

**メーゼント錠 特定使用成績調査
(CBAF312A1401, 二次性進行型多発性硬化症)
の最終集計結果（再審査結果通知書受領前）**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、メーゼント錠特定使用成績調査（CBAF312A1401, 二次性進行型多発性硬化症）の最終集計結果（再審査結果通知書受領前）を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト（Novartis PRO）に掲載致しました。

＜留意点＞

- 2020 年 9 月～2024 年 2 月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法 14 条の 4 に定められる再審査は終了しておりません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 2023 年 10 月改訂（第 5 版）※ 抜粋

【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

【用法及び用量】

通常、成人にはシポニモドとして 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。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

目 次

目 次	2
表一覧	3
図一覧	4
1 調査の要約	5
2 略号一覧	8
3 結果	8
3.1 症例構成	9
3.2 患者背景	9
3.2.1 疾患特有の抗体の陽性・陰性割合	17
3.3 本剤の投与状況	17
3.3.1 本調査の中止状況	20
3.4 安全性	21
3.4.1 有害事象発現状況	21
3.4.2 重篤な有害事象発現状況	25
3.4.3 副作用発現状況	26
3.4.4 重篤な副作用発現状況	32
3.4.5 投与中止に至った事象	33
3.4.6 死亡	37
3.4.7 安全性検討事項	38
3.4.8 臨床検査値	44
3.4.9 心電図	48
3.4.10 患者要因別の安全性解析	49
3.4.11 患者要因別の安全性検討事項の発現状況	51
3.4.12 特別な背景を有する患者	53
3.4.13 安全性追跡期間中の多発性硬化症悪化	55
3.5 有効性	55
4 考察	55
4.1 調査結果の概要及び考察	55
4.1.1 安全性	56
4.1.2 有効性	59
4.2 調査方法等の限界	59
4.3 結果の解釈	59
4.4 一般化可能性	59
5 結論	59
6 付録	60

表一覧

Table 3-1	症例構成	9
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（新規投与集団の安全性解析対象症 例）	11
Table 3-3	人口統計学的特性及び疾患特性（新規投与集団の有効性解析対象症 例）	14
Table 3-4	投与状況（新規投与集団の安全性解析対象症例）	18
Table 3-5	4日以上休薬した症例及び休薬理由の内訳（新規投与集団の安全性解 析対象症例）	20
Table 3-6	中止症例数及び中止理由の内訳（新規投与集団の安全性解析対象症 例）	20
Table 3-7	有害事象発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象 症例）	21
Table 3-8	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解 析対象症例）	25
Table 3-9	副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症 例）	27
Table 3-10	初回発現時期別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の 安全性解析対象症例）	30
Table 3-11	重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析 対象症例）	32
Table 3-12	中止に至った有害事象発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安 全性解析対象症例）	34
Table 3-13	中止に至った副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全 性解析対象症例）	36
Table 3-14	死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象症例）	38
Table 3-15	有害事象及び重篤な有害事象発現状況（安全性検討事項, PT 別） （新規投与集団の安全性解析対象症例）	39
Table 3-16	副作用及び重篤な副作用発現状況（安全性検討事項, PT 別）（新規 投与集団の安全性解析対象症例）	41
Table 3-17	初回投与時・再投与時の心電図異常を発現した症例の割合（新規投 与集団の安全性解析対象症例）	49
Table 3-18	患者要因別の副作用発現状況（新規投与集団の安全性解析対象症 例）	49
Table 6-1	安全性検討事項の定義	60

図一覧

Figure 3-1	白血球数（/uL）の変化量（平均値）の推移（新規投与集団の安全性解析対象症例）	44
Figure 3-2	リンパ球数（%）の変化量（平均値）の推移（新規投与集団の安全性解析対象症例）	45
Figure 3-3	AST（GOT）（U/L）の変化量（平均値）の推移（新規投与集団の安全性解析対象症例）	46
Figure 3-4	ALT（GPT）（U/L）の変化量（平均値）の推移（新規投与集団の安全性解析対象症例）	47
Figure 3-5	γ-GTP（U/L）の変化量（平均値）の推移（新規投与集団の安全性解析対象症例）	48

1 調査の要約

調査の標題	メーゼント錠特定使用成績調査（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, CBAF312A1401）
NIS の種類	NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS
キーワード	日本, シポニモド フマル酸, 二次性進行型多発性硬化症, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	「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」の効能に対して, 開発時の臨床試験において国内の症例に限られていたことから, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議の上, 使用実態下での長期の安全性を検討することを主目的とした医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（GPSP）下での特定使用成績調査を実施した。
調査の目的	二次性進行型多発性硬化症患者を対象に, メーゼント錠（以下, 本剤）を使用実態下で投与したときの長期の安全性及び有効性を検討した。
調査デザイン	本調査は, 国内の使用実態下で本剤を投与した二次性進行型多発性硬化症患者を対象とした, 対照群を設定しない, 中央登録方式, 全例調査方式, 非盲検の多施設共同の観察研究である。
調査の要件	該当なし
調査対象集団	製造販売後の一定期間, 以下の効能・効果において本剤を使用したすべての患者 効能・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 なお, 本調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者についても, 契約締結後の症例登録を可能とすることで, 調査対象とした。
調査項目	以下のとおり計画した。 患者背景, 本剤の投与状況, 心電図, 本剤の中止状況, 併用薬剤, 臨床検査, 疾患特異的抗体の有無（抗 AQP4 抗体, 抗 MOG 抗体）, 妊娠並びに授乳の有無, 有効性評価項目〔医師による有効性の全般的評価（PGA）, 総合障害度評価尺度（EDSS）, 臨床的再発〕, 有害事象, 剖検の実施の有無（死亡時のみ） なお, 本剤投与歴がない新規症例ではすべての項目を収集するが, 本剤投与歴がある継続症例では患者背景の一部及び有効性に関する項目は収集しなかった。

結果	【調査の概要】 本調査は 2020 年 9 月 14 日から開始し、2024 年 2 月 21 日に調査終了した。調査期間中に 451 例（新規投与症例 424 例及び継続症例 27 例）の調査票データが固定された。安全性解析は、調査票データが固定された新規投与症例 424 例のうち適応外疾患／本剤調査対象外疾患であった 6 例を除外した 418 例全例を対象とし、有効性解析は、このうち有効性評価項目が欠測・未記載であった 44 例を除外した 374 例を対象とした。 新規投与集団の安全性解析対象症例のうち、男性が 40.7%、女性が 59.3%であった。本剤投与開始時の年齢の平均値（標準偏差）は 48.8（9.23）歳であり、40 歳以上 60 歳未満の症例が 73.4%を占めた。65 歳以上の高齢者は 4.8%であり、18 歳未満の小児例はなかった。多発性硬化症（MS）の罹病期間の平均値（標準偏差）は 16.54（9.024）年で、二次性進行型多発性硬化症（SPMS）の罹病期間の平均値（標準偏差）は 4.13（5.102）年であった。本剤投与開始前の EDSS スコアの中央値（最小値～最大値）は 6.00（0.0～9.0）点で、歩行に補助具を要する EDSS スコア 6.0 点以上の症例が 53.8%を占めた。本剤投与開始前 12 ヶ月間に臨床的再発が認められなかった症例が 71.5%を占めた。CYP2C9 遺伝子多型は*1*1 が 94.0%、*1*2 が 0.5%、*1*3 が 4.1%、*2*3 が 0.2%であり、通常の維持用量（1 日 1 回 2 mg）の半量（1 日 1 回 1 mg）投与が望ましいとされる遺伝子多型（*1*3 又は*2*3）を有する症例は少なかった。 新規投与集団の安全性解析対象症例の本剤投与期間（休薬期間含む）の平均値（標準偏差）は 510.5（262.96）日で、総曝露期間は 584.2 人・年であった。本剤最終 1 日 1 回投与量で最も多かったカテゴリーは 2 mg で 280 例（67.0%）、次に多かったのは 1 mg で 80 例（19.1%）であった。本剤実総投与期間は 1 年以上 3 年未満が 68.2%で最も多かった。 【安全性】 新規投与集団の安全性解析対象症例の副作用の発現割合は 60.8%（254/418 例）であった。発現割合 5.0%以上の PT 別の副作用は、リンパ球数減少が 45.5%（190/418 例）及び肝機能異常が 6.0%（25/418 例）であった。 新規投与集団の安全性解析対象症例の発現時期別の副作用発現割合は、漸増期間を含む投与開始から Day 7 で 9.8%と低く抑えられ、維持用量が投与された最初の 6 ヶ月間（Day 8～180）で 44.5%と最も高くなったが、以降、0.9%から 4.3%で低く維持された。 新規投与集団の安全性解析対象症例のうち、重篤な副作用は 6.0%（25/418 例）に認められ、発現割合 1.0%以上に認められた重篤な副作用は、リンパ球数減少が 2.9%（12/418 例）及び多発性硬化症再発が 1.4%（6/418 例）であった。 安全性検討事項の副作用発現状況は、「リンパ球数減少、感染症」が 48.8%（204/418 例）、「肝機能障害」が 13.6%（57/418 例）、「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」が 5.0%（21/418 例）、「心血管系事象」が 4.1%（17/418 例）、「QT 延長」が 0.7%（3/418 例）、「黄斑浮腫」が 0.5%（2/418 例）であった。
----	--

	【有効性】 有効性の結果は再審査結果通知受領後の本報告書に記載する。
結論	本調査での SPMS 患者に対する長期投与による安全性において、承認取得時に評価した治験データと異なる傾向はみられず、新たな安全性懸念事項は認められなかった。
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALT	Alanine transaminase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
CI	confidence interval	信頼区間
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度評価尺度
ER/ES	electronic record/electronic signature	電子データ／電子署名
EU	European Union	欧州連合
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
γ-GTP	γ- Glutamyl TransPeptidase	γ-ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NE	not estimable	-
NIS	Non-interventional Study	非介入試験
PASS	Post-Authorization Safety Studies	市販後安全性試験
PGA	Physician Global Assessment	医師による有効性の全般的評価
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PT	preferred term	基本語
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症

3 結果

調査開始時（2020年9月14日）から調査終了日（2024年2月21日）までに得られたデータに基づき、調査結果を示した。なお、2021年5月31日には目標登録症例数達成の見込みが立ったため、PMDAと協議の上、2021年6月1日以降に本剤を投与開始した症例は登録のみに移行した。また、2023年8月10日の「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関するQ&Aについて」の一部改正に関する事務連絡による目標症例数到達後の症例登録の取扱い変更に伴い、本事務連絡をもって本調査の登録を終了した。

3.1 症例構成

調査終了日（2024 年 2 月 21 日）までに 451 例の調査票データが固定された。調査票データが固定された症例の内訳は、本剤投与歴がない症例（以下、「新規症例」）が 424 例、臨床試験や他院等で本剤投与歴がある症例（以下、「継続症例」）が 27 例であった。

当該総括報告書における症例構成を Table 3-1 に示す。

本報告の安全性解析は、調査票データが固定された新規症例 424 例のうち適応外疾患／本剤調査対象外疾患であった 6 例を除外した 418 例を対象とし、有効性解析は、このうち有効性評価項目が欠測又は未記載であった 44 例を除外した 374 例を対象とした。なお、安全性解析対象外とした 6 例の本剤使用理由はいずれも「その他」が選択されていたため、使用理由の詳細について担当医師にコメントを求めたところ、各々、「一次性進行型多発性硬化症身体的障害の進行抑制」、「一次性進行型」、「血清の抗 JCV 抗体陽性の多発性硬化症」、「血清の抗 JCV 抗体陽性の多発性硬化症」、「一次性進行型多発性硬化症の身体的障害の進行抑制」、「一時的進行型多発性硬化症の進行抑制」に対する使用であり、多発性硬化症以外の疾患に対する使用はなかった。

Table 3-1 症例構成

解析対象	n
登録確定症例	451
調査票未収集症例	0
収集不能*	0
調査票収集中（再調査中を含む）	0
調査票固定症例	451
新規症例	424
継続症例	27
安全性解析対象除外症例	6
適応外疾患/本剤調査対象外疾患**	6
安全性解析対象症例（継続症例を含む）	445
安全性解析対象症例（新規投与集団）	418
有効性解析対象除外症例（新規投与集団）	44
有効性評価未測・未記載	44
有効性解析対象症例（新規投与集団）	374

Source : Table AS_T001-1

* 本剤投与開始が 2021 年 5 月 31 日以前の症例で、1 冊も収集できなかった症例

** 本剤使用理由が本剤の効能／効果である「SPMS の再発予防及び身体的障害の進行抑制」ではなかった症例

3.2 患者背景

新規投与集団の安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3-2 及び Table 3-3 に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例のうち、男性が 40.7%、女性が 59.3%であった。本剤投与開始時の年齢の平均値（標準偏差）は 48.8（9.23）歳であり、40 歳以上 60 歳未満の症例が 73.4%を占めた。65 歳以上の高齢者は 4.8%であり、18 歳未満の小児例はなかった。

