

## 再審査報告書

令和4年12月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① イムセラカプセル 0.5 mg ② ジレニアカプセル 0.5 mg
有 効 成 分 名	フィンゴリモド塩酸塩
申 請 者 名	① 田辺三菱製薬株式会社 ② ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回 0.5 mg を経口投与する。
承 認 年 月 日	平成23年9月26日
再 審 査 期 間	10年
承 認 条 件	なし*
備 考	*承認時に付与された承認条件（「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。」）については、中間報告書が厚生労働省 医薬生活衛生局 医薬品審査管理課に提出され、審査の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（令和2年8月27日）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

イムセラカプセル 0.5 mg 及びジレニアカプセル 0.5 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査 (全例調査)	
目的	多発性硬化症の治療に対し、本剤が使用される患者の長期の使用実態下における安全性及び有効性に関して情報収集し、評価する。
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	多発性硬化症患者
実施期間	平成 23 年 11 月～令和 2 年 8 月
目標症例数	1,645 例
観察期間	本剤の投与開始日から 2 年間
実施施設数	396 施設
収集症例数	1,792 例
安全性解析対象症例数	1,784 例
有効性解析対象症例数	1,782 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験<sup>注1)</sup>の概要

基本試験〔国内第Ⅱ相試験 (D1201 試験) : 再発性多発性硬化症患者を対象とした FTY720 <sup>注2)</sup> (0.5 mg 又は 1.25 mg) 1 日 1 回経口投与における有効性及び安全性を評価する 6 カ月間投与の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験〕の継続投与試験	
目的	FTY720 の長期安全性及び有効性データを収集する。
試験デザイン	二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同試験 ただし、平成 22 年 2 月 22 日以降 (FTY720 1.25 mg/日投与の全被験者を FTY720 0.5 mg/日に切り替えた以降) は、非盲検試験
対象患者	基本試験 (D1201 試験) において Month 6 (Visit10) を完了した全被験者
実施期間	基本試験を含む実施期間: 平成 19 年 10 月 7 日～平成 24 年 4 月 18 日 継続投与試験の実施期間: 平成 20 年 4 月 21 日～平成 24 年 4 月 18 日 承認日 (平成 23 年 9 月 26 日) 以降、製造販売後臨床試験として実施し、平成 24 年 4 月 18 日に終了
用法・用量	基本試験で FTY720 0.5 mg 又は 1.25 mg の 1 日 1 回経口投与にランダムに割付された被験者では、基本試験と同じ用法・用量で FTY720 を継続投与する。 基本試験でプラセボにランダムに割付された被験者は、FTY720 1 日 1 回 0.5 mg 又は 1.25 mg のいずれかに 1 : 1 の比でランダムに割り付け、経口投与する。

	平成 22 年 2 月 22 日より、FTY720 1.25 mg/日にランダムに割り付けられた全被験者は FTY720 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与に変更する。
観察期間	該当治験の実施設で本剤が採用されるまで
予定症例数	143 例（継続投与試験）
評価項目	安全性：有害事象及び重篤な有害事象 有効性：MRI 画像（T2 強調画像及びガドリニウム系造影剤投与前後の T1 強調画像）、多発性硬化症（MS）の再発
投与症例数	143 例：継続投与試験に移行した症例数。このうち、承認日以降も継続した症例数は 107 例
安全性解析対象症例数	143 例（継続投与試験）、107 例（製造販売後臨床試験）
有効性解析対象症例数	143 例（継続投与試験） <sup>注3)</sup>
備考	注1) 当該試験は、基本試験（国内第 II 相試験：D1201 試験）の治験実施施設で本剤が採用されるまで継続した試験である。 注2) 本剤の治験時の名称 注3) 承認日以降の試験期間が短いことから、承認後に収集されたデータに限定した集計は行われていない。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は 2 社共同で行われている。

