

メーゼントを適正にご使用いただくために

メーゼント[®] 適正使用ガイド

【監修】

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

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.2、11.1.2 参照]
- 1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、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。[8.1.1-8.1.4、8.6、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、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本剤の投与を開始すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 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 [11.1.1 参照]
- 2.3 本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者 [11.1.3、17.3.2 参照]
- 2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック又はそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者(ペースメーカー使用患者を除く) [11.1.3、17.3.2 参照]
- 2.5 著明なQT延長のある患者 [11.1.4 参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.7 生ワクチンを接種しないこと。 [10.1 参照]
- 2.8 クラスⅠa(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール) 又はクラスⅢ(アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン) 抗不整脈剤、ベプリジル塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.9 CYP2C9*3/*3を保有している患者 [7.3 参照]

多発性硬化症治療薬

薬価基準収載



メーゼント錠 0.25mg
2mg

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

MAYZENT[®] tablets

シポニモド フマル酸錠



CONTENTS

はじめに 2

1. メーゼントの治療フローチャート 3

投与開始前

2. メーゼントの投与を開始する前に 4

- ・【警告】の理解と施設要件 4
- ・副作用対応体制の確認 5
- ・適応患者の選択 6
- ・【用法及び用量】の確認 7
- ・【禁忌】の確認 9
- ・【特定の背景を有する患者に関する注意】の確認 9
- ・【併用禁忌】の確認 11
- ・【併用注意】の確認 11
- ・患者への説明 13
- ・保存場所に関する説明 13
- ・CYP2C9遺伝子検査 (投与可否・維持用量の判断) 14
- メーゼント投与開始前 チェックリスト** 15

3. メーゼント投与中における注意事項 17

- ・注意すべき副作用・リスクとその対策 概要 17

初回投与時

〈初回投与時〉

- ・「初回投与時」の注意事項 —徐脈性不整脈— 19
- メーゼント初回投与時 チェックリスト** 26
- ・その他の注意事項
 - QT間隔延長 29

維持用量投与中 (初回投与時以降)

〈維持用量投与中 (初回投与時以降)〉

- ・感染症 31
- ・黄斑浮腫 37
- ・肝機能異常 39
- ・妊娠、胎児に対するリスク (生殖毒性) 41
- ・その他の注意事項
 - 血圧上昇 43
 - 悪性リンパ腫 44
 - 末梢動脈閉塞性疾患 44
 - 進行性多巣性白質脳症 (PML) 44
 - 可逆性後白質脳症症候群 44
 - その他の副作用 45
- メーゼント維持用量投与中 チェックリスト** 46

投与中止・投与再開

4. メーゼント投与中止後、または休薬後の投与再開に関する注意事項 47

- ・メーゼント投与中止後の作用の持続 47
- ・メーゼント投与中止後の「重度の疾患増悪」の可能性 47
- ・メーゼント休薬後の投与再開 47
- メーゼント投与中止・投与再開 チェックリスト** 48

付録

1. メーゼントの安全性を評価した臨床試験 試験概要 49
2. 徐脈性不整脈 52
3. 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 53
4. 黄斑浮腫 54
5. 進行性多巣性白質脳症 (PML) 55



はじめに

メーゼント[®]錠0.25mg・2mgは、シポニモド フマル酸を有効成分とする、ノバルティス社(スイス)が開発した新規のスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体調節薬です。S1P受容体の5つのサブタイプのうち、フィンゴリモド(ジレニア[®])はS1P₂受容体を除く4つのサブタイプに作用するのに対し、メーゼントはS1P₁受容体およびS1P₅受容体に選択的に作用することが示唆されています。

本剤は、リンパ球上のS1P受容体に作用して末梢血中のリンパ球数を減少させることにより、自己免疫反応に関与するリンパ球の中核組織への浸潤を阻止し、治療効果を示すと考えられています。

本剤は、2006年より臨床試験が開始され、再発寛解型の多発性硬化症(MS)患者を対象とした海外第Ⅱ相用量設定試験において、有効性・安全性が検討されました。

再発寛解型MSに対しては近年複数の治療薬が利用可能になってきている一方で、再発寛解型MSから移行し身体的障害が日常生活に深刻な支障を来すようになる「二次性進行型MS」に対しては、有効性を示した治療薬がなく、二次性進行型MS患者に対して有効性・安全性を示す新たな治療薬が強く望まれていたことから、ノバルティスでは、本剤の薬理学的特徴から再発寛解型MSだけでなく二次性進行型MSに対する効果も期待できると考え、2012年12月から欧米を中心に二次性進行型MS患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証試験を開始しました。日本でも二次性進行型MSに対する治療薬には高い医療ニーズがあること、また、日本単独での臨床試験の実施は困難であることを考慮して、日本人二次性進行型MS患者も国際共同第Ⅲ相検証試験に参加しました。

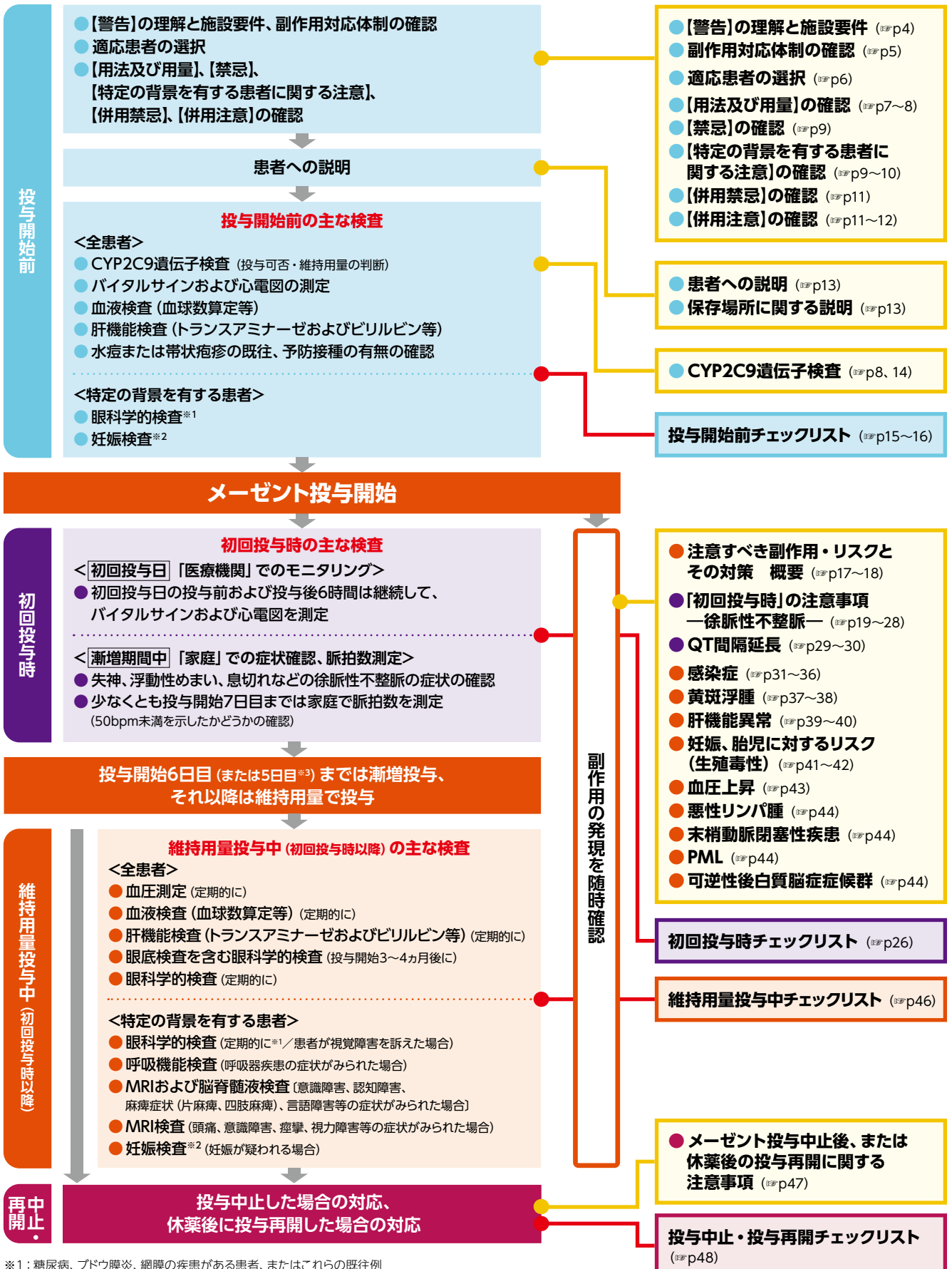
そして本邦では、2018年12月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け、2020年6月には「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

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



1. メーゼントの治療フローチャート

メーゼント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。



※1：糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者、またはこれらの既往例
 ※2：妊娠可能な女性
 ※3：CYP2C9*1/*3または*2/*3を保有する患者



2. メールゼントの投与を開始する前に

●【警告】の理解と施設要件

メールゼントの【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。**本剤の投与にあたっては、主治医が本剤の有効性および安全性に関わる十分な知識を有しており、下記の**医療施設の「施設要件」を満たしている必要があります。**なお、本剤投与中の患者が転院し、転院先でも継続して処方を受ける場合は、転院先も同じ施設要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。[8.2、11.1.2 参照]
- 1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、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。[8.1.1-8.1.4、8.6、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、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本剤の投与を開始すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 参照]

■ 医療施設の「施設要件」

- ① 本剤の適正使用情報を企業より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 二次性進行型多発性硬化症 (SPMS) の診断が可能で、十分な多発性硬化症 (MS) 治療の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、感染症、黄斑浮腫 等) の発現時に、緊急の対応 (処置) を行うことが可能な施設または連携が取れること。
- ④ 循環器を専門とする医師および眼科医が常勤または連携が取れること。
- ⑤ 全例調査への理解と協力が得られた施設であること。



2. メーゼントの投与を開始する前に

● 副作用対応体制の確認

■ 「徐脈性不整脈」について

- メーゼントの漸増期間中は、心拍数減少や房室伝導の遅延が生じることがあるため、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本剤の投与を開始することが可能であることを確認してください。
- 本剤の初回投与日において、投与前および投与後6時間は継続してバイタルサインおよび心電図を測定し、何らかの徴候・症状・所見が確認された場合は、それらが消失するまで観察を継続することが可能であることを確認してください。
- 特に、下記に該当する症例に本剤の投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師と相談することが可能であることを確認してください。

■ 循環器を専門とする医師に相談すべき症例

- 心拍数低下または房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者
 - ・心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症または重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
 - ・洞性徐脈(心拍数55bpm未満)のある患者
 - ・第1度またはウェンケバッハ型(モビッツI型)第2度房室ブロックのある患者
 - ・心筋梗塞または心不全の既往歴がある患者(本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度またはⅣ度の心不全を発症した患者を除く)
 - ・再発性の失神または症候性の徐脈の既往歴がある患者
- QT延長がある患者または不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤を投与中の患者
- 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬(ベラパミル、ジルチアゼム等)または心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者

メーゼント®電子添文 第5版(2023年10月改訂)より作図

■ 「感染症」について

- 感染症などの重篤な副作用の発現時には、緊急の対応(処置)を行うことが可能であることを確認してください。

■ 「黄斑浮腫」について

- 黄斑浮腫などの重篤な眼疾患の発現時には、十分に対応できる眼科医と連携することが可能であることを確認してください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 適応患者の選択

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) (抜粋)

2.9 CYP2C9*3/*3を保有している患者 [7.3 参照]

4. 効能又は効果

二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1 参照]

●メーゼントの投与対象患者は、「二次性進行型MS」の患者です。

なお、再発を伴っていても、歩行または認知機能に障害がみられるMS患者では、再発寛解型MSから二次性進行型MSに移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型MSの定義や臨床試験成績を参照した上で、本剤の投与を考慮してください。

●本剤の臨床試験で用いた二次性進行型MSの定義を参照の上、患者を選択してください。

- ・二次性進行型MS患者を「時折みられる再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す病型」と、本剤の電子添文に記載されています。
- ・本剤の国際共同第Ⅲ相検証試験における二次性進行型MS患者の選択基準は下記の通りであり、主に「再発とは無関係な神経学的障害の増大(6ヵ月以上持続)」、および、「総合障害度スケール(EDSS)が3.0以上6.5以下で、試験開始前2年間にEDSSに基づく障害進行が認められた患者」を対象としていました。

■ 国際共同第Ⅲ相検証試験 (EXPAND試験) における二次性進行型MS患者の選択基準

1. スクリーニング時の年齢：18～60歳
2. McDonald診断基準(2010年改訂版)に基づく再発寛解型MSの既往歴を有する患者
3. 再発とは無関係に、6ヵ月以上持続する障害進行性の増悪がみられるMSと定義される二次性進行型MSの患者
4. スクリーニング時のEDSS：3.0～6.5
5. 本試験組み入れ前2年間にEDSSに基づく障害進行*が記録されている患者

※：スクリーニング時のEDSS 6.0未満の患者ではEDSS 1以上の進行
スクリーニング時のEDSS 6.0以上の患者ではEDSS 0.5以上の進行

6. ランダム化前3ヵ月以内に再発が認められず、ステロイド治療も受けていない患者

社内資料：国際共同第Ⅲ相検証試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

●本剤の主な代謝酵素である「CYP2C9」は遺伝子多型を有するため、遺伝子型によっては、本剤の代謝に影響を及ぼす場合があります。CYP2C9*3/*3を保有している患者には、本剤は投与できません。



2. メーゼントの投与を開始する前に

● 【用法及び用量】の確認

メーゼントは、維持用量まで「漸増投与」を行う必要のある薬剤です。本剤の初回投与時に、心伝導への影響（一過性の心拍数減少、房室伝導の遅延）がみられることがあるため、維持用量まで漸増投与を行います。

なお、CYP2C9*1/*1、*1/*2、*2/*2を保有する患者に対しては、漸増期間（6日間）中の最初の5日間に決められた錠数を間違わずに服用できるよう、『スタート用パック』を用意しています。漸増投与が適切かつ正しく行えるよう、**最初の5日間は『スタート用パック』を活用してください。**



6. 用法及び用量

通常、成人にはシポニドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 漸増期間（6日間）中に本剤を休薬した場合は、開始用量である0.25mgから本剤の投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。また、維持用量投与時に4日間以上連続して本剤を休薬した場合においても、初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。投与再開時も、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。[1.3、8.3.1、8.3.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照]
- 7.2 漸増期間（6日間）中は本剤投与後に心拍数の減少がみられ、投与後6時間以内に最も減少する。また、一般的に心拍数は日内変動し、深夜1～3時頃に最も減少する。これら心拍数の減少時期が重なるのを避けるために、漸増期間（6日間）中は朝に投与すること。[1.3、8.3.1、8.3.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照]
- 7.3 本剤投与開始前にCYP2C9遺伝子型を確認すること。[2.9、7.4、9.1.1、15.1.1、16.6.3 参照]
- 7.4 CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有する患者については、維持用量は1日1回1mgとすることが望ましい。維持用量を1日1回1mgとする場合は、4日目までは用法及び用量と同様に漸増を行い、5日目以降は1mgとすること。[7.3、9.1.1、15.1.1、16.6.3 参照]
- 7.5 0.25mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.25mg錠を使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

2.9 CYP2C9*3/*3を保有している患者 [7.3 参照]

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

「CYP2C9遺伝子検査」(※p14)の結果によって、メーゼントの漸増方法が異なります。

Type

A

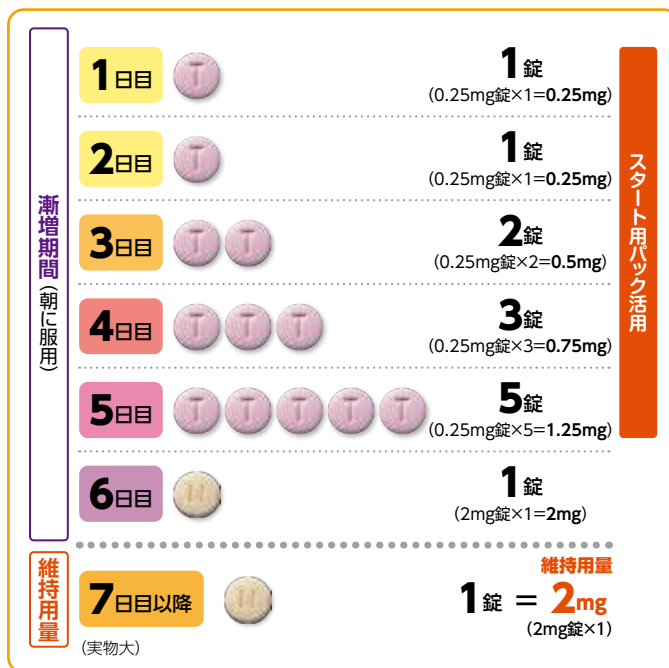
CYP2C9*1/*1、*1/*2、*2/*2を保有する患者(漸増期間:6日間)

- 漸増期間(6日間)中、**最初の5日間**は「**スタート用パック**」を用いて決められた錠数を間違わずに服用し、6日目は2mg(2mg錠を1錠)を、それぞれ1日1回朝に服用するようご指導ください。
- 7日目以降は、維持用量である「**2mg**」(2mg錠を1錠)を毎日1日1回服用するようご指導ください。



《休薬時の対処》

- 漸増期間(6日間)中に「**1日**」でも本剤を休薬した場合:
 - 維持用量投与中に「**4日間以上**」連続して本剤を休薬した場合:
- ※ 初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開してください。
- ・投与再開時も、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサインおよび心電図を測定してください。



メーゼント®電子添文 第5版(2023年10月改訂)より作図

Type

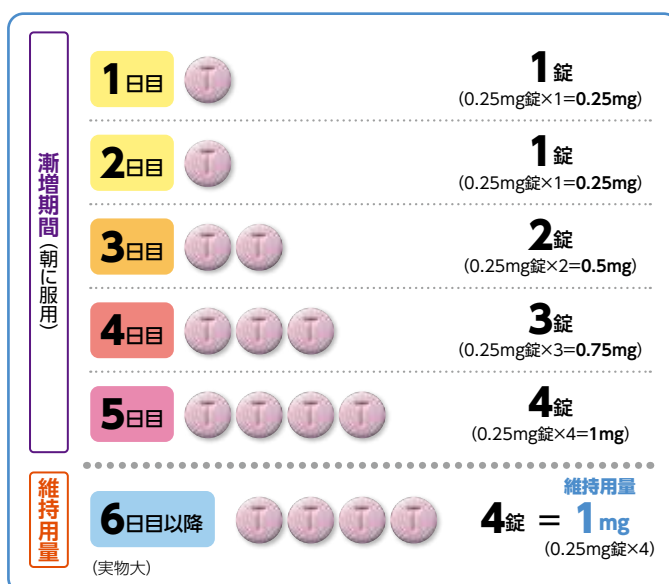
B

CYP2C9*1/*3、*2/*3を保有する患者(漸増期間:5日間)