MS の罹病期間の平均値（標準偏差）は 16.54（9.024）年で、SPMS の罹病期間の平均値（標準偏差）は 4.13（5.102）年であった。本剤投与開始時の EDSS スコアの中央値（最小値～最大値）は 6.00（0.0～9.0）点で、歩行に補助具を要する EDSS スコア 6 点以上であった症例が 53.8%を占めた。本剤投与開始前 12 ヶ月間、MS の再発が認められなかった（すなわち、0 回であった）症例が 71.5%を占めた。CYP2C9 遺伝子多型は*1*1 が 94.0%、*1*2 が 0.5%、*1*3 が 4.1%、*2*3 が 0.2%であり、維持用量として通常の半量（1 日 1 回 1 mg）投与が推奨されている遺伝子多型（*1*3、*2*3）を有する症例は少なかった。合併症は、肝機能障害が 10.3%、腎機能障害が 1.2%、徐脈性不整脈が 1.2%であった。既往歴は、肝機能障害が 1.0%であり、腎機能障害及び徐脈性不整脈の既往歴を有する症例はなかった。MS に対する前治療薬「あり」の症例は 73.0%であり、主な前治療薬はフィンゴリモド（30.9%）及びフマル酸ジメチル（19.6%）であった（Table 3-2）。本剤投与開始 6 ヶ月以内に使用を終了した前治療薬のウォッシュアウト期間の中央値（Q1～Q3）は、フィンゴリモドが 1.0（1.0～8.0）日、フマル酸ジメチルが 1.0（1.0～1.0）日、ナタリズマブが 35.0（28.0～42.5）日、インターフェロン-β-1a、インターフェロン-β-1b、及びグラチラマー酢酸塩が 2.0（1.0～7.0）日であった。併用薬「あり」の症例は 60.0%であり、主な併用薬はバクロフェン（10.8%）、及び酸化マグネシウム及びウルソデオキシコール酸（各 10.3%）であった。

新規投与集団の有効性解析対象症例 374 例のうち、男性が 40.6%、女性が 59.4%であった。本剤投与開始時の年齢の平均値（標準偏差）は 48.8（9.23）歳であり、40 歳以上 60 歳未満の症例が 73.5%を占めた。65 歳以上の高齢者は 5.1%であり、18 歳未満の小児例はなかった。

MS の罹病期間の平均値（標準偏差）は 16.38（8.959）年で、SPMS の罹病期間の平均値（標準偏差）は 4.31（5.128）年であった。本剤投与開始時の EDSS スコアの中央値（最小値～最大値）は 6.00（0.0～9.0）で、歩行に補助具を要する EDSS スコア 6.0 以上の症例が 54.8%を占めた。本剤投与開始前 12 ヶ月間に MS の臨床的再発が認められなかった症例は 73.3%であった。CYP2C9 遺伝子多型は*1*1 が 93.9%、*1*2 が 0.3%、*1*3 が 4.3%、*2*3 が 0.3%であり、通常の維持用量（1 日 1 回 2 mg）の半量（1 日 1 回 1 mg）投与が望ましいとされる遺伝子多型（*1*3 又は*2*3）を有する症例は少なかった。合併症は、肝機能障害が 10.7%、腎機能障害が 1.3%、徐脈性不整脈が 1.1%であった。既往歴は、肝機能障害が 1.1%であり、腎機能障害及び徐脈性不整脈の既往歴を有する症例はなかった。原疾患に対する前治療薬「あり」の症例は 73.8%であり、主な前治療薬は、フィンゴリモド（31.0%）、フマル酸ジメチル（20.1%）、及びナタリズマブ（15.8%）であった（Table 3-3）。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性（新規投与集団の安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=418
要因	
性別 - n (%)	
男	170 (40.7)
女	248 (59.3)
年齢 (歳)	
症例数	418
平均値 (標準偏差)	48.8 (9.23)
中央値 (最小値 - 最大値)	49.0 (23 - 74)
年齢カテゴリー - n (%)	
20 歳未満	0
20 歳以上-40 歳未満	60 (14.4)
40 歳以上-60 歳未満	307 (73.4)
60 歳以上	51 (12.2)
年齢（小児/日本） - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上	418 (100)
年齢（小児/EU） - n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上	418 (100)
年齢（高齢者） - n (%)	
65 歳未満	398 (95.2)
65 歳以上	20 (4.8)
身長 (cm)	
症例数	389
平均値 (標準偏差)	162.57 (8.268)
中央値 (最小値 - 最大値)	162.00 (142.0 - 185.0)
体重 (kg)	
症例数	386
平均値 (標準偏差)	59.26 (12.025)
中央値 (最小値 - 最大値)	57.70 (34.6 - 105.0)
本剤使用理由 - n (%)	
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	418 (100)
その他	0
CYP2C9 遺伝子多型 - n (%)	
*1*1	393 (94.0)
*1*2	2 (0.5)
*1*3	17 (4.1)
*3*3	0
*2*2	0
*2*3	1 (0.2)
不明・未記載	5 (1.2)

安全性解析対象症例 N=418	
要因	
SPMS 罹病期間 (年)	
症例数	336
平均値 (標準偏差)	4.13 (5.102)
中央値 (最小値 - 最大値)	2.00 (0.0 - 25.0)
SPMS 罹病期間	
カテゴリー - n (%)	
2 年未満	155 (37.1)
2 年以上	181 (43.3)
不明・未記載	82 (19.6)
MS 罹病期間 (年)	
症例数	400
平均値 (標準偏差)	16.54 (9.024)
中央値 (最小値 - 最大値)	16.00 (0.0 - 46.0)
MS 罹病期間	
カテゴリー - n (%)	
10 年未満	99 (23.7)
10 年以上-20 年未満	161 (38.5)
20 年以上-30 年未満	108 (25.8)
30 年以上	32 (7.7)
不明・未記載	18 (4.3)
本剤投与開始時 EDSS スコア	
症例数	365
平均値 (標準偏差)	5.58 (1.775)
中央値 (最小値 - 最大値)	6.00 (0.0 - 9.0)
本剤投与開始時 EDSS スコア	
カテゴリー - n (%)	
4 点未満	65 (15.6)
4 点以上 4.5 点以下	42 (10.0)
5 点以上 5.5 点以下	33 (7.9)
6 点以上	225 (53.8)
不明・未記載	53 (12.7)
本剤投与開始前 12 ヶ月間の多発性硬化症の再発回数 - n (%)	
0 回	299 (71.5)
1 回以上	89 (21.3)
不明・未記載	30 (7.2)
合併症 (肝機能障害) - n (%)	
なし	373 (89.2)
あり	43 (10.3)
不明・未記載	2 (0.5)
合併症 (腎機能障害) - n (%)	

	安全性解析対象症例 N=418
要因	
なし	411 (98.3)
あり	5 (1.2)
不明・未記載	2 (0.5)
合併症（徐脈性不整脈） - n (%)	
なし	411 (98.3)
あり	5 (1.2)
不明・未記載	2 (0.5)
既往歴（肝機能障害） - n (%)	
なし	412 (98.6)
あり	4 (1.0)
不明・未記載	2 (0.5)
既往歴（腎機能障害） - n (%)	
なし	416 (99.5)
あり	0
不明・未記載	2 (0.5)
既往歴（徐脈性不整脈） - n (%)	
なし	416 (99.5)
あり	0
不明・未記載	2 (0.5)
原疾患に対する前治療薬 - n (%)	
なし	109 (26.1)
あり	305 (73.0)
不明・未記載	4 (1.0)
原疾患に対する前治療薬（フィンゴリモド） - n (%)	
なし	285 (68.2)
あり	129 (30.9)
不明・未記載	4 (1.0)
原疾患に対する前治療薬（インターフェロン β -1a） - n (%)	
なし	403 (96.4)
あり	11 (2.6)
不明・未記載	4 (1.0)
原疾患に対する前治療薬（インターフェロン- β -1b） - n (%)	
なし	403 (96.4)
あり	11 (2.6)
不明・未記載	4 (1.0)
原疾患に対する前治療薬（グラチラマー酢酸塩） - n (%)	
なし	410 (98.1)
あり	4 (1.0)
不明・未記載	4 (1.0)
原疾患に対する前治療薬（ナタリズマブ） - n (%)	

	安全性解析対象症例 N=418
要因	
なし	354 (84.7)
あり	60 (14.4)
不明・未記載	4 (1.0)
原疾患に対する前治療薬（フマル酸ジメチル） - n (%)	
なし	332 (79.4)
あり	82 (19.6)
不明・未記載	4 (1.0)
原疾患に対する前治療薬（その他） - n (%)	
なし	403 (96.4)
あり	11 (2.6)
不明・未記載	4 (1.0)

Source : Table DM_T001-S-2

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数（N）とした。

Table 3-3 人口統計学的特性及び疾患特性（新規投与集団の有効性解析対象症例）

	有効性解析対象症例 N=374
要因	
性別 - n (%)	
男	152 (40.6)
女	222 (59.4)
年齢 (歳)	
症例数	374
平均値 (標準偏差)	48.8 (9.32)
中央値 (最小値 - 最大値)	49.0 (23 - 74)
年齢カテゴリー - n (%)	
20 歳未満	0
20 歳以上-40 歳未満	52 (13.9)
40 歳以上-60 歳未満	275 (73.5)
60 歳以上	47 (12.6)
年齢（小児/日本） - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上	374 (100)
年齢（小児/EU） - n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上	374 (100)
年齢（高齢者） - n (%)	
65 歳未満	355 (94.9)
65 歳以上	19 (5.1)
身長 (cm)	
症例数	351

要因	有効性解析対象症例 N=374
平均値 (標準偏差)	162.43 (8.284)
中央値 (最小値 - 最大値)	162.00 (142.0 - 185.0)
体重 (kg)	
症例数	348
平均値 (標準偏差)	59.15 (12.108)
中央値 (最小値 - 最大値)	57.25 (34.6 - 105.0)
本剤使用理由 - n (%)	
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	374 (100)
その他	0
CYP2C9 遺伝子多型 - n (%)	
*1*1	351 (93.9)
*1*2	1 (0.3)
*1*3	16 (4.3)
*3*3	0
*2*2	0
*2*3	1 (0.3)
不明・未記載	5 (1.3)
SPMS 罹病期間 (年)	
症例数	300
平均値 (標準偏差)	4.31 (5.128)
中央値 (最小値 - 最大値)	2.00 (0.0 - 25.0)
SPMS 罹病期間	
カテゴリー - n (%)	
2 年未満	131 (35.0)
2 年以上	169 (45.2)
不明・未記載	74 (19.8)
MS 罹病期間 (年)	
症例数	361
平均値 (標準偏差)	16.38 (8.959)
中央値 (最小値 - 最大値)	16.00 (0.0 - 46.0)
MS 罹病期間	
カテゴリー - n (%)	
10 年未満	91 (24.3)
10 年以上-20 年未満	147 (39.3)
20 年以上-30 年未満	96 (25.7)
30 年以上	27 (7.2)
不明・未記載	13 (3.5)

有効性解析対象症例 N=374	
要因	
本剤投与開始時 EDSS スコア	
症例数	333
平均値 (標準偏差)	5.54 (1.770)
中央値 (最小値 - 最大値)	6.00 (0.0 - 9.0)
本剤投与開始時 EDSS スコア	
カテゴリー - n (%)	
4 点未満	62 (16.6)
4 点以上 4.5 点以下	37 (9.9)
5 点以上 5.5 点以下	29 (7.8)
6 点以上	205 (54.8)
不明・未記載	41 (11.0)
本剤投与開始前 12 ヶ月間の多発性硬化症の再発回数 - n (%)	
0 回	274 (73.3)
1 回以上	77 (20.6)
不明・未記載	23 (6.1)
合併症 (肝機能障害) - n (%)	
なし	334 (89.3)
あり	40 (10.7)
合併症 (腎機能障害) - n (%)	
なし	369 (98.7)
あり	5 (1.3)
合併症 (徐脈性不整脈) - n (%)	
なし	370 (98.9)
あり	4 (1.1)
既往歴 (肝機能障害) - n (%)	
なし	370 (98.9)
あり	4 (1.1)
既往歴 (腎機能障害) - n (%)	
なし	374 (100)
あり	0
既往歴 (徐脈性不整脈) - n (%)	
なし	374 (100)
あり	0
原疾患に対する前治療薬 - n (%)	
なし	95 (25.4)
あり	276 (73.8)
不明・未記載	3 (0.8)
原疾患に対する前治療薬 (フィンゴリモド) - n (%)	
なし	255 (68.2)
あり	116 (31.0)

有効性解析対象症例	
要因	N=374
不明・未記載	3 (0.8)
原疾患に対する前治療薬（インターフェロン- β -1a） - n (%)	
なし	364 (97.3)
あり	7 (1.9)
不明・未記載	3 (0.8)
原疾患に対する前治療薬（インターフェロン- β -1b） - n (%)	
なし	363 (97.1)
あり	8 (2.1)
不明・未記載	3 (0.8)
原疾患に対する前治療薬（グラチラマー酢酸塩） - n (%)	
なし	367 (98.1)
あり	4 (1.1)
不明・未記載	3 (0.8)
原疾患に対する前治療薬（ナタリズマブ） - n (%)	
なし	312 (83.4)
あり	59 (15.8)
不明・未記載	3 (0.8)
原疾患に対する前治療薬（フマル酸ジメチル） - n (%)	
なし	296 (79.1)
あり	75 (20.1)
不明・未記載	3 (0.8)
原疾患に対する前治療薬（その他） - n (%)	
なし	362 (96.8)
あり	9 (2.4)
不明・未記載	3 (0.8)

Source : Table DM_T001-E-1

割合の分母は新規投与集団の有効性解析対象症例数（N）とした。

3.2.1 疾患特有の抗体の陽性・陰性割合

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例において、本調査で集積対象としていた抗 AQP4 抗体及び抗 MOG 抗体の検査が投与開始時に実施された症例はなかった。

3.3 本剤の投与状況

新規投与集団の安全性解析対象症例の本剤の投与状況を [Table 3-4](#)、4 日以上休薬した症例及び休薬理由の内訳を [Table 3-5](#) に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例の本剤投与期間（休薬期間含む）の平均値（標準偏差）は 510.5（262.96）日で、総曝露期間は 584.2 人・年であった。本剤 1 日平均投与量の平均値（標準偏差）は 1.676（0.4566）mg/日であった。本剤実総投与期間は 1 年以上 3 年未満が 68.2% で最も多く、次いで 3 ヶ月未満及び 6 ヶ月以上 1 年未満が各 12.2%，3 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 7.4%

