

ジレニアを適正にご使用いただくために

ジレニア[®] 適正使用ガイド

【監修】 東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座

教授 藤原 一男 先生



【警告】

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。
2. 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. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症のある患者（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
3. 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（「3. 相互作用」の項参照）
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「2. 重要な基本的注意」、「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）



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 処方せん医薬品 注意-医師等の処方せんにより使用すること

GILENYA[®] フィンゴリモド塩酸塩カプセル

新発売

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・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、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」の製品名で販売いたします。

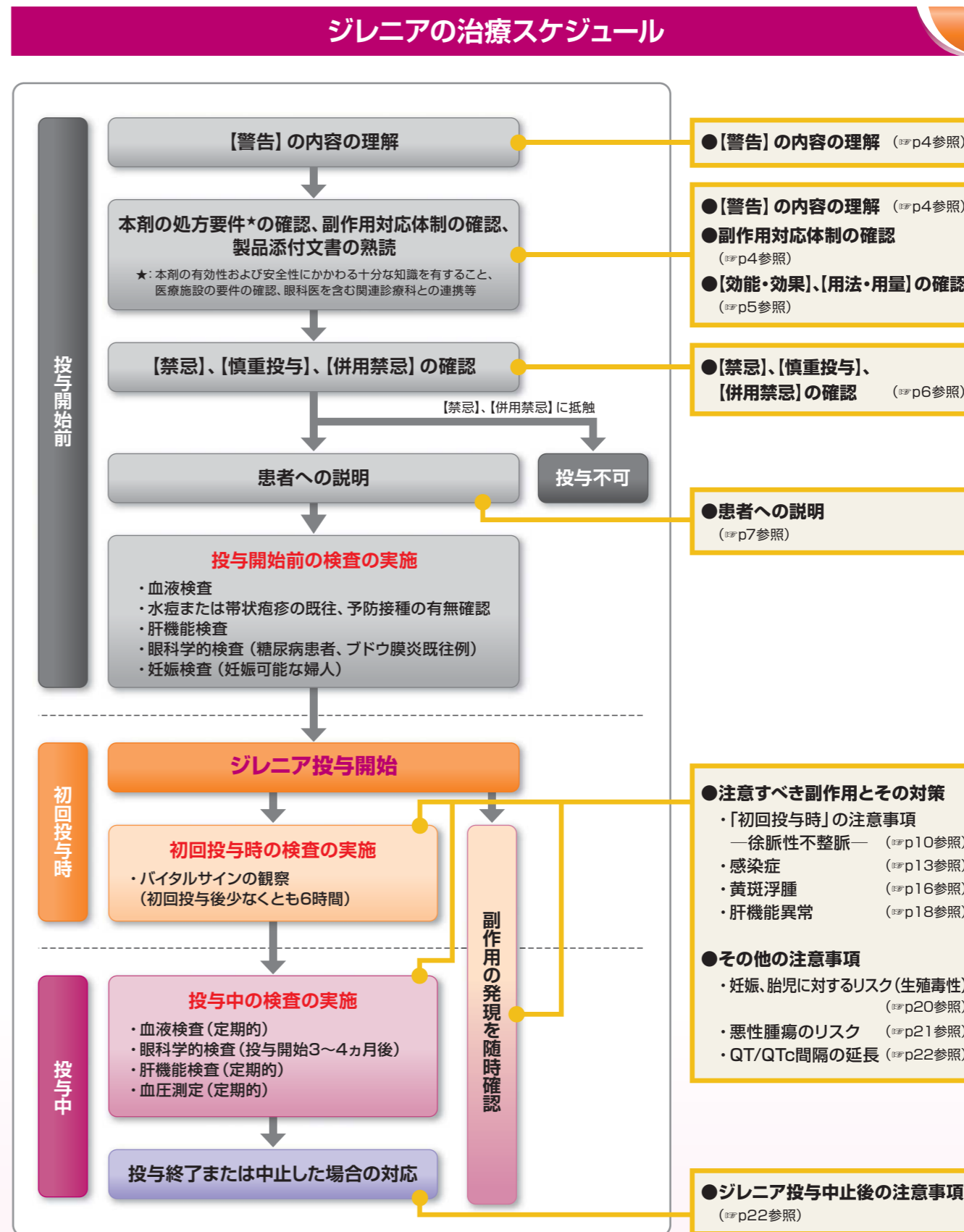
本冊子は、ジレニアを適正に使用していただくため、対象患者の選択、ジレニア投与時の注意事項、発現のおそれのある注意すべき有害事象とその対策などについて解説しています。最新の製品添付文書とあわせて本冊子をご熟読いただき、内容を十分にご理解いただいた上でジレニアをご処方ください。

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・効果】、【用法・用量】の確認	5
【禁忌】、【慎重投与】、【併用禁忌】の確認	6
患者への説明	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	13
黄斑浮腫	16
肝機能異常	18
4. その他の注意事項	20
妊娠、胎児に対するリスク (生殖毒性)	20
悪性腫瘍のリスク	21
QT/QTc間隔の延長	22
ジレニア投与中止後の注意事項	22
付録	
付録1 ジレニア治療フローチャート	24
付録2 ジレニア処方チェックリスト	25
付録3 徐脈性不整脈とは	26
付録4 水痘・帯状ヘルペスウイルスとは	27
付録5 黄斑浮腫とは	27
付録6 ジレニアの安全性を評価した臨床試験	28

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、p24をご覧ください)

本剤のご使用にあたっては、製品添付文書をご熟読ください。

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。

【警告】

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。
2. 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.重要な基本的注意」、「4.副作用（1）重大な副作用」の項参照）

★：医療施設の「施設要件」

- ① 本剤の適正使用情報を伝達できている施設であり、e-learningを受講して本剤の有効性及び安全性について十分な知識を有することを確認された医師が在籍している施設であること。
- ② 多発性硬化症（MS）の診断が可能で、十分なMS治療経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会のいずれかの学会に所属する医師が在籍している施設であること。
- ③ 本剤の重篤な副作用（徐脈性不整脈および感染症）へ対応できる診療体制が取られている施設であること。
- ④ 眼科医との連携を取ることが可能な施設であること。
- ⑤ 全例調査への理解と協力が得られた施設であること。

●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または症状を確認するため、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、必要に応じて心電図の測定や6時間以降の継続した観察を行えること。
- 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・効果】、【用法・用量】の確認

下記に示す患者背景では、ジレニアの有効性及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。

● ジレニアの有効性及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、白質脳症、視神経脊髄炎）が報告されています。
- ・ 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。