#### 4.1 使用成績調査

安全性解析対象症例 1,784 例のうち、本剤の投与歴がある患者を除いた 1,624 例を初回投与集団における安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 1,784 例における副作用発現割合は 55.9% (997/1,784 例) であった。また、初回投与集団における副作用発現割合は 57.9% (940/1,624 例) であり、承認時までの試験〔国内第 II 相試験（D1201 試験、6 カ月データ）及び国内第 II 相試験（D1201 試験）の継続投与試験（国内第 II 相試験を含む 12 カ月データ）〕の副作用発現割合の 87.0% (140/161 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用（発現割合 5%以上）は、リンパ球数減少 21.7% (352/1,624 例)、白血球数減少 10.2% (166/1,624 例)、肝機能異常 9.7% (157/1,624 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 5.6% (91/1,624 例) であった。

本剤の承認審査時に、製造販売後調査にて引き続き検討が必要とされ、本調査で評価した「重要な副作用」は、心臓障害（徐脈性不整脈を含む）、感染症、黄斑浮腫、肝機能異常（肝機能検査値異常を含む）、血球減少（リンパ球数減少、白血球数減少）、悪性腫瘍、高血圧、心血管系事象、気管支収縮であった。

初回投与集団における、前述の「重要な副作用」の発現状況は表 3 のとおりであった。黄斑浮腫及びリンパ球数減少を除いては、いずれの副作用も承認時までの試験の発現割合と比較して低い又は同程度であった。

黄斑浮腫については、国内の承認時までの試験では認められていないが、海外臨床試験等で発現しており、「重大な副作用」の項に発現割合とともに記載済である。また、リンパ球数減少につ

いては、承認時までの試験における発現割合 8.7% (14/161 例) と比較して本調査では 23.2% (376/1,624 例) と高かった。承認時までの試験と本調査では、観察期間や患者背景等が異なることから比較が困難であり、本調査において発現割合が高かった理由は不明であった。なお、リンパ球数が減少した際に懸念される事象は感染症であるが、本調査において重篤なリンパ球数減少を発現した症例 125 例のうち、重篤な感染症を発現した症例は 10 例であり、これらの症例の転帰はいずれも回復であった。リンパ球減少については、現行の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項にて注意喚起していること、また、感染症については、「重大な副作用」の項にて注意喚起していることから、現時点で新たな注意喚起や追加の安全対策は不要と考える。

表3 「重要な副作用」の発現状況

重要な副作用	使用成績調査 (1,624 例)	
	例数 (発現割合%)	重篤例数 (発現割合%)
心臓障害 (徐脈性不整脈を含む) ※1	118 (7.3)	68 (4.2)
感染症※2	143 (8.8)	53 (3.3)
黄斑浮腫※3	9 (0.6)	5 (0.3)
肝機能異常 (肝機能検査値異常を含む) ※4	373 (23.0)	71 (4.4)
リンパ球数減少※5	376 (23.2)	125 (7.7)
白血球数減少※6	175 (10.8)	36 (2.2)
悪性腫瘍※7	11 (0.7)	10 (0.6)
高血圧※8	27 (1.7)	7 (0.4)
心血管系事象※9	85 (5.2)	46 (2.8)
気管支収縮※10	28 (1.7)	2 (0.1)

MedDRA/J version (22.0)

- ※1 SOC : 心臓障害  
PT : 心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、心拍数減少、心電図 PR 延長、心電図低電位、心電図 RR 間隔延長、脈拍異常
- ※2 SOC : 感染症および寄生虫症
- ※3 PT : 黄斑浮腫
- ※4 SMQ : 肝障害
- ※5 PT : リンパ球減少症、リンパ球数減少、リンパ球百分率減少
- ※6 PT : 白血球減少症、白血球数減少
- ※7 SOC : 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)
- ※8 PT : 拡張期血圧上昇、血圧上昇、高血圧
- ※9 以下の HLT 又は HLTG に属する事象  
HLT : 心拍障害 NEC、心伝導障害、低血圧性障害、高血圧性障害 NEC、上室性不整脈、心室性不整脈および心停止、血圧障害 NEC、循環虚脱およびショック  
HLTG : 心血管系検査 (酵素検査を除く)
- ※10 SOC : 呼吸器、胸郭および縦郭障害