であった。本剤最終 1 日 1 回投与量の平均値（標準偏差）は 1.6636（0.62014）mg で、中央値は 2.0000 mg であった。本剤最終 1 日 1 回投与量は 2 mg が 67.0%，1 mg が 19.1% であった。本剤の用法・用量は添付文書上、以下のように規定しており、本調査においても、概ね添付文書の規定どおり服用されていると考えられた。

【添付文書（2023 年 10 月改訂，第 5 版）の用法及び用量】

通常，成人にはシボニモドとして 1 日 0.25 mg から開始し，2 日目に 0.25 mg，3 日目に 0.5 mg，4 日目に 0.75 mg，5 日目に 1.25 mg，6 日目に 2 mg 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 2 mg 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。

なお，CYP2C9 遺伝子多型が*1*3 であった 17 例のうち 15 例では，添付文書の規定（用法及び用量に関連する注意）に従って本剤の維持用量として 1 日 1 回 1 mg が投与された。また，*2*3 の症例の 1 例は，本剤の維持用量として 1 日 1 回 2 mg が投与された。

本剤を 4 日以上休薬した症例は 4.5% であった。休薬の理由は，有害事象（リンパ球数減少）が 1.9%，有害事象（リンパ球数減少以外）が 1.9%，上記以外（漸増を含む）が 0.7% であった（Table 3-5）。

Table 3-4 投与状況（新規投与集団の安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=418
本剤投与期間(日)	
症例数	418
平均値(標準偏差)	510.5 (262.96)
中央値	720.0
Q1 - Q3	264.0 - 720.0
最小値 - 最大値	1 - 720
総曝露期間 (PY)	584.2
本剤投与期間カテゴリー - n (%)	
3 ヶ月未満	49 (11.7)
3 ヶ月以上-6 ヶ月未満	30 (7.2)
6 ヶ月以上-1 年未満	54 (12.9)
1 年以上-3 年未満	285 (68.2)
3 年以上	0
本剤実総投与期間(日)	
症例数	418
平均値(標準偏差)	508.3 (264.24)
中央値	708.5
Q1 - Q3	262.0 - 720.0
最小値 - 最大値	1 - 720
総曝露期間 (PY)	581.7
本剤実総投与期間カテゴリー - n (%)	
3 ヶ月未満	51 (12.2)

	安全性解析対象症例 N=418
3 ヶ月以上-6 ヶ月未満	31 (7.4)
6 ヶ月以上-1 年未満	51 (12.2)
1 年以上-3 年未満	285 (68.2)
3 年以上	0
本剤累積投与量 (mg)	
症例数	418
平均値 (標準偏差)	873.090 (519.6427)
中央値	882.000
Q1 - Q3	408.500 - 1433.000
最小値 - 最大値	0.25 - 1434.75
本剤最終投与量 (mg)	
症例数	418
平均値 (標準偏差)	1.6636 (0.62014)
中央値	2.0000
Q1 - Q3	1.0000 - 2.0000
最小値 - 最大値	0.125 - 8.000
本剤最終投与量カテゴリー - n (%)	
0.25 mg	7 (1.7)
0.5 mg	19 (4.5)
0.75 mg	11 (2.6)
1 mg	80 (19.1)
1.25 mg	3 (0.7)
2 mg	280 (67.0)
その他	18 (4.3)
本剤 1 日平均投与量 (mg/日)	
症例数	418
平均値 (標準偏差)	1.676 (0.4566)
中央値	1.970
Q1 - Q3	1.397 - 1.990
最小値 - 最大値	0.21 - 1.99
本剤 1 日平均投与量カテゴリー - n (%)	
0.25 mg/日未満	1 (0.2)
0.25 mg/日以上-0.75 mg/日未満	18 (4.3)
0.75 mg/日以上-1.25 mg/日未満	72 (17.2)
1.25 mg/日以上-2 mg/日未満	327 (78.2)
2 mg/日以上	0
本剤最頻投与量 - n (%)	
0.25 mg	13 (3.1)
0.5 mg	9 (2.2)
0.75 mg	9 (2.2)
1 mg	73 (17.5)
1.25 mg	1 (0.2)

	安全性解析対象症例 N=418
2 mg	305 (73.0)
その他	13 (3.1)

Source : Table EX_T001-S-2

本剤投与期間：本剤最終投与日－本剤投与開始日＋1

本剤実総投与期間：本剤最終投与日－本剤投与開始日＋1－休薬期間

PY (Patient-Year) = 各症例の本剤投与期間の合計

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数（N）とした。

Table 3-5 4日以上休薬した症例及び休薬理由の内訳（新規投与集団の安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=418
内訳	n (%)
4日以上本剤を休薬なし	399 (95.5)
4日以上本剤を休薬あり	19 (4.5)
休薬の理由	
有害事象発現（リンパ球数減少）	8 (1.9)
有害事象発現（リンパ球数減少以外）	8 (1.9)
上記以外（漸増を含む）	3 (0.7)

Source : Table EX_T002-S-2

それぞれの理由は、症例数の降順，調査票の記載順で表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数（N）とした。

3.3.1 本調査の中止状況

新規投与集団の安全性解析対象症例の中止症例数及びその理由の内訳を [Table 3-6](#) に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例のうち、49.3%が本調査を中止した。中止理由の内訳は「有害事象（原疾患の悪化を含む）」が 23.9%，「他治療への変更」が 16.5%，及び「他医療機関への転院」が 6.7%であった。

Table 3-6 中止症例数及び中止理由の内訳（新規投与集団の安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=418
中止/中止理由	n (%)
中止	206 (49.3)
有害事象（原疾患の悪化を含む）	100 (23.9)
他治療への変更	69 (16.5)
他医療機関への転院	28 (6.7)
その他	8 (1.9)
患者来院せず	1 (0.2)

Source : Table DS_T001-S-2

中止理由は、症例数の降順，調査票の記載順で表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数（N）とした。

3.4 安全性

3.4.1 有害事象発現状況

新規投与集団の安全性解析対象症例の有害事象発現状況を [Table 3-7](#) に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例の有害事象の発現割合は 71.1%（297/418 例）であった。SOC 別の有害事象の発現割合は、「臨床検査」が 47.8%（200/418 例）と最も高く、次いで「神経系障害」が 19.4%（81/418 例），「肝胆道系障害」が 9.3%（39/418 例）であった。発現割合 5.0%以上の PT 別の有害事象は，リンパ球数減少が 45.7%（191/418 例），多発性硬化症再発が 11.2%（47/418 例），及び肝機能異常が 7.2%（30/418 例）であった。

Table 3-7 有害事象発現状況（SOC，PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=418 n (%)
合計	297 (71.1)
感染症および寄生虫症	32 (7.7)
COVID-19	9 (2.2)
带状疱疹	8 (1.9)
感染	3 (0.7)
尿路感染	2 (0.5)
虫垂炎	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)
脳炎	1 (0.2)
C 型肝炎	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)
腎盂腎炎	1 (0.2)
肛門膿瘍	1 (0.2)
感染性滑液包炎	1 (0.2)
耳带状疱疹	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.2)
血管デバイス感染	1 (0.2)
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 (1.9)
肺腺癌	2 (0.5)
胆管癌	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.2)
骨新生物	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)

		安全性解析対象症例
SOC		N=418
PT		n (%)
直腸癌		1 (0.2)
皮膚乳頭腫		1 (0.2)
血液およびリンパ系障害		8 (1.9)
リンパ球減少症		7 (1.7)
鉄欠乏性貧血		1 (0.2)
白血球減少症		1 (0.2)
代謝および栄養障害		4 (1.0)
高カリウム血症		2 (0.5)
脂質異常症		1 (0.2)
食欲減退		1 (0.2)
精神障害		4 (1.0)
怒り		1 (0.2)
うつ病		1 (0.2)
幻聴		1 (0.2)
幻視		1 (0.2)
自殺企図		1 (0.2)
気分の落ち込み		1 (0.2)
神経系障害		81 (19.4)
多発性硬化症再発		47 (11.2)
多発性硬化症		15 (3.6)
浮動性めまい		5 (1.2)
感覚鈍麻		5 (1.2)
頭痛		4 (1.0)
てんかん		2 (0.5)
片頭痛		2 (0.5)
ヘルペス後神経痛		2 (0.5)
三叉神経痛		2 (0.5)
両麻痺		1 (0.2)
味覚減退		1 (0.2)
単麻痺		1 (0.2)
神経痛		1 (0.2)
感覚障害		1 (0.2)
大脳障害		1 (0.2)
運動機能障害		1 (0.2)
白質病変		1 (0.2)
眼障害		7 (1.7)
黄斑浮腫		3 (0.7)
白内障		1 (0.2)
眼痛		1 (0.2)
眼筋麻痺		1 (0.2)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=418 n (%)
視野欠損	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.5)
頭位性回転性めまい	1 (0.2)
突発性難聴	1 (0.2)
心臓障害	16 (3.8)
徐脈	6 (1.4)
右脚ブロック	2 (0.5)
大動脈弁狭窄	1 (0.2)
第二度房室ブロック	1 (0.2)
期外収縮	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.2)
洞性頻脈	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)
血管障害	2 (0.5)
高血圧	2 (0.5)
循環虚脱	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.0)
呼吸困難	2 (0.5)
胸水	1 (0.2)
上気道の炎症	1 (0.2)
胃腸障害	5 (1.2)
虚血性大腸炎	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)
下痢	1 (0.2)
過敏性腸症候群	1 (0.2)
口内炎	1 (0.2)
肝胆道系障害	39 (9.3)
肝機能異常	30 (7.2)
肝障害	7 (1.7)
胆管結石	1 (0.2)
薬物性肝障害	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.0)
湿疹	1 (0.2)
爪変色	1 (0.2)
そう痒症	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (1.9)
筋力低下	4 (1.0)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=418 n (%)
筋痙縮	2 (0.5)
筋肉痛	2 (0.5)
背部痛	1 (0.2)
腎および尿路障害	4 (1.0)
膀胱結石	1 (0.2)
血尿	1 (0.2)
IgA 腎症	1 (0.2)
神経因性膀胱	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (3.8)
歩行障害	5 (1.2)
倦怠感	5 (1.2)
末梢性浮腫	3 (0.7)
発熱	2 (0.5)
溺死	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)
臨床検査	200 (47.8)
リンパ球数減少	191 (45.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (4.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)
白血球数減少	5 (1.2)
心電図 QT 延長	2 (0.5)
血圧上昇	1 (0.2)
薬物濃度増加	1 (0.2)
心電図異常	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.2)
低比重リボ蛋白増加	1 (0.2)
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.7)
転倒	3 (0.7)
鎖骨骨折	1 (0.2)
靱帯捻挫	1 (0.2)
過量投与	1 (0.2)
肋骨骨折	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)
骨盤骨折	1 (0.2)

Source : Table AE_T001-1-S-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 26.1

3.4.2 重篤な有害事象発現状況

新規投与集団の安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-8](#) に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例のうち、重篤な有害事象は 16.7%（70/418 例）に認められた。発現割合 1.0%以上の PT 別の重篤な有害事象は、多発性硬化症再発が 6.2%（26/418 例）、リンパ球数減少が 2.9%（12/418 例）、多発性硬化症が 1.0%（4/418 例）であった。

Table 3-8 重篤な有害事象発現状況（SOC，PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=418 n (%)
合計	70 (16.7)
感染症および寄生虫症	12 (2.9)
COVID-19	3 (0.7)
虫垂炎	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)
脳炎	1 (0.2)
带状疱疹	1 (0.2)
感染	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)
腎盂腎炎	1 (0.2)
感染性滑液包炎	1 (0.2)
血管デバイス感染	1 (0.2)
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）	7 (1.7)
肺腺癌	2 (0.5)
胆管癌	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.2)
骨新生物	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)
直腸癌	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.2)
精神障害	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.2)
神経系障害	33 (7.9)
多発性硬化症再発	26 (6.2)
多発性硬化症	4 (1.0)
てんかん	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)
三叉神経痛	1 (0.2)
眼障害	2 (0.5)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=418 n (%)
白内障	1 (0.2)
眼筋麻痺	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.2)
頭位性回転性めまい	1 (0.2)
心臓障害	3 (0.7)
大動脈弁狭窄	1 (0.2)
第二度房室ブロック	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)
虚血性大腸炎	1 (0.2)
肝胆道系障害	3 (0.7)
胆管結石	1 (0.2)
肝機能異常	1 (0.2)
肝障害	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)
筋力低下	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.5)
膀胱結石	1 (0.2)
血尿	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5)
溺死	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.2)
臨床検査	12 (2.9)
リンパ球数減少	12 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	1 (0.2)

Source : Table AE_T001-3-S-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.1

3.4.3 副作用発現状況

新規投与集団の安全性解析対象症例の副作用発現状況を [Table 3-9](#) に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例の副作用の発現割合は 60.8% (254/418 例) であった。発現割合 5.0%以上の PT 別の副作用は、リンパ球数減少が 45.5% (190/418 例) 及び肝機能異常が 6.0% (25/418 例) であった。