【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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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。

【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】、【慎重投与】、【併用禁忌】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。
クラスIa* ¹ またはクラスIII* ² 抗不整脈剤を投与中の患者	●クラスIa* ¹ またはクラスIII* ² 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。
妊婦または妊娠している可能性のある婦人	●妊婦または妊娠している可能性のある婦人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。 ●本剤投与中は授乳を避けさせること。（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）
併用禁忌（併用しないこと）	
生ワクチン接種例* ³	●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* ¹ 、クラスIII抗不整脈剤* ²	●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。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	
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現れるおそれがある。
心拍数の低い患者、β遮断剤を投与中の患者、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延長症候群のある患者	●QT間隔の延長を起こすおそれがある。
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、糖尿病の患者、ブドウ膜炎の既往歴のある患者	●黄斑浮腫が増悪または発現するおそれがある。
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。
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。
高齢者	●高齢者では、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ため、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

★1：キニジン（硫酸キニジン）、プロカインアミド（アミサリン）等 ★2：アミオダロン（アンカロン）、ソタロール（ソタコール）等
★3：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

●患者への説明

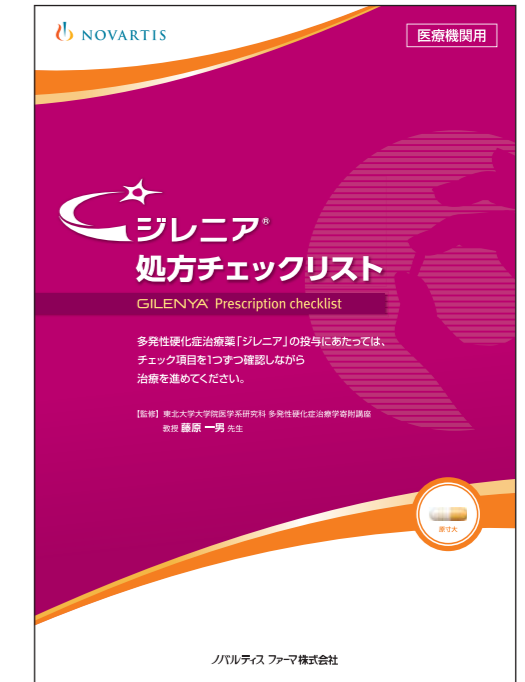
ジレニアが投与される患者や家族の方に対しては、投与前にジレニアの有効性、安全性などについて十分に説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始してください。患者への説明時は下記資料をご活用ください。

●「ジレニア治療フローチャート」



（※p24参照）

●「ジレニア処方チェックリスト」



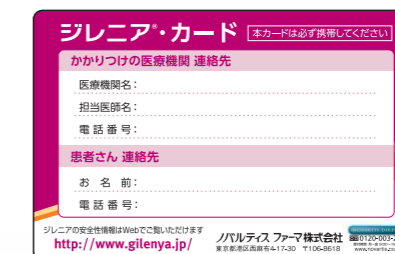
（※p25参照）

●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・カード』



『ジレニアダイアリー』



本剤のご使用にあたっては、製品添付文書をご熟読ください。

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、一過性の心拍数低下、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時間はバイタルサインの観察を行い、必要に応じて心電図の測定を実施してください。
- ・徐脈性不整脈に関連する臨床症状が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行い(※対処方法はp26参照)、それらの症状が消失するまで患者を観察してください。

● 感染症 (※p13参照)

- ・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。

● 黄斑浮腫 (※p16参照)

- ・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。
- ・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。

● 肝機能異常 (※p18参照)

- ・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) (※p20参照)

- ・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。
- ・妊娠可能な婦人に対しては、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。
- ・妊娠可能な婦人に対しては、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。

本剤のご使用にあたっては、製品添付文書をご熟読ください。

●「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、一過性の心拍数低下、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。
- 心拍数の低下がジレニア初回投与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）に達します（図1）。
- 投与2日目以降にも心拍数が低下することがありますが、投与1日目に比べるとその低下幅は小さくなります。
- 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すが、心拍数の低下が回復するまでに1ヵ月を要します（図2）。したがって、その期間も注意が必要となります。

図1 初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移
〔国内第II相試験〕

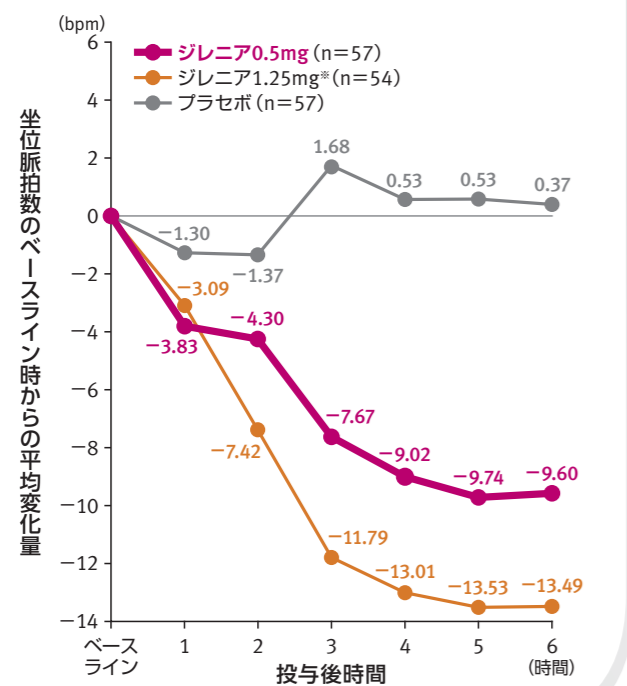
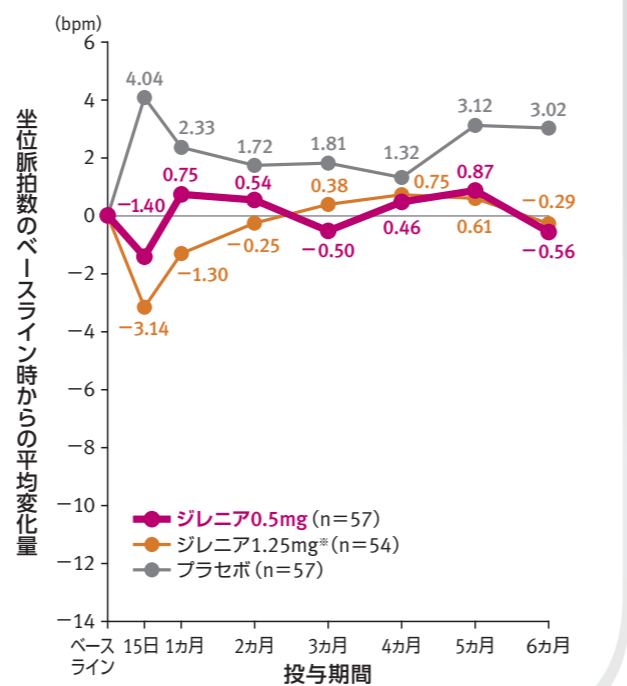