SMQ : 標準検索式、SOC : 器官別大分類、HLTG : 高位グループ語、HLT : 高位語、PT : 基本語

#### 4.2 製造販売後臨床試験 (継続投与試験を含む)

継続投与試験における本剤 FTY720 投与群 (0.5 mg 及び 1.25 mg 投与群、以下同順) の副作用発現割合は 89.4% (42/47 例) 及び 89.1% (41/46 例) であり、発現した主な副作用は、鼻咽頭炎が 38.3% (18/47 例) 及び 39.1% (18/46 例)、肝機能検査異常が 12.8% (6/47 例) 及び 17.4% (8/46 例)、リンパ球減少症が 12.8% (6/47 例) 及び 15.2% (7/46 例) であった。一方、プラセボ-FTY720 投与群 (0.5 mg 及び 1.25 mg 投与群、以下同順) の副作用発現割合は 88.9% (24/27 例) 及び 100% (23/23 例) であり、発現した主な副作用は、鼻咽頭炎が 44.4% (12/27 例) 及び 43.5% (10/23 例)、肝機能検査異常が 22.2% (6/27 例) 及び 39.1% (9/23 例)、リンパ球減少症が 7.4% (2/27 例) 及び 13.0% (3/23 例) であった。

また、製造販売後臨床試験に移行した 107 例における副作用発現割合は 42.1% (45/107 例)、発現した主な副作用は、上咽頭炎 15.9% (17/107 例)、リンパ球減少症 6.5% (7/107 例) であり、承認時までの試験と比較して高くなる傾向は認められず、特定の事象が多く発現することもなかった。

### 4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は 2,354 例 4,575 件であった。このうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない（未知の）重篤な副作用は、411 例 549 件、未知の非重篤な副作用は、476 例 640 件、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は、699 例 857 件であった。感染症報告に該当する症例はなかった。

主な未知の副作用（基本語で発現件数 5 件以上）を表 4（イムセラカプセル）及び表 5（ジレニアカプセル）に示す。未知の副作用のうち、本剤投与中止後の疾患活動性の再発（リバウンド）及び重度の障害度の増大、血小板数減少については、企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂、国内症例の集積等を踏まえ、国内添付文書へ追記を行った<sup>1)</sup>。その他の未知の副作用については、原疾患の影響が考えられる事象や、情報が不十分であり評価が困難である事象等であり、本剤との関連性に合理的な可能性を認める症例の集積が少ないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（イムセラカプセル）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	248	322	126	156	134	166
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)	17	24	17	24	0	0
乳癌	5	5	5	5	0	0
神経系障害	65	77	46	57	20	20
痙攣発作	6	7	6	7	0	0
多発性硬化症再発	32	37	27	31	6	6
血管障害	5	5	3	3	2	2
低血圧	5	5	3	3	2	2
呼吸器、胸郭および縦郭障害	9	9	2	2	7	7
口腔咽頭痛	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	28	32	6	7	22	25
嘔吐	6	6	1	1	5	5
臨床検査	38	43	6	7	33	36
血圧低下	7	7	1	1	6	6

MedDRA/J version (24.0)

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（ジレニアカプセル）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	570	867	285	393	342	474
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)	33	34	30	31	3	3
乳癌	7	7	7	7	0	0

<sup>1)</sup> 再審査期間満了後の令和 3 年 12 月に添付文書の改訂が行われ、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に、本剤投与中止後の投与開始前より重度の疾患増悪と血小板減少に関する注意が追記されている。