Table 3-9 副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=418 n (%)
合計	254 (60.8)
感染症および寄生虫症	16 (3.8)
帯状疱疹	8 (1.9)
蜂巣炎	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)
脳炎	1 (0.2)
C 型肝炎	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)
尿路感染	1 (0.2)
肛門膿瘍	1 (0.2)
耳帯状疱疹	1 (0.2)
口腔ヘルペス	1 (0.2)
COVID-19	1 (0.2)
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）	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	7 (1.7)
リンパ球減少症	7 (1.7)
白血球減少症	1 (0.2)
代謝および栄養障害	2 (0.5)
高カリウム血症	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)
精神障害	3 (0.7)
怒り	1 (0.2)
うつ病	1 (0.2)
幻聴	1 (0.2)
幻視	1 (0.2)
気分の落ち込み	1 (0.2)
神経系障害	30 (7.2)
多発性硬化症再発	14 (3.3)
浮動性めまい	5 (1.2)
多発性硬化症	5 (1.2)
頭痛	4 (1.0)
てんかん	1 (0.2)
片頭痛	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)
感覚障害	1 (0.2)
大脳障害	1 (0.2)
白質病変	1 (0.2)
眼障害	4 (1.0)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=418 n (%)
黄斑浮腫	2 (0.5)
眼痛	1 (0.2)
眼筋麻痺	1 (0.2)
心臓障害	14 (3.3)
徐脈	6 (1.4)
右脚ブロック	2 (0.5)
第二度房室ブロック	1 (0.2)
期外収縮	1 (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)
血管障害	1 (0.2)
高血圧	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.0)
呼吸困難	2 (0.5)
胸水	1 (0.2)
上気道の炎症	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)
口内炎	1 (0.2)
肝胆道系障害	32 (7.7)
肝機能異常	25 (6.0)
肝障害	6 (1.4)
薬物性肝障害	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.5)
湿疹	1 (0.2)
爪変色	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.7)
筋力低下	2 (0.5)
筋痙縮	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (2.6)
倦怠感	5 (1.2)
歩行障害	3 (0.7)
溺死	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.2)
臨床検査	197 (47.1)
リンパ球数減少	190 (45.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (4.1)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=418 n (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)
白血球数減少	5 (1.2)
心電図 QT 延長	2 (0.5)
血圧上昇	1 (0.2)
薬物濃度増加	1 (0.2)
心電図異常	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.2)
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)
転倒	1 (0.2)
過量投与	1 (0.2)

Source : Table AE_T001-2-S-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.1

3.4.3.1 初回発現時期別の副作用発現状況

新規投与集団の安全性解析対象症例の初回発現時期別の副作用発現状況を [Table 3-10](#) に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例の初回発現時期別の副作用発現割合は、投与開始から Day 7 で 9.8% (41/418 例) , Day 8~180 で 44.5% (186/418 例) , Day 181~360 で 4.3% (16/369 例) , Day 361~540 で 1.3% (4/308 例) , Day 541~720 で 1.1% (3/269 例) , 及び Day 721 以降で 0.9% (2/235 例) であった。初回発現時期別で副作用の発現例数が最も多かった Day 8~180 で多くみられた PT 別の副作用 (10 例以上) は、リンパ球数減少 (150 例) , 肝機能異常 (22 例) , 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (11 例) であった。次いで発現例数が多かった投与開始から Day 7 で多くみられた PT 別の副作用 (5 例以上) は、リンパ球数減少 (20 例) 及び徐脈 (6 例) であった。副作用の発現割合が 5.0% 以上のリンパ球数減少及び肝機能異常は、Day 8~180 の発現例数が最も多かった。

Table 3-10 初回発現時期別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

初回発現時期								
	全期間	-Day 7	Day 8-180	Day 181-360	Day 361-540	Day 541-720	Day 721-	発現時期不明
SOC	N=418	N=418	N=418	N=369	N=308	N=269	N=235	
PT	n	n	n	n	n	n	n	n
合計	254	41	186	16	4	3	2	2
感染症および寄生虫症	16	1	6	5	2	2	0	0
帯状疱疹	8	0	2	3	2	1	0	0
蜂巣炎	1	0	0	0	0	1	0	0
膀胱炎	1	0	1	0	0	0	0	0
脳炎	1	0	1	0	0	0	0	0
C型肝炎	1	0	0	1	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1	0	1	0	0	0	0	0
尿路感染	1	0	0	1	0	0	0	0
肛門膿瘍	1	1	0	0	0	0	0	0
耳带状疱疹	1	0	1	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1	0	0	0	0	1	0	0
COVID-19	1	0	0	0	0	1	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）	1	0	1	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1	0	1	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7	2	5	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	7	2	5	0	0	0	0	0
白血球減少症	1	1	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2	0	2	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1	0	1	0	0	0	0	0
食欲減退	1	0	1	0	0	0	0	0
精神障害	3	0	2	0	0	0	0	1
怒り	1	0	1	0	0	0	0	0
うつ病	1	0	1	0	0	0	0	0
幻聴	1	0	1	0	0	0	0	0
幻視	1	0	1	0	0	0	0	0
気分の落ち込み	1	0	0	0	0	0	0	1
神経系障害	30	2	18	4	2	2	0	2
多発性硬化症再発	14	0	9	1	2	1	0	1
浮動性めまい	5	2	3	0	0	0	0	0
多発性硬化症	5	0	1	2	0	1	0	1
頭痛	4	0	4	0	0	0	0	0
てんかん	1	0	1	0	0	0	0	0
片頭痛	1	0	1	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	1	0	0	1	0	0	0	0
感覚障害	1	0	0	0	0	0	0	1
大脳障害	1	0	0	1	0	0	0	0
白質病変	1	0	1	0	0	0	0	0

初回発現時期

	全期間	-Day 7	Day 8-180	Day 181-360	Day 361-540	Day 541-720	Day 721-	発現時期不明
	N=418	N=418	N=418	N=369	N=308	N=269	N=235	
SOC	n	n	n	n	n	n	n	n
PT								
眼障害	4	0	3	1	0	0	0	0
黄斑浮腫	2	0	1	1	0	0	0	0
眼痛	1	0	1	0	0	0	0	0
眼筋麻痺	1	0	1	0	0	0	0	0
心臓障害	14	13	0	1	0	0	0	0
徐脈	6	6	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	2	2	0	0	0	0	0	0
第二度房室ブロック	1	1	0	0	0	0	0	0
期外収縮	1	1	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1	0	0	1	0	0	0	0
洞性徐脈	1	1	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	1	1	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	1	0	1	0	0	0	0	0
高血圧	1	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1	0	1	1	0	0	1
呼吸困難	2	1	0	0	0	0	0	1
胸水	1	0	0	0	1	0	0	0
上気道の炎症	1	0	0	1	0	0	0	0
胃腸障害	1	0	1	0	0	0	0	0
口内炎	1	0	1	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	32	1	28	3	0	0	0	0
肝機能異常	25	0	22	3	0	0	0	0
肝障害	6	0	6	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	1	1	0	0	0	0	0
湿疹	1	1	0	0	0	0	0	0
爪変色	1	0	1	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	0	2	0	0	0	0	1
筋力低下	2	0	1	0	0	0	0	1
筋痙攣	1	0	0	0	0	0	0	1
筋肉痛	1	0	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11	1	5	2	0	1	0	2
倦怠感	5	1	2	1	0	0	0	1
歩行障害	3	0	2	1	0	0	0	0
溺死	1	0	0	0	0	1	0	0
浮腫	1	0	0	0	0	0	0	1
末梢性浮腫	1	0	1	0	0	0	0	0
臨床検査	197	22	154	14	2	3	2	0
リンパ球数減少	190	20	150	13	2	3	2	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	1	11	2	3	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	3	6	1	1	0	1	0

初回発現時期

	全期間	-Day 7	Day 8-180	Day 181-360	Day 361-540	Day 541-720	Day 721-	発現時期不明
SOC	N=418	N=418	N=418	N=369	N=308	N=269	N=235	
PT	n	n	n	n	n	n	n	n
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	1	4	1	1	0	0	0
白血球数減少	5	0	5	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	2	1	1	0	0	0	0	0
血圧上昇	1	0	1	0	0	0	0	0
薬物濃度増加	1	0	1	0	0	0	0	0
心電図異常	1	0	1	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	0	1	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1	0	1	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1	0	1	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	1	0	0	0	0	0	1
転倒	1	0	0	0	0	0	0	1
過量投与	1	1	0	0	0	0	0	0

Source : Table AE_T008-S-2

N : 各期間中に観察（安全性解析期間）が継続中の症例数

合計 : 同一症例が複数の PT を発現した場合、発現日が最も早い PT が該当する期間に、1 例として集計した。

各 SOC : 同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、発現日が最も早い PT が該当する期間で、1 例として集計した。

各 PT : 同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、初発の時期でのみ 1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は全期間で発現割合の降順に表示した。

MedDRA/J version 26.1

3.4.4 重篤な副作用発現状況

新規投与集団の安全性解析対象症例の重篤な副作用発現状況を Table 3-11 に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例のうち、重篤な副作用は 6.0% (25/418 例) に認められた。発現割合 1.0% 以上に認められた PT 別の重篤な副作用は、リンパ球数減少が 2.9% (12/418 例) 及び多発性硬化症再発が 1.4% (6/418 例) であった。

Table 3-11 重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

SOC	安全性解析対象症例
PT	N=418
	n (%)
合計	25 (6.0)
感染症および寄生虫症	3 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.2)
脳炎	1 (0.2)
帯状疱疹	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.2)

安全性解析対象症例	
SOC	N=418
PT	n (%)
神経系障害	8 (1.9)
多発性硬化症再発	6 (1.4)
てんかん	1 (0.2)
多発性硬化症	1 (0.2)
眼障害	1 (0.2)
眼筋麻痺	1 (0.2)
心臓障害	2 (0.5)
第二度房室ブロック	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.2)
肝障害	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)
溺死	1 (0.2)
臨床検査	12 (2.9)
リンパ球数減少	12 (2.9)

Source : Table AE_T001-6-S-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.1

3.4.5 投与中止に至った事象

新規投与集団の安全性解析対象症例の投与中止に至った有害事象発現状況を [Table 3-12](#)、投与中止に至った副作用発現状況を [Table 3-13](#) に示す。

新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例のうち、本剤の投与中止に至った有害事象は 24.4% (102/418 例) に認められた。2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、リンパ球数減少が 7.7% (32/418 例)、多発性硬化症再発が 5.3% (22/418 例)、多発性硬化症が 2.2% (9/418 例) であった。

投与中止に至った副作用は 18.4% (77/418 例) に認められた。2%以上に認められた投与中止に至った副作用は、リンパ球数減少が 7.7% (32/418 例) 及び多発性硬化症再発が 2.6% (11/418 例) であった。

Table 3-12 中止に至った有害事象発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=418 n (%)
合計	102 (24.4)
感染症および寄生虫症	4 (1.0)
帯状疱疹	3 (0.7)
脳炎	1 (0.2)
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）	2 (0.5)
膀胱癌	1 (0.2)
肺腺癌	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	3 (0.7)
リンパ球減少症	3 (0.7)
白血球減少症	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)
精神障害	4 (1.0)
怒り	1 (0.2)
うつ病	1 (0.2)
幻聴	1 (0.2)
幻視	1 (0.2)
自殺企図	1 (0.2)
気分の落ち込み	1 (0.2)
神経系障害	38 (9.1)
多発性硬化症再発	22 (5.3)
多発性硬化症	9 (2.2)
浮動性めまい	2 (0.5)
感覚鈍麻	2 (0.5)
両麻痺	1 (0.2)
てんかん	1 (0.2)
単麻痺	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)
感覚障害	1 (0.2)
大脳障害	1 (0.2)
眼障害	4 (1.0)
黄斑浮腫	3 (0.7)
眼筋麻痺	1 (0.2)
心臓障害	5 (1.2)
大動脈弁狭窄	1 (0.2)
第二度房室ブロック	1 (0.2)
徐脈	1 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.2)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=418 n (%)
期外収縮	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)
胃腸障害	2 (0.5)
虚血性大腸炎	1 (0.2)
過敏性腸症候群	1 (0.2)
肝胆道系障害	7 (1.7)
肝機能異常	6 (1.4)
肝障害	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.2)
筋力低下	4 (1.0)
筋痙縮	1 (0.2)
筋肉痛	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.2)
血尿	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (2.4)
倦怠感	5 (1.2)
歩行障害	3 (0.7)
溺死	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)
臨床検査	33 (7.9)
リンパ球数減少	32 (7.7)
白血球数減少	2 (0.5)
心電図 QT 延長	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)

Source : Table AE_T001-4-S-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.1

Table 3-13 中止に至った副作用発現状況（SOC, PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=418 n (%)
合計	77 (18.4)
感染症および寄生虫症	4 (1.0)
帯状疱疹	3 (0.7)
脳炎	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	3 (0.7)
リンパ球減少症	3 (0.7)
白血球減少症	1 (0.2)
代謝および栄養障害	1 (0.2)
食欲減退	1 (0.2)
精神障害	3 (0.7)
怒り	1 (0.2)
うつ病	1 (0.2)
幻聴	1 (0.2)
幻視	1 (0.2)
気分の落ち込み	1 (0.2)
神経系障害	21 (5.0)
多発性硬化症再発	11 (2.6)
多発性硬化症	5 (1.2)
浮動性めまい	2 (0.5)
てんかん	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)
感覚障害	1 (0.2)
大脳障害	1 (0.2)
眼障害	3 (0.7)
黄斑浮腫	2 (0.5)
眼筋麻痺	1 (0.2)
心臓障害	4 (1.0)
第二度房室ブロック	1 (0.2)
徐脈	1 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.2)
期外収縮	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)
肝胆道系障害	6 (1.4)
肝機能異常	6 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.7)
筋力低下	2 (0.5)
筋痙縮	1 (0.2)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=418 n (%)
筋肉痛	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (2.4)
倦怠感	5 (1.2)
歩行障害	3 (0.7)
溺死	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)
臨床検査	33 (7.9)
リンパ球数減少	32 (7.7)
白血球数減少	2 (0.5)
心電図 QT 延長	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
転倒	1 (0.2)