- 漸増期間(5日間)中は、1日1回朝に、決められた錠数を間違わずに服用するようご指導ください。
(「**スタート用パック**」は活用できません)
- 6日目以降は、維持用量である「**1mg**」(0.25mg錠を4錠)を毎日1日1回服用するようご指導ください。

《休薬時の対処》

- 漸増期間(5日間)中に「**1日**」でも本剤を休薬した場合:
 - 維持用量投与中に「**4日間以上**」連続して本剤を休薬した場合:
- ※ 初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開してください。
- ・投与再開時も、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサインおよび心電図を測定してください。



メーゼント®電子添文 第5版(2023年10月改訂)より作図



2. メーゼントの投与を開始する前に

● 【禁忌】の確認

メーゼントの投与を開始する前は、対象患者が【禁忌】に該当していないことを必ず確認してください。

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では、感染症が回復するまで、本剤の投与を開始しないこと。
本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度またはⅣ度の心不全を発症した患者	●本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがあるため、左記の患者には投与しないこと。
モビッツⅡ型第2度房室ブロックまたはそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）	
著明なQT延長のある患者	●QT間隔延長があらわれることがあるため、著明なQT延長のある患者には投与しないこと。
妊婦または妊娠している可能性のある女性	●妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
生ワクチンを接種しないこと	●本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。 ●生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中および投与終了後最低4週間は接種を避けること。
クラスⅠa（キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール）またはクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン）抗不整脈剤、ベプリジル塩酸塩を投与中の患者	●本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。 ●Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。
CYP2C9*3/*3を保有している患者	●CYP2C9*3/*3を保有している患者には投与しないこと。

メーゼント®電子添文 第5版（2023年10月改訂）より作表

● 【特定の背景を有する患者に関する注意】の確認

メーゼントの投与を開始する前は、対象患者が下記背景に該当しているかどうかを必ず確認してください。

本剤の投与を避けることが望ましい

心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）または心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者	●本剤の投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切り替えまたは投与開始時の患者の状態に応じた適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。
---	--

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

本剤の投与の可否を慎重に検討すること	
<p>心拍数低下または房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症または重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者 洞性徐脈(心拍数55bpm未満)のある患者 第1度またはウェンケバッハ型(モビッツI型)第2度房室ブロックのある患者 心筋梗塞または心不全の既往歴がある患者(本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度またはⅣ度の心不全を発症した患者を除く) 再発性の失神または症候性の徐脈の既往歴がある患者 	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。 ●本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。
本剤の投与開始を延期すること	
<p>重度の活動性感染症のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期すること。
本剤の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眼科学的検査を実施すること	
<p>糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者またはこれらの既往歴のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●黄斑浮腫が発現するリスクが増大する。
長期にβ遮断薬が投与されている患者は、本剤の投与開始前に「安静時心拍数」を確認すること	
<p>β遮断薬を投与中の患者(点眼薬も含む)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●安静時心拍数が50bpmを超える場合は、本剤の投与を開始してもよい。 ●安静時心拍数が50bpm以下の場合は、β遮断薬を休薬し、ベースラインの心拍数が50bpmを超えた後に本剤の投与を開始してもよい。β遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増後に再開してもよい。
女性への注意	
<p>生殖能を有する者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●妊娠可能な女性に対しては、動物実験で本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。 ●本剤の投与中および投与中止後少なくとも10日間は、適切な避妊法(妊娠率が1%未満の方法)を行うよう指導すること。 ●本剤投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。
<p>妊婦</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
<p>授乳婦</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●授乳しないことが望ましい。
その他特定の背景を有する患者への注意	
<p>CYP2C9*1/*3または*2/*3を保有する患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の血中濃度が上昇する。
<p>QT延長がある患者または不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤を投与中の患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。 ●QT間隔が延長するおそれがある。
<p>重度の呼吸器疾患を有する患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●症状が悪化するおそれがある。
<p>痙攣発作またはその既往歴のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●痙攣をおこすおそれがある。
<p>肝機能障害患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●肝機能障害が悪化するおそれがある。
<p>小児等</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●小児等を対象とした臨床試験は実施していない。



2. メーゼントの投与を開始する前に

● 【併用禁忌 (併用しないこと)】の確認

下記薬剤・ワクチンは【併用禁忌 (併用しないこと)】となっていますので、
メーゼントの投与開始前は、対象患者が下記薬剤・ワクチンを使用していないことを必ず確認してください。

本剤の投与中および投与終了後最低4週間は、生ワクチンを接種しないこと

生ワクチン
(乾燥弱毒性麻疹ワクチン、
乾燥弱毒性風疹ワクチン、乾燥BCG等)

- 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。
- 生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中および投与終了後最低4週間は接種を避けること。

本剤の投与中は、下記薬剤と併用しないこと

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)、
ジソピラミド(リスモダン)、シベンゾリン(シベノール)、
ピルメノール(ピメノール)

- 本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
- Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。

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)、
ニフェカラン(シンビット)

ベプリジル塩酸塩(ベプリコール)

メーゼント®電子添文 第5版 (2023年10月改訂) より作表

● 【併用注意 (併用に注意すること)】の確認

下記薬剤・ワクチンは【併用注意 (併用に注意すること)】となっていますので、
メーゼントの投与開始前は、対象患者が下記薬剤・ワクチンを使用しているかどうかを必ず確認してください。

本剤の投与開始時には、下記薬剤と併用しないことが望ましい

心拍数を低下させる可能性のある薬剤
(ジゴキシン、イバブラジン等)

- 心拍数に対して潜在的な相加作用がある。
- 心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。

心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬
(ベラパミル、ジルチアゼム等)

不整脈原性を有することが知られている
QT延長作用のある薬剤

本剤の投与中および投与終了後最低4週間は、不活化ワクチンの接種を避けること

不活化ワクチン

- 本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。
- 4価インフルエンザワクチン接種の1週間前から4週間後まで本剤を休業した場合、奏効率はプラセボと比較して低下しなかったが、本剤の休業期間を短くした場合(ワクチン接種の10日前から2週間後まで)及び本剤投与中にワクチン接種した場合、奏効率はプラセボと比較して約15～30%低下した。

下記薬剤と併用する場合、および下記薬剤投与中止後数週間以内に本剤を投与する場合は注意すること

抗腫瘍薬、免疫抑制剤
(ミトキサントロン等)

- 相加的に免疫系に作用するリスクがある。
- 過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。
- これらの薬剤と併用する場合、およびこれらの薬剤の投与中止後数週間以内に本剤を投与する場合は注意すること。
- 本剤の最終投与後3～4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も、同様に注意すること。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

★MS治療剤から本剤への「切り替え」							
多発性硬化症治療剤 (インターフェロン(IFN)β、グラチラマー酢酸塩、 フマル酸ジメチル、フィンゴリモド塩酸塩、 ナタリズマブ等)	<ul style="list-style-type: none"> ●相加的に免疫系に作用するリスクがある。 ●過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。 ●IFNβまたはグラチラマー酢酸塩であれば、通常、これらの薬剤の投与中止直後に本剤の投与を開始してもよい*。 ●他のMS治療剤から本剤に切り替える場合は、その薬剤の消失半減期および作用機序を考慮すること*。 ●本剤の最終投与後3～4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も、同様に注意すること。 						
β遮断薬投与中の患者に本剤の投与を開始する場合は注意すること							
β遮断薬 (アテノロール、プロプラノロール、点眼薬等)	<ul style="list-style-type: none"> ●心拍数減少に相加的な作用がある。 ●心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。 ●β遮断薬を投与中の患者に、本剤の投与を開始する場合は注意すること。 ●本剤の維持用量を投与されている患者には、β遮断薬の投与を開始してもよい。 						
CYP2C9、CYP3A4に関する薬剤との併用時の注意 (併用しないことが望ましい薬剤、併用に注意すべき薬剤)							
中程度のCYP2C9阻害作用かつ 中程度のCYP3A4阻害作用を有する薬剤 (フルコナゾール等)	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する。 ●本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。 						
中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A4阻害作用を有する薬剤の両方を併用		中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤 (ブコローム等)	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する。 ●本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。 	中程度のCYP2C9誘導作用かつ 強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン、リファンピシン等)	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の代謝が促進され、曝露量が低下する。 ●本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。 ●これらの薬剤と併用する際には注意すること。 	中程度のCYP2C9誘導作用を有する薬剤と 強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤の両方を併用	中程度以上のCYP3A4誘導作用を有する薬剤 (エファビレンツ、モダフィニル等)
中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤 (ブコローム等)	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の代謝が阻害され、曝露量が増加する。 ●本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。 						
中程度のCYP2C9誘導作用かつ 強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン、リファンピシン等)	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の代謝が促進され、曝露量が低下する。 ●本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。 ●これらの薬剤と併用する際には注意すること。 						
中程度のCYP2C9誘導作用を有する薬剤と 強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤の両方を併用		中程度以上のCYP3A4誘導作用を有する薬剤 (エファビレンツ、モダフィニル等)	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の代謝が促進され、曝露量が低下する。 ●本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。 ●CYP2C9*1/*3または*2/*3を保有する患者では、これらの薬剤と併用する際には注意すること。 				
中程度以上のCYP3A4誘導作用を有する薬剤 (エファビレンツ、モダフィニル等)	<ul style="list-style-type: none"> ●本剤の代謝が促進され、曝露量が低下する。 ●本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。 ●CYP2C9*1/*3または*2/*3を保有する患者では、これらの薬剤と併用する際には注意すること。 						

メーゼント®電子添文 第5版 (2023年10月改訂) より作表

★参考 MS治療剤からメーゼントへの「切り替え」について

【併用注意】(※p12上記)にも記載がありましたように、MS治療剤からメーゼントへの「切り替え」を行う際は、下記手順で行ってください。

●インターフェロン (IFN) β、グラチラマー酢酸塩からの「切り替え」



前薬の投与中止直後から、
メーゼント投与開始可能

●他のMS治療剤からの「切り替え」



各種薬剤の消失半減期および
作用機序を考慮した上で、
メーゼントの投与を開始

メーゼント®電子添文 第5版 (2023年10月改訂) より作図



2. メーゼントの投与を開始する前に

● 患者への説明

メーゼントが投与される患者およびそのご家族に対しては、投与前に本剤の有効性・安全性などについて十分に説明し、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。

■ 医療関係者ご活用資料

- 適正使用ガイド
- 治療フローチャート・処方チェックリスト
- インフォームド・コンセント用資料

■ 患者指導用ツール

- 【2mgの患者向け資料】スタート用パック
- 【1mgの患者向け資料】メーゼントの増量方法
- 【処方患者・家族向け資料】はじめてのメーゼント®
- メーゼント®・カード
- メーゼント ダイアリー

● 保存場所に関する説明

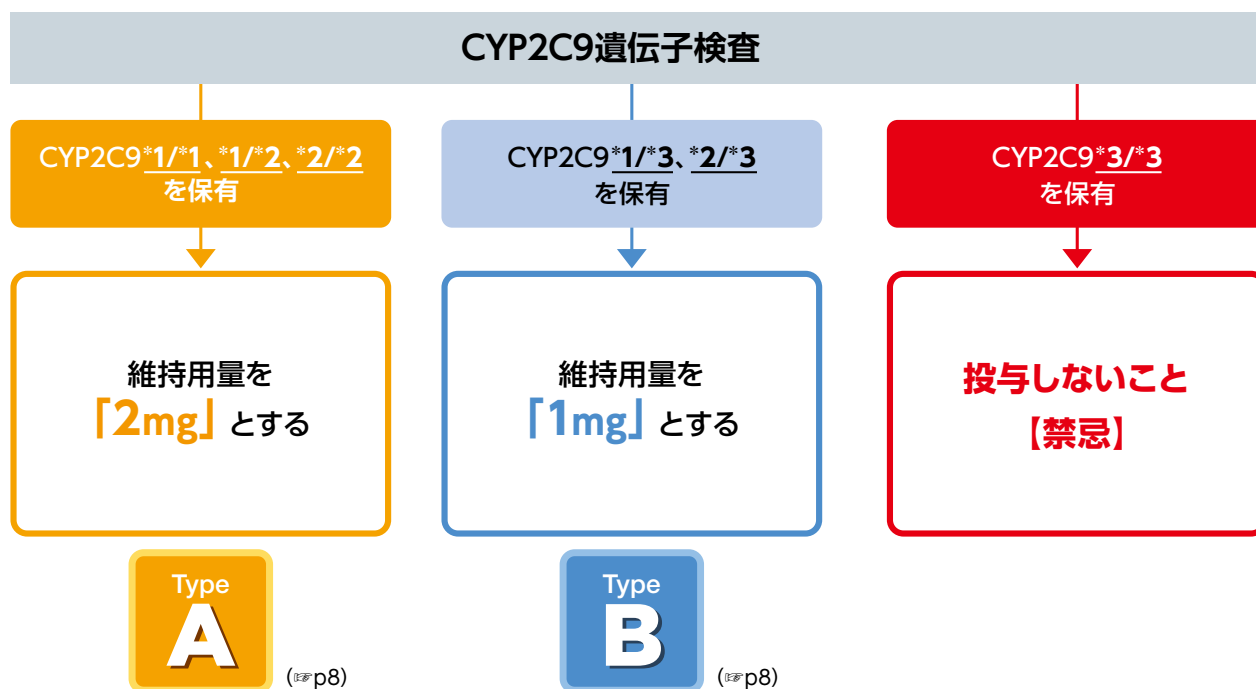
- メーゼントは、冷所保存 (2~8℃) が必要な薬剤のため、「冷蔵庫」で保存するようご指導ください。
- なお、8℃を超え25℃以下の場所で保存する場合は、本剤を「3カ月以内」に使用するようご指導ください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● CYP2C9遺伝子検査 (投与可否・維持用量の判断)

メーゼントの主な代謝酵素である「CYP2C9」は遺伝子多型を有するため、遺伝子型によっては、本剤の代謝に影響を及ぼす場合があります。したがって、**本剤の投与開始前には必ずCYP2C9の「遺伝子検査」を実施し、患者の遺伝子型に合わせて本剤の投与可否および維持用量を判断する必要があります。**

■ CYP2C9遺伝子検査の結果と、メーゼントの投与可否・維持用量



CYP2C9の遺伝子型別に応じたメーゼントの漸増方法は、p8をご参照ください

メーゼント®電子添文 第5版 (2023年10月改訂) より作図

参考 各人種および日本人におけるCYP2C9遺伝子型の発現頻度

CYP2C9*2およびCYP2C9*3は、臨床的に重要な酵素活性の低下を示すことが知られており、シポニモド (メーゼント®) の代謝活性は、Extensive Metabolizer (CYP2C9*1/*1)、Intermediate Metabolizer (CYP2C9*1/*2、CYP2C9*1/*3、CYP2C9*2/*2)、Poor Metabolizer (CYP2C9*2/*3、CYP2C9*3/*3) で異なります。

なお、日本人におけるCYP2C9遺伝子型の頻度は、CYP2C9*1/*1は95~96%であるのに対し、CYP2C9*3/*3は0~0.1%、CYP2C9*1/*3は4~5%、CYP2C9*1/*2、CYP2C9*2/*2およびCYP2C9*2/*3は0%でした。

● 各人種および日本人におけるCYP2C9遺伝子型の発現頻度^{1)~4)}

CYP2C9遺伝子型	発現頻度 (%)			
	白人	アフリカ人	アジア人	日本人
*1/*1	62~65	75~87	85~97	95~96
*1/*2	20~24	5~9	0~5	0
*1/*3	9~12	4	4~7	4~5
*2/*2	1~2	0~0.1	0~0.1	0
*2/*3	1.4~1.7	0~0.1	0~0.2	0
*3/*3	0.3~0.4	0	0~0.2	0~0.1

1) Lee CR et al: Pharmacogenetics 12 (3) : 251-263, 2002 2) Kirchheiner J et al: Clin Pharmacol Ther 77 (1) : 1-16, 2005
 3) Scott SA et al: Pharmacogenomics 11 (6) : 781-791, 2010 4) Gaikwad T et al: Thromb Res 134 (3) : 537-544, 2014



2. メーゼントの投与を開始する前に

メーゼント投与開始前 チェックリスト

- 【警告】の内容を理解した。
- 施設要件、副作用の対応体制などを確認し、電子添文を熟読した。
- 本剤の投与に適した対象患者を選択した。

二次性進行型多発性硬化症患者

■ 国際共同第Ⅲ相検証試験 (EXPAND試験)における二次性進行型多発性硬化症患者の選択基準

1. スクリーニング時の年齢：18～60歳
2. McDonald診断基準 (2010年改訂版) に基づく再発寛解型多発性硬化症の既往歴を有する患者
3. 再発とは無関係に、6ヵ月以上持続する障害進行性の増悪がみられる多発性硬化症と定義される二次性進行型多発性硬化症の患者
4. スクリーニング時の総合障害度スケール (EDSS)：3.0～6.5
5. 本試験組み入れ前2年間にEDSSに基づく障害進行*が記録されている患者
※：スクリーニング時のEDSS 6.0未満の患者ではEDSS 1以上の進行
スクリーニング時のEDSS 6.0以上の患者ではEDSS 0.5以上の進行
6. ランダム化前3ヵ月以内に再発が認められず、ステロイド治療も受けていない患者

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) 【承認時評価資料】

全患者に対する検査・確認

- CYP2C9の遺伝子検査を実施し、本剤の投与可否・維持用量を判断した。
 - CYP2C9*1/*1、*1/*2、*2/*2を保有：本剤の維持用量を1日1回「2mg」とする。
 - ・漸増期間 (6日間) 中、最初の5日間は、『スタート用パック』を用いて決められた錠数を間違わずに、1日1回朝に服用する。
[1, 2日目：0.25mg、3日目：0.5mg、4日目：0.75mg、5日目：1.25mgを1日1回朝服用]
 - ・6日目は、2mgを1日1回朝に服用する。
 - ・7日目以降は、維持用量である「2mg」を、毎日1日1回服用する。
 - CYP2C9*1/*3、*2/*3を保有：本剤の維持用量を1日1回「1mg」とする。
 - ・漸増期間 (5日間) 中は、決められた錠数を間違わずに、1日1回朝に服用する。
(『スタート用パック』は用いない)
[1, 2日目：0.25mg、3日目：0.5mg、4日目：0.75mgを1日1回朝服用]
 - ・5日目以降は、維持用量である「1mg」を、毎日1日1回服用する。(5日目のみ、朝に服用)
 - CYP2C9*3/*3を保有：本剤を投与しないこと【禁忌】。
- 本剤の初回投与日の投与前に、バイタルサインおよび心電図を測定した。
- 本剤の投与開始前 (投与開始前6ヵ月以内、または前治療から切り替える場合は前治療中止後) に、血液検査 (血球数算定等) を実施した。
- 本剤の投与開始前に肝機能検査 (トランスアミナーゼおよびビリルビン等) を実施した。
- 水痘または帯状疱疹の既往や、予防接種の有無を確認した。
 - 必要に応じて、ワクチン接種を考慮する。
 - 接種する場合は、ワクチンの効果が十分に得られるまで、本剤の投与開始を延期する。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