神経系障害	154	185	117	138	44	47
感覚鈍麻	9	9	2	2	7	7
多発性硬化症	6	6	6	6	0	0
視神経炎	5	5	5	5	0	0
痙攣発作	10	12	9	10	1	2
失神	1	6	1	6	0	0
多発性硬化症再発	65	68	60	63	5	5
中枢神経系病変	5	5	2	2	3	3
白質病変	9	9	6	6	3	3
視神経脊髄炎スペクトラム障害	11	11	11	11	0	0
眼障害	31	36	10	10	21	26
視力低下	5	5	1	1	4	4
視野欠損	5	5	1	1	4	4
胃腸障害	32	40	13	17	20	23
嘔吐	4	5	1	1	3	4
一般・全身障害および投与部位の状態	81	90	49	57	32	33
末梢性浮腫	6	6	2	2	4	4
疼痛	8	8	4	4	4	4
リバウンド効果	42	46	35	39	7	7
臨床検査	171	253	27	36	148	217
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	5	3	3	2	2
血中クレアチニン減少	10	10	0	0	10	10
血中クレアチニン増加	5	5	1	1	4	4
血中ブドウ糖増加	5	5	0	0	5	5
血圧低下	32	32	4	4	28	28
拡張期血圧低下	6	6	0	0	6	6
C-反応性蛋白増加	8	8	0	0	8	8
心電図 QT 延長	9	9	8	8	1	1
好酸球数増加	5	5	1	1	4	4
ヘモグロビン減少	6	6	0	0	6	6
好中球数増加	27	27	2	2	25	25
白血球数増加	9	10	0	0	9	10
好中球百分率増加	35	35	0	0	35	35
血中アルカリホスファターゼ増加	6	6	1	1	5	5
総合障害度評価尺度スコア増加	6	6	6	6	0	0
傷害、中毒および処置合併症	20	27	10	17	10	10
転倒	5	5	3	3	2	2

MedDRA/J version (24.0)

また、本剤の流通管理について、申請者は以下のように説明した。

本剤は初の経口多発性硬化症治療薬であり、安易な処方拡大の懸念があったこと、既存のインターフェロンβ製剤と比べ、不整脈・黄斑浮腫の発現が認められる等安全性プロファイルが異なることから、医療機関・薬局を対象とした流通管理体制（イムセラ／ジレニアカプセル適正使用情報伝達確認表の運用、眼科連携確認表の運用、e-learning 実施による医療機関を対象とした流通管理、イムセラ管理センター／ジレニア薬剤交付確認センターを活用した薬局を対象とした流通管理）を構築し、本剤の適正使用情報提供の徹底及び安全対策を講じてきた。

使用成績調査における初回投与集団のうち、平成 24 年 3 月 19 日付けの添付文書改訂<sup>2)</sup>（本剤初回投与時のモニタリング強化）の医療機関への伝達が完了した平成 24 年 4 月 20 日以降に本剤を

<sup>2)</sup> 「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うこと。」から「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 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。」への変更。

投与した 1,190 例の初回投与時モニタリングの実施率は 95.4% (1,135/1,190 例)、初回投与集団のうち、3 カ月以内の中止・脱落例 (37 例) を除いた 1,587 例において、投与開始から 6 カ月以内に眼科検査を実施した症例割合は 69.5% (1,103/1,587 例) と高率であったこと、「多発性硬化症・視神経精髄炎診療ガイドライン 2017」によって本剤の適正使用情報が周知され、本剤が適正に使用される環境が整ったと考えられること等より、流通管理を終了することが可能であると考え、再審査終了後も医療情報担当者による適正使用情報の提供は継続し、引き続き情報収集に努め、必要に応じて安全対策を講じる。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

本調査による有効性評価は、臨床的再発、医師による有効性評価、総合障害度評価尺度 (以下、「EDSS」) の 3 つの指標を用いた。

**臨床的再発による評価**：本剤の使用歴のある患者を除いた初回投与集団の有効性解析対象症例 1,623 例中、本剤の投与開始後に再発の評価がある 1,614 例の多発性硬化症の年間再発率は、投与 12 カ月後で 0.24、投与 24 カ月後で 0.21 であり、本剤による再発予防効果は、本調査期間中、減弱することはなく維持されていた。

