無作為に割り付け。 ・イムセラ0.5mg ・イムセラ1.25mg* ・IFNβ-1a 30μg筋注→イムセラ0.5mg ・IFNβ-1a 30μg筋注→イムセラ1.25mg* 計1,030例	24ヵ月

※：本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

4) Kira J et al: BMC Neurology 14: 21-31, 2014

(本研究は田辺三菱製薬(株)とノバルティスファーマ(株)の支援により実施した。本論文の著者には田辺三菱製薬(株)の社員が1名、ノバルティスファーマ(株)の社員が1名、Novartis Pharmaの社員が4名含まれる。)

5) Khatri B et al: Lancet Neurol 10 (6): 520-529, 2011

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の編集及び投稿において、Novartis Pharmaの支援を受けた。本論文の著者のうち4名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、講演料、研究援助等を受けた者が含まれる。)

ほか社内資料

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

【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回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験又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、スクリーニング期のT2病巣が1つ以上)

【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、イムセラ0.5mg、1.25mg^{*}、又はプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行い、イムセラの有用性をプラセボと比較検討した。

【試験実施期間】 2007年9月～2010年2月

有害事象

有害事象の発現率は、イムセラ0.5mg群で91.2% (52例/57例)、イムセラ1.25mg群で94.4% (51例/54例[†])、プラセボ群で78.9% (45例/57例) でした。主な有害事象は、イムセラ0.5mg群で鼻咽頭炎24例 (42.1%)、肝機能検査異常12例 (21.1%) であり、イムセラ1.25mg群で鼻咽頭炎21例 (38.9%)、肝機能検査異常18例 (33.3%)、徐脈8例 (14.8%)、下痢6例 (11.1%) であり、プラセボ群で鼻咽頭炎19例 (33.3%) でした。重篤な有害事象は、イムセラ0.5mg群で5例 (徐脈3例など)、イムセラ1.25mg群で11例 (徐脈8例、第Ⅱ度房室ブロック2例など) でした。投与中止に至った有害事象は、イムセラ0.5mg群で6例 (肝機能検査異常3例など)、イムセラ1.25mg群で6例 (徐脈2例、肝機能検査異常2例など) でした。死亡例はありませんでした。

[†] イムセラ1.25mg群57例のうち3例は試験薬投与前に治験を中止したため、有害事象の評価に含まなかった。

田辺三菱製薬(株)：国内第Ⅱ相臨床試験に関する資料(D1201試験) (承認時評価資料)

Saida T et al: Mult Scler 18 (9): 1269-1277, 2012

(本研究は田辺三菱製薬(株)とノバルティスファーマ(株)の支援により実施した。本論文の著者には田辺三菱製薬(株)の社員が1名、ノバルティスファーマ(株)の社員が1名、Novartis Pharmaの社員が2名含まれる。著者に田辺三菱製薬(株)より研究支援を受けた者、ノバルティスファーマ(株)のコンサルタントを務めた者が含まれる。)

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)

	イムセラ		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			
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Ⅱ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)

	イムセラ		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)
トランスアミンナーゼ上昇	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)

症例数 (発現率%)

※：本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

田辺三菱製薬(株)：国内第Ⅱ相臨床試験に関する資料(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

【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、イムセラ 0.5mg 群及び 1.25mg^{*} 群であった患者については、イムセラの投与をそのまま 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、イムセラ 0.5mg 又は 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)

【試験実施期間】 2008年4月～2012年4月

有害事象

継続投与期間中の有害事象の発現率は、イムセラ 0.5mg 群で 74.5% (35 例/47 例)、イムセラ 1.25mg 群で 89.1% (41 例/46 例)、プラセボ-イムセラ 0.5mg 群で 81.5% (22 例/27 例)、プラセボ-イムセラ 1.25mg 群で 100% (23 例/23 例) でした。主な有害事象は、イムセラ 0.5mg 群で鼻咽頭炎 16 例 (34.0%)、頭痛 5 例 (10.6%)、イムセラ 1.25mg 群で鼻咽頭炎 19 例 (41.3%)、プラセボ-イムセラ 0.5mg 群で鼻咽頭炎 7 例 (25.9%)、肝機能検査異常 4 例 (14.8%)、白血球減少症 4 例 (14.8%)、プラセボ-イムセラ 1.25mg 群で肝機能検査異常 9 例 (39.1%)、鼻咽頭炎 7 例 (30.4%)、徐脈 3 例 (13.0%)、インフルエンザ 3 例 (13.0%)、第Ⅱ度房室ブロック 3 例 (13.0%) でした。重篤な有害事象は、イムセラ 0.5mg 群で 1 例 (多発性硬化症再発)、プラセボ-イムセラ 0.5mg 群で 1 例 (視神経脊髄炎)、プラセボ-イムセラ 1.25mg 群で 4 例 (徐脈 2 例、白質脳症 1 例、人口流産 1 例) であり、イムセラ 1.25mg 群では認められませんでした。投与中止に至った有害事象は、イムセラ 0.5mg 群で 2 例 (肝機能検査異常 1 例、多発性硬化症再発 1 例)、プラセボ-イムセラ 0.5mg 群で 5 例 (洞性徐脈 1 例、歯肉炎 1 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、肝機能検査異常 1 例、視神経脊髄炎 1 例)、プラセボ-イムセラ 1.25mg 群で 3 例 (血中アルカリホスファターゼ増加 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例、肝機能検査異常 1 例、白質脳症 1 例) であり、イムセラ 1.25mg 群では認められませんでした。死亡例はありませんでした。

[社内資料]

Kira J et al: BMC Neurology 14: 21-31, 2014

(本研究は田辺三菱製薬 (株) とノバルティスファーマ (株) の支援により実施した。本論文の著者には田辺三菱製薬 (株) の社員が 1 名、ノバルティスファーマ (株) の社員が 1 名、Novartis Pharma の社員が 4 名含まれる。)

● 治療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)

	イムセラ		プラセボ-イムセラ群	
	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Ⅱ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)

症例数 (発現率%)

※: 本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

	イムセラ		プラセボ-イムセラ群	
	0.5mg 群 (n=47)	1.25mg [*] 群 (n=46)	0.5mg 群 (n=27)	1.25mg [*] 群 (n=23)
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)

[社内資料]

付録7 イムセラの安全性が検討された臨床試験

	イムセラ		プラセボ-イムセラ群	
	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)
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)

症例数 (発現率%)

※: 本邦におけるイムセラの用法及び用量は、1日1回0.5mg

	イムセラ		プラセボ-イムセラ群	
	0.5mg群 (n=47)	1.25mg*群 (n=46)	0.5mg群 (n=27)	1.25mg*群 (n=23)
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)
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]

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 I a (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

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

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		長径 (mm) : 15.9 短径 (mm) : 5.8 重量 (g) : 0.096
識別コード		FTY 0.5mg

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ため、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等、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的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されるおそれがある。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。
- 9.2 肝機能障害患者
 - 9.2.1 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、16.6.2参照]
- 9.3 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

* 2021年12月改訂(第2版)D14
2019年12月改訂

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
規制区分: 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号 22300AMX01214
販売開始 2011年11月

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I a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対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薬又は中止し、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、菌周炎、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]



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ
TEL:0120-753-280(くすり相談センター)
販売情報提供活動に関するご意見
TEL:0120-268-571



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ
TEL:0120-753-280(くすり相談センター)
販売情報提供活動に関するご意見
TEL:0120-268-571

IMU-303JM
2023年12月作成
(審)23XI137