特定の背景を有する患者に対する検査・確認・対応

- 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者、またはこれらの既往歴のある患者に対し、本剤の投与開始前に眼科学的検査を実施した。
- 妊娠可能な女性に対し、妊娠検査を実施して患者が妊娠していないことを確認するとともに、下記を説明した。
 - 動物実験で、本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明した。
 - 本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止することを説明した。
 - 本剤の投与中および投与中止後「少なくとも10日間」は、適切な避妊法（妊娠率が1%未満の方法）を行うよう説明した。
 - 本剤の投与中は、授乳しないことが望ましいことを説明した。
- 下記※に該当する症例に対し、本剤の投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師と相談した。
 - ※：●心拍数低下または房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者
 - ・心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症または重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
 - ・洞性徐脈（心拍数55bpm未満）のある患者
 - ・第1度またはウェンケバッハ型（モビッツI型）第2度房室ブロックのある患者
 - ・心筋梗塞または心不全の既往歴がある患者（本剤の投与開始前6か月以内に心筋梗塞、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度またはⅣ度の心不全を発症した患者を除く）
 - ・再発性の失神または症候性の徐脈の既往歴がある患者
 - QT延長がある患者または不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤を投与中の患者
 - 心拍数減少作用のあるカルシウムチャンネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）または心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者
- 長期にβ遮断薬が投与されている患者（点眼薬も含む）に対し、本剤の投与開始前に安静時心拍数を確認した。
 - 安静時心拍数が50bpmを超える場合：本剤の投与を開始することができる。
 - 安静時心拍数が50bpm以下の場合：β遮断薬を休業し、ベースラインの心拍数が50bpmを超えた後に、本剤の投与を開始することができる。β遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増した後に、再開することができる。
- 重度の活動性感染症のある患者に対し、感染症が消失するまで、本剤の投与開始を延期した。



3. メーゼント投与中における注意事項

● 注意すべき副作用・リスクとその対策 概要

メーゼントを適正にご使用いただくため、本項では、注意すべき副作用やリスクの概要とその対策などについて紹介いたします。



「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 — (※p19～28)

〈概要〉

・メーゼントの初回投与時には、一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがあります。

〈対策〉

● 初回投与日 「医療機関」でのモニタリング

- ・初回投与日の投与前および投与後6時間は継続して、バイタルサインおよび心電図を測定してください。
- ・本剤の投与後6時間以内に下記が認められた場合は、さらに継続して心電図を測定してください。
 - 徐脈性不整脈に関連する徴候または症状が認められた場合
 - 第2度以上の房室ブロックや、著明なQTc間隔の延長が認められた場合
 - 心拍数減少の最低値からの回復が認められていない場合
- ・初回投与後の経過に応じて、漸増期間中は、連続的に心電図を測定することを検討してください。

● 漸増期間中 「家庭」での症状確認、脈拍数測定

- ・患者またはその家族等に対し、下記がみられた場合は主治医に連絡するよう指導してください。
 - 失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合
 - 少なくとも投与開始7日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が50bpm未満を示した場合



感染症 (※p31～36)

〈概要〉

・メーゼントの末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用により、感染症のリスクが増大するおそれがあります。

〈対策〉

- ・本剤の投与中も血液検査(血球数算定等)を定期的を実施し、リンパ球数が「200/mm³」を下回らないよう、慎重に観察してください。
- ・感染症の症状がみられた場合は、直ちに主治医に連絡するよう、患者に指導してください。
- ・感染症の症状がみられた場合は、本剤の投与中断を考慮するとともに、適切な診断および処置を行ってください。
- ・重篤な感染症がみられた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。
- ・進行性多巣性白質脳症(PML)が疑われる症状(意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等)がみられた場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、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。
- ・末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用は、本剤の最終投与後から最長で3～4週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続してください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



黄斑浮腫 (☞ p37～38)

〈概要〉

- ・無症候性も含め、特にメーゼントの投与初期に黄斑浮腫があらわれることがあります。

〈対策〉

- ・本剤の投与開始3～4ヵ月後に、眼底検査を含む眼科学的検査を実施してください。
- ・本剤の投与中も、眼科学的検査を定期的実施してください。
- ・患者が視覚障害を訴えた場合も、眼科学的検査を実施してください。
- ・糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者、またはこれら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、本剤の投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中も眼科学的検査を定期的実施してください。



肝機能異常 (☞ p39～40)

〈概要〉

- ・メーゼントの投与中に、肝機能検査値異常がみられることがあります。

〈対策〉

- ・本剤の投与中も、肝機能検査(トランスアミナーゼおよびビリルビン等)を定期的実施してください。



妊娠、胎児に対するリスク (生殖毒性) (☞ p41～42)

〈概要〉

- ・動物実験で、シボニモド(メーゼント®)が発達中の胎児に有害であること〔胚・胎児毒性(ラット、ウサギ)、催奇形性(ラット)]が示されています。

〈対策〉

- ・妊婦または妊娠している可能性のある女性には本剤を投与できません。
- ・妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与開始前に妊娠検査を実施し、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、本剤が動物実験で発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明し、本剤の投与中および投与中止後「少なくとも10日間」は、適切な避妊法(妊娠率が1%未満の方法)を行うよう指導してください。
- ・本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止してください。
- ・本剤の投与中は、授乳を避けさせてください。



3. メーゼント投与中における注意事項

● 「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 —



メーゼントの初回投与時には、一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがあります。

■ 発現状況

〈心拍数減少の発現時期（電子添文より）〉

- 臨床試験において、漸増時の初回投与日に、メーゼント投与後1時間以内に脈拍数が減少し、約4時間後に最も低下し、投与6時間後までに回復傾向が認められました。
- 本剤投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は投与1日目に最も減少し、投与5～6日目にベースラインから最も減少しましたが、投与6日目以降に心拍数は増加し始め、投与後10日以内にプラセボと同程度に回復が認められました。

〈徐脈性不整脈の発現状況（電子添文より）〉

- メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「徐脈」が5.5%、「房室ブロック（第1度及び第2度）」が1.6%認められたことが報告されています。

〈国際共同第Ⅲ相検証試験における徐脈性不整脈の発現状況〉

国際共同第Ⅲ相検証試験（※試験概要：p49～51）では、二次性進行型MS患者を対象に、メーゼント2mg（維持用量）またはプラセボを6日間の漸増期間を設けて、1日1回計約3年間投与しました。

- メーゼント群の「投与1～7日目」における「徐脈」および「洞性徐脈」の有害事象発現率は、各々4.4%（48/1,099例）および1.3%（14/1,099例）であり、8日目以降は0%もしくは0.1%でした（**図1**）。
- メーゼント投与1日目における脈拍数の平均変化量は、本剤投与開始1時間後に-1.67bpm、4時間後に-5.30bpm、6時間後には-4.81bpmとなりました（**図2**）。一方、メーゼント投与7日目における脈拍数の平均変化量は、本剤投与開始1時間後に-1.60bpm、3時間後に-3.08bpm、6時間後には-0.90bpmとなりました（**図2**）。

（続く）

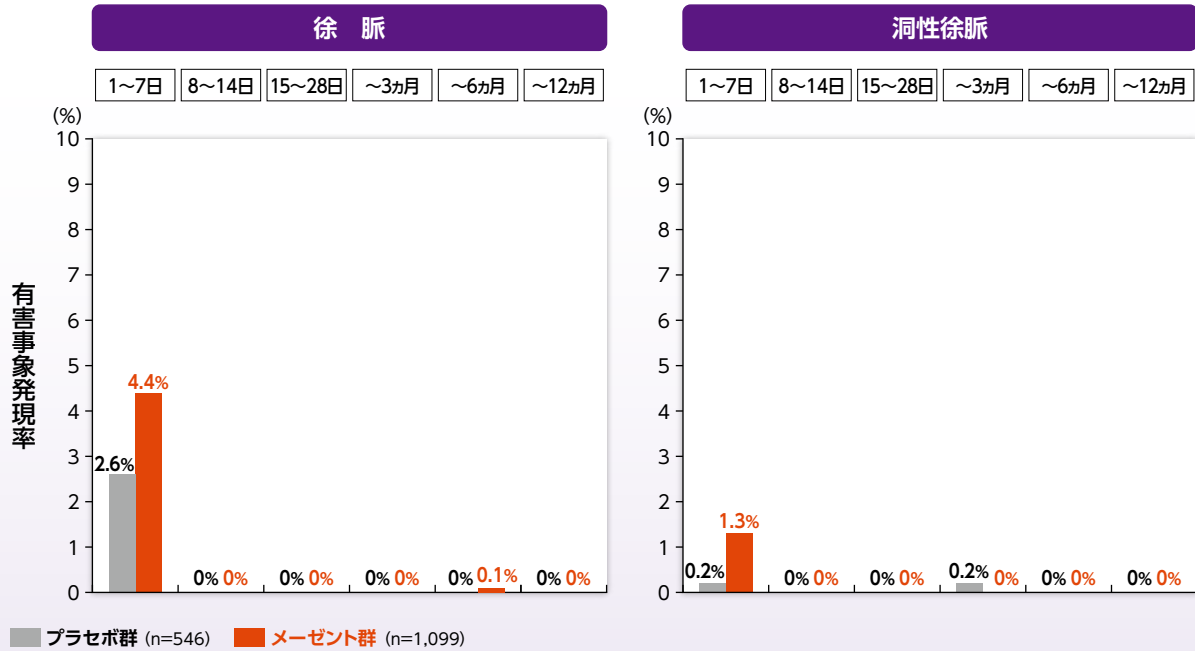
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 —

図1

初回発現時期別にみた、「徐脈」・「洞性徐脈」の有害事象発現率

〔国際共同第Ⅲ相検証試験：EXPAND試験コアパート〕（安全性解析対象集団）海外データを含む

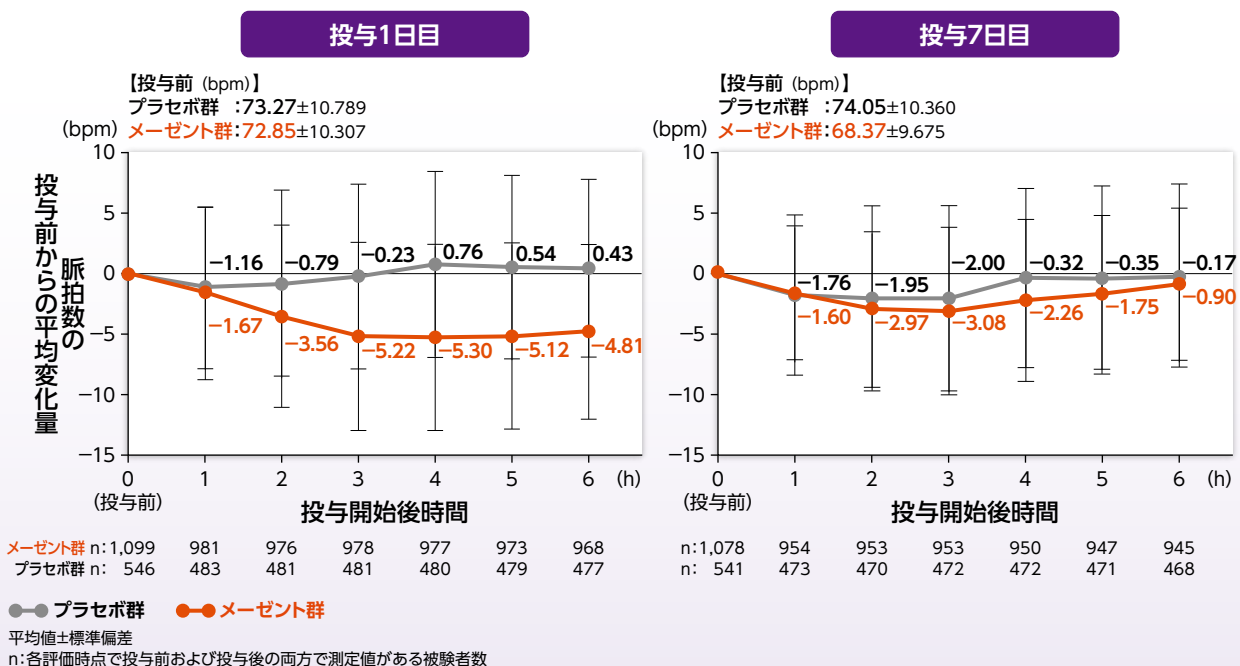


社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

図2

投与1日目・投与7日目における脈拍数の投与前からの平均変化量の推移

〔国際共同第Ⅲ相検証試験：EXPAND試験コアパート〕（安全性解析対象集団）海外データを含む 参考情報



社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

☞ こちらで紹介した臨床成績の試験概要は、p49～51をご参照ください。



3. メーゼント投与中における注意事項

(続き)

〈国際共同第Ⅲ相検証試験における徐脈性不整脈の発現状況〉

治験実施計画書およびデータモニタリング委員会による提言に基づき、メーゼント漸増投与中に標準的な心臓モニタリングを実施した被験者グループ(重篤な徐脈性不整脈のリスクなし)と、図3の基準に該当した重篤な徐脈性不整脈のリスクがあるか徐脈に対し忍容性が不良の可能性のある被験者グループ(以下、広範囲な心臓モニタリンググループ)に分けて評価しました。

●徐脈のリスク別にみた、「徐脈性不整脈」関連の有害事象発現率の違い

投与14日目までの「徐脈性不整脈」関連の有害事象発現率は表の通りであり、メーゼント群の「標準的な心臓モニタリンググループ」および「広範囲な心臓モニタリンググループ」における主な事象の発現率は、「徐脈」は各々3.8%および5.6%、「浮動性めまい」は各々4.3%および2.2%、「洞性徐脈」は各々1.1%および1.7%でした。

●徐脈のリスク別にみた、脈拍数の平均変化量の推移の違い

【投与1日目】

- ・投与前の平均脈拍数は、「標準的な心臓モニタリンググループ」ではメーゼント群73.91bpm、プラセボ群74.29bpmであったのに対し、「広範囲な心臓モニタリンググループ」ではメーゼント群70.64bpm、プラセボ群71.11bpmでした(図4)。
- ・メーゼント投与1日目における脈拍数の平均変化量は、「標準的な心臓モニタリンググループ」ではメーゼントの投与開始4時間後に-5.68bpm、6時間後には-4.93bpmとなったのに対し、「広範囲な心臓モニタリンググループ」では投与開始3時間後に-4.87bpm、6時間後には-4.60bpmとなりました(図4)。

【投与7日目】

- ・投与前の平均脈拍数は、「標準的な心臓モニタリンググループ」ではメーゼント群69.34bpm、プラセボ群75.06bpmであったのに対し、「広範囲な心臓モニタリンググループ」ではメーゼント群66.35bpm、プラセボ群71.92bpmでした(図4)。
- ・メーゼント投与7日目における脈拍数の平均変化量は、「標準的な心臓モニタリンググループ」では投与開始2時間後に-3.22bpm、6時間後には-1.04bpmとなったのに対し、「広範囲な心臓モニタリンググループ」では投与開始3時間後に-2.84bpm、6時間後には-0.63bpmとなりました(図4)。

●徐脈のリスク別にみた、心拍数(時間平均)の日内最低値の平均値の推移の違い

図5の通りでした。

●徐脈のリスク別にみた、投与1日目・投与7日目に脈拍数の異常値に該当した被験者の割合の違い

本剤投与後に脈拍数が40bpm未満となった被験者の割合は、「標準的な心臓モニタリンググループ」0%、「広範囲な心臓モニタリンググループ」0.6%、脈拍数が50bpm未満となった被験者の割合は各々4.0%および9.3%でした(図6)。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 —

図3

広範囲な心臓モニタリングを実施する被験者の基準、実施内容 (国際共同第Ⅲ相検証試験：EXPAND試験)

広範囲な心臓モニタリンググループ 被験者の基準

1. スクリーニング時に心拍数が55bpm未満の被験者
2. 不完全左脚ブロックやモビッツI型第2度房室ブロック等の心伝導障害の既往を有するかスクリーニング時に認められる被験者
3. スクリーニング時に軽微な心電図検査所見が認められる被験者：
 - PR間隔>200msecかつ≤230msec ●QRS間隔≥120msec
 - QTcF>430msecかつ≤450msec (男性)、QTcF>450msecかつ≤470msec (女性)
4. NYHA機能分類クラスIの心不全等の心疾患の既往または合併、試験組み入れ前に心筋梗塞の既往を有する被験者
5. β遮断薬による治療を受けている被験者
6. 治療担当医師により、房室伝導抑制の可能性があると考えられたその他の病態、または広範囲な心臓モニタリングが必要と考えられるその他の危険因子を有する被験者
7. 本試験のコアパートに組み入れるためのスクリーニング来院時、または試験実施期間中に右脚ブロックと診断された被験者に対しては、広範囲な心臓モニタリングを必要とする部分集団に属するものとして継続投与パートに移行させ、広範囲な心臓モニタリングで求められるすべての評価を実施する。

広範囲な心臓モニタリングの実施内容

広範囲な心臓モニタリンググループでは、漸増投与期間中に、下記の心臓モニタリングを実施した。

- バイタルサインの測定：【投与1、7日目】 治験薬投与前、および投与後6時間は1時間ごとに測定
- 12誘導心電図の測定：【投与1、7日目】 治験薬投与前、投与3時間後および6時間後に測定
- 携帯型心電図遠隔測定 (MCT)：【投与1～6日目】 24時間装着
(ホルター心電図実施時：【投与1、4日目】 24時間装着、【投与7日目】 6時間装着)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

表

徐脈のリスク別にみた、投与14日目までの「徐脈性不整脈」関連の有害事象の発現状況

(国際共同第Ⅲ相検証試験：EXPAND試験コアパート) (安全性解析対象集団) [海外データを含む]