図2 6ヵ月間の坐位脈拍数の変化量推移
〔国内第II相試験〕



国内第II相試験

【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、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、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ヵ月間行い、ジレニア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)

[承認時評価資料]

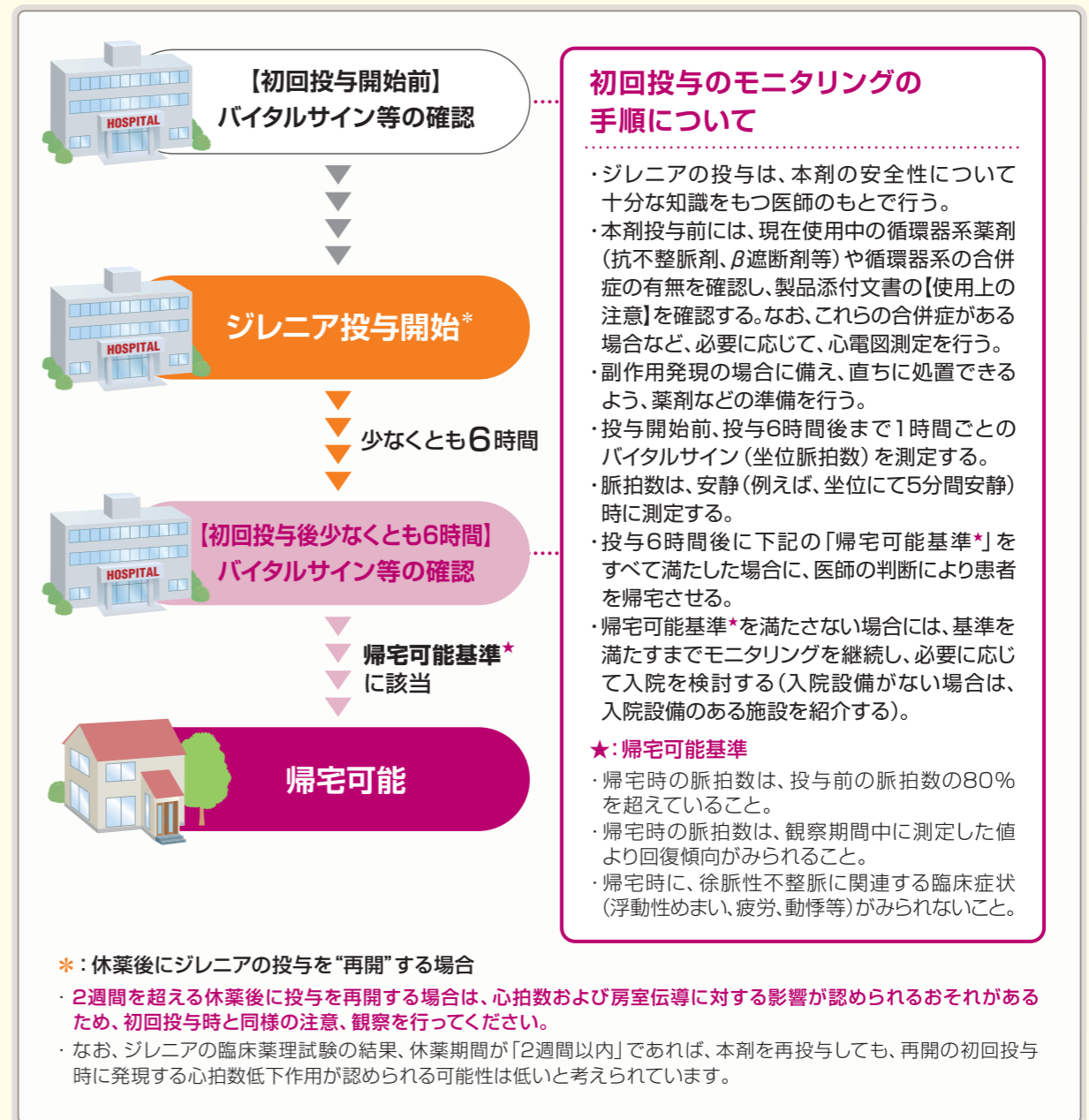
※【ジレニアの用法及び用量】 通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

【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時間はバイタルサインの観察を行い、必要に応じて心電図の測定を実施してください（図3）。
- ・ 徐脈性不整脈に関連する臨床症状（浮動性めまい、疲労、動悸等）が現れた場合には、必要に応じて適切な処置を行い、それらの症状が消失するまで患者を観察してください。
- ・ 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3 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、製品添付文書をご熟読ください。

3. 注意すべき副作用とその対策

● 投与再開時について

2週間を超える休薬後にジレニアの投与を再開する場合は、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。

● 【禁忌】について

クラスIa (キニジン、プロカインアミド等) またはクラス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。

● 【慎重投与】について

以下の患者に対しては慎重に投与してください。

- ・ 第II度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患、うっ血性心不全のある患者
- ・ 心拍数の低い患者、β遮断剤を投与中の患者、失神の既往歴のある患者

● 【併用禁忌】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)

Q なぜ、ジレニア初回投与時に「心拍数低下」が起こるのか？

A SIP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。

S1P受容体の機能的アンタゴニストであるジレニアは、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S1P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。

[承認時評価資料]

- 「初回投与時」の注意事項 —徐脈性不整脈—
- 感染症

● 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とともに、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 (p14 図)。

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 (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%)

[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%)

[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、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、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ヵ月間行い、ジレニア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、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)

【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】 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2年間行い、ジレニアの長期有用性をプラセボと比較検討した。