Source : Table AE_T001-5-S-2

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数 (N) とした。

MedDRA/J version 26.1

3.4.6 死亡

有害事象により死亡した症例は 2 例であった。以下に詳細を示す (Table 3-14)。

• 番号 1

重篤な有害事象：溺死（医師記載「死亡」）

本例は 46 歳（投与開始時）女性であり、CYP2C9 遺伝子多型は*1*1、合併症は脊髄小脳変性症であった。本剤を 0.25 mg/日から投与開始し、投与開始 3 日目 0.50 mg/日、投与開始 4 日目 0.75 mg/日、投与開始 5 日目 1.25 mg/日、投与開始 6 日目 2.00 mg/日と規定通り増量し、投与 15 日目から 1 日平均投与量 0.68 mg（医師記載は「2 mg を 3 日に 1 回」）で 662 日間投与した。

投与開始 676 日目に溺死（医師記載「死亡」）し、本剤との因果関係は不明と判定された（企業判断としては関連ありと評価した）。本剤以外に疑われる要因として合併症が考えられた。

医師コメント：投与開始 676 日目、浴室の浴槽で死亡しているのを家族が発見した。浴槽の中での「溺死」であり、睡眠してそのまま死亡した可能性あり。「脊髄小脳変性症」の合併によるものかもしれない。剖検なし。

• 番号 2

重篤な有害事象：肺腺癌（医師記載「肺腺癌の悪化」）

本例は 59 歳（投与開始時）男性であり、CYP2C9 遺伝子多型は*1*1、合併症は高血圧症、不眠症、肺腺癌、骨粗鬆症、末梢循環障害、アレルギー性鼻炎、及び脂質異常症であった。本剤を 0.25 mg/日から投与開始し、投与開始 3 日目 0.50 mg/日、投与開始 4 日目 0.75 mg/日、投与開始 5 日目 1.25 mg/日、投与開始 6 日目 2.00 mg/日と規定通り増量し、2.00 mg/日を 550 日間投与した。

投与開始 334 日目に肺腺癌（医師記載「肺腺癌の悪化」）が発現し、発現から 222 日目に死亡した。本剤以外に疑われる要因として合併症「肺腺癌」が考えられ、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

医師コメント：未記載

Table 3-14 死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象症例）

番号	年齢/性別	事象名 (医師記載/PT)	発現までの日数 (日)	死亡までの日数 (日)	転帰	因果関係
1	46/女	死亡 / 溺死	676	1	死亡	1
2	59/男	肺腺癌の悪化 / 肺腺癌	334	222	死亡	0

Source : Listing AE_L002

発現時期：本剤投与開始日を Day 1 とした

死亡までの日数：死亡に至った転帰日－発現日＋1

因果関係：本剤との因果関連、0=関連なし、1=関連あり

MedDRA/J version 26.1

3.4.7 安全性検討事項

新規投与集団の安全性解析対象症例の安全性検討事項の有害事象及び重篤な有害事象、並びに副作用及び重篤な副作用の発現状況をそれぞれ Table 3-15 及び Table 3-16 に示す。なお、心血管系事象及び肝機能障害は J-RMP に設定する安全性検討事項には含まれないが、別途安全性を検討する確認事項として、J-RMP で設定する安全性検討事項と同様に評価した。また、安全性追跡期間中の多発性硬化症悪化に関しても同様に評価した（3.4.7.10 項参照）。重要な不足情報として、他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性を評価し、3.4.12.9 項に記載した。

安全性検討事項別の副作用発現状況は、「リンパ球数減少、感染症」が 48.8%（204/418 例）、「肝機能障害」が 13.6%（57/418 例）、「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」が 5.0%（21/418 例）、「心血管系事象」が 4.1%（17/418 例）、「QT 延長」が 0.7%（3/418 例）、「黄斑浮腫」が 0.5%（2/418 例）であった。「血栓塞栓症」、「悪性腫瘍」、「可逆性後白質脳症症候群」は認められなかった（Table 3-16）。

安全性検討事項別の重篤な副作用発現状況は、「リンパ球数減少、感染症」が 3.6%（15/418 例）、「心血管系事象」が 0.5%（2/418 例）、「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」、「QT 延長」、及び「肝機能障害」が各 0.2%（1/418 例）であった（Table 3-16）。

Table 3-15 有害事象及び重篤な有害事象発現状況（安全性検討事項，PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=418	
	有害事象 (%)	重篤な有害事象 (%)
合計	254 (60.8)	34 (8.1)
リンパ球数減少，感染症	214 (51.2)	25 (6.0)
リンパ球数減少	191 (45.7)	12 (2.9)
COVID-19	9 (2.2)	3 (0.7)
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)
带状疱疹	8 (1.9)	1 (0.2)
感染	3 (0.7)	1 (0.2)
リンパ球減少症	7 (1.7)	1 (0.2)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	2 (0.5)	1 (0.2)
腎盂腎炎	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性滑液包炎	1 (0.2)	1 (0.2)
血管デバイス感染	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)	0
C 型肝炎	1 (0.2)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	0
尿路感染	2 (0.5)	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	0
耳带状疱疹	1 (0.2)	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0
投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）	21 (5.0)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
徐脈	6 (1.4)	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0
浮動性めまい	5 (1.2)	0
心電図 QT 延長	2 (0.5)	0
倦怠感	5 (1.2)	0
洞性徐脈	1 (0.2)	0
QT 延長	3 (0.7)	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 QT 延長	2 (0.5)	0
黄斑浮腫	3 (0.7)	0
黄斑浮腫	3 (0.7)	0
血栓塞栓症	2 (0.5)	0
両麻痺	1 (0.2)	0
単麻痺	1 (0.2)	0
悪性腫瘍	7 (1.7)	7 (1.7)
肺腺癌	2 (0.5)	2 (0.5)
胆管癌	1 (0.2)	1 (0.2)

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=418	
	有害事象 (%)	重篤な有害事象 (%)
膀胱癌	1 (0.2)	1 (0.2)
骨新生物	1 (0.2)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸癌	1 (0.2)	1 (0.2)
心血管系事象	20 (4.8)	3 (0.7)
大動脈弁狭窄	1 (0.2)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	0
徐脈	6 (1.4)	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0
循環虚脱	1 (0.2)	0
心電図異常	1 (0.2)	0
心電図 QT 延長	2 (0.5)	0
期外収縮	1 (0.2)	0
高血圧	2 (0.5)	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
洞性徐脈	1 (0.2)	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0
肝機能障害	65 (15.6)	2 (0.5)
肝機能異常	30 (7.2)	1 (0.2)
肝障害	7 (1.7)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (4.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (2.9)	0
C 型肝炎	1 (0.2)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
薬物性肝障害	1 (0.2)	0

Source : Table AE_T011-2-S-2

同一症例が同一の安全性検討事項の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

安全性検討事項（調査票の記載順）、PT は重篤な有害事象で発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 26.1

Table 3-16 副作用及び重篤な副作用発現状況（安全性検討事項，PT 別）（新規投与集団の安全性解析対象症例）

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=418	
	副作用 (%)	重篤な副作用 (%)
合計	233 (55.7)	16 (3.8)
リンパ球数減少，感染症	204 (48.8)	15 (3.6)
リンパ球数減少	190 (45.5)	12 (2.9)
蜂巣炎	1 (0.2)	1 (0.2)
脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)
帯状疱疹	8 (1.9)	1 (0.2)
リンパ球減少症	7 (1.7)	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)	0
C 型肝炎	1 (0.2)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	0
尿路感染	1 (0.2)	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	0
耳帯状疱疹	1 (0.2)	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0
COVID-19	1 (0.2)	0
投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）	21 (5.0)	1 (0.2)
第二度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
徐脈	6 (1.4)	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0
浮動性めまい	5 (1.2)	0
心電図 QT 延長	2 (0.5)	0
倦怠感	5 (1.2)	0
洞性徐脈	1 (0.2)	0
QT 延長	3 (0.7)	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 QT 延長	2 (0.5)	0
黄斑浮腫	2 (0.5)	0
黄斑浮腫	2 (0.5)	0
心血管系事象	17 (4.1)	2 (0.5)
第二度房室ブロック	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	0
徐脈	6 (1.4)	0
右脚ブロック	2 (0.5)	0
心電図異常	1 (0.2)	0
心電図 QT 延長	2 (0.5)	0

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=418	
	副作用 (%)	重篤な副作用 (%)
期外収縮	1 (0.2)	0
高血圧	1 (0.2)	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
洞性徐脈	1 (0.2)	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0
肝機能障害	57 (13.6)	1 (0.2)
肝障害	6 (1.4)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (4.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (1.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (2.9)	0
肝機能異常	25 (6.0)	0
C型肝炎	1 (0.2)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
薬物性肝障害	1 (0.2)	0

Source : Table AE_T011-3-S-2

同一症例が同一の安全性検討事項の中で複数の PT を発現した場合、1 例として集計した。

同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、1 例として集計した。

安全性検討事項（調査票の記載順），PT は重篤な副作用で発現割合の降順に表示した。

割合の分母は新規投与集団の安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 26.1

3.4.7.1 リンパ球数減少，感染症

「リンパ球数減少，感染症」の有害事象は 51.2%（214/418 例）に認められ，このうち副作用は 48.8%（204/418 例）であった。2 例以上に発現した PT 別の副作用はリンパ球数減少が 45.5%（190/418 例），帯状疱疹が 1.9%（8/418 例），リンパ球減少症が 1.7%（7/418 例）であった。

「リンパ球数減少，感染症」に該当する PT 別の重篤な副作用はリンパ球数減少が 2.9%（12/418 例），蜂巣炎，脳炎，帯状疱疹，リンパ球減少症が各 0.2%（1/418 例）であった（Table 3-15, Table 3-16）。「感染症および寄生虫症」（SOC）に該当する副作用のうち帯状疱疹の 3 例（0.7%）と脳炎の 1 例（0.2%）が投与中止に至った（Table 3-13）。

3.4.7.2 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）

「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」の有害事象は 5.0%（21/418 例）に認められ，すべての事象が副作用として報告された。2 例以上に発現した副作用は徐脈が 1.4%（6/418 例），浮動性めまい及び倦怠感が各 1.2%（5/418 例），右脚ブロック及び心電図 QT 延長が各 0.5%（2/418 例）であった。第二度房室ブロックの 1 例が重篤と判定された（Table 3-15, Table 3-16）。

3.4.7.3 QT 延長

「QT 延長」の有害事象は 0.7% (3/418 例) に認められ、いずれも副作用として報告された。発現した PT 別の副作用は心電図 QT 延長が 0.5% (2/418 例)、心室性不整脈が 0.2% (1/418 例) であった。心室性不整脈の 1 例が重篤と判定された (Table 3-15, Table 3-16)。なお、心電図 QT 延長の 2 例は前項の「投与開始時の徐脈性不整脈」として挙げられた QT 延長と同一事象である。また、心室性不整脈は投与開始 1 日目に認められ、3 日間持続後に回復と判断された。

3.4.7.4 黄斑浮腫

「黄斑浮腫」の有害事象は 0.7% (3/418 例) に認められ、このうち 0.5% (2/418 例) が副作用として報告された。PT 別の副作用は黄斑浮腫が 2 例であり、非重篤であったが (Table 3-15, Table 3-16)、投与中止に至った (Table 3-13)。1 例は投与開始 110 日目に発現し、50 日間持続後に軽快と判断された。もう 1 例は投与開始 247 日目に発現し、155 日持続後に軽快と判断された。

3.4.7.5 血栓塞栓症

「血栓塞栓症」の有害事象は 0.5% (2/418 例) に認められた。PT 別の有害事象は両麻痺及び単麻痺が各 1 例であり、いずれも副作用とは判定されなかった (Table 3-15, Table 3-16)。

3.4.7.6 悪性腫瘍

「悪性腫瘍」の有害事象は 1.7% (7/418 例) に認められた。PT 別の有害事象は肺腺癌が 2 例、胆管癌、膀胱癌、骨新生物、乳癌、及び直腸癌が各 1 例であり、いずれも副作用とは判定されなかった (Table 3-15, Table 3-16)。

3.4.7.7 可逆性後白質脳症症候群

「可逆性後白質脳症症候群」の有害事象は認められなかった (Table 3-15)。

3.4.7.8 心血管系事象

「心血管系事象」の有害事象は 4.8% (20/418 例) に認められ、このうち副作用は 4.1% (17/418 例) であった。2 例以上に発現した副作用は徐脈が 1.4% (6/418 例)、右脚ブロック及び心電図 QT 延長が各 0.5% (2/418 例) であった。第二度房室ブロックの 1 例及び心室性不整脈の 1 例が重篤と判定された (Table 3-15, Table 3-16)。なお、前者は「投与開始時の徐脈性不整脈」、後者は「QT 延長」で挙げられた事象と同一事象である。

3.4.7.9 肝機能障害

「肝機能障害」の有害事象は 15.6% (65/418 例) に認められ、このうち副作用は 13.6% (57/418 例) であった。2 例以上に発現した副作用は肝機能異常が 6.0% (25/418 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4.1% (17/418 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2.9% (12/418 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1.7% (7/418 例)、肝障害が

1.4% (6/418 例) であった。肝障害の 1 例が重篤と判定された (Table 3-15, Table 3-16)。肝機能異常発現例のうち 6 例 (1.4%) が投与中止に至った (Table 3-13)。