患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、承認時までの試験の FTY720 0.5 mg 投与群における 12 カ月までの年間再発率は 0.35 であり、本調査における年間再発率は、承認時までの試験と比較して高くはなかった。

**医師による有効性評価**：本剤投与開始 6 カ月後、12 カ月後、24 カ月後、最終観察時の各時点において、再発率、再発の重度、EDSS スコア、神経学的所見、MRI 所見等を投与開始前と比較して医師が総合的に、「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 区分で判定した。

初回投与集団において、医師による有効性評価で「有効」と判定された症例割合は、6 カ月後 70.3% (1,138/1,618 例)、12 カ月後 88.2% (1,086/1,231 例)、24 カ月後 90.1% (992/1,101 例)、最終観察時 72.4% (1,175/1,622 例) であった。

**EDSS に基づく有効性評価**：EDSS は、日常診療の範囲内で観察された多発性硬化症の総合障害度に基づき、本剤投与開始時、本剤投与開始後 3 カ月ごと及び投与中止時に評価された。

初回投与集団において、本剤投与開始時の EDSS の平均値が 3.01 であったのに対して、本剤投与期間中の EDSS の平均値は 2.85~2.97 で維持されており、本剤投与期間中に総合障害度の悪化はみられなかった。

### 5.2 製造販売後臨床試験 (継続投与試験を含む)

継続投与試験及び製造販売後臨床試験における有効性は、ガドリニウム (以下、「Gd」) 造影病変が認められなかった症例割合及び多発性硬化症の年間再発率 (annualized relapse rate : ARR) で

評価した。

**Gd 造影 T1 強調病巣**：継続投与試験の FTY720 0.5 mg 投与群において、投与 6 カ月時点の Gd 造影 T1 強調 MRI 画像で病巣が認められなかった症例割合は 88.6% (39/44 例) で、その後も継続投与試験の期間（製造販売後臨床試験の期間を含む）を通じて 90.9%~100%であった。

**新規に発現又は新規に拡大した T2 強調病巣**：継続投与試験の FTY720 0.5 mg 投与群において、投与 3 カ月から 6 カ月の期間に T2 強調 MRI 画像で新規又は新規に拡大した病巣が認められなかった症例割合は 86.0% (37/43 例) で、その後も継続投与試験の期間（製造販売後臨床試験の期間を含む）を通じて 88.4%~100%であった。