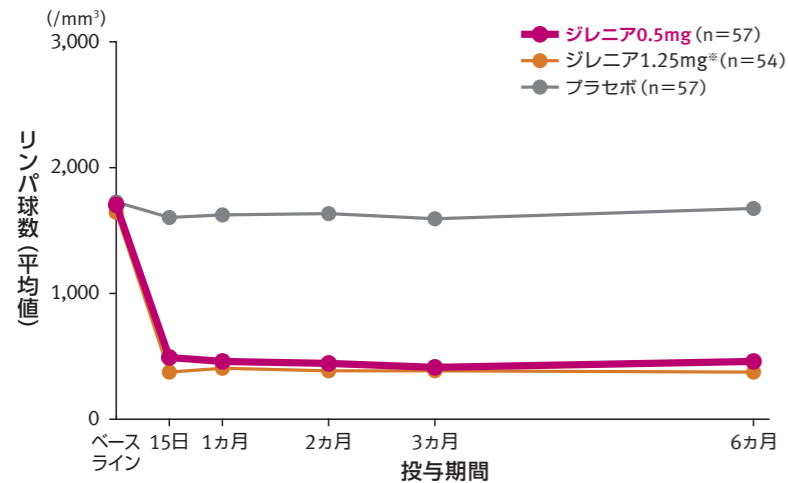
【感染症に関する除外基準】

白血球数が3,500/mm³未満、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)

本剤のご使用にあたっては、製品添付文書をご熟読ください。

※【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。

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

【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、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、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ヵ月間行い、ジレニア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、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)

[承認時評価資料]

【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。
- **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/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、感染症の兆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/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。
- **【慎重投与】について**
以下の患者に対しては慎重に投与してください。
 - ・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ため)

*: [参考] 国内第II相試験(6ヵ月)のプロトコールより

■ 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例で局所的な带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(播種性带状疱疹、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

「播種性带状疱疹」により死亡した1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況で「水痘・带状疱疹ウイルス」(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

【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。

[承認時評価資料]

■ 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

【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、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療法が行われた。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、悪性腫瘍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、「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」と診断された。

[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、製品添付文書をご熟読ください。

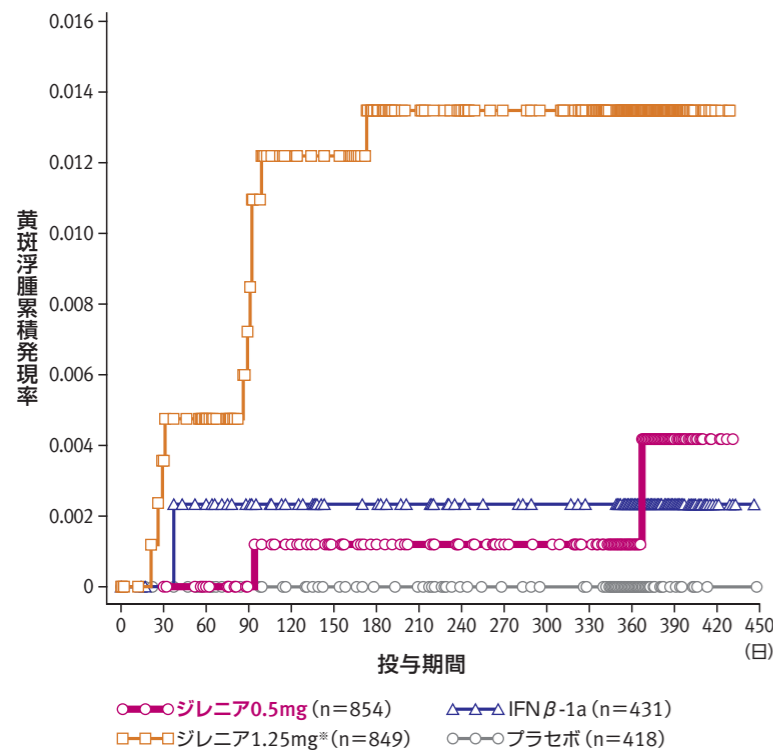
● 黄斑浮腫

【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 (図)。
- なお、国内臨床試験では、ジレニア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) 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)

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。

- ・ジレニア0.5mg : 854例
- ・ジレニア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¹⁾

【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】
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2年間行い、ジレニアの長期有用性をプラセボと比較検討した。

● TRANSFORMS試験²⁾

【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】
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、ジレニア0.5mg、1.25mg*の1日1回経口投与、またはIFNβ-1a 30μgの週1回筋肉内注射を1年間行い、ジレニアの長期有用性をIFNβ-1aと比較検討した。

[承認時評価資料]

1) Kappos L et al: N Engl J Med 362 (5): 387-401, 2010
 2) Cohen JA et al: N Engl J Med 362 (5): 402-415, 2010

【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一

- ・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。眼科医と連携が可能であることが、本剤を使用するための「施設要件」です。
- ・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してください。

(注) 医療施設の「施設要件」

- ① 本剤の適正使用情報を伝達できている施設であり、e-learningを受講して本剤の有効性および安全性について十分な知識を有することを確認された医師が在籍している施設であること。
- ② 多発性硬化症 (MS) の診断が可能で、十分なMS治療経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会のいずれかの学会に所属する医師が在籍している施設であること。
- ③ 本剤の重篤な副作用 (徐脈性不整脈および感染症) へ対応できる診療体制がとられている施設であること。
- ④ 眼科医との連携を取ることが可能な施設であること。
- ⑤ 全例調査への理解と協力が得られた施設であること。

● 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、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)*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。