3.4.7.10 安全性追跡期間中の多発性硬化症悪化

3.4.13 項に詳述した。

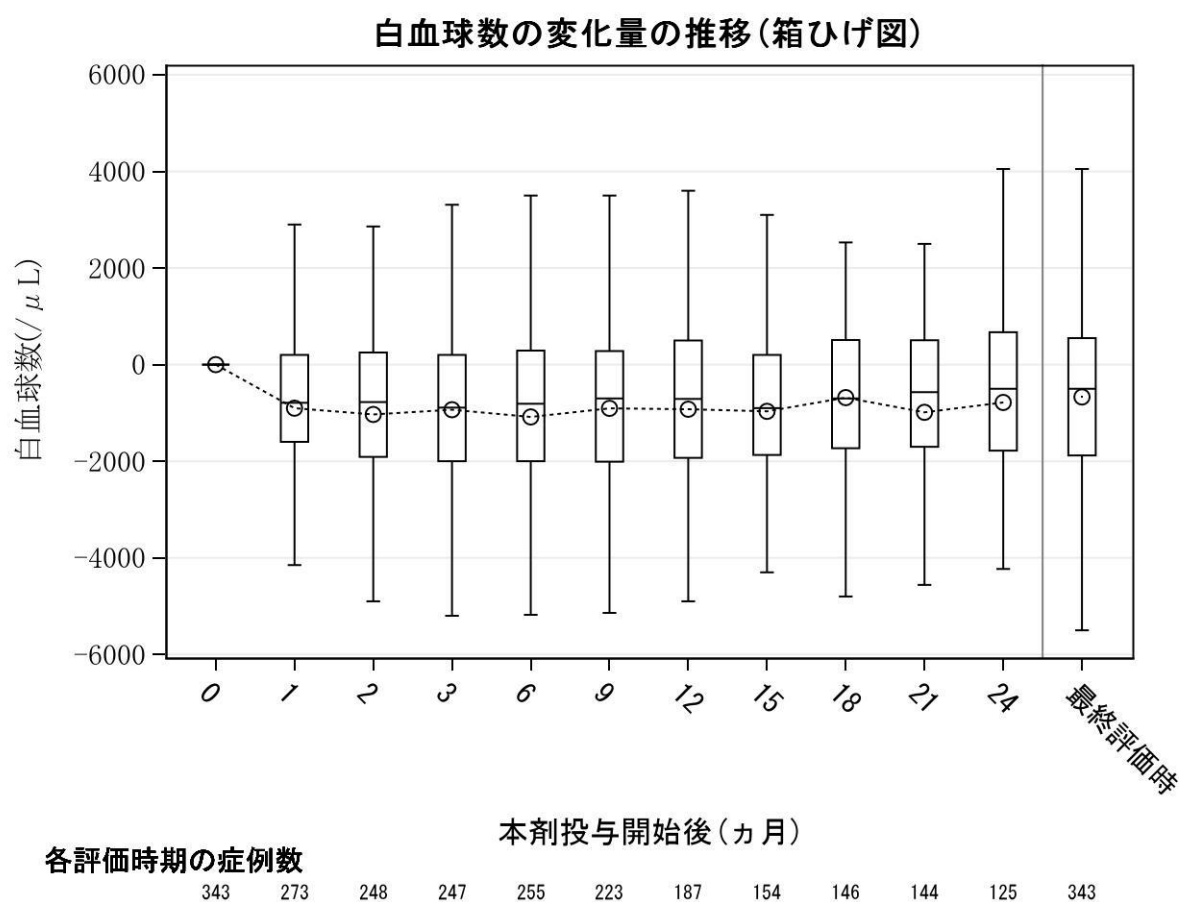
3.4.8 臨床検査値

3.4.8.1 白血球

新規投与集団の安全性解析対象症例での白血球数の推移を Figure 3-1 に示す。

本剤投与開始時 (370 例) の白血球数の平均値 (標準偏差) は 5754.43 (2674.884) / μ L であり、投与開始時からの変化率の平均値 (標準偏差) は、投与 1 ヶ月後 (273 例) で -8.87 (31.973) %, 投与 24 ヶ月後 (125 例) で -3.83 (42.534) %, 最終評価時 (343 例) で -3.20 (46.394) % であった。白血球数は投与 1 ヶ月後で減少し、投与 24 ヶ月後まで投与開始時より低い値で推移した。

Figure 3-1 白血球数 (μ L) の変化量 (平均値) の推移 (新規投与集団の安全性解析対象症例)



Source : Figure BoxPlot_F002-1-S-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

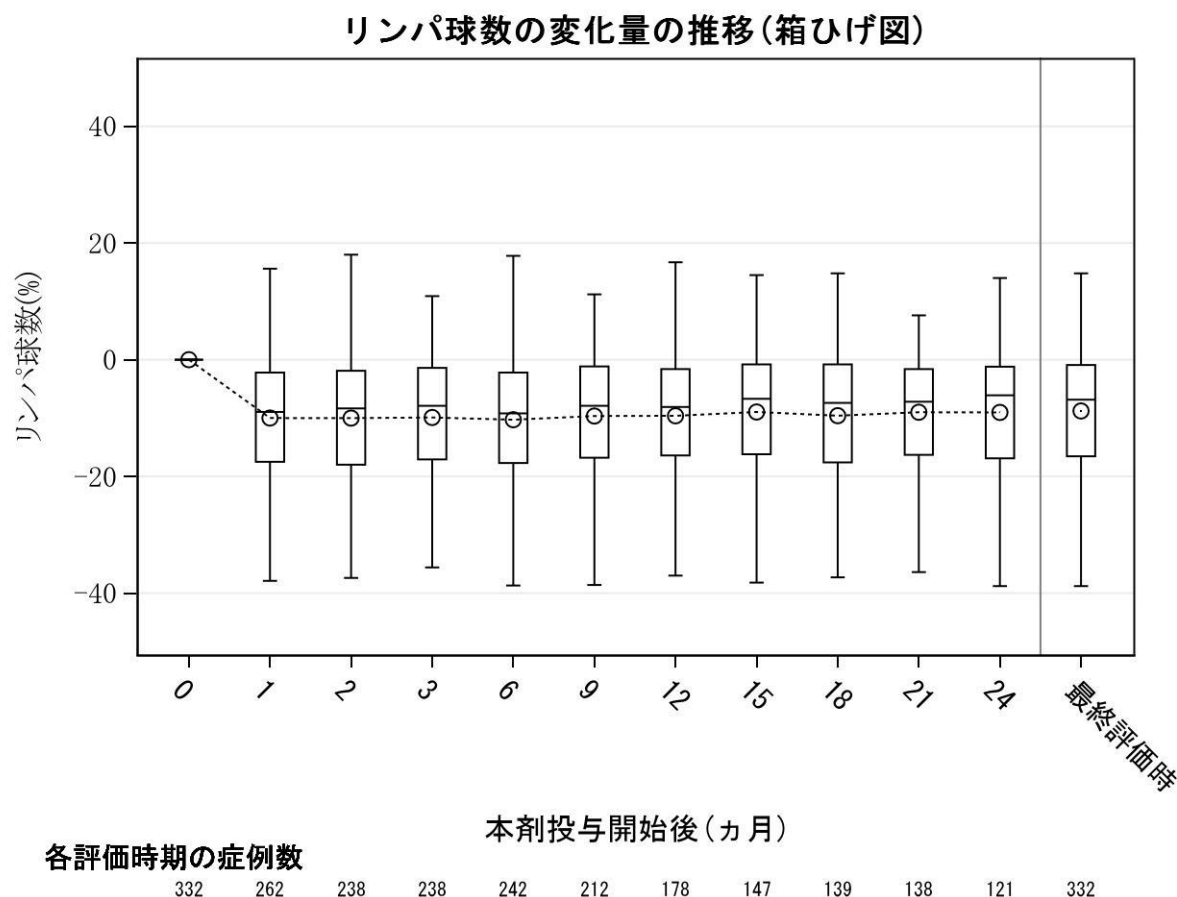
箱の上部は 75%点、下部は 25%点を示し、箱内の横線は中央値 (50%点)、丸印は平均値を表す。ヒゲの上端は 75%点から 75%点+1.5×IQR (四分位範囲：75%点-25%点) の間の最大値、ヒゲの下端は 25%点から 25%点-1.5×IQR の間の最小値を示す。

3.4.8.2 リンパ球数

新規投与集団の安全性解析対象症例でのリンパ球数の推移を Figure 3-2 に示す。

本剤投与開始時 (359 例) のリンパ球数の平均値 (標準偏差) は 20.57 (10.802) %であり、投与開始時からの変化率の平均値 (標準偏差) は、投与 1 ヶ月後 (262 例) で-35.57 (54.251) %、投与 24 ヶ月後 (121 例) で-29.40 (57.713) %、最終評価時 (332 例) で-27.28 (62.418) %であった。リンパ球数は投与 1 ヶ月後で減少し、投与 24 ヶ月後まで投与開始時より低い値で推移した。

Figure 3-2 リンパ球数 (%) の変化量 (平均値) の推移 (新規投与集団の安全性解析対象症例)



Source : Figure BoxPlot_F002-2-S-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

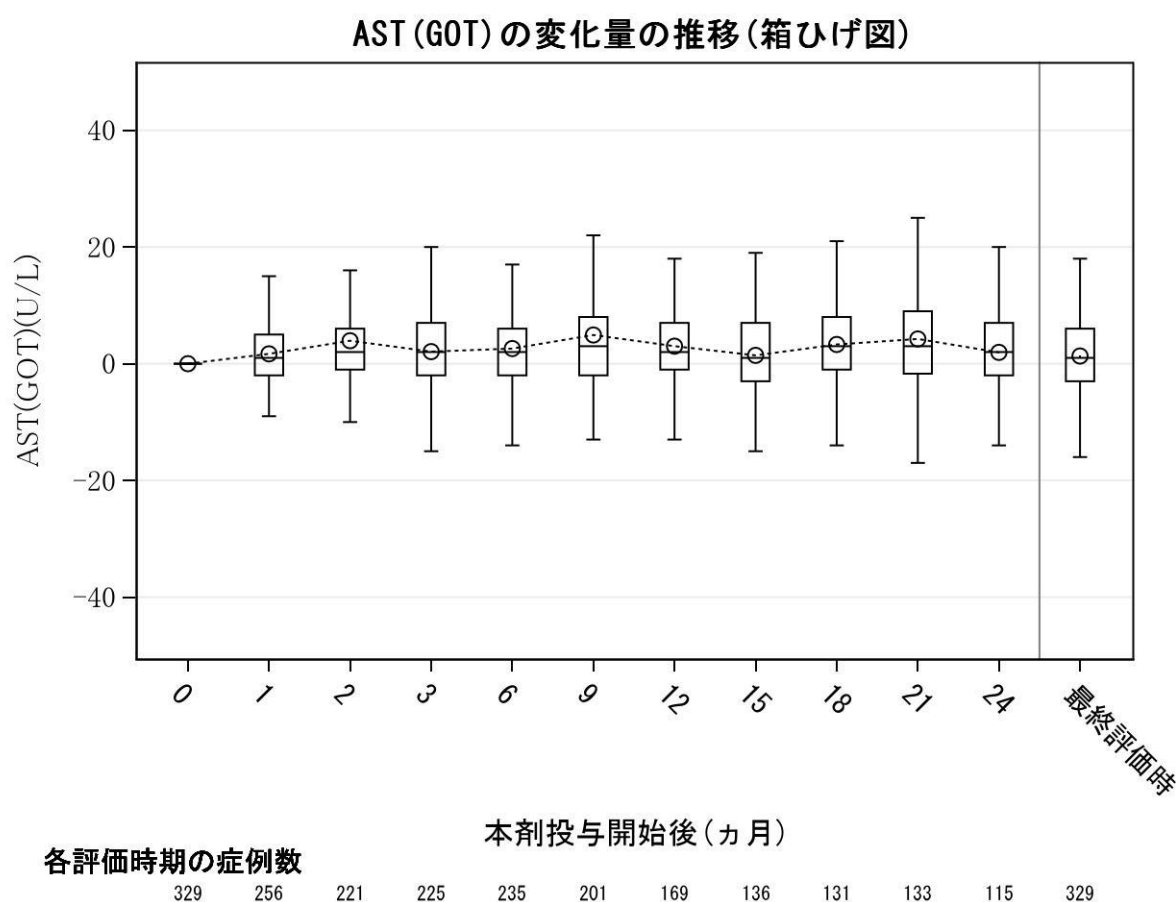
箱の上部は 75%点、下部は 25%点を示し、箱内の横線は中央値 (50%点)、丸印は平均値を表す。ヒゲの上端は 75%点から 75%点+1.5×IQR (四分位範囲：75%点-25%点) の間の最大値、ヒゲの下端は 25%点から 25%点-1.5×IQR の間の最小値を示す。

3.4.8.3 AST (GOT)

新規投与集団の安全性解析対象症例での AST (GOT) の推移を Figure 3-3 に示す。

本剤投与開始時 (357 例) の AST (GOT) の平均値 (標準偏差) は 22.92 (12.213) U/L であり、投与開始時からの変化率の平均値 (標準偏差) は、投与 1 ヶ月後 (256 例) で 14.71 (40.044) %, 投与 2 ヶ月後 (221 例) で 25.32 (100.764) %, 投与 24 ヶ月後 (115 例) で 18.86 (45.072) %, 最終評価時 (329 例) で 16.62 (48.891) % であった。AST (GOT) は投与 2 ヶ月後まで増加し、投与 24 ヶ月後まで投与開始時より高い値で推移した。

Figure 3-3 AST (GOT) (U/L) の変化量 (平均値) の推移 (新規投与集団の安全性解析対象症例)



Source : Figure BoxPlot_F002-3-S-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

箱の上部は 75% 点, 下部は 25% 点を示し, 箱内の横線は中央値 (50% 点), 丸印は平均値を表す。ヒゲの上端は 75% 点から 75% 点 + 1.5 × IQR (四分位範囲: 75% 点 - 25% 点) の間の最大値, ヒゲの下端は 25% 点から 25% 点 - 1.5 × IQR の間の最小値を示す。