	標準的な心臓モニタリンググループ		広範囲な心臓モニタリンググループ	
	プラセボ群 (n=372)	メーゼント群 (n=741)	プラセボ群 (n=174)	メーゼント群 (n=358)
すべての有害事象	23 (6.2%)	82 (11.1%)	9 (5.2%)	46 (12.8%)
重篤な有害事象	0	3 (0.4%)	0	4 (1.1%)
投与中止に至った有害事象	0	7 (0.9%)	0	4 (1.1%)
主な事象 (いずれかの群で1%以上)				
徐脈	8 (2.2%)	28 (3.8%)	6 (3.4%)	20 (5.6%)
浮動性めまい	13 (3.5%)	32 (4.3%)	1 (0.6%)	8 (2.2%)
洞性徐脈	0	8 (1.1%)	1 (0.6%)	6 (1.7%)

発現例数 (発現率%)

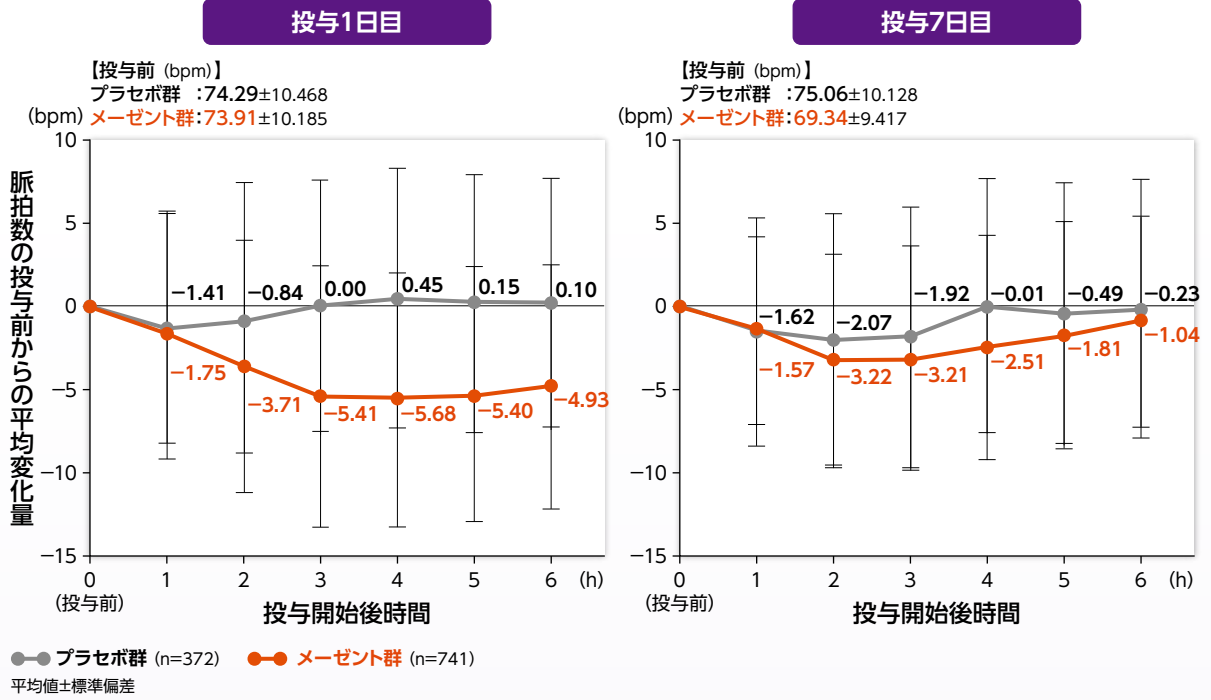
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]



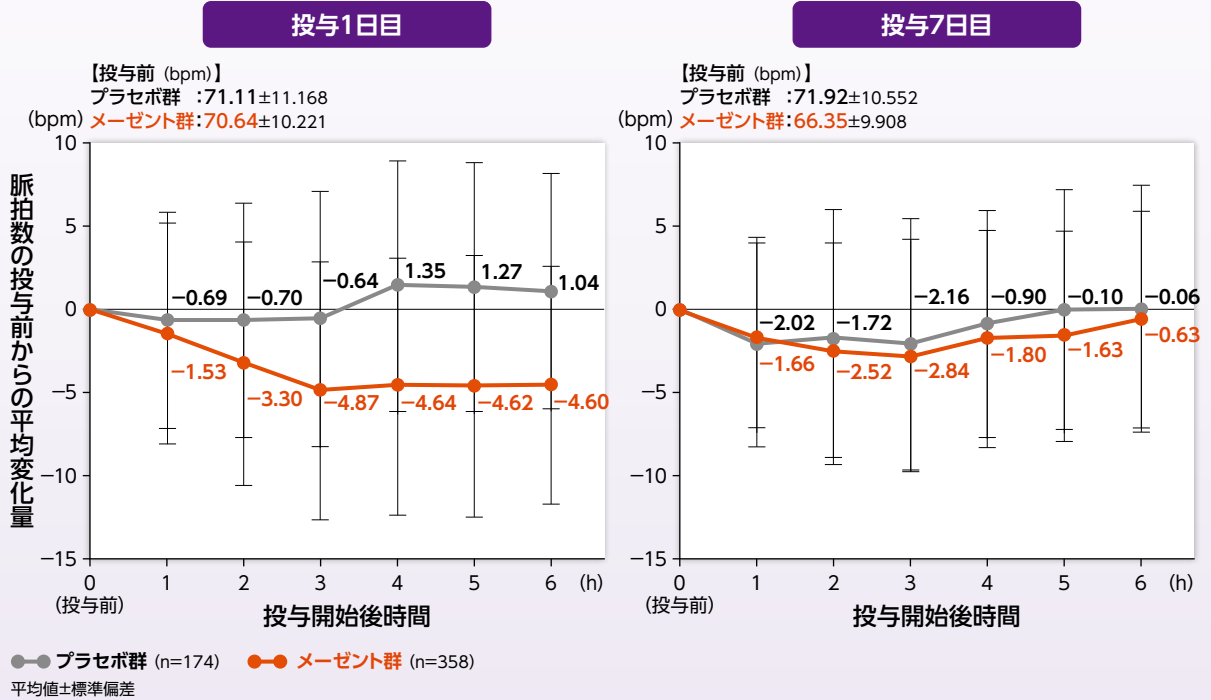
3. メーゼント投与中における注意事項

図4 徐脈のリスク別にみた、投与1日目・投与7日目における脈拍数の投与前からの平均変化量の推移
〔国際共同第Ⅲ相検証試験:EXPAND試験コアパート〕 (安全性解析対象集団) [海外データを含む] [参考情報]

標準的な心臓モニタリンググループ



広範囲な心臓モニタリンググループ



社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

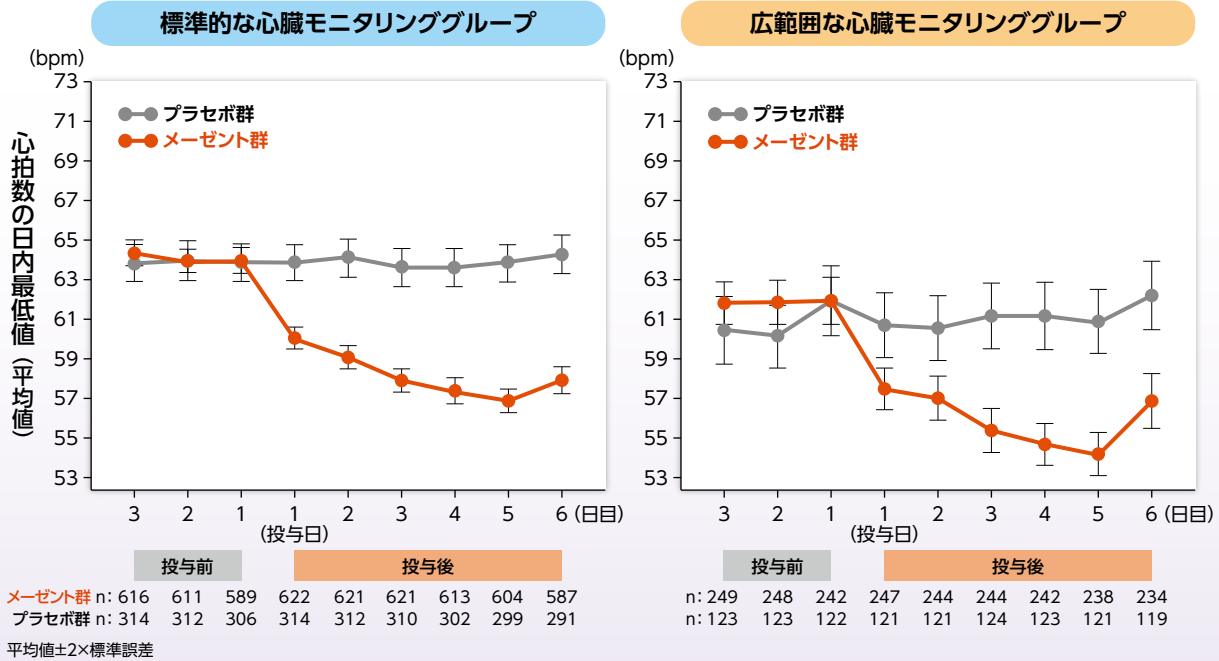
本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 —

図5

徐脈のリスク別に見た、心拍数(時間平均)の日内最低値の平均値の推移

〔国際共同第Ⅲ相検証試験:EXPAND試験コアパート〕(安全性解析対象集団) [海外データを含む] [参考情報]

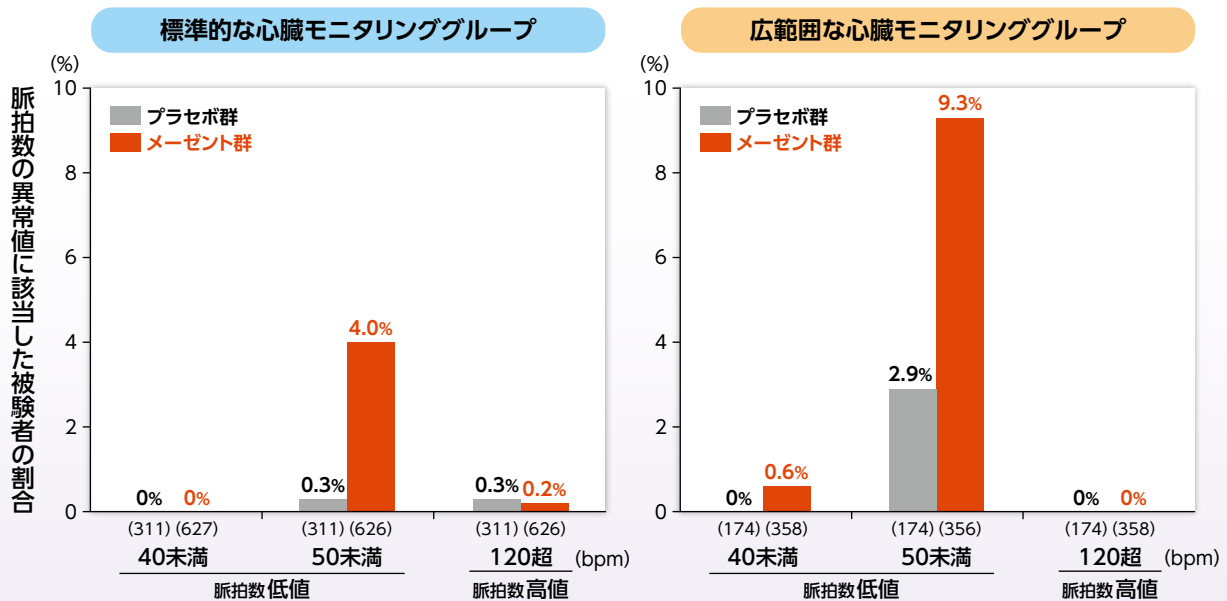


社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

図6

徐脈のリスク別に見た、投与1日目・投与7日目に脈拍数の異常値に該当した被験者の割合

〔国際共同第Ⅲ相検証試験:EXPAND試験コアパート〕(安全性解析対象集団) [海外データを含む]



(): ベースライン値が基準に該当しないか欠測で、ベースライン後に1回以上測定値がある被験者数
治験薬投与開始後の規定外を含む評価可能なすべての測定値に基づき評価した。

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

☞ こちらで紹介した臨床成績の試験概要は、p49～51をご参照ください。



3. メーゼント投与中における注意事項

■ リスクを軽減するための注意事項

〈初回投与日：「医療機関」でのモニタリング〉 (※p26 初回投与時チェックリスト)

- メーゼントの漸増期間中は心拍数減少、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与日の投与前および投与後6時間は継続して、バイタルサインおよび心電図を測定してください。
- 本剤の投与後6時間以内に下記が認められた場合は、さらに継続して心電図を測定してください。
 - 徐脈性不整脈に関連する徴候または症状が認められた場合
 - 第2度以上の房室ブロックや、著明なQTc間隔の延長が認められた場合
 - 心拍数減少の最低値からの回復が認められていない場合
- 初回投与後の経過に応じて、漸増期間中は、連続的に心電図を測定することを検討してください。
- 図7 (※p27) に該当する症例に本剤の投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師と相談した上で、本剤の投与を開始してください。

〈漸増期間中：「家庭」での症状確認、脈拍数測定〉 (※p26 初回投与時チェックリスト)

- メーゼントの漸増期間中は心拍数が減少するため、患者またはその家族等に対し、下記がみられた場合は主治医に連絡するよう、指導してください。
 - 失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合
 - 少なくとも投与開始7日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が50bpm未満を示した場合
(※測定方法は下記参考)

参考 家庭でできる、簡便な脈拍数測定のポイント

家庭では、安静時に脈拍数を10秒間測定し、その値を6倍することで、1分あたりの脈拍数を算出してもらいましょう。

●計算式



安静時に測定してもらった
10秒間の脈拍数

$$\boxed{} \times 6 = \boxed{} \text{ bpm}$$

50bpm未満の場合は、
主治医に連絡するよう
患者またはその家族などに
指導してください

●脈拍数の測定部位

手首

首の付け根

左胸
(心臓のある位置)



脈拍数は、手首、首の付け根、左胸に、指や手のひらを当てて測定できることをお伝えください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

●「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 —

メーゼント初回投与時 チェックリスト

初回投与日 「医療機関」でのモニタリング^{注)}



医療機関で、初回投与日の投与前に
バイタルサインおよび心電図を測定した

注) 図7 (※p27) に該当する症例に
本剤の投与を考慮する場合は、
循環器を専門とする医師と相談した上で、
本剤の投与を開始すること



医療機関で、
メーゼント初回用量 (0.25mg) を1日1回投与した



医療機関で、初回投与後6時間は継続して、
バイタルサインおよび心電図を測定した



本剤投与後6時間以内に下記を確認
 徐脈性不整脈に関連する徴候または症状が認められた場合
 第2度以上の房室ブロックや、
著明なQTc間隔の延長が認められた場合
 心拍数減少の最低値からの回復が認められていない場合

1つでも
該当

さらに継続して
心電図を測定

1つも該当しない

【主な帰宅基準】

心拍数が50bpm以上またはベースライン値からの
心拍数の減少が最大10bpm未満、のいずれかまたは両方
 心拍数が観察期間中に測定された最小値でない
 心拍数減少に伴う症状がない
 初回投与6時間後の心電図で、投与前の心電図では
認められなかった新規の重大な心電図異常
(洞性徐脈を除く) が認められない

1つ以上
該当しない

さらに継続して
心電図を測定

すべて該当

帰宅可能

初回投与日の「医療機関」でのモニタリング完了

〔初回投与後の経過に応じて、
漸増期間中は、連続的に心電図を測定することも検討〕



漸増期間中 「家庭」での症状確認、脈拍数測定

- 漸増期間中は心拍数が減少するため、
患者またはその家族等に対し、下記がみられた場合は主治医に連絡するよう指導した。
 - 失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合
 - 少なくとも投与開始7日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が50bpm未満を示した場合

下記に該当する投与再開時も、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサインおよび心電図を測定してください。
(本チェックリストの対象となります)

- 漸増期間中に「1日」でも本剤を休業した場合
- 維持用量投与中に「4日間以上」連続して本剤を休業した場合



3. メーゼント投与中における注意事項

〈【警告】について —循環器を専門とする医師との連携—〉

- メーゼントの漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、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本剤の投与を開始してください。

1. 警告 (抜粋)

1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、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本剤の投与を開始すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 参照]

〈【禁忌】について —投与しないこと—〉

- メーゼントの投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度またはⅣ度の心不全を発症した患者
- モビッツⅡ型第2度房室ブロックまたはそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者 (ペースメーカー使用患者を除く)
 - ☞本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがあるため、これらの患者には投与しないでください。
- 著明なQT延長のある患者
 - ☞QT間隔延長があらわれることがあるため、著明なQT延長のある患者には投与しないでください。
- クラスⅠa (キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール) またはクラスⅢ (アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン) 抗不整脈剤、ペプリジル塩酸塩を投与中の患者
 - ☞本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがあるほか、Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれもあるため、これらの抗不整脈剤とは併用しないでください。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (抜粋)

- 2.3 本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者 [11.1.3、17.3.2 参照]
- 2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック又はそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者 (ペースメーカー使用患者を除く) [11.1.3、17.3.2 参照]
- 2.5 著明なQT延長のある患者 [11.1.4 参照]
- 2.8 クラスⅠa (キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール) 又はクラスⅢ (アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン) 抗不整脈剤、ペプリジル塩酸塩を投与中の患者 [10.1 参照]

〈【特定の背景を有する患者に関する注意】について〉

- 図7に該当する症例
 - ☞メーゼントの投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師と相談した上で、本剤の投与を開始してください。

図7 循環器を専門とする医師に相談すべき症例

- 心拍数低下または房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者
 - ・心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症または重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
 - ・洞性徐脈 (心拍数55bpm未満) のある患者
 - ・第1度またはウェンケバッハ型 (モビッツⅠ型) 第2度房室ブロックのある患者
 - ・心筋梗塞または心不全の既往歴がある患者 (本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度またはⅣ度の心不全を発症した患者を除く)
 - ・再発性の失神または症候性の徐脈の既往歴がある患者
- QT延長がある患者または不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤を投与中の患者
- 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬 (ベラパミル、ジルチアゼム等) または心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者

●「初回投与時」の注意事項 — 徐脈性不整脈 —

●β遮断薬を投与中の患者（点眼薬も含む）

☞ 長期にβ遮断薬が投与されている患者に対しては、本剤の投与開始前に「安静時心拍数」を確認してください。

☑ 安静時心拍数が50bpmを超える場合：

本剤の投与を開始することができます。

☑ 安静時心拍数が50bpm以下の場合：

β遮断薬を休薬し、ベースラインの心拍数が50bpmを超えた後に、本剤の投与を開始することができます。β遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増した後に、再開することができます。