**年間再発率 (ARR)**：基礎試験（国内第 II 相試験：D1201 試験）の FTY720 0.5 mg 投与群（0~6 カ月）における年間再発率は 0.539 であったが、継続投与試験の FTY720 0.5 mg 投与群の最初の 6 カ月の年間再発率は 0.227 と低下し、その後も継続投与試験の期間（製造販売後臨床試験の期間を含む）を通じて 0.000~0.191 であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 62 件、研究報告は 5 件であり、それらの概要を表 6 に示す。いずれの報告についても、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。なお、外国添付文書の改訂、CCDS の改訂等を踏まえ、初回投与時の心血管事象のモニタリング強化については平成 24 年 3 月に、徐脈性不整脈及び休薬後の投与再開については平成 25 年 6 月に、可逆性後白質脳症症候群及びカルバマゼピンの相互作用については平成 26 年 6 月に、進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）については平成 27 年 9 月に、それぞれ添付文書を改訂し、注意喚起を行った。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 米国、欧州等における初回投与時の心血管モニタリング強化に関する添付文書改訂、徐脈性不整脈に関する注意及びリンパ腫発現に関する欧州製品概要（以下、「SmPC」）改訂の欧州医薬品委員会（以下、「CHMP」）の見解に関する情報（平成 23 年 12 月）*</li><li>② CCDS の改訂情報（13 件*）</li><li>③ ジレニアの Safety RMP に関する情報（8 件*）</li><li>④ カナダ製品情報の改訂に関する情報（6 件）*</li><li>⑤ PML について、FDA Drug Safety Communication への掲載及びトルコ保健省による direct healthcare professional communication（以下、「DHPC」）発出に関する情報（平成 25 年 9 月）</li><li>⑥ SmPC の改訂に関する情報（14 件*）</li><li>⑦ 米国における Medication Guide の改訂に関する情報（2 件*）</li><li>⑧ 米国添付文書（以下、「USPI」）の改訂に関する情報（9 件*）</li><li>⑨ CHMP による PML に関する DHPC letter 配布勧告に関する情報（平成 27 年 4</li></ul>
------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>月)</p> <p>⑩ PML について、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）のファーマコビジランス リスク評価委員会（以下、「PRAC」）が SmPC 及び Package Leaflet への追記を勧告したとの情報（平成 27 年 7 月）</p> <p>⑪ 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）による PML に関する Drug Safety Communication の発出及び USPI、Medication Guide の改訂に関する情報（平成 27 年 8 月）*</p> <p>⑫ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎患者を対象とした臨床試験中止に関する情報（平成 28 年 4 月）</p> <p>⑬ 本剤治療開始後の一時的な心拍数低下等に関するサウジアラビア規制当局ウェブサイトでの Important Safety Information 掲載に関する情報（平成 30 年 5 月）</p> <p>⑭ 本剤中止後の重度の障害度の増大に関する USPI の改訂、当該 USPI 改訂についての FDA ウェブサイトでの Drug Safety Communication 掲載に関する情報（平成 30 年 11 月）</p> <p>⑮ 皮膚癌への注意喚起追記等のオーストラリアにおける添付文書改訂に関する情報（平成 30 年 11 月）</p> <p>⑯ インドにおいて、本剤投与中止後の疾患の重度の増悪に関する Aggregate Finding Safety Report (Investigator notification) 配布に関する情報（平成 31 年 2 月）</p> <p>⑰ ニュージーランドにおけるジレニアデータシート改訂に関する情報（2 件）</p> <p>⑱ スイスにおける妊婦禁忌に関する DHPC レター配布の情報（平成 31 年 2 月）</p> <p>⑲ 妊婦及び有効な避妊法を実施していない妊娠可能な女性を禁忌とする Health Canada ウェブサイトでの Health Product Risk Communication 掲載に関する情報（令和元年 12 月）</p> <p>⑳ 肝障害リスクに関する Health Canada ウェブサイトでの Safety Alert の掲載及びカナダ製品情報改訂に関する情報（令和 3 年 2 月）*</p>
研究報告	<p>① 本剤投与患者で非投与患者に比して黄斑体積の増加を示したとする研究報告（平成 25 年 4 月）</p> <p>② 一時的進行型多発性硬化症患者を対象とした海外臨床試験において、有効性が認められなかったとする研究報告（平成 26 年 12 月）</p> <p>③ 治療開始時リンパ球数低値（<math>\leq 1.6 \times 10^9/L</math>）の患者、BMI<math>&lt; 18.5\text{kg}/\text{m}^2</math>（女性のみ）の患者及び女性患者では、本剤誘発性リンパ球数減少の発現率リスクが高いとする研究報告（平成 27 年 4 月）</p> <p>④ 血清抗 JC ウイルス（以下、「JCV」）抗体陽性率は日本の多発性硬化症患者で比較的高く、本剤による治療は血清抗 JCV 抗体 index を上昇させる可能性があり、PML の発症につながる可能性を示した研究報告（平成 30 年 4 月）</p> <p>⑤ FAERS（FDA Adverse Event Reporting System）データベースの解析にて、多発性硬化症の治療薬全体の報告における PML の発現が米国（0.24%）に比べて日本（2.4%）で高いとする研究報告（平成 30 年 8 月）</p>
備考	*重複あり

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の流通管理については適切に実施されており、本剤の適正使用情報が周知されたと考えられることから、流通管理を終了するとの申請者の見解は受け入れ可能と考えるが、本剤の安全性確保等に鑑み、再審査終了後も引き続き医療関係者への適正使用情報の提供を適切に実施する必要があると考える。

以上