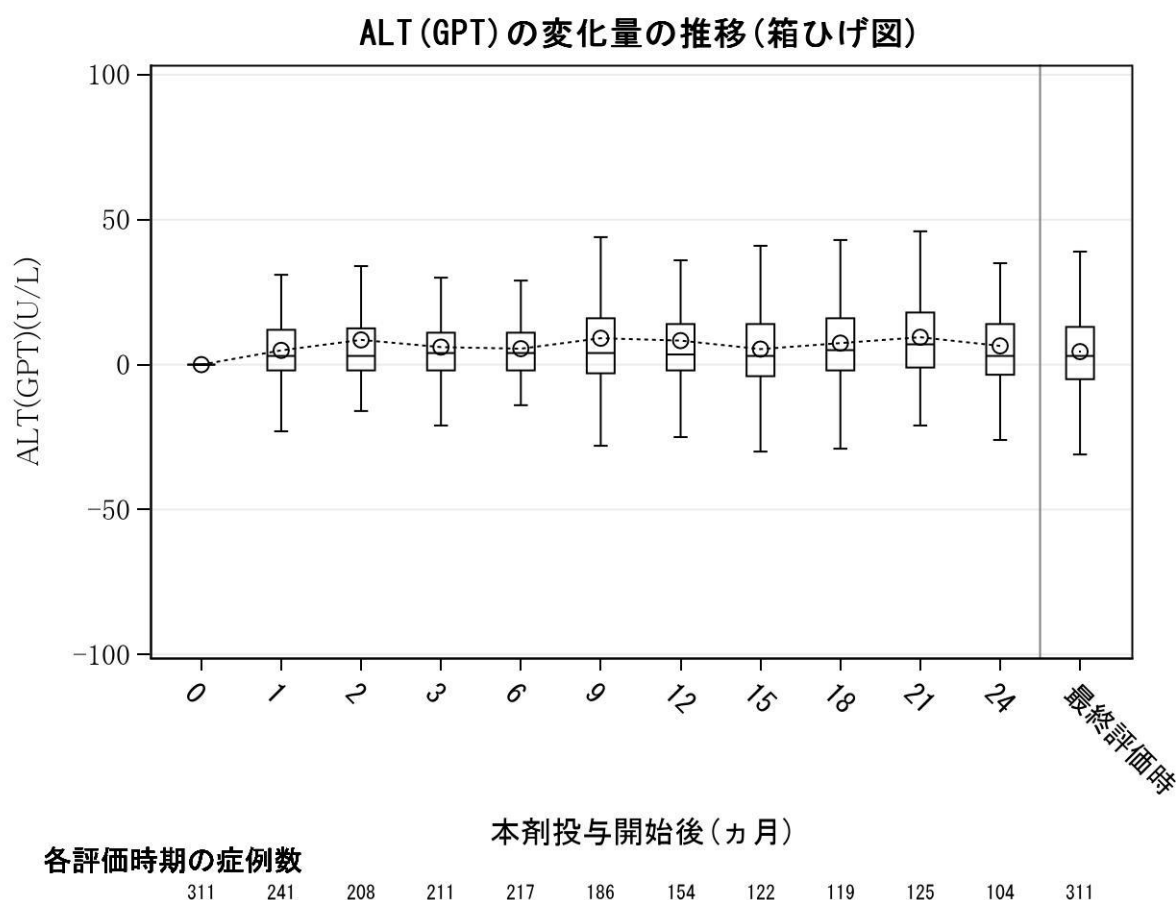
3.4.8.4 ALT (GPT)

新規投与集団の安全性解析対象症例での ALT (GPT) の推移を Figure 3-4 に示す。

本剤投与開始時（338 例）の ALT（GPT）の平均値（標準偏差）は 28.11（20.720）U/L であり、投与開始時からの変化率の平均値（標準偏差）は、投与 1 ヶ月後（241 例）で 31.53（66.121）%，投与 2 ヶ月後（208 例）で 50.52（186.667）%，投与 24 ヶ月後（104 例）で 56.10（140.474）%，最終評価時（311 例）で 44.24（108.780）%であった。

ALT（GPT）は投与 2 ヶ月後まで増加し、投与 24 ヶ月後まで投与開始時より高い値で推移した。

Figure 3-4 ALT（GPT）（U/L）の変化量（平均値）の推移（新規投与集団の安全性解析対象症例）



Source : Figure BoxPlot_F002-4-S-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

箱の上部は 75%点，下部は 25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。ヒゲの上端は 75%点から 75%点+1.5×IQR（四分位範囲：75%点-25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は 25%点から 25%点-1.5×IQR の間の最小値を示す。

3.4.8.5 γ -GTP

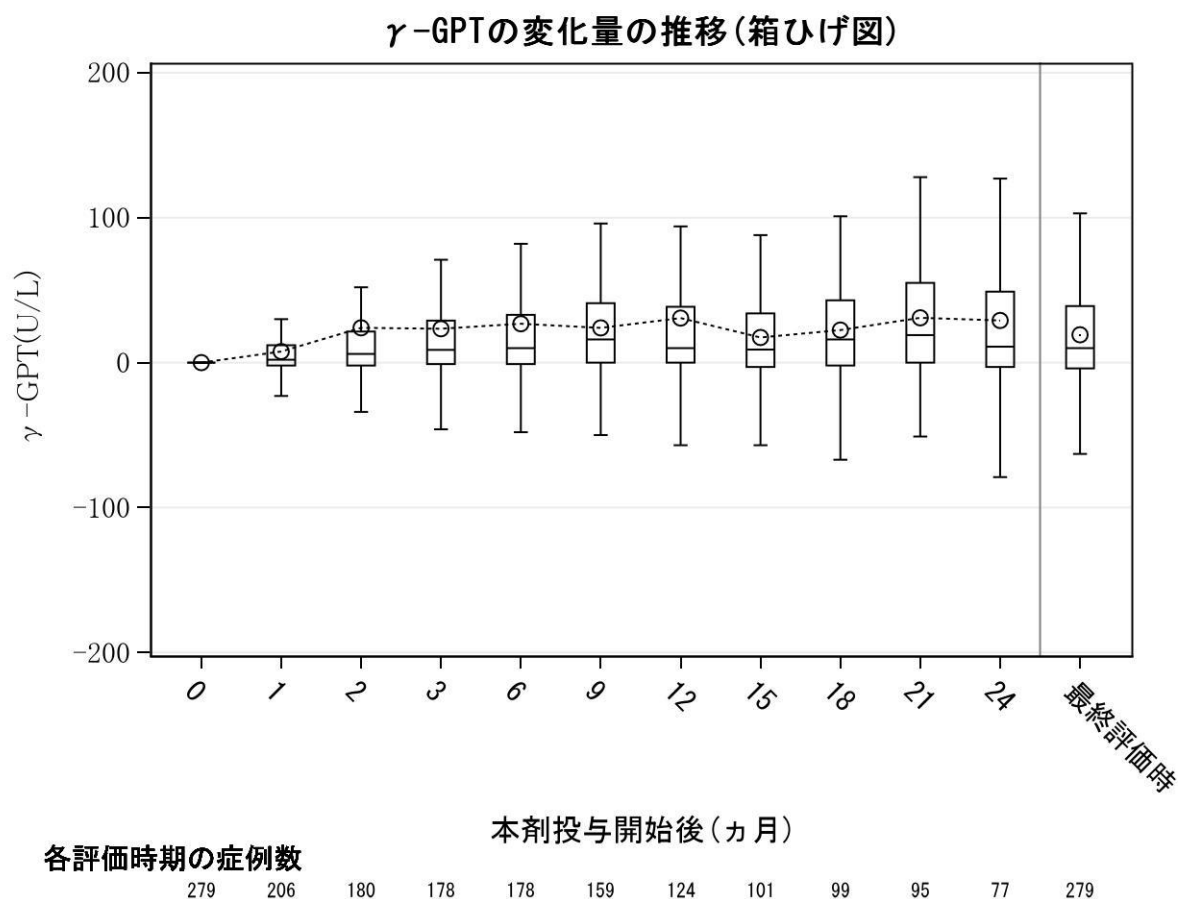
新規投与集団の安全性解析対象症例での γ -GTP の推移を Figure 3-5 に示す。

本剤投与開始時（311 例）の γ -GTP の平均値（標準偏差）は 53.99（73.630）U/L であり、投与開始時からの変化率の平均値（標準偏差）は、投与 1 ヶ月後（206 例）で 20.33（48.387）%，投

与2ヵ月後（180例）で54.22（108.134）%，投与24ヵ月後（77例）で89.98（137.609）%，最終評価時（279例）で77.54（128.293）%であった。

γ -GTPは投与2ヵ月後まで増加し、投与24ヵ月後まで投与開始時より高い値で推移した。

Figure 3-5 γ -GTP（U/L）の変化量（平均値）の推移（新規投与集団の安全性解析対象症例）



Source : Figure BoxPlot_F002-5-S-2

本剤投与開始時及び最終評価時の測定値が得られた症例を対象とした。

箱の上部は75%点，下部は25%点を示し，箱内の横線は中央値（50%点），丸印は平均値を表す。ヒゲの上端は75%点から75%点+1.5×IQR（四分位範囲：75%点-25%点）の間の最大値，ヒゲの下端は25%点から25%点-1.5×IQRの間の最小値を示す。

3.4.9 心電図

新規投与集団の安全性解析対象症例の初回投与時・再投与時の心電図異常を発現した症例の割合を [Table 3-17](#) に示す。

初回投与時の心電図異常の発現割合は2.7%（10/371例）であった。4日以上休薬した場合の再投与時では、投与後6時間以内の心電図異常は認められなかった。

Table 3-17 初回投与時・再投与時の心電図異常を発現した症例の割合（新規投与集団の安全性解析対象症例）

	m	Responder	
		n (%)	(95% CI)
初回投与時	371	10 (2.7)	(1.3, 4.9)
4 日以上休薬した場合の再投与時	4	0	(0.0, 60.2)

Source : Table Responder_T002-S-2

以下を Responder とした。

投与後 6 時間以内に心電図異常が「あり」

m : 評価症例数

割合の分母は各行の m とした。

95% CI の算出には Clopper-Pearson の方法を用いた。

3.4.10 患者要因別の安全性解析新規投与集団の安全性解析対象症例の患者要因別の副作用発現状況を [Table 3-18](#) に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の有無について検討するために、以下の患者要因別に副作用発現割合を解析した。

【患者要因】

性別、年齢、SPMS 罹病期間カテゴリー、MS 罹病期間カテゴリー、本剤投与開始前 12 ヶ月間の多発性硬化症の再発回数、合併症（肝機能障害、腎機能障害、徐脈性不整脈）の有無、原疾患に対する前治療薬の有無

患者要因別に副作用発現割合を比較したところ、カテゴリー内のオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった因子は、「SPMS 罹病期間カテゴリー」及び「MS 罹病期間カテゴリー」の 2 因子であった（[Table 3-18](#)）。なお、他の修飾薬からの切り替えは安全性に影響を及ぼさない可能性が示唆された。

Table 3-18 患者要因別の副作用発現状況（新規投与集団の安全性解析対象症例）

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
安全性解析対象症例 (新規投与集団)	418	254 (60.8)	--
性別			
男	170	95 (55.9)	REF
女	248	159 (64.1)	1.41 (0.95, 2.10)
年齢 (高齢者)			
65 歳未満	398	239 (60.1)	REF
65 歳以上	20	15 (75.0)	2.00 (0.71, 5.60)
SPMS 罹病期間カテゴリー			
2 年未満	155	79 (51.0)	REF
2 年以上	181	124 (68.5)	2.09 (1.34, 3.26)
不明・未記載	82	51 (62.2)	--

要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
MS 罹病期間カテゴリー			
10 年未満	99	53 (53.5)	REF
10 年以上-20 年未満	161	93 (57.8)	1.19 (0.72, 1.96)
20 年以上-30 年未満	108	80 (74.1)	2.48 (1.38, 4.45)
30 年以上	32	20 (62.5)	1.45 (0.64, 3.28)
不明・未記載	18	8 (44.4)	--
本剤投与開始前 12 ヶ月間の多発性硬化症の再発回数- n (%)			
0 回	299	188 (62.9)	REF
1 回以上	89	47 (52.8)	0.66 (0.41, 1.07)
不明・未記載	30	19 (63.3)	--
合併症 (肝機能障害)			
なし	373	227 (60.9)	REF
あり	43	26 (60.5)	0.98 (0.52, 1.88)
不明・未記載	2	1 (50.0)	--
合併症 (腎機能障害)			
なし	411	249 (60.6)	REF
あり	5	4 (80.0)	2.60 (0.29, 23.49)
不明・未記載	2	1 (50.0)	--
合併症 (徐脈性不整脈)			
なし	411	248 (60.3)	REF
あり	5	5 (100)	>999.99 (<0.01, >999.99)
不明・未記載	2	1 (50.0)	--
原疾患に対する前治療薬			
なし	109	68 (62.4)	REF
あり	305	185 (60.7)	0.93 (0.59, 1.46)
不明・未記載	4	1 (25.0)	--

Source : Table SubGroup_T001-1-S-2

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

割合の分母は m とした。

m : 該当カテゴリーの症例数

n : 副作用発現症例数

REF : オッズ比の基準 (Reference)

-- : 算出対象外

3.4.10.1 SPMS 罹病期間カテゴリー

安全性解析対象症例 418 例のうち、SPMS 罹病期間カテゴリー別の副作用発現割合は、2 年未満 (51.0%, 79/155 例) を基準として、2 年以上 (68.5%, 124/181 例) のオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった [オッズ比 (95%CI) : 2.09 (1.34~3.26)] (Table 3-18)。発現割合の差が特に大きかった副作用はリンパ球数減少 (2 年未満 : 35.5%, 2 年以上 : 56.9%) であった。

3.4.10.2 MS 罹病期間カテゴリー

安全性解析対象症例 418 例のうち、MS 罹病期間カテゴリー別の副作用発現割合は、10 年未満（53.5%，53/99 例）を基準として、20 年以上 30 年未満（74.1%，80/108 例）でのみオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった [オッズ比 (95%CI) : 2.48 (1.38~4.45)] (Table 3-18)。なお 10 年未満と比較して 20 年以上 30 年未満で発現割合が高かった副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10 年未満：1.0%，20 年以上 30 年未満：3.7%）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（10 年未満：1.0%，20 年以上 30 年未満：6.5%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（10 年未満：2.0%，20 年以上 30 年未満：6.5%），及びリンパ球数減少（10 年未満：33.3%，20 年以上 30 年未満：56.5%）であった。