〈【併用禁忌】について — 併用しないこと —〉

●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）、ジソピラミド（リスモダン）、シベンズリン（シベノール）、ピルメノール（ピメノール））

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）、ニフェカラント（シンビット））
ペプリジル塩酸塩（ペプリコール）

☞ メーゼントの投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがあるほか、Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれもあるため、これらの抗不整脈剤とは併用しないでください。

〈【併用注意】について — 併用に注意すること —〉

●心拍数を低下させる可能性のある薬剤（ジゴキシン等）

●心拍数減少作用のあるカルシウムチャンネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）

●不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤

☞ 心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがあります。メーゼントの投与開始時に、上記薬剤と併用しないことが望ましいと考えられます。（心拍数に対して潜在的な相加作用がある）

●β遮断薬（アテノロール、プロプラノロール、点眼薬等）

☞ 心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがあります。β遮断薬を投与中の患者に、本剤の投与を開始する場合は注意してください。なお、本剤の維持用量を投与されている患者には、β遮断薬の投与を開始することができます。（心拍数減少に相加的な作用がある）（☞ p28 上記参照）

〈【休薬・投与再開した場合の、初回投与時のモニタリングについて】〉

●漸増期間中に「1日」でもメーゼントを休薬した場合：

●維持用量投与中に「4日間以上」連続してメーゼントを休薬した場合：

☞ ・初回投与中と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開してください。
・投与再開時も、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサインおよび心電図を測定してください。

Q. なぜ、メーゼントは初回投与時に「心拍数減少」が起こるのか？

A. S1P₁受容体を介して、心拍数減少に関連するイオンチャンネルを活性化させることで引き起こされると考えられています。

メーゼントは、G蛋白共役型内向き整流カリウムチャンネル（GIRK/IKACH）を活性化させることにより、他のS1P受容体調節薬と同様に、一過性の心拍数減少（負の変時作用）および房室伝導異常（負の変伝導作用）を引き起こします。安全性薬理試験では、一過性の心拍数減少（ラット、モルモット、ウサギ、カニクイザル）および房室伝導異常（ラット、モルモット）が認められています。

社内資料：投与開始時の心臓モニタリング（CTD2.7.4-4.3）



3. メーゼント投与中における注意事項

● その他の注意事項：QT間隔延長

■ 発現状況

〈QT間隔延長の発現状況（電子添文より）〉

- メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「QT間隔延長」が0.2%認められたことが報告されています。

〈国際共同第Ⅲ相検証試験におけるQT間隔延長の発現状況〉

- 国際共同第Ⅲ相検証試験（※試験概要：p49～51）において、二次性進行型MS患者にメーゼントを投与したところ、本剤維持用量投与期間中にQTcF間隔*の基準（男性：430msec超、女性：450msec超）に該当した被験者の割合は、プラセボ群では4.9%、メーゼント群では9.5%、QTcF間隔*のベースラインからの変化量が「30msec超」の基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群では5.8%、メーゼント群では10.2%でした（表）。
- 国際共同第Ⅲ相検証試験において、QTcF間隔*のベースラインからの平均変化量は図の通りであり、プラセボ群では投与開始3ヵ月後から36ヵ月後まで-1.0～1.4msecの変化、メーゼント群では4.5～7.2msecの変化で推移しました。

表

維持用量投与期間中に、心電図パラメータ（QTcF間隔*）の異常値に該当した被験者の割合

〔国際共同第Ⅲ相検証試験：EXPAND試験コアパート〕（安全性解析対象集団）[海外データを含む](#) [参考情報](#)

基準	プラセボ群 (N=546)	メーゼント群 (N=1,099)
QTcF間隔* n/m (%)		
男性：430msec超、女性：450msec超	25/512 (4.9%)	97/1,025 (9.5%)
男性：450msec超、女性：470msec超	5/531 (0.9%)	3/1,057 (0.3%)
500msec超	0/533 (0%)	0/1,061 (0%)
ベースラインからの変化量：30msec超	31/533 (5.8%)	108/1,061 (10.2%)
ベースラインからの変化量：60msec超	0/533 (0%)	3/1,061 (0.3%)

m：【ベースラインからの変化量の基準】ベースラインおよびベースライン後の両方の測定値がある被験者数

【それ以外の基準】ベースライン測定が基準に該当しないか欠測で、ベースライン後に1回以上測定値がある被験者数

n：注目すべき異常の基準に該当した被験者数

〔投与開始時または投与再開時の測定値は含まれていない。治験薬投与開始後（規定外含む）の測定値でベースラインからの最大変化量を評価した〕

★ QTcF間隔：Fridericia式を用いて心拍数で補正したQT間隔のこと。

【Fridericia補正式】 $QTcF = QT / RR^{1/3}$

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A2304試験）〔承認時評価資料〕

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



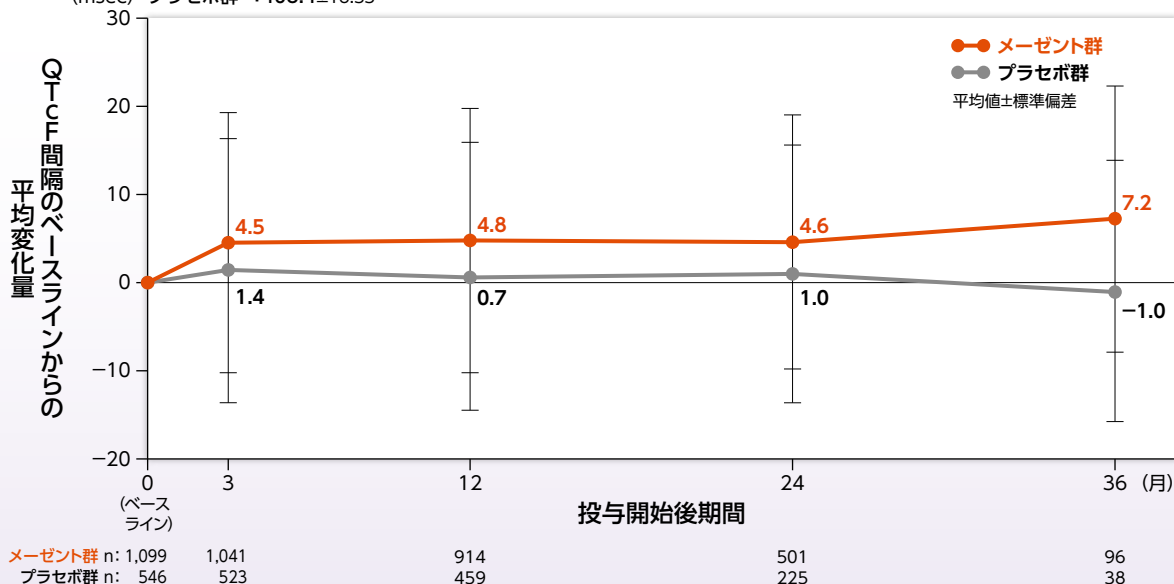
QTcF間隔*のベースラインからの平均変化量の推移

〔国際共同第Ⅲ相検証試験:EXPAND試験コアパート〕(安全性解析対象集団) 〔海外データを含む〕 〔参考情報〕

【ベースライン (msec)】

メーゼント群: 407.5 ± 18.91

プラセボ群 : 408.4 ± 18.33



社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (A2304試験) [承認時評価資料]

■ リスクを軽減するための注意事項

〈【禁忌】について 一投与しないこと〉

● 著明なQT延長のある患者

☞ QT間隔延長があらわれることがあるため、著明なQT延長のある患者にはメーゼントを投与しないでください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) (抜粋)

2.5 著明なQT延長のある患者 [11.1.4 参照]

〈【特定の背景を有する患者に関する注意】について〉

● QT延長がある患者または

不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤を投与中の患者

☞ メーゼントの投与により、QT間隔が延長するおそれがあります。

☞ 本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談してください。

☞ こちらで紹介した臨床成績の試験概要は、p49～51をご参照ください。



3. メーゼント投与中における注意事項

● 感染症



メーゼントの末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用により、感染症のリスクが増大するおそれがあります。

■ 発現状況

〈感染症の発現状況（電子添文より）〉

- メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「帯状疱疹」が2.6%、「クリプトコッカス性髄膜炎」および「進行性多巣性白質脳症（PML）」は頻度不明、【11.2 その他の副作用】では「リンパ球減少症」が5%以上認められたことが報告されています。

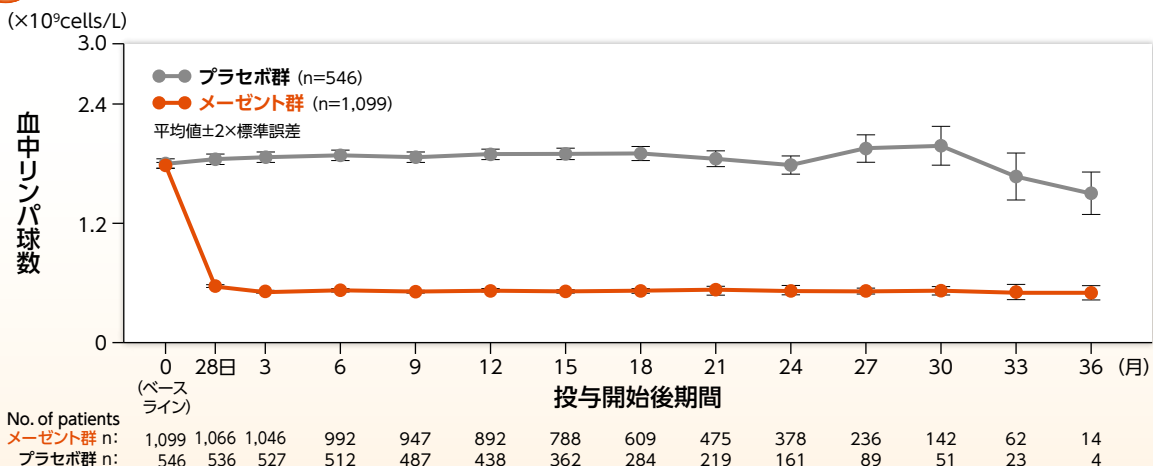
〈臨床試験における感染症の発現状況〉

- プラセボ対照併合解析[※]（※試験概要：p49～51）における「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率は、プラセボ群では49.8%（302/607例）、メーゼント2mg群では48.9%（561/1,148例）でした。主なもの（いずれかの群で発現率5%以上）は、上咽頭炎〔各群14.3%（87/607例）、13.4%（154/1,148例）〕、尿路感染〔各群13.7%（83/607例）、11.8%（135/1,148例）〕、上気道感染〔各群7.9%（48/607例）、8.3%（95/1,148例）〕、インフルエンザ〔各群7.2%（44/607例）、6.8%（78/1,148例）〕でした。
- プラセボ対照併合解析[※]における「水痘带状疱疹ウイルス感染」の有害事象発現率は、プラセボ群では0.7%（4/607例）、メーゼント2mg群では3.0%（34/1,148例）でした。主なもの（いずれかの群で発現率2%以上）は、帯状疱疹〔各群0.7%（4/607例）、2.2%（25/1,148例）〕でした。水痘带状疱疹ウイルス再活性化に関連する有害事象のほとんどが、軽度または中等度であり、投与中止に至る事象は認められませんでした。

〈リンパ球数の減少と感染症との関係〉

- 国際共同第Ⅲ相検証試験（※試験概要：p49～51）において、二次性進行型MS患者にメーゼントを投与したところ、投与開始28日後より血中リンパ球数が減少しました（図1）。
- プラセボ対照併合解析[※]において、メーゼント2mg群の98.6%はリンパ球数低値に該当し（プラセボ群：8.4%）、そのうち、グレード3（ $0.2 \sim 0.5 \times 10^9/L$ 未満）となった被験者の割合は72.0%（プラセボ群：0.5%）を占めていましたが、グレード4（ $0.2 \times 10^9/L$ 未満）となった被験者の割合は3.3%（プラセボ群：0.2%）でした（表）。

図1 血中リンパ球数の推移（国際共同第Ⅲ相検証試験：EXPAND試験コアパート）（安全性解析対象集団）海外データを含む



● 感染症

- プラセボ対照併合解析^{注)}において、メーゼント全投与群^{注)}の「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率を、投与期間中の血中リンパ球数(最低値)別に集計したところ、 $0.6 \times 10^9/L$ 超では42.3%、 $0.4 \sim 0.6 \times 10^9/L$ では45.0%であったのに対し、血中リンパ球数が低い集団($0.4 \times 10^9/L$ 未満)では52.9%でした(図2)。
- 本剤投与中止後に、本剤が血中から消失するには最長で10日間かかる場合があり、末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用は、最終投与後から最長で3~4週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続してください。

表 リンパ球数低値に該当した被験者の割合 [プラセボ対照併合解析]^{注)} (安全性解析対象集団) [海外データを含む]

リンパ球数低値	プラセボ群 (N=607) n/m (%)	メーゼント2mg群 (N=1,148) n/m (%)
[グレード1] $0.8 \times 10^9/L$ ~基準値下限未満	29/584 (5.0%)	28/1,009 (2.5%)
[グレード2] $0.5 \sim 0.8 \times 10^9/L$ 未満	18/603 (3.0%)	237/1,132 (20.9%)
[グレード3] $0.2 \sim 0.5 \times 10^9/L$ 未満	3/606 (0.5%)	817/1,135 (72.0%)
[グレード4] $0.2 \times 10^9/L$ 未満	1/607 (0.2%)	37/1,135 (3.3%)
全グレード	51/607 (8.4%)	1,119/1,135 (98.6%)

ベースライン後の最も高いグレード(最悪値)のみ集計した。

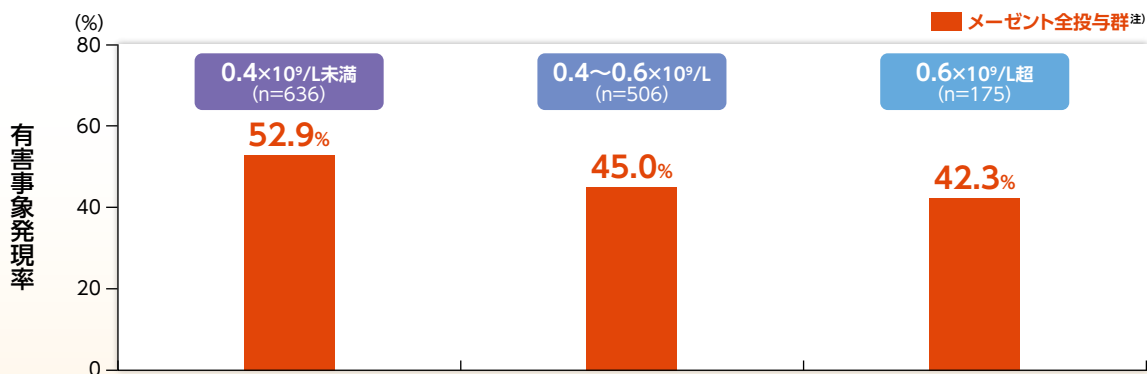
m: ベースライン値が欠測かグレードx未満で、ベースライン後に1回以上の測定値がある被験者数

n: ベースライン後にグレードxに新たに発現または悪化した被験者数

本成績には、本邦で承認された効能又は効果とは異なる臨床成績が含まれていますが、安全性の観点から掲載しています。

社内資料: リンパ球減少症 (CTD2.7.4-2.1.5.10)

図2 メーゼント全投与群^{注)}における、投与期間中の血中リンパ球数(最低値)別にみた「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率 [プラセボ対照併合解析]^{注)} (安全性解析対象集団) [海外データを含む]



本成績には、本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なる臨床成績が含まれていますが、安全性の観点から掲載しています。

社内資料: 感染症(水痘帯状疱疹ウイルス以外の慢性ウイルス感染再活性化を含む) (CTD2.7.4-2.1.5.1)

☞ こちらに紹介した臨床成績の試験概要は、p49~51をご参照ください。

注) 本邦における本剤の効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、承認された維持用量は2mgです。本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

4. 効能又は効果
二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。



3. メーゼント投与中における注意事項

■ リスクを軽減するための注意事項

〈血液検査の実施について —リンパ球数の減少—〉

- メーゼントの投与開始前(投与開始前6ヵ月以内、または前治療から切り替える場合には前治療中止後)に血液検査(血球数算定等)を実施するとともに、投与中も血液検査を定期的実施してください。
- 本剤の投与中、リンパ球数が「 $200/\text{mm}^3$ 」を下回った場合は再検査を実施し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、本剤の維持用量を半量に減量してください(図3)。半量に減量後も、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、本剤を休薬し、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してください(図3)。
なお、投与再開および減量後の再増量については、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(図3)。

図3 メーゼント投与中の血液検査結果(リンパ球数)と治療の流れ



メーゼント®電子添文 第5版 (2023年10月改訂) より作図

- 本剤投与中止後に、本剤が血中から消失するには最長で10日間かかる場合があり、末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用は、最終投与後から最長で3~4週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続してください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

〈水痘または带状疱疹について〉

- メーゼントは、免疫機能に対する作用が知られていることから、本剤投与により感染症のリスクが増大することが推定されます。
- 一般に、水痘带状疱疹ウイルスによる感染症は、患者を衰弱させ、入院や高度な治療が必要となる場合や、死に至る場合もあります。
- 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、**本剤の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、本剤の投与開始を延期してください。

〈クリプトコッカス性髄膜炎について〉

- メーゼントは、免疫機能に対する作用が知られていることから、本剤投与により感染症のリスクが増大することが推定されます。
- クリプトコッカス性髄膜炎があらわれることがあるため、患者の状態を十分に観察し、クリプトコッカス性髄膜炎の臨床症状または徴候に注意してください。クリプトコッカス性髄膜炎の症状および徴候が認められた場合は、本剤を休薬し、速やかに診断を行ってください。

〈進行性多巣性白質脳症 (PML) について〉

- メーゼントは、免疫機能に対する作用が知られていることから、本剤投与により感染症のリスクが増大することが推定されます。
- PMLは、JCウイルスが宿主に無症候性に感染し(潜伏感染)、宿主の免疫不全によって発症します。
- 本剤の投与中および投与中止後は、患者の状態を十分に観察してください。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害などの症状がみられた場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。



3. メーゼント投与中における注意事項

〈感染症が確認された場合について〉

- 感染症の症状がみられた場合は、直ちに主治医に連絡するよう、患者に指導してください。
- 感染症の症状がみられた場合は、メーゼントの投与中断を考慮するとともに、適切な診断および処置を行ってください。
- 重篤な感染症がみられた場合は、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。
- クリプトコッカス性髄膜炎の症状および徴候が認められた場合は、本剤を休業し、速やかに診断を行ってください。
- PMLが疑われる症状〔意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等〕がみられた場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