● 【慎重投与】について

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に対しては、慎重に投与してください。

*: [参考] 国内第Ⅱ相試験 (6ヵ月) のプロトコールより

参考 ジレニアの臨床試験における「眼科学的検査」の内容

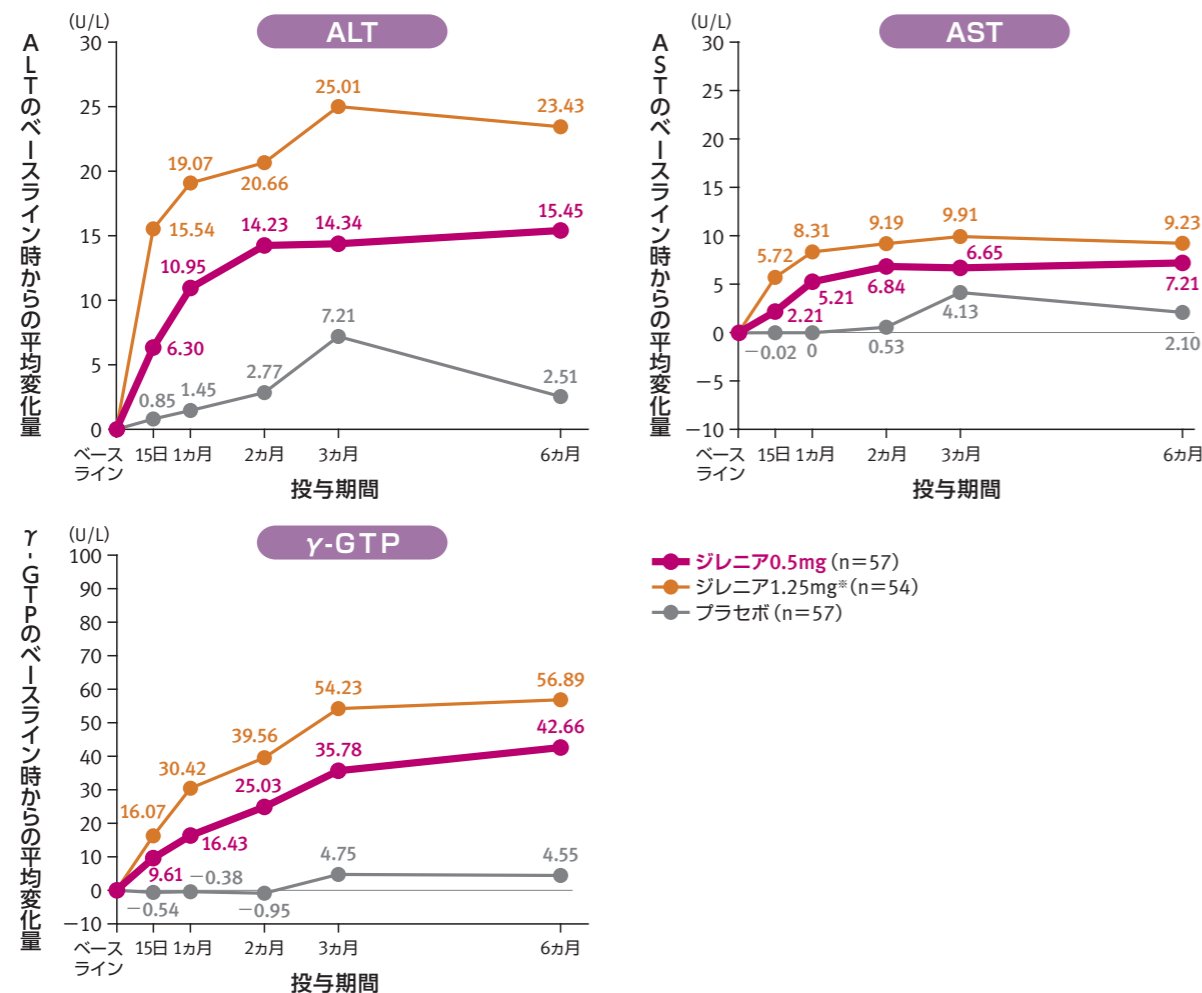
- 眼科病歴
- 矯正視力
- 散瞳眼底検査
散瞳薬を点眼して瞳孔を広げ、瞳孔の奥にある眼底、網膜、視神経、血管などを調べる検査。
- 光干渉断層計 (OCT) 検査による中心窩網膜厚測定
OCT検査は、近赤外線を眼底にあてることで、網膜の断面像を得ることのできる検査法。患者自身にはほとんど負担がなく、黄斑浮腫や加齢黄斑変性症などの診断に用いられている。

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。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、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、その後は一定に推移しました(図)。なお、投与を中止した症例では、ALTおよび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、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は、ジレニア0.5mg群とプラセボ群では同程度でした(表)。

図 6ヵ月間の肝酵素の変化量推移(国内第II相試験)



※【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。

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

【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、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、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ヵ月間行い、ジレニア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(ジルベール症候群を除く)
- ・直接ビリルビンがULNを超える

[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断し、適切な処置を行ってください。

● 【慎重投与】について

肝機能障害またはその既往歴のある患者に対しては、慎重に投与してください。

*：【参考】国内第II相試験(6ヵ月)のプロトコルより

本剤のご使用にあたっては、製品添付文書をご熟読ください。

● 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婦人【禁忌】
- 妊娠可能な婦人(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)

【妊娠している婦人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。
- 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)。
- 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¹⁾。
- 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。
 - ・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。

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

【授乳中の婦人に対するジレニアの影響】

臨床試験の結果から

- 授乳中の婦人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。

【リスクを軽減するための注意事項】

- 妊娠可能な婦人に対しては、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。
- 妊娠可能な婦人に対しては、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、妊娠可能な婦人に対しては、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。

4. その他の注意事項

● QT/QTc間隔の延長

- 低カリウム血症または先天性QT延長症候群のある患者に対しジレニアを投与する場合は、QT間隔の延長を起こすおそれがあるため、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は96%信頼区間を示す。

[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。

● ジレニア投与中止後の注意事項

- 2週間を超える休薬後にジレニアの投与を再開する場合は、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。
- 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。
- 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。