〈【警告】について〉

メーゼントの投与中、重篤な感染症により死亡に至った例が報告されているので、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してください。

1. 警告（抜粋）

1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、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。[8.1.1-8.1.4、8.6、11.1.1 参照]

〈【禁忌】について —投与しないこと—〉

● 重篤な感染症のある患者

☞ 感染症が回復するまで、メーゼントの投与を開始しないでください。

● 生ワクチンを接種しないこと

☞ 本剤の投与中および投与終了後最低4週間は、生ワクチンを接種しないでください。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

2.2 重篤な感染症のある患者 [11.1.1 参照]

2.7 生ワクチンを接種しないこと。[10.1 参照]

〈【特定の背景を有する患者に関する注意】について〉

● 感染症のある患者

☞ 重度の活動性感染症のある患者では、感染症が消失するまで、メーゼントの投与開始を延期してください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

〈【併用禁忌】について 一併用しないこと〉

●生ワクチン（乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥BCG等）

- ☞メーゼント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ります。生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるため、本剤の投与中および投与終了後最低4週間は接種しないでください。

〈【併用注意】について 一併用に注意すること〉

●抗腫瘍薬、免疫抑制剤（ミトキサントロン等）

- ☞これらの薬剤と併用する場合、および、これらの薬剤の投与中止後数週間以内にメーゼントを投与する場合は、注意してください。
- ☞本剤の最終投与後3～4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も、同様に注意してください。（相加的に免疫系に作用するリスクがある）

●多発性硬化症治療剤（IFN β 、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド塩酸塩、ナタリズマブ等）

- ☞IFN β またはグラチラマー酢酸塩であれば、通常、これらの薬剤の投与中止直後から、本剤の投与を開始することができます（☞p12）。
- ☞他のMS治療剤から本剤に切り替える場合は、各種薬剤の消失半減期および作用機序を考慮してください（☞p12）。
- ☞本剤の最終投与後3～4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も、同様に注意してください。（相加的に免疫系に作用するリスクがある）

●不活化ワクチン

- ☞本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性があります。本剤の投与中および投与終了後最低4週間は、不活化ワクチンの接種を避けてください。



3. メーゼント投与中における注意事項

● 黄斑浮腫



S1P受容体調節薬により血管内皮細胞上のS1P₁受容体の発現が低下すると、血管透過性が亢進して、「黄斑浮腫」を引き起こすことがあります。黄斑浮腫は、他のS1P受容体調節薬の副作用としても知られています。

■ 発現状況

〈黄斑浮腫の発現時期（電子添文より）〉

- 無症候性も含め、特にメーゼントの投与初期に黄斑浮腫があらわれることがあります。
- ほとんどの黄斑浮腫が、本剤の投与開始後3～4か月以内にみられましたが、6か月以上投与された患者でも報告されています。

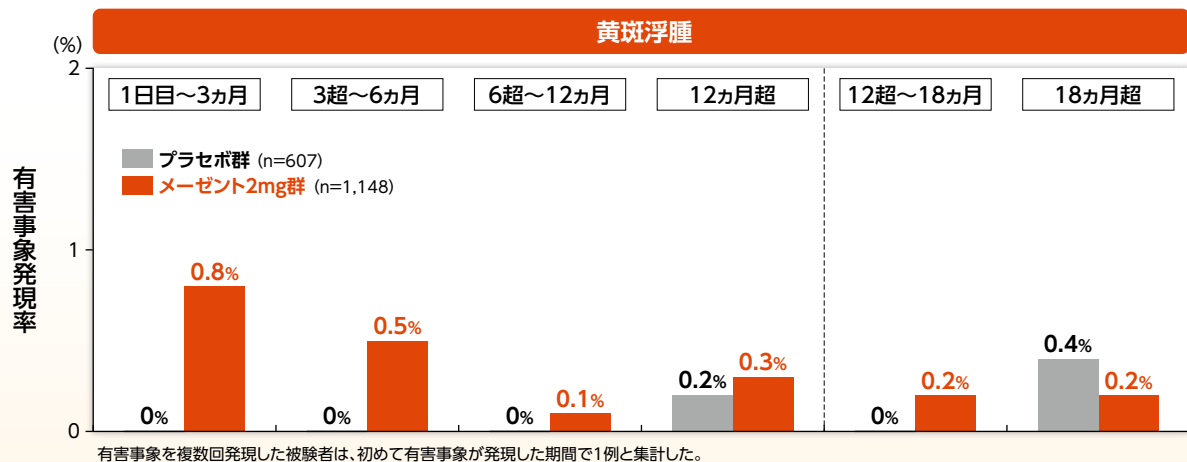
〈黄斑浮腫の発現状況（電子添文より）〉

- メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「黄斑浮腫」が1.3%認められたことが報告されています。

〈臨床試験における黄斑浮腫の発現状況〉

- プラセボ対照併合解析[※]（[※]試験概要：p49～51）における「黄斑浮腫」の有害事象発現率は、プラセボ群では0.2%（1/607例）、メーゼント2mg群では1.7%（20/1,148例）でした。
- メーゼント2mg群の黄斑浮腫発現例20例のほとんどが片眼に発現し、20例中9例に新たに視力障害がみられました。
- メーゼント2mg群の「投与1日目～3か月」における「黄斑浮腫」の有害事象発現率は、0.8%（9/1,148例）でした（**図**）。
- 黄斑浮腫は、ほとんどが非重篤であり、本剤の投与中止後、薬物療法を要さず軽快または消失しました。黄斑浮腫により投与中止に至った被験者の多くが、投与中止後に回復しました。

図 初回発現時期別にみた、「黄斑浮腫」の有害事象発現率
 [プラセボ対照併合解析][※]（安全性解析対象集団）[※] [海外データを含む]



本成績には、本邦で承認された効能又は効果とは異なる臨床成績が含まれていますが、安全性の観点から掲載しています。

社内資料：投与期間別の検討（CTD2.7.4-2.1.1.4.2）

[※]こちらに紹介した臨床成績の試験概要は、p49～51をご参照ください。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

■ リスクを軽減するための注意事項

〈眼科学的検査の実施について〉

- 無症候性も含め、特にメーゼントの投与初期に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てください。
- 本剤の投与中も、眼科学的検査を定期的実施してください。
- 患者が視覚障害を訴えた場合も、眼科学的検査を実施してください。
- 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者、またはこれら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、本剤の投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中も眼科学的検査を定期的実施してください。

〈黄斑浮腫が確認された場合について〉

- 黄斑浮腫が確認された場合は、メーゼントの投与を中断し、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判断してください。
- 現時点では、黄斑浮腫を有する患者に本剤の投与を継続した場合の安全性は不明です。

〈【警告】について —眼科医との連携—〉

- メーゼントの投与により、黄斑浮腫など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本剤を使用してください。

1. 警告 (抜粋)

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。[8.2、11.1.2 参照]

〈【特定の背景を有する患者に関する注意】について〉

- 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者、またはこれらの既往歴のある患者
 - ☞ メーゼントの投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中も眼科学的検査を定期的実施してください。

注) 本邦における本剤の効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、承認された維持用量は2mgです。本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

4. 効能又は効果
二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量
通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目を以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。



3. メーゼント投与中における注意事項

● 肝機能異常



メーゼントの投与中に、肝機能検査値異常がみられることがあります。

■ 発現状況

〈肝機能異常の発現状況（電子添文より）〉

- メーゼントの電子添文の【11.2 その他の副作用】では、「肝機能検査値上昇」が5%以上認められたことが報告されています。

〈臨床試験における肝機能異常の発現状況〉

- 他のS1P受容体調節薬（フィンゴリモド）と同様に、メーゼントの投与後においても肝機能検査値の上昇（主にALT上昇）が認められたものの、プラセボ対照併合解析^{注）}（^{注）}試験概要：p49～51）では、その多くが軽度（ALT、ASTの基準値上限の1倍超）でした（表）。Hy's Lawの基準に合致した被験者は認められませんでした（表）。
- プラセボ対照併合解析^{注）}において、ALTおよびASTは、本剤投与開始後28日目（最初の評価時点）までにわずかに上昇しましたが、本剤の投与中止後、1～3ヵ月以内にベースラインにまで回復しました。
- プラセボ対照併合解析^{注）}における「肝機能検査値上昇」の有害事象発現率は、プラセボ群では4.0%（24/607例）、メーゼント2mg群では13.2%（151/1,148例）であり、主なもの（いずれかの群で発現率2%以上）は、ALT増加〔各群1.3%（8/607例）、6.0%（69/1,148例）〕、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔各群1.0%（6/607例）、4.0%（46/1,148例）〕でした。黄疸を発現した被験者は認められませんでした。

注）本邦における本剤の効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、承認された維持用量は2mgです。本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

4. 効能又は効果
二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.1 参照〕

6. 用法及び用量
通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

表

肝機能検査値異常に該当した被験者の割合 (プラセボ対照併合解析)[※] (安全性解析対象集団) 海外データを含む

	基準	プラセボ群 (n=607)	メーゼント2mg群 (n=1,134)
ALT	基準値上限の1倍超	75 (12.4%)	520 (45.9%)
	基準値上限の3倍超	8 (1.3%)	63 (5.6%)
	基準値上限の5倍超	4 (0.7%)	14 (1.2%)
	基準値上限の10倍超	1 (0.2%)	1 (0.1%)
AST	基準値上限の1倍超	28 (4.6%)	236 (20.8%)
	基準値上限の3倍超	5 (0.8%)	12 (1.1%)
	基準値上限の5倍超	1 (0.2%)	5 (0.4%)
	基準値上限の10倍超	0 (0%)	1 (0.1%)
総ビリルビン	基準値上限の1.5倍超	8 (1.3%)	22 (1.9%)
	基準値上限の2倍超	1 (0.2%)	8 (0.7%)
	基準値上限の3倍超	0 (0%)	2 (0.2%)
ALP	基準値上限の1.5倍超	4 (0.7%)	46 (4.1%)
	基準値上限の2倍超	1 (0.2%)	16 (1.4%)
	基準値上限の3倍超	0 (0%)	4 (0.4%)
Hy's Lawの基準	ALTまたはASTが基準値上限の3倍超、 総ビリルビンが基準値上限の2倍超、 ALPが基準値上限の2倍未満 のすべてを満たす	0 (0%)	0 (0%)

ベースライン後のいずれかの評価時点で基準に合致した被験者数 (%) n:ベースライン後に1回以上の測定値がある被験者数

本成績には、本邦で承認された効能又は効果とは異なる臨床成績が含まれていますが、安全性の観点から掲載しています。

社内資料：肝機能検査値上昇 (CTD2.7.4-2.1.5.11)

☞ こちらに紹介した臨床成績の試験概要は、p49～51をご参照ください。

■ 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〉

- メーゼントの投与中に肝機能検査値異常がみられることがあるため、本剤の投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼおよびビリルビン等)を実施し、本剤の投与中も肝機能検査を定期的実施してください。

〈[特定の背景を有する患者に関する注意]について〉

●肝機能障害患者

☞メーゼントの投与により、肝機能障害が悪化するおそれがあります。



3. メーゼント投与中における注意事項

● 妊娠、胎児に対するリスク（生殖毒性）



動物実験で、シボニモド（メーゼント[®]）が発達中の胎児に有害であること〔胚・胎児毒性（ラット、ウサギ）、催奇形性（ラット）〕が示されています。

■ 妊婦に対する影響

〈臨床試験の結果から〉

- 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関するメーゼントの安全性は確立していません。（なお、本剤の臨床試験では、妊娠可能な女性に対し、治験薬の投与前に妊娠検査の結果が「陰性」であることを確認し、治験薬の投与期間中および投与終了後30日間は極めて有効な避妊法を用いることを規定しています。また、試験期間中に妊娠が判明した場合は、投与を中止することとしています）
- 二次性進行型MS患者を対象としたメーゼントの国際共同第Ⅲ相検証試験のコアパート、および、再発寛解型MS患者を対象としたメーゼントの海外第Ⅱ相用量設定試験[※]と海外第Ⅱ相継続投与試験[※]において、それぞれ2件、1件、11件（計9例）の妊娠が報告されましたが、これらの妊娠例で胎児異常または新生児の先天異常は報告されていません（※試験概要：p49～51）。
 - ・国際共同第Ⅲ相検証試験のコアパートにおける妊娠2件のうち、1件（メーゼント群）に自然流産、残りの1件（プラセボ群）に人工中絶が報告されました。
 - ・海外第Ⅱ相用量設定試験[※]における妊娠1件（メーゼント 1.25mg群[※]）に、人工中絶が報告されました。
 - ・海外第Ⅱ相継続投与試験[※]における妊娠11件（9例）のうち、2件に自然流産、1件に人工中絶が報告されましたが、流産した3件の胎児に異常はみられませんでした。残りの8件中1件に分娩過程合併症（選択的帝王切開）が報告されたものの、8件すべてで妊娠中の合併症の報告はなく、新生児を出産しました。新生児に異常はみられませんでした。

〈非臨床試験の結果から〉

- 動物実験において、胚・胎児毒性（ラット、ウサギ）、催奇形性（ラット）が認められています。
 - ・ラットを用いた受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験では、受胎能および初期胚発生に対する影響は認められませんでした。
 - ・ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、吸収胚数の増加ならびに外表異常（異常回転肢、口蓋裂）、内臓異常（巨心）、骨格異常（鎖骨形態異常）が認められ、本剤の「催奇形性」が確認されました。
 - ・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物で流産、胎児で吸収胚数ならびに骨格および内臓変異の増加が認められました。
 - ・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の機能に関する試験では、出生児の生存率の減少および異常／変異の増加（雄生殖器異常等）が認められました。

注）本邦における本剤の効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、承認された維持用量は2mgです。本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

4. 効能又は効果
二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.1 参照〕

6. 用法及び用量
通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● 妊娠、胎児に対するリスク (生殖毒性)

■ 授乳婦に対する影響

〈臨床試験の結果から〉

- 授乳婦を対象とした臨床試験は実施していません。

〈非臨床試験の結果から〉

- シボニモドは、授乳中ラットの乳汁中に移行しました。(乳汁中の濃度は、母動物の血漿中濃度の1/2)

■ リスクを軽減するための注意事項

〈妊娠・胎児・授乳に関する注意事項〉

- 妊婦または妊娠している可能性のある女性にはメーゼントを投与できません。
- 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与開始前に妊娠検査を実施し、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、本剤が動物実験で発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明し、本剤の投与中および投与中止後「少なくとも10日間」は、適切な避妊法(妊娠率が1%未満の方法)を行うよう指導してください。
- 本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止してください。
- 本剤の投与中は、授乳を避けさせてください。

〈【禁忌】について 一投与しないこと一〉

- 妊婦または妊娠している可能性のある女性
 - ☞ 妊婦または妊娠している可能性のある女性にはメーゼントを投与できません。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと) (抜粋)
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

Q. 投与中止後も、どの程度の期間の「避妊」が必要なのか?

A. 投与中止後「少なくとも10日間」は、適切な避妊が必要です。

メーゼントの投与中止後に本剤が血中から消失するには、「最長10日間」かかる場合がありますので、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、本剤の投与期間中のみならず、投与中止後「少なくとも10日間」は適切な避妊法(妊娠率が1%未満の方法)を行うよう指導する必要があります。

メーゼント®電子添文 第5版 (2023年10月改訂)



3. メーゼント投与中における注意事項

● その他の注意事項：血圧上昇

〈血圧上昇の発現状況（電子添文より）〉

●メーゼントの電子添文の【11.2 その他の副作用】では、「高血圧」が5%以上認められたことが報告されています。

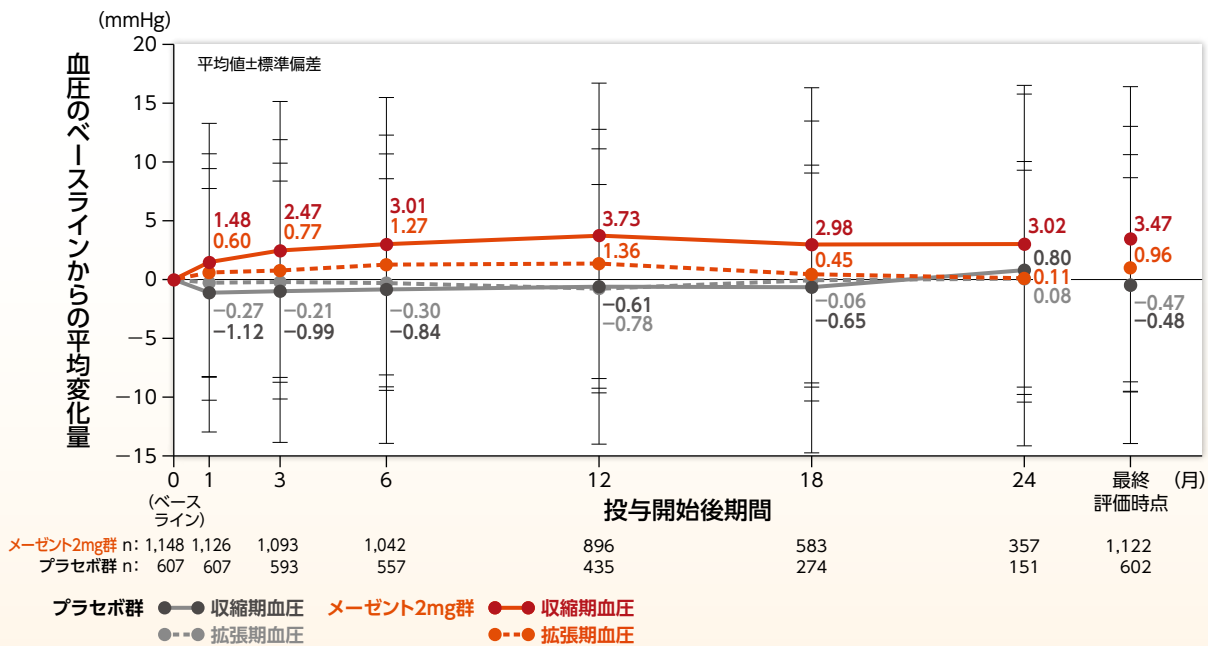
〈臨床試験における血圧上昇の発現状況〉

●プラセボ対照併合解析^{注)}([※]試験概要:p49~51)において、収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は、メーゼント2mg群では投与6ヵ月後から3mmHgを超え、投与12ヵ月後には3.73mmHgの上昇となり、その後も2.98~3.47mmHgの上昇で推移しました(図)。拡張期血圧のベースラインからの平均変化量については、メーゼント2mg群では最終評価時点まで0.11~1.36mmHgの上昇で推移しました(図)。