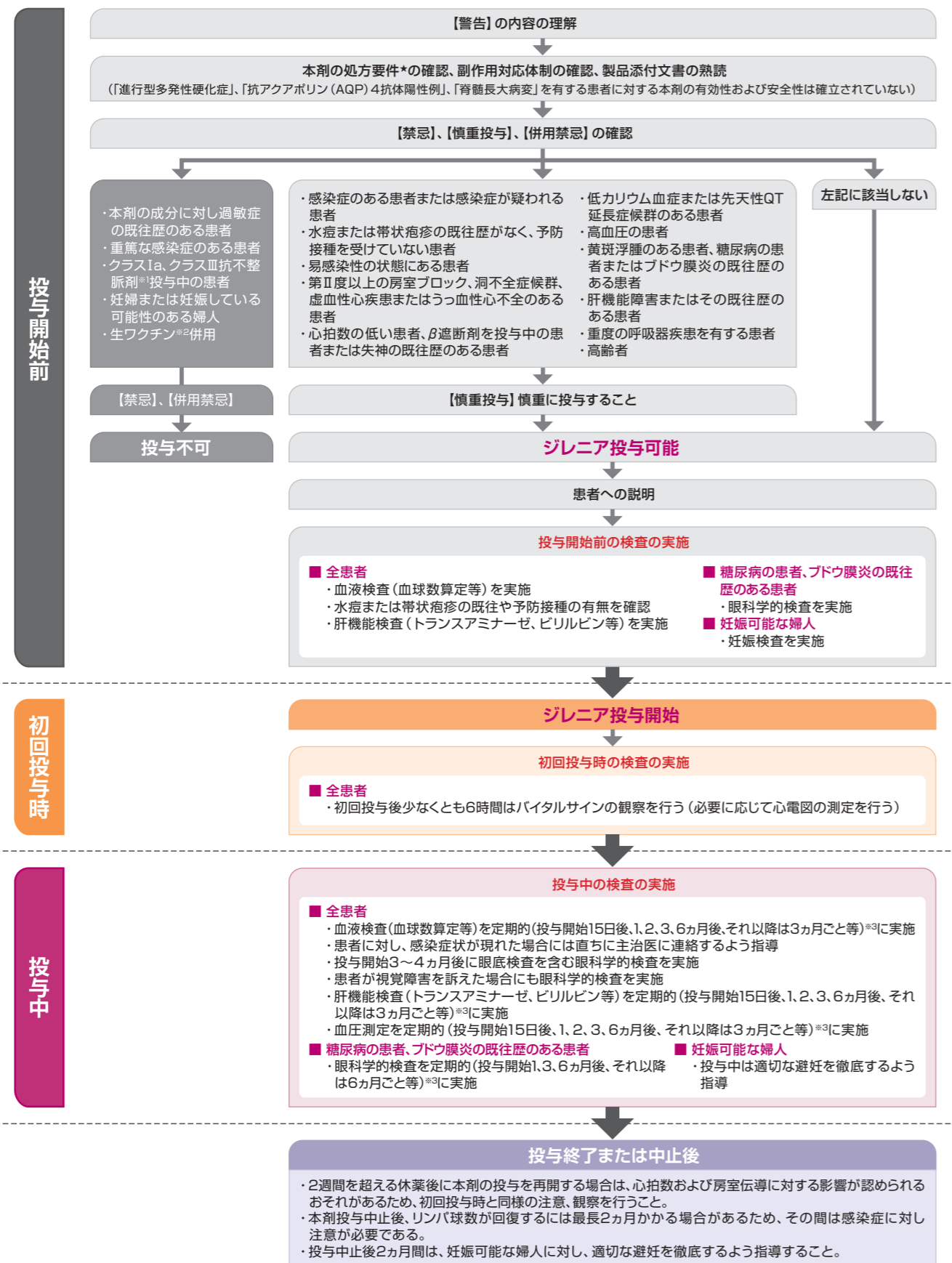
Q なぜ、「投与中止後2ヵ月間」なのか？

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。

付 録

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。



★：本剤の有効性および安全性にかかわる十分な知識を有すること、医療施設の要件の確認、眼科医を含む関連診療科との連携等
 ※1：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（アミサルイン）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：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
 ※3：〔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	<input type="checkbox"/> 【警告】の内容を理解した <input type="checkbox"/> 本剤の処方要件*を確認し、製品添付文書を熟読した（「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および安全性は確立されていない） <input type="checkbox"/> 【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 ○ クラスIa、クラスIII抗不整脈剤*1を投与中 ○ 妊婦または妊娠している可能性がある <input type="checkbox"/> 【併用禁忌】に該当していない ○ 生ワクチン*2併用 ○ クラスIa、クラスIII抗不整脈剤*1併用 <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"/> （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 <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）眼科学的検査を実施した <input type="checkbox"/> （対象：妊娠可能な婦人） 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"/> 初回投与後少なくとも6時間は、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、バイタルサインの観察を行い、必要に応じて心電図の測定を実施した ○ 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遮断剤等）や循環器系の合併症の有無を確認し、製品添付文書の【使用上の注意】を確認する。なお、これらの合併症がある場合など、必要に応じて、心電図測定を行う ○ 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 ○ 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（坐位脈拍数）を測定する ○ 脈拍数は、安静（例えば、坐位にて5分間安静）時に測定する ○ 投与6時間後に下記の「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 ○ 「帰宅可能基準」を満たさない場合には、基準を満たすまでモニタリングを継続し、必要に応じて入院を検討する（入院設備がない場合は、入院設備のある施設を紹介する） <input type="checkbox"/> 投与6時間後に、下記の「帰宅可能基準」にすべて該当した ○ 帰宅時の脈拍数が、投与前の脈拍数の80%を超えている ○ 帰宅時の脈拍数が、観察期間中に測定した値より回復傾向がみられる ○ 帰宅時に、徐脈性不整脈に関連する臨床症状（浮動性めまい、疲労、動悸等）がみられない
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*3に実施し、リンパ球数を測定した（ $\geq 200/\text{mm}^3$ を確認） ○ 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 <input type="checkbox"/> 患者に対し、感染症状（発熱、けん怠感）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 <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 <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*3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 <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*3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 <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*3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 <input type="checkbox"/> [対象：妊娠可能な婦人] 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"/> [対象：妊娠可能な婦人] 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

★：本剤の有効性および安全性にかかわる十分な知識を有すること、医療施設の要件の確認、眼科医を含む関連診療科との連携等
 ※1：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（アミサルイン）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：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 ※3：〔参考〕国内第II相試験（6ヵ月）のプロトコールより

【病態】

- 徐脈により十分な心拍出量を維持できないと、失神やめまい、心不全など様々な症状が引き起こされる。
- 徐脈の程度の軽いものは健康人にもみられ、症状を伴わず治療の必要のないものが多い。
- 第I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房室ブロック (Wenckebach型) は治療対象とはならない。