収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインからの平均変化量の推移

(プラセボ対照併合解析)^{注)}(安全性解析対象集団) [海外データを含む] [参考情報]



本成績には、本邦で承認された効能又は効果とは異なる臨床成績が含まれていますが、安全性の観点から掲載しています。

社内資料：高血圧 (CTD2.7.4-2.1.5.12)

〈血圧測定の実施について〉

●メーゼントの投与中は、血圧上昇があらわれることがあるため、血圧測定などを定期的実施してください。

[※]こちらに紹介した臨床成績の試験概要は、p49~51をご参照ください。

注) 本邦における本剤の効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、承認された維持用量は2mgです。本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

4. 効能又は効果
 二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
 5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1 参照]

6. 用法及び用量
 通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

● その他の注意事項

● その他の注意事項：悪性リンパ腫

メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「悪性リンパ腫」の発現率は頻度不明と報告されています。

● その他の注意事項：末梢動脈閉塞性疾患

- メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「末梢動脈閉塞性疾患」の発現率は頻度不明と報告されています。
- 本剤の投与中に、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ってください。

● その他の注意事項：進行性多巣性白質脳症(PML) (※「感染症」の項参照：p31~36)

- メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「PML」の発現率は頻度不明と報告されています。
- 本剤の投与中および投与中止後は、患者の状態を十分に観察してください。
- 意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害などの症状がみられた場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

● その他の注意事項：可逆性後白質脳症症候群

- メーゼントの電子添文の【11.1 重大な副作用】では、「可逆性後白質脳症症候群」の発現率は頻度不明と報告されています。
- 他のS1P受容体調節薬で可逆性後白質脳症症候群が報告されているため、本剤の投与中および投与中止後は、患者の状態を十分に観察してください。
- 頭痛、意識障害、痙攣、視力障害などの症状がみられた場合は、MRI等による画像診断を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。



3. メーゼント投与中における注意事項

● その他の注意事項：その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	—	メラノサイト性母斑	—
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症	—	—
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい	痙攣発作、振戦
血管障害	高血圧	—	—
胃腸障害	—	悪心、下痢	—
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	末梢性浮腫	無力症
臨床検査	肝機能検査値上昇	肺機能検査値低下	—

本剤のご使用にあたっては、電子添文をご熟読ください。

メーゼント維持用量投与中 チェックリスト

【血圧】

- 本剤の投与中、血圧測定などを定期的実施した。

【感染症関連】

- 本剤の投与中、血液検査(血球数算定等)を定期的実施した。
 - リンパ球数が「 $200/\text{mm}^3$ 」を下回った場合は、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、本剤の維持用量を半量に減量する。半量に減量後も連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、本剤を休薬する。
- 感染症の症状がみられた場合は、直ちに主治医に連絡するよう、患者に指導した。
- 本剤の投与中は、生ワクチン(乾燥弱毒性麻疹ワクチン、乾燥弱毒性風疹ワクチン、乾燥BCG等)を接種しなかった。
- 本剤の投与中は、不活化ワクチンの接種を避けた。
- 進行性多巣性白質脳症(PML)が疑われる場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行った。

【黄斑浮腫関連】

- 本剤の投与開始3~4ヵ月後に、眼底検査を含む眼科学的検査を実施した。
- 本剤の投与中も、眼科学的検査を定期的実施した。
- 患者が視覚障害を訴えた場合も、眼科学的検査を実施した。
- 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者、またはこれらの既往歴のある患者に対し、本剤の投与中も、眼科学的検査を定期的実施した。

【肝機能異常関連】

- 本剤の投与中、肝機能検査(トランスアミナーゼおよびビリルビン等)を定期的実施した。

【女性】

- 妊娠可能な女性に対し、本剤が動物実験で発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明し、本剤の投与中は、適切な避妊法(妊娠率が1%未満の方法)を行うよう指導した。
- 本剤の投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止した。
- 本剤の投与中は、授乳を避けさせた。

【その他】

- 呼吸器疾患の症状がみられた場合は、呼吸機能検査を実施した。
- 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みられた場合は、MRIおよび脳脊髄液検査を実施した。
- 可逆性後白質脳症候群が疑われる症状(頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等)がみられた場合は、MRI等による画像診断を実施するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行った。



4. メーゼント投与中止後、または休薬後の投与

● メーゼント投与中止後の作用の持続

- メーゼントの投与中止後に本剤が血中から消失するには、「最長10日間」かかる場合があります。
- 末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用は、本剤の投与中止後から「最長3～4週間」は持続する可能性があるため、投与中止後においても「感染症」に対する注意を継続してください。
 - ☞感染症の症状がみられた場合は、直ちに主治医に連絡するよう、患者に指導してください。
 - ☞感染症の症状がみられた場合は、本剤の投与中断を考慮するとともに、適切な診断および処置を行ってください。
- 本剤の投与中止後「最低4週間」は、生ワクチン（乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥BCG等）を接種しないでください。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ります。
- 本剤の投与中止後「最低4週間」は、不活化ワクチンの接種を避けてください。免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性があります。
- 本剤の投与中止後「3～4週間以内」に、抗腫瘍薬・免疫抑制剤（ミトキサントロン等）やMS治療剤（IFN β 、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド塩酸塩、ナタリズマブ等）を投与すると、過剰な免疫系の抑制により「感染症」などのリスクが増大するおそれがあるため、注意を継続してください。
- 本剤の投与中止後に、進行性多巣性白質脳症（PML）が疑われる症状〔意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等〕がみられた場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を実施するとともに、適切な処置を行ってください。
- 本剤の投与中止後に、可逆性後白質脳症症候群が疑われる症状（頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等）がみられた場合は、MRI等による画像診断を実施するとともに、適切な処置を行ってください。
- 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中止後「少なくとも10日間」は、適切な避妊法（妊娠率が1%未満の方法）を行うよう指導してください。

● メーゼント投与中止後の「重度の疾患増悪」の可能性

- 他のS1P受容体調節薬で、投与中止後に「重度の疾患増悪」が報告されています。

● メーゼント休薬後の投与再開

- 漸増期間中に「1日」でも本剤を休薬した場合：
- 維持用量投与中に「4日間以上」連続して本剤を休薬した場合：
 - ☞初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開してください。
 - ☞投与再開時も、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサインおよび心電図を測定してください。

再開に関する注意事項

メーゼント投与中止・投与再開 チェックリスト

【感染症関連】

- 本剤の投与中止後「最長3～4週間」は、感染症の発現に注意するとともに、感染症の症状がみられた場合は直ちに主治医に連絡するよう患者に指導した。
 - 感染症の症状がみられた場合は、本剤の投与中断を考慮するとともに、適切な診断および処置を行う。
- 本剤の投与中止後「最低4週間」は、生ワクチン（乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥BCG等）を接種しなかった。
- 本剤の投与中止後「最低4週間」は、不活化ワクチンの接種を避けた。
- 本剤の投与中止後「3～4週間以内」に、抗腫瘍薬・免疫抑制剤（ミトキサントロン等）や多発性硬化症治療剤（インターフェロンβ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、フィンゴリモド塩酸塩、ナタリズマブ等）を投与すると、過剰な免疫系の抑制により「感染症」などのリスクが増大するおそれがあるため、注意を継続した。
- 本剤の投与中止後に、進行性多巣性白質脳症（PML）が疑われる症状（意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等）がみられた場合は、MRIによる画像診断および脳脊髄液検査を実施するとともに、適切な処置を行った。

【女性】

- 妊娠可能な女性に対し、本剤の投与中止後「少なくとも10日間」は、適切な避妊法（妊娠率が1%未満の方法）を行うよう指導した。

【休薬後の投与再開】

- 漸増期間中に「1日」でも本剤を休薬した場合：
- 維持用量投与中に「4日間以上」連続して本剤を休薬した場合：
 - 初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開する。
 - 投与再開時も、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサインおよび心電図を測定する。



付録 1 メーゼントの安全性を評価した臨床試験

●メーゼントの安全性は、二次性進行型MS患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証試験（コアパート、継続投与パート）と、再発寛解型MS患者^注を対象とした海外第Ⅱ相用量設定試験および海外第Ⅱ相継続投与試験の計3試験の安全性データを基に評価されています（表1）。

表1 安全性の評価資料とした臨床試験の概略

	国際共同第Ⅲ相検証試験 (A2304)	海外第Ⅱ相用量設定試験 (A2201)	海外第Ⅱ相継続投与試験 (A2201E1)
対象	二次性進行型MS患者	再発寛解型MS患者 ^注	再発寛解型MS患者 ^注
試験デザイン、 対照の種類	第Ⅲ相・多施設共同 【コアパート】 ランダム化・二重盲検・ プラセボ対照・並行群間 【継続投与パート】 非盲検・非対照	第Ⅱ相・多施設共同・ ランダム化・二重盲検・ プラセボ対照・並行群間・ アダプティブ用量	第Ⅱ相・多施設共同 【用量盲検期】 ランダム化・用量盲検・ 実薬対照・並行群間 【非盲検期】 非盲検・非対照
投与方法	【コアパート】 メーゼント2mgまたはプラセボ 1日1回経口投与 【継続投与パート】 メーゼント2mg 1日1回経口投与	【第1期】 メーゼント10mg ^注 、2mg ^注 、 0.5mg ^注 またはプラセボ 1日1回経口投与 【第2期】 メーゼント1.25mg ^注 、0.25mg ^注 またはプラセボ 1日1回経口投与	【用量盲検期】 メーゼント10mg ^注 、2mg、 1.25mg ^注 、0.5mg ^注 、0.25mg ^注 1日1回経口投与 【非盲検期】 メーゼント2mg 1日1回経口投与
被験者数 (ランダム化/完了)	1,651例/1,327例 ●メーゼント群 1,105例/903例* [15例/11例*] ●プラセボ群 546例/424例* [8例/5例*] *:コアパート完了被験者数 []:日本人被験者数	【第1期+第2期】 297例/263例 【第1期】188例/157例 ●10mg群 :50例/35例 ●2mg群 :49例/44例 ●0.5mg群 :43例/36例 ●プラセボ群:46例/42例 【第2期】109例/106例 ●1.25mg群:42例/40例 ●0.25mg群:51例/50例 ●プラセボ群:16例/16例	184例/128例 ●10mg/2mg群 :33例/26例 ●2mg/2mg群 :29例/20例 ●1.25mg/2mg群:43例/33例 ●0.5mg/2mg群 :29例/23例 ●0.25mg/2mg群:50例/26例 各群の表記は、 用量盲検期の用量(mg)/非盲検期の用量(mg)
投与期間	【コアパート】 可変投与期間(37ヵ月) 【継続投与パート】 7年(進行中)	【第1期】6ヵ月間 【第2期】3ヵ月間	【用量盲検期】2年 【非盲検期】3年超

社内資料：安全性の評価資料とした臨床試験の概略（CTD2.7.4-1.1.1.1）

- プラセボに対するメーゼント1日1回投与の安全性は、表1の3試験のうち、二次性進行型MS患者を対象とした国際共同第Ⅲ相検証試験のコアパートと、再発寛解型MS患者^{注)}を対象とした海外第Ⅱ相用量設定試験の安全性データを併合した「プラセボ対照併合解析」によって評価しています(表2)。なお当解析は、事前に規定された併合解析です。

表2 プラセボ対照併合解析の概略

	プラセボ対照併合解析
対象	【国際共同第Ⅲ相検証試験 コアパート】二次性進行型MS患者 【海外第Ⅱ相用量設定試験】再発寛解型MS患者 ^{注)}
併合した投与群、被験者数 (安全性解析対象集団)	<ul style="list-style-type: none"> ● メーゼント群 <ul style="list-style-type: none"> 10mg群^{注)}: 50例 2mg群: 1,148例 1.25mg群^{注)}: 42例 0.5mg群^{注)}: 43例 0.25mg群^{注)}: 51例 ● プラセボ群 607例
事前に規定した 安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・曝露期間 ・死亡 ・器官別および症候群別有害事象 ・部分集団解析

社内資料：安全性データの併合 (CTD2.7.4-1.1.3.2)

注) 本邦における本剤の効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、承認された維持用量(維持期)は2mgです。また、メーゼント2mg群は本邦承認維持用量ではありますが、海外第Ⅱ相用量設定試験の2mg群は漸増投与されていないため、本邦承認外の用法及び用量となります。本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

4. 効能又は効果

二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。【17.1.1 参照】

6. 用法及び用量

通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。



《国際共同第Ⅲ相検証試験 試験概要》

【目的】 二次性進行型MS患者を対象に、EDSSを指標として、3ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間に対するメーゼントの遅延効果をプラセボを対照に検証するとともに、安全性を検討する。

【対象】 二次性進行型MS患者1,651例（日本人23例を含む）

＜選択基準＞

1. スクリーニング時の年齢：18～60歳
2. McDonald診断基準（2010年改訂版）に基づく再発寛解型MSの既往歴を有する患者
3. 再発とは無関係に、6ヵ月以上持続する障害進行性の増悪がみられるMSと定義される二次性進行型MSの患者
4. スクリーニング時のEDSS：3.0～6.5
5. 本試験組み入れ前2年間にEDSSに基づく障害進行*が記録されている患者
（EDSSの記録がない場合は、過去2年間の障害進行を裏付ける臨床所見を要約した記録用紙を作成し、集中判定機関の審査を受けるためにスクリーニング前2年間のデータによるEDSSの後ろ向き評価も実施した上で提出）
※：スクリーニング時のEDSS 6.0未満の患者ではEDSS 1以上の進行、スクリーニング時のEDSS 6.0以上の患者ではEDSS 0.5以上の進行
6. ランダム化前3ヵ月以内に再発が認められず、ステロイド治療も受けていない患者

【方法】 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、event-driven、国際共同第Ⅲ相試験。
本試験は、コアパート（可変投与期間：37ヵ月）と継続投与パート（7年間）の2期で構成されている。なおコアパートは、イベント数（EDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行）が一定数（374例）に達した時点、かつ、最初の被験者がランダム化されてから約3年が経過した時点で終了することとし、コアパート期間中にEDSSに基づく6ヵ月持続する障害進行が認められた患者については、非盲検下でメーゼントまたは他の疾患修飾薬に切り替えることが認められた〔治験薬投与期間（中央値）：プラセボ群 17.67ヵ月、メーゼント群 18.07ヵ月〕。コアパートでは、スクリーニング期の評価で適格と判断された被験者を2：1の割合で、メーゼント群またはプラセボ群の2群にランダムに割り付けた。メーゼント群では、メーゼント0.25mg 1日1回で投与を開始し、6日間かけて維持用量である2mg 1日1回まで漸増し、以降は維持用量で投与を継続し、最長3年間追跡した。なお、維持用量で投与中にメーゼントを4日以上連続して休薬した場合は、0.25mgから再漸増することとした。また、治験実施計画書で規定した血中リンパ球数（ $0.2 \times 10^9/L$ 未満）に基づく減量基準に合致した場合は、メーゼントの用量を1mg 1日1回まで減量可能とし、減量後の用量で投与を継続することとした。

【評価項目】 ◎主要評価項目：EDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間
◎主要な副次評価項目：Timed 25-Foot Walk Test (T25FW) に基づく3ヵ月持続する20%以上のベースラインからの悪化が確認されるまでの期間、T2病変容積のベースラインからの変化量
◎その他の副次評価項目：EDSSに基づく6ヵ月持続する障害進行が認められるまでの期間 など
◎探索的評価項目：Symbol Digit Modalities Test (SDMT) のベースラインからの変化量 など
◎安全性評価項目：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図 など

【解析計画】 有効性評価項目の解析対象は最大の解析対象集団（FAS：ランダム化されたすべての被験者のうち、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）、安全性評価項目の解析対象は安全性解析対象集団（SAF：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）とした。

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A2304試験）〔承認時評価資料〕

《プラセボ対照併合解析 試験概要》

【目的】 MS患者を対象に、プラセボに対するメーゼント1日1回投与の安全性を評価する。

【対象】 二次性進行型MS患者1,651例、再発寛解型MS患者^{注)} 297例

【方法】 国際共同第Ⅲ相検証試験のコアパートと、海外第Ⅱ相用量設定試験の安全性データを併合した「プラセボ対照併合解析」によって、プラセボに対するメーゼント1日1回投与の安全性を評価した。併合解析に含めたデータは、二重盲検期間および追跡調査期間（30日間）の安全性データである。なお、併合した投与群は、メーゼント10mg群^{注)}（50例）、2mg群（1,148例）、1.25mg群^{注)}（42例）、0.5mg群^{注)}（43例）、0.25mg群^{注)}（51例）、プラセボ群（607例）であった。

【評価項目】 曝露期間、死亡、器官別および症候群別有害事象、部分集団解析

【解析計画】 当解析は、事前に規定された併合解析である。解析対象は、安全性解析対象集団（治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）とした。

社内資料：安全性解析における集団及びグループ分け（CTD2.7.4-1.1.3）

注) 本邦における本剤の効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、承認された維持用量（維持期）は2mgです。また、メーゼント2mg群は本邦承認維持用量ではありませんが、海外第Ⅱ相用量設定試験の2mg群は漸増投与されていないため、本邦承認外の用法及び用量となります。本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記の通りです。

4. 効能又は効果
二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.1 参照〕
6. 用法及び用量
通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

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

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン p24
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2023年8月閲覧)

【1. 病態・臨床的意義】

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

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン p24
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2023年8月閲覧)

【2. 治療の基本的な考え方】

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

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン p24
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2023年8月閲覧)

【3. 薬物治療の実際】

■ 徐脈性不整脈に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

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

*: テオフィリン、シロスタゾールは徐脈性不整脈に対する保険適用は得られていない

【推奨クラス分類】クラスIIa: エビデンス、見解から有効、有用である可能性が高い クラスIIb: エビデンス、見解から有効性、有用性がそれほど確立されていない

【エビデンスレベル】レベルC: 専門家の意見が一致しているもの、または標準的治療

【Minds推奨グレード】グレードB: 科学的根拠があり、行うよう勧められる

【Mindsエビデンス分類】IVb: 分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究) V: 記述研究(症例報告やケースシリーズ)

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン：2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン p11, 12, 24, 25
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2023年8月閲覧)

【分類】

■ 洞不全症候群¹⁾

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

■ 房室ブロック¹⁾

第I度房室ブロック: 房室伝導時間が延長しているもの

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

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

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

1) 『南山堂医学大辞典 第20版』南山堂 2015年 p2154, 2280

2) 金井 正光 監修『臨床検査法提要 改訂第35版』金原出版 2020年 p1682



付録3 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)