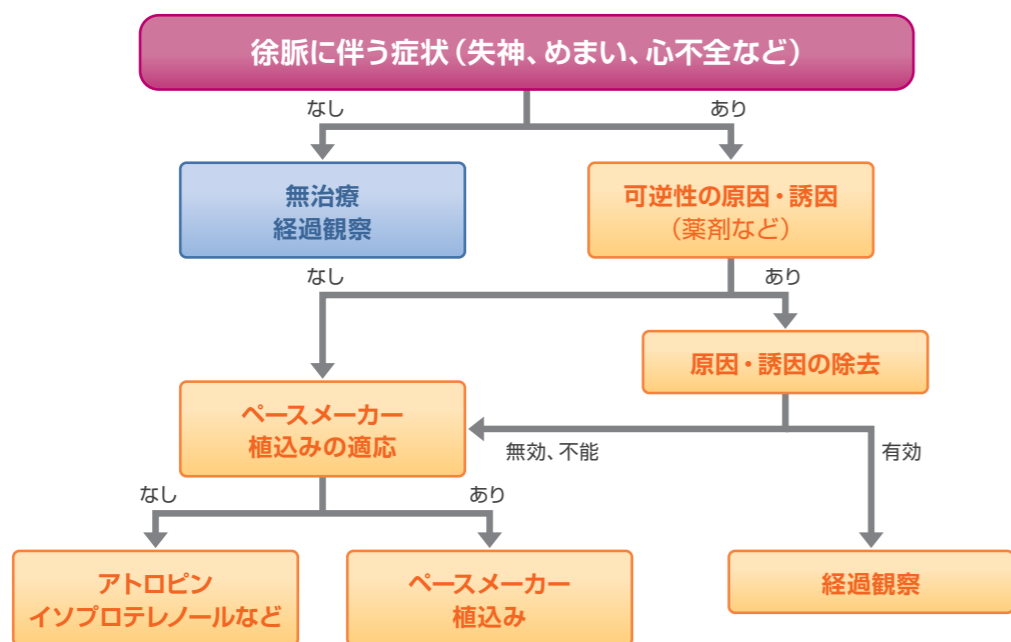
【分類】

- 徐脈性不整脈は洞不全症候群と房室ブロックに大別され、その鑑別には心電図記録が必須である。
 - **洞不全症候群** (心電図所見と病態から分類: Rubenstein分類)
 - I型: 持続性かつ高度の洞性徐脈 (心拍数<50/分)
 - II型: 洞房ブロック、発作性洞停止
 - III型: 徐脈頻脈症候群
 - **房室ブロック** (房室伝導の障害程度および障害部位により分類)
 - 第I度房室ブロック: PQ (PR) 時間の延長
 - 第II度房室ブロック: QRS波の間欠的脱落
 - Wenckebach型 ● MobitzII型 ● 2対1房室ブロック ● 高度房室ブロック
 - 第III度房室ブロック: 房室伝導が完全に途絶

【治療法】

洞性徐脈性不整脈^{*}、徐脈性心房細動、房室ブロック (第II~III度) の治療方針
〔不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009年改訂版)〕

^{*} 洞性徐脈性不整脈: 持続する洞徐脈、洞停止、洞房ブロック



【参考】『今日の診断指針 第5版』医学書院 2008年 p302-303
循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008年度合同研究班報告) 『不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009年改訂版)』

【水痘・帯状ヘルペスウイルス (VZV; varicella-zoster virus)】

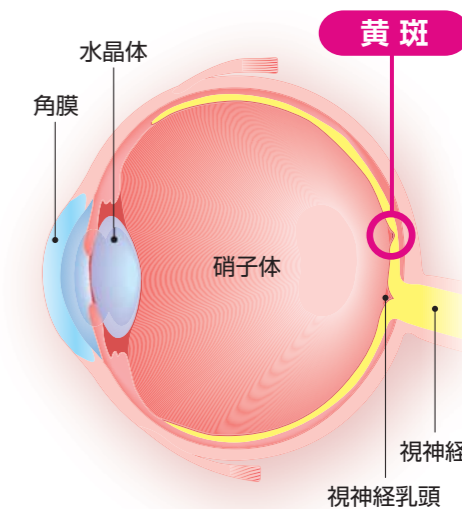
- 【特徴】 ヒトのみに感染し、水痘や帯状疱疹の病因となるウイルス。
- 【感染】 飛沫感染により伝播するが、接触感染もある。
- 【伝播】 鼻咽頭上皮やリンパ系細胞で増殖し、他の臓器や全身の皮膚に伝播する。
- 【発症】 水痘罹患後、後根神経節に潜伏し、種々の誘因や宿主の抵抗性低下などにより再活性化して、神経節支配領域の皮膚上皮細胞に到達し、増殖して帯状疱疹が出現する。水痘発症の潜伏期は7~20日。

【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

付録5 黄斑浮腫とは

【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」、その中心部の直径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現れる。
- ・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】

- 下記治療法は単独で行われることもあるが、併用される場合も多い。
- ・黄斑部光凝固 ・硝子体手術 ・ステロイド局所療法 など

【参考】『医学大辞典 第18版』南山堂 1998年 p242-243
船津 英陽: 糖尿病 48 (10): 721-723, 2005

付録6 ジレニアの安全性を評価した臨床試験

- 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評価されています。
- 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)によって評価されています。
- 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評価されています。

● 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 (D1201試験) (※p29参照)	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 (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 ¹⁾ (D2301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 ²⁾ (D2302試験)	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 N vs FTY720 Oral in RrMS

1) Kappos L et al: N Engl J Med 362 (5): 387-401, 2010 2) Cohen JA et al: N Engl J Med 362 (5): 402-415, 2010 (ほか承認時評価資料)

● 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 (D1201E1試験) (※p30参照)	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 (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⁾ (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

3) Khatri B et al: Lancet Neurol 10 (6): 520-529, 2011 (ほか承認時評価資料)

※【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。

■ 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、
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、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
月間行い、ジレニアの有用性をプラセボと比較検討した。

● 副作用

国内第Ⅱ相試験における6ヵ月間の副作用発現率は、ジレニア0.5mg群75.4%、1.25mg*群85.2%、プラ
セボ群50.9%でした。

主な副作用(いずれかの群で>10%)は、肝機能検査値異常(ジレニア0.5mg群21.1%、1.25mg*群
31.5%、プラセボ群5.3%)、鼻咽頭炎(各々26.3%、16.7%、21.1%)、徐脈(各々5.3%、14.8%、0%)、
下痢(各々3.5%、11.1%、1.8%)でした。

● 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)	ジレニア		プラセボ群 (n=57)
	0.5mg群 (n=57)	1.25mg*群 (n=54)		0.5mg群 (n=57)	1.25mg*群 (n=54)	
合計	43 (75.4)	46 (85.2)	29 (50.9)	20 (35.1)	17 (31.5)	18 (31.6)
血液およびリンパ系障害	2 (3.5)	7 (13.0)	0 (0)	15 (26.3)	9 (16.7)	12 (21.1)
白血球減少症	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)	1 (1.8)	2 (3.7)	0 (0)
リンパ球減少症	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
心臓障害	7 (12.3)	9 (16.7)	1 (1.8)	3 (5.3)	2 (3.7)	2 (3.5)
徐脈	3 (5.3)	8 (14.8)	0 (0)	3 (5.3)	1 (1.9)	2 (3.5)
第二度房室ブロック	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)	14 (24.6)	23 (42.6)	7 (12.3)
胃腸障害	13 (22.8)	12 (22.2)	7 (12.3)	12 (21.1)	17 (31.5)	3 (5.3)
下痢	2 (3.5)	6 (11.1)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.7)	0 (0)
胃炎	1 (1.8)	3 (5.6)	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)	1 (1.8)
悪心	3 (5.3)	2 (3.7)	1 (1.8)	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)
便秘	2 (3.5)	0 (0)	1 (1.8)	5 (8.8)	8 (14.8)	2 (3.5)
歯冠周囲炎	0 (0)	0 (0)	2 (3.5)	3 (5.3)	4 (7.4)	1 (1.8)
歯周炎	2 (3.5)	0 (0)	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	3 (5.3)	4 (7.4)	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)
疲労	0 (0)	2 (3.7)	0 (0)	0 (0)	2 (3.7)	1 (1.8)
発熱	0 (0)	2 (3.7)	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)
倦怠感	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0)