【特徴】 水痘および帯状疱疹の原因となるウイルス。

【感染】 接触感染および飛沫感染により伝搬する。

【発症】 水痘患者の気道分泌物、水疱液および帯状疱疹患者の水疱液中には感染性ウイルスが存在し、感受性者がVZVに感染すると水痘を発症する。局所リンパ節で増殖し、血中に入る（第一次ウイルス血症）。

次いで肝臓や脾臓の網内系細胞で増殖し血中に再び入り、第二次ウイルス血症により全身の皮膚にウイルスが到達すると考えられている。しかし、局所リンパ節などでVZVに感染したT細胞が直接皮膚に到達して皮膚病変を引き起こしているとする説もある。

潜伏期は一般的に14日である。水痘罹患後、後根神経節（知覚神経）に潜伏し、種々の誘因、宿主の免疫能低下などにより再活性化し、VZVが神経節支配領域の皮膚上皮細胞に到達し、知覚神経支配領域に水疱性病変を出現させる。これが帯状疱疹である。

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

付録 4 黄斑浮腫

【黄斑とは】

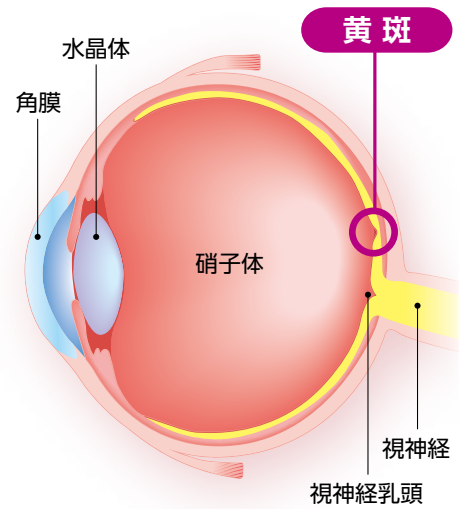
- ・網膜の中心部にある直径1.5～2.0mmの黄色味を帯びた領域を「黄斑」、その中心部の窪んだ0.3～0.4mmの範囲を「中心窩」という。

【黄斑浮腫とは】

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

【治療法】

原因疾患に応じた治療



『南山堂医学大辞典 第20版』南山堂 2015年 p281-282



付録5 進行性多巣性白質脳症 (PML)

【PMLとは】

- ポリオーマウイルスであるJCウイルス (JCV) が脳のオリゴデンドロサイトに感染し、多巣性の脱髄病変を呈する感染性中枢神経脱髄疾患 (中枢神経系のまれな日和見感染症)。

【初期症状】

- 片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語、視覚異常など。
- 増悪とともに、四肢麻痺、構音障害、嚥下障害、不随意運動、脳神経麻痺、失語などが加わり、失外套状態に至る。

■ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・数時間～数日 ・通常停止 ・自然に、または治療で改善 	<ul style="list-style-type: none"> ・数週間 ・進行性
臨床症状	<ul style="list-style-type: none"> ・複視 ・錯感覚 ・不全対麻痺 ・視神経炎 ・脊髄症 	<ul style="list-style-type: none"> ・失語症 ・行動およ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, 2011年

【MRI画像の特徴】

- 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。
- 大脳白質の病変を主体とし、テント下病変も生じうる。
- 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、比較的新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しい。
- 初期には単発あるいは複数の大小不同の斑状の白質病変であるが、経時的に進展・癒合・拡大する。

Drug Information

多発性硬化症治療薬

メーゼント錠 0.25mg / 2mg

シボニモド フマル酸錠

MAYZENT tablets 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)

日本標準品分類番号	873999	
	0.25mg	2mg
貯法	2~8℃	
有効期間	36ヵ月	
承認番号	30200AMX00496000	30200AMX00497000
承認年月	2020年6月	
薬価収載	2020年8月	
販売開始	2020年9月	
国際誕生	2019年3月	

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合のみ使用すること。[8.2、11.1.2参照]
- 1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、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。[8.1.1-8.1.4、8.6、11.1.1参照]
- 1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、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本剤の投与を開始すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2参照]

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 [11.1.1参照]
- *2.3 本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者 [11.1.3、17.3.2参照]
- 2.4 モビッツII型第2度房室ブロック又はそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者(ペースメーカー使用患者を除く) [11.1.3、17.3.2参照]
- 2.5 著明なQT延長のある患者 [11.1.4参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.7 生ワクチンを接種しないこと。 [10.1参照]
- 2.8 クラスIa (キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール)又はクラスIII(アミオダロン、ソタロール、ニフェラント)抗不整脈剤、ペブリジル塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.9 CYP2C9*3/*3を保有している患者 [7.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メーゼント錠0.25mg	メーゼント錠2mg
有効成分	1錠中シボニモド フマル酸0.278mg (シボニモドとして0.25mg)	1錠中シボニモド フマル酸2.224mg (シボニモドとして2mg)
添加剤	乳糖、セルロース、クロスポビドン、ベヘン酸グリセリル、無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化)、酸化チタン、三二酸化鉄、酸化鉄、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム	乳糖、セルロース、クロスポビドン、ベヘン酸グリセリル、無水ケイ酸、ポリビニルアルコール(部分けん化)、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム

3.2 製剤の性状

販売名	メーゼント錠0.25mg	メーゼント錠2mg
性状	薄い赤色のフィルムコーティング錠	薄い黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	♁ T	♁ II
外形	  	  
大きさ(約)	直径: 6.2mm 厚さ: 2.8mm 質量: 89.6mg	直径: 6.2mm 厚さ: 2.8mm 質量: 89.6mg

4. 効能又は効果

二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。 [17.1.1参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはシボニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 漸増期間(6日間)中に本剤を休薬した場合は、開始用量である0.25mgから本剤の投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。また、維持用量投与時に4日間以上連続して本剤を休薬した場合においても、初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。投与再開時、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。 [1.3、8.3.1、8.3.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2参照]
- 7.2 漸増期間(6日間)中に本剤投与後に心拍数の減少がみられ、投与後6時間以内に最も減少する。また、一般的な心拍数は日内変動し、深夜1~3時頃に最も減少する。これら心拍数の減少時期が重なるのを避けるために、漸増期間(6日間)中は朝に投与すること。 [1.3、8.3.1、8.3.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2参照]
- 7.3 本剤投与開始前にCYP2C9遺伝子型を確認すること。 [2.9、7.4、9.1.1、15.1.1、16.6.3参照]
- 7.4 CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有している患者については、維持用量は1日1回1mgとすることが望ましい。維持用量を1日1回1mgとする場合は、4日目までは用法及び用量と同様に漸増を行い、5日以降は1mgとすること。 [7.3、9.1.1、15.1.1、16.6.3参照]
- 7.5 0.25mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.25mg錠を使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 感染症のリスクが増大するおそれがあるので、本剤投与開始前及び投与中は以下の8.1.1-8.1.4に注意すること。

- 8.1.1 本剤投与開始前(投与開始前6ヵ月以内又は前治療から切り替える場合には前治療中止後)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、再検査を実施し、連続して200/mm³未満であった場合には、本剤の維持用量を半量に減量すること。半量に減量後も、連続して200/mm³未満であった場合には、本剤を休薬し、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すること。投与再開及び減量後の再増量については、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。 [1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.1.2 重篤な感染症のある患者では、感染症が回復するまで本剤の投与を開始しないこと。本剤投与中に感染症の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すること。重篤な感染症が発見され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。 [1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.1.3 フリプトコカス性髄膜炎があらわれることがあるため、患者の状態を十分に観察し、フリプトコカス性髄膜炎の臨床症状又は徴候に注意すること。フリプトコカス性髄膜炎の症状及び徴候が認められた場合は、本剤を休薬し、速やかに診断を行うこと。 [1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.1.4 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。 [1.2、10.1.10.2、11.1.1参照]
- 8.2 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的検査を実施すること。また、本剤投与期間中には定期的眼科的検査を実施するとともに、患者が視覚障害を訴えた場合には眼科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、9.1.3、11.1.2参照]
- 8.3 本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤の投与開始前及び漸増期間中に以下の8.3.1、8.3.2に注意すること。
 - 8.3.1 初回投与日の投与前及び投与後6時間は連続して、バイタルサイン及び心電図を測定すること。本剤投与後6時間以内に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が認められた場合、第2度以上の房室ブロックや著明なQTc間隔の延長が認められた場合、又は心拍数減少の最低値からの回復が認められない場合は、さらに連続して心電図を測定すること。なお、4日以上連続して本剤を休薬した場合は投与再開日についても、初回投与日と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。また初回投与後の経過とともに、漸増期間(6日間)中は連続的に心電図を測定すること。 [1.3、7.1、7.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2参照]
 - 8.3.2 漸増期間中は心拍数が減少するため、患者又はその家族等に対し、失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。また、少なくとも投与開始7日目は家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が50bpm未満を示した場合は1日1回、以降に2日1回、4日1回、9日1回、11日1回、17日1回、17.3.2参照]
- 8.4 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。 [11.1.3参照]
- 8.5 肝機能検査値異常がみられることがあるので、本剤の投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ及びビリルビン等)を行うとともに、本剤投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。 [9.3参照]
- 8.6 本剤投与中止後、本剤が血中から消失するには最長で10日間かかる場合があり、末梢血リンパ球減少などの薬力作用は、最終投与後から最長で3~4週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。 [1.2、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2参照]
- 8.7 血圧上昇があらわれることがあるので、定期的に血圧測定等を実施すること。
- 8.8 本剤投与中に一酸化炭素呼気量(FEV₁)及び肺の一酸化炭素拡散能(DLco)の減少が認められることがあるので、呼吸器疾患の症状がみられた場合には呼吸機能検査を行うこと。 [9.1.8参照]

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 CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有する患者
本剤の血中濃度が上昇する。 [7.3、7.4、10.2、15.1.1、16.6.3参照]
- 9.1.2 感染症のある患者
重篤な活動性感染症のある患者では、感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期すること。 [8.1.1-8.1.3、11.1.1参照]
- 9.1.3 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者又はこれら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的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科的検査を実施すること。 [8.2、11.1.2参照]
- *9.1.4 心拍数低下又は房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者
 - ・心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症又は重篤かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
 - ・洞性徐脈(心拍数55bpm未満)のある患者
 - ・第1度又はウェンケパッハ型(モビッツI型)第2度房室ブロックのある患者
 - ・心筋梗塞又は心不全の既往歴がある患者(本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類Ⅲ度又はⅣ度の心不全を発症した患者を除く)
 - ・再発性の失神又は症候性の徐脈の既往歴がある患者本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。 [7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2参照]
- 9.1.5 QT延長がある患者又は不整脈性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤を投与中の患者
本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。QT間隔が延長するおそれがある。 [10.2、11.1.4、17.3.1参照]
- 9.1.6 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬(ベラパミル、ジルチアゼム等)又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者
これらの薬剤を投与中の患者には、本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切替又は投与開始時の患者の状態に応じた適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。 [7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3参照]
- 9.1.7 β遮断薬を投与中の患者
長期にβ遮断薬が投与されており、安静時心拍数が50bpmを超える場合は、本剤の投与を開始してもよい。安静時心拍数が50bpm以下の場合は、β遮断薬を休薬し、ペースラインの心拍数が50bpmを超えた後に本剤の投与を開始してもよい。β遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増後に再開してもよい。 [7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3、16.7.4参照]
- 9.1.8 重篤な呼吸器疾患を有する患者
症状が悪化するおそれがある。 [8.8参照]
- 9.1.9 痙攣発作又はその既往歴のある患者
痙攣をおこすおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害が悪化するおそれがある。 [8.5、16.6.2参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、動物実験で本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。本剤の投与中及び投与中止後少なくとも10日間は適切な避妊法(妊娠率が1%未満の方法)を行うよう指導すること。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。動物実験において、胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められている。ラットでは吸収胚数の増加、外表面異常（異常回転肢及び口蓋裂）、内臓異常（巨心及び雄生殖器官異常）並びに骨格異常（頭骨形態異常）が、ウサギでは母動物で流産、胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加が認められている。これらの変化は、臨床用量（2mg）投与時のヒト曝露量の約2倍以上の曝露量で認められている。[2.6、9.4参照]
- 9.6 授乳婦**
授乳しないことが望ましい。ラットに本剤10mg/kgを単回経口投与したとき、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行した。
- 9.7 小児等**
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤の主代謝酵素はCYP2C9(79.3%)であり、CYP3A4(18.5%)も寄与する。[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(乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥BCG等) [2.7、8.1.4参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低4週間は接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラスIa抗不整脈剤 キニジン(硫酸キニジン) プロカイナムド(アミサリン) ジソピラミド(リスモダン) シベンゾリン(シベンノール) ピルメノール(ピメノール) 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) ニフェカラント(シンビット) ペプリジル塩酸塩 (ペプリコール) [2.8参照]	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減少するため、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
抗腫瘍薬、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [8.6、11.1.1参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、及びこれらの薬剤の投与中止後数週間以内に本剤を投与する場合は注意すること。本剤の最終投与後3~4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相対的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と抗腫瘍薬又は免疫抑制剤との併用の試験は行われていない。
多発性硬化症治療剤 インターフェロンβ グラチラマー酢酸塩 フマル酸ジメチル ファンゴリド塩酸塩 ナタリズマブ等 [8.6、11.1.1参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。インターフェロンβ又はグラチラマー酢酸塩であれば、通常、これらの薬剤の投与中止直後に本剤の投与を開始してもよい。また、他の薬剤から本剤に切り替える場合は、他の薬剤の消失半減期及び作用機序を考慮すること。本剤の最終投与後3~4週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相対的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と他の多発性硬化症治療剤との併用の試験は行われていない。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 心拍数減少作用のあるカルシウムチャンネル拮抗薬 ベラパミル シルチアゼム等 不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤 [9.1.5、9.1.6、11.1.3、11.1.4参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [9.1.7、11.1.3、11.1.4、16.7.4参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。β遮断薬を投与中の患者に、本剤の投与を開始する場合は注意すること。なお、本剤の維持用量を投与されている患者には、β遮断薬の投与を開始してもよい。	心拍数減少に相加的な作用がある。
不活化ワクチン [8.1.4参照]	ワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低4週間は不活化ワクチンの接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。4価インフルエンザワクチン接種の1週間前から4週間後まで本剤を休業した場合、奏効率はプラセボと比較して低下しなかったが、本剤の休業期間を短くした場合(ワクチン接種の10日前から2週間後まで)及び本剤投与中にワクチン接種した場合、奏効率はプラセボと比較して約15~30%低下した。
中程度のCYP2C9阻害作用かつ中程度のCYP3A4阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等 中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤と中程度のCYP3A4阻害作用を有する薬剤の両方を併用 [9.1.1、15.1.1、16.6.3、16.7.1参照]	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度のCYP2C9阻害作用を有する薬剤 プロクロラム等 [9.1.1、15.1.1、16.6.3参照]	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。
中程度のCYP2C9誘導作用かつ強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等 中程度のCYP2C9誘導作用を有する薬剤と強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤の両方を併用 [9.1.1、15.1.1、16.6.3、16.7.2参照]	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。
中程度以上のCYP3A4誘導作用を有する薬剤 エファレンツ等 [9.1.1、15.1.1、16.6.3、16.7.5参照]	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。CYP2C9*1/*3又は*2/*3を保有する患者では、これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。

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**
帯状疱疹(2.6%)、クリプトコッカス髄膜炎(頻度不明)等の感染症があらわれることがある。感染症の症状がみられた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、適切な診断及び処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休業又は中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、2.2、8.1.1-8.1.4、8.6、9.1.2、10.2参照]
- 11.1.2 黄斑浮腫**(1.3%)
異常が認められた場合には眼科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。ほとんどの黄斑浮腫が、本剤の投与開始後3~4ヵ月以内にみられたが、6ヵ月以上投与された患者でも報告されている。[1.1、8.2、9.1.3参照]
- 11.1.3 徐脈性不整脈**(徐脈:5.5%、房室ブロック(第1度及び第2度):1.6%)
本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。[1.3、2.3、2.4、7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、8.4、9.1.4、9.1.6、9.1.7、10.2、17.3.2参照]
- 11.1.4 QT間隔延長**(0.2%)
[2.5、9.1.5、10.2、17.3.1参照]
- 11.1.5 悪性リンパ腫**(頻度不明)
- 11.1.6 末梢動脈閉塞性疾患**(頻度不明)
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。
- **11.1.7 進行性多発性白質脳症(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。
- **11.1.8 可逆性後白質脳症候群**(頻度不明)
他のスフィンゴシン-1リン酸(S1P)受容体調節薬で、可逆性後白質脳症候群が報告されているため、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。頭痛、意識障害、悪寒、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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	—	メラノサイト性母斑	—
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症	—	—
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい	痙攣発作、振戦
血管障害	高血圧	—	—
胃腸障害	—	悪心、下痢	—
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	末梢性浮腫	無力症
臨床検査	肝機能検査値上昇	肺機能検査値低下	—

13. 過量投与

- 13.1 処置**
本剤の初回投与時又は漸増期間中に過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、脈拍数及び血圧を定期的に測定し、心電図も測定すること。
なお、本剤は透析又は血漿交換で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**
- 14.1.1** 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。
- 14.1.2** 貯法は2~8℃であるが、薬剤交付後は25℃以下で保存可能である。8℃を超え25℃以下で保存する場合には、3ヵ月以内に使用するよう指導すること。

15. その他の注意

- 15.1 臨床使用に基づいた情報**
- *15.1.1** 遺伝子型CYP2C9*3/*3の頻度は、白人では約0.3~0.4%で、他人種ではそれより少ない。日本人におけるCYP2C9遺伝子型の頻度は、それぞれ、CYP2C9*1/*1:95~96%、CYP2C9*1/*3:4~5%、CYP2C9*3/*3:0~0.1%、CYP2C9*1/*2、CYP2C9*2/*2及びCYP2C9*2/*3:0%である。[7.3、7.4、9.1.1、10.2、16.6.3参照]
- 15.1.2** 他S1P受容体調節薬で、投与中止後に重度の疾患悪化が報告されている。

21. 承認条件

- 21.1** 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2** 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが累積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

22. 包装

(メーゼント錠スタート用パック) (0.25mg×12錠)×1パック	(メーゼント錠0.25mg) 14錠(PTP)×1シート	(メーゼント錠2mg) 14錠(PTP)×1シート
---------------------------------------	---------------------------------	------------------------------

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。 ●電子添文の改訂にご留意下さい。

**2023年10月改訂(第5版)
*2022年1月改訂

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL:0120-003-293 TEL:0120-907-026
受付時間:月~金 9:00~17:30(祝日及び当社休日を除く)



製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

MAZ00001ZB0003
2024年7月作成