症例数(発現率%)

[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、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)。

● 副作用

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57.4%、ジレニア1.25mg*群56.5%、プラセボ-ジレニア0.5mg群74.1%、プラセボ-ジレニア1.25mg*群100%でした。

主な副作用(いずれかの群で>10%)は、鼻咽頭炎(ジレニア0.5mg群21.3%、ジレニア1.25mg*群19.6%、プラセボ-ジレニア0.5mg群22.2%、プラセボ-ジレニア1.25mg*群21.7%)、肝機能検査値異常(各々6.4%、8.7%、14.8%、39.1%)、白血球減少症(各々0%、6.5%、14.8%、4.3%)、第二度房室ブロック(各々0%、0%、0%、13.0%)、徐脈(各々0%、0%、0%、13.0%)でした。

● 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)
眼瞼ひらん	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%)

	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)
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)

[承認時評価資料]

	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)
細菌性膈炎	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)
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%)

	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)
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)
機能的子宮出血	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)
中毒性皮膚疹	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)

[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。

MEMO

Dotted lines for writing.

Dotted lines for writing.

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、処方せん医薬品

（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

【警告】

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。



2.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.重要な基本的注意〕、〔4.副作用(1)重大な副作用〕の項参照）

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.重篤な感染症のある患者〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
3.クラスIa（キノジン、プロカイナムイド等）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（〔3.相互作用〕の項参照）

4.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（〔2.重要な基本的注意〕、〔6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照）

	品名	ジレニアカプセル0.5mg			
組成・性状	成分・含量	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）	外形		
	添加物	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、黄色三二酸化鉄含有			
	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		識別コード	FTY 0.5mg
効能・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		〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉	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。	
用法・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。				

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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。〕〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
(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（〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
(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。〕（〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
(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。〕〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
(5)心拍数の低い患者、β遮断剤を投与中の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。〕〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
(6)低カリウム血症又は先天性QT延長症候群のある患者〔QT間隔の延長を起こすおそれがある。〕〔薬物動態〕の項参照）
(7)高血圧の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
(8)黄斑浮腫のある患者、糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者〔黄斑浮腫が増悪又は発現するおそれがある。〕〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
(9)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。〕〔2.重要な基本的注意〕、【薬物動態】の項参照）
(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。〕
(11)高齢者〔5.高齢者への投与〕の項参照）

2.重要な基本的注意

(1)本剤の投与開始時には一過性の心拍数低下、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。
1)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時間バイタルサインの観察を行い、必要に応じて心電図の測定を実施すること。また、投与後に徐脈性不整脈に関連する臨床症状（浮動性めまい、疲労、動悸等）があらわれた場合には、必要に応じて適切な処置を行い、それらの症状が消失するまで患者を観察すること。〔〔4.副作用(1)重大な副作用〕の項参照）
2)投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。
3)2週間を超える休薬後に投与を再開する場合は、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。
(2)本剤は末梢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。

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

日本標準商品分類番号	873999
貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること
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
再審査期間	（満了年月）2021年9月

GILENYA[®]

(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（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、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）	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。〔2.重要な基本的注意〕の項参照）	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） プロカイナムイド（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	併用により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。

(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	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	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遮断剤 アテノロール等	本剤の投与開始時に併用すると徐脈が増強されることがある。	共に徐脈を引き起こすおそれがある。

4.副作用
国内で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された161例中140例（87.0％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能検査値異常50例（31.1％）、鼻咽頭炎45例（28.0％）、徐脈18例（11.2％）、白血球減少16例（9.9％）であった。
外国で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された2,344例中1,514例（64.6％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はリンパ球減少375例（16.0％）、ALT（GPT）増加180例（7.7％）、頭痛170例（7.3％）、鼻咽頭炎170例（7.3％）であった。
（本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。【用法及び用量】の項参照）
（承認時までの集計）

(1)重大な副作用⁽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うこと。なお、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⁽²⁾、ヘルペス脳炎⁽²⁾の死亡例が報告されている。〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
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⁽²⁾：0.04％）等）：一過性の心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともあるため、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うこと。〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
3)黄斑浮腫⁽²⁾（0.6％）：黄斑浮腫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眼科学的検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔2.重要な基本的注意〕の項参照）
4)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うこと。
5)可逆性後白質脳症症候群⁽²⁾（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、患者の状態十分に観察し、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

包装	ジレニアカプセル0.5mg　14カプセル（PTP）　56カプセル（PTP）
承認条件	製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔2011年9月作成〕

- 詳細につきましては製品の添付文書をご覧ください。
- 使用上の注意の改訂にご留意下さい。

6)虚血性及び出血性脳卒中⁽²⁾（頻度不明）：虚血性及び出血性脳卒中があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。
7)末梢動脈閉塞性疾患⁽²⁾（0.04％）：末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。

(2)その他の副作用⁽¹⁾			
部位別	副作用の頻度		
	5％以上	1％～5％未満	1％未満
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 ⁽²⁾ 、眼痛 ⁽²⁾
呼吸器	―	上気道の炎症、呼吸困難 ⁽²⁾ 、咳嗽 ⁽²⁾ 、一酸化炭素拡散能減少 ⁽²⁾	努力呼吸量減少 ⁽²⁾
消化器	下痢	悪心、胃炎、腹痛、アフトヤ口内炎、便秘、歯周炎、胃腸炎	―
肝胆道系	肝機能検査値異常	γ-GTP増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、ビリルビン増加	―
皮膚	―	発疹、脱毛症 ⁽²⁾ 、湿疹	そう痒症 ⁽²⁾
筋骨格系	―	―	背部痛 ⁽²⁾
全身症状	―	けん怠感、疲労、発熱	無力症 ⁽²⁾
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	体重減少 ⁽²⁾

注1）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。なお、承認時までの国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、頻度不明とした。

注2）承認時までに外国臨床試験で発現した副作用

5.高齢者への投与

高齢者では、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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.過量投与

本剤40mgを単回投与した場合、気管支収縮に関連すると考えられる胸部絞扼感、胸部不快感が報告された。過量投与の場合には、症状に応じた対症療法を行うこと。本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

9.適用上の注意
薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10.その他の注意
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。

製造販売（資料請求先）

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30　〒106-8618

NOVARTIS DIRECT

☎0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.gilenya.jp