3.4.11 患者要因別の安全性検討事項の発現状況

3.4.11.1 リンパ球数減少，感染症

患者要因別の副作用発現状況で、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった項目は、性別、SPMS 罹病期間カテゴリー、MS 罹病期間カテゴリーであった。性別では、男性の「リンパ球数減少，感染症」の副作用発現割合が 38.8%（66/170 例），女性では 55.6%（138/248 例）であった（オッズ比の 95%CI : 1.33~2.94）。SPMS 罹病期間カテゴリーでは、2 年未満の「リンパ球数減少，感染症」の副作用発現割合が 38.7%（60/155 例），2 年以上では 59.7%（108/181 例）であった（オッズ比の 95%CI : 1.51~3.63）。MS 罹病期間カテゴリーでは、10 年未満の「リンパ球数減少，感染症」の副作用発現割合が 36.4%（36/99 例），10 年以上 20 年未満では 49.7%（80/161 例，オッズ比の 95%CI : 1.03~2.89），20 年以上 30 年未満では 61.1%（66/108 例，オッズ比の 95%CI : 1.57~4.83），30 年以上では 50.0%（16/32 例，オッズ比の 95%CI : 0.78~3.91）であった。これらの項目の多変量ロジスティック回帰分析の調整済みオッズ比の 95%CI は、MS 罹病期間カテゴリーの 10 年以上 20 年未満及び 30 年以上で 1 を含み（オッズ比の 95%CI : 0.75~2.45 及び 0.40~2.55），その他の項目は 1 を含まなかった。

3.4.11.2 投与開始時の徐脈性不整脈

患者要因別の副作用発現状況で、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった項目は、MS 罹病期間カテゴリー、合併症（徐脈性不整脈）であった。MS 罹病期間カテゴリーでは、10 年未満の「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」の副作用発現割合が 2.0%（2/99 例），10 年以上 20 年未満では 4.3%（7/161 例，オッズ比の 95%CI : 0.45~10.83），20 年以上 30 年未満では 9.3%（10/108 例，オッズ比の 95%CI : 1.06~23.18），30 年以上では 6.3%（2/32 例，オッズ比の 95%CI : 0.44~23.95）であった。合併症（徐脈性不整脈）では、合併症（徐脈性不整脈）なしの「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」の副作用発現割合が 4.6%（19/411 例），ありでは 40.0%（2/5 例）であった（オッズ比の 95%CI : 2.17~87.26）。これらの項目の多変量ロジスティック回帰分析の調整済みオッズ比の 95%CI は、MS 罹病期間カテゴリーの 10 年以上 20 年未満

及び 30 年以上で 1 を含み（オッズ比の 95%CI : 0.44~11.41 及び 0.51~30.10）, その他の項目は 1 を含まなかった。

3.4.11.3 QT 延長

患者要因別の副作用発現状況で、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった項目はなかった。

3.4.11.4 黄斑浮腫

患者要因別の副作用発現状況で、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった項目はなかった。

3.4.11.5 血栓塞栓症

副作用の発現はなかった (Table 3-16)。

3.4.11.6 悪性腫瘍

副作用の発現はなかった (Table 3-16)。

3.4.11.7 可逆性後白質脳症症候群

副作用の発現はなかった (Table 3-16)。

3.4.11.8 心血管系事象

患者要因別の副作用発現状況で、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった項目は、MS 罹病期間カテゴリー、合併症（徐脈性不整脈）であった。MS 罹病期間カテゴリーでは、10 年未満の「心血管系事象」の副作用発現割合が 2.0% (2/99 例), 10 年以上 20 年未満では 2.5% (4/161 例, オッズ比の 95%CI : 0.22~6.87), 20 年以上 30 年未満では 9.3% (10/108 例, オッズ比の 95%CI : 1.06~23.18), 30 年以上では 3.1% (1/32 例, オッズ比の 95%CI : 0.14~17.85) であった。合併症（徐脈性不整脈）では、合併症（徐脈性不整脈）なしの「心血管系事象」の副作用発現割合が 3.6% (15/411 例), ありでは 40.0% (2/5 例) であった (オッズ比の 95%CI : 2.73~113.28)。これらの項目の多変量ロジスティック回帰分析の調整済みオッズ比の 95%CI は、MS 罹病期間カテゴリーの 10 年以上 20 年未満及び 30 年以上で 1 を含み (オッズ比の 95%CI : 0.20~7.14 及び 0.17~23.65), その他の項目は 1 を含まなかった。

3.4.11.9 肝機能障害

患者要因別の副作用発現状況で、オッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった項目は、SPMS 罹病期間カテゴリー、合併症（肝機能障害）であった。SPMS 罹病期間カテゴリーでは、2 年未満の「肝機能障害」の副作用発現割合が 9.0% (14/155 例), 2 年以上では 20.4% (37/181 例) であった (オッズ比の 95%CI : 1.34~4.99)。合併症（肝機能障害）では、合併症（肝機能障害）なしの「肝機能障害」の副作用発現割合が 12.3% (46/373 例), ありでは 25.6% (11/43 例) であった (オッズ比の 95%CI : 1.15~5.18)。これらの項目のうち、SPMS 罹病期間カテゴリーは多変量ロジスティック回帰分析の調整済みオッズ比の 95%CI も 1 を含まなかった。

3.4.12 特別な背景を有する患者

3.4.12.1 小児（15 歳未満）

15 歳未満の小児例はなかった（Table 3-2）。

3.4.12.2 小児（18 歳未満）

18 歳未満の小児例はなかった。（Table 3-2）

3.4.12.3 高齢者

65 歳以上の高齢者は 4.8%（20/418 例）であった（Table 3-2）。

副作用発現割合は高齢者（65 歳以上）で 75.0%（15/20 例），非高齢者（65 歳未満）で 60.1%（239/398 例）であった（オッズ比：2.00，95%CI：0.71～5.60）（Table 3-18）。主な副作用は高齢者及び非高齢者ともにリンパ球数減少及び肝機能異常であった。重篤な副作用は高齢者で 2 件，非高齢者で 27 件認められた。高齢者で認められた重篤な副作用は，リンパ球数減少及び脳炎が各 1 件であった。非高齢者で 2 件以上認められた重篤な副作用は，リンパ球数減少が 11 件，多発性硬化症再発が 6 件であった。

3.4.12.4 妊婦

本剤投与開始後に妊娠が判明した症例 1 例が報告された（Table 3-2）。該当症例では，副作用として非重篤のリンパ球数減少が認められた。妊娠に関する転帰は不明であった。

本剤は妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与は認められていない。

3.4.12.5 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を合併する症例は 1.2%（5/418 例），腎機能障害を合併しない症例は 98.3%（411/418 例），不明・未記載は 0.5%（2/418 例）であった（Table 3-2）。副作用発現割合は腎機能障害を合併する症例で 80.0%（4/5 例），腎機能障害を合併しない症例で 60.6%（249/411 例）であった（オッズ比：2.60，95%CI：0.29～23.49）（Table 3-18）。重篤な副作用は腎機能障害を合併する症例で 1 件，腎機能障害を合併しない症例で 28 件認められた。腎機能障害を合併する症例で認められた PT 別の副作用発現割合はリンパ球減少症，頭痛，多発性硬化症，大脳障害，肝機能異常，爪変色，及びリンパ球数減少が各 20.0%（1/5 例）であった。腎機能障害を合併しない症例で認められた主な PT 別の副作用（発現割合 2.0%以上）はリンパ球数減少が 46.0%（189/411 例），肝機能異常が 5.8%（24/411 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4.1%（17/411 例），多発性硬化症再発が 3.4%（14/411 例）， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2.9%（12/411 例）であった。腎機能障害を合併する症例でリンパ球数減少が重篤な副作用として報告され，転帰は未回復であった。

3.4.12.6 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を合併する症例は 10.3% (43/418 例) , 肝機能障害を合併しない症例は 89.2% (373/418 例) , 不明・未記載は 0.5% (2/418 例) であった (Table 3-2) 。副作用発現割合は肝機能障害を合併する症例で 60.5% (26/43 例) , 肝機能障害を合併しない症例で 60.9% (227/373 例) であった (オッズ比 : 0.98, 95%CI : 0.52~1.88) (Table 3-18) 。重篤な副作用は肝機能障害を合併する症例で 1 件, 肝機能障害を合併しない症例で 28 件認められた。肝機能障害を合併する症例で認められた主な副作用 (発現割合 5.0%以上) はリンパ球数減少が 32.6% (14/43 例) , 肝機能異常が 16.3% (7/43 例) , アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 9.3% (4/43 例) であった。肝機能障害を合併しない症例の主な副作用 (発現割合 5.0%以上) はリンパ球数減少が 47.2% (176/373 例) であった。肝機能障害を合併する症例で認められた重篤な副作用は多発性硬化症再発であり, 転帰は後遺症であった。

3.4.12.7 CYP2C9 の遺伝子多型分類別

安全性解析対象症例 (新規投与集団) のうち, 本剤の維持用量として 1 日 1 回 1 mg が推奨されている CYP2C9 遺伝子多型が*1*3 又は*2*3 の症例は 18 例, CYP2C9 遺伝子多型がそれ以外の症例は 400 例であった。副作用発現割合は CYP2C9 遺伝子多型が*1*3 又は*2*3 の症例で 55.6% (10/18 例) , CYP2C9 遺伝子多型がそれ以外の症例で 61.0% (244/400 例) であった。CYP2C9 遺伝子多型が*1*3 又は*2*3 の症例の主な副作用 (発現割合 10.0%以上) はリンパ球数減少が 44.4% (8/18 例) , 肝機能異常が 16.7% (3/18 例) , 白血球数減少が 11.1% (2/18) であった。CYP2C9 遺伝子多型がそれ以外の症例の主な副作用 (発現割合 5.0%以上) はリンパ球数減少が 45.5% (182/400 例) , 肝機能異常が 5.5% (22/400 例) であった。CYP2C9*1*3 又は*2*3 を有する症例において, 肝機能異常の発現割合が, 他の遺伝子多型を有する症例に比べ高かった。

3.4.12.8 本剤投与 6 日目の用量からの減量の有無別

安全性解析対象症例 (新規投与集団) のうち, 本剤投与 6 日目 (通常, 維持用量 2.0 mg/日の投与開始日) の用量から減量ありの症例は 121 例, 減量なしの症例は 297 例であった。副作用発現割合は本剤投与 6 日目の用量から減量ありの症例で 97.5% (118/121 例) , 減量なしの症例で 45.8% (136/297 例) であった。本剤投与 6 日目の用量から減量ありの症例の主な副作用 (発現割合 10.0%以上) はリンパ球数減少が 86.0% (104/121 例) , 肝機能異常が 10.7% (13/121 例) であった。本剤投与 6 日目の用量から減量なしの症例の主な副作用 (発現割合 5.0%以上) はリンパ球数減少が 29.0% (86/297 例) , アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5.4% (16/297 例) であった。

3.4.12.9 抗腫瘍薬又は免疫抑制剤の併用の有無別

安全性解析対象症例 (新規投与集団) のうち, 抗腫瘍薬又は免疫抑制剤の併用ありの症例は 59 例, 併用なしの症例は 358 例であった。副作用発現割合は抗腫瘍薬又は免疫抑制剤の併用ありの

症例で 69.5% (41/59 例) , 抗腫瘍薬又は免疫抑制剤の併用なしの症例で 59.5% (213/358 例) であった。抗腫瘍薬又は免疫抑制剤の併用ありの症例の主な副作用 (発現割合 5.0%以上) はリンパ球数減少が 47.5% (28/59 例) , 肝機能異常が 8.5% (5/59 例) , 帯状疱疹及び多発性硬化症が各 5.1% (3/59 例) であった。抗腫瘍薬又は免疫抑制剤の併用なしの症例の主な副作用 (発現割合 5.0%以上) はリンパ球数減少が 45.3% (162/358 例) , 肝機能異常が 5.6% (20/358 例) であった。

3.4.12.10 解析対象外となった有害事象

安全性解析対象除外症例で認められた有害事象及び安全性解析期間外とした有害事象について 3.1 項に示したように、安全性解析対象除外症例は 6 例であり、いずれも適応外疾患／本剤調査対象外疾患であった。

安全性解析対象除外症例で認められた有害事象は 5 例 11 件であった。認められた有害事象はリンパ球数減少が 3 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2 件、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、多発性硬化症再発、及び肝障害が各 1 件であった。多発性硬化症再発は重篤な有害事象であったが、原疾患の再燃として報告され、本剤との関連はなしと判定された。それ以外の事象は本剤との関連ありと判定された。リンパ球数減少及び肝障害を発現した 1 例は本剤の投与を中止した。

3.4.13 安全性追跡期間中の多発性硬化症悪化

観察期間中に本剤の投与を中止した症例には、本剤の最終投与日から 90 日後まで安全性追跡期間を設定している。この安全性追跡期間中に多発性硬化症悪化が 5 例 6 件認められた。このうち 1 件は重篤と判定されたが、原疾患によるものと考えられ、本剤との関連はなしと判定された。他の 5 件はいずれも非重篤と判定されたが、5 件中 4 件は本剤との関連ありと判定された。

3.5 有効性

有効性の結果は再審査結果通知受領後の本報告書に記載する。

4 考察

4.1 調査結果の概要及び考察

- 本調査は 2020 年 9 月 14 日から開始し、2024 年 2 月 21 日に調査終了した。調査期間中に 451 例 (新規投与症例 424 例及び継続症例 27 例) の調査票データが固定された。安全性解析対象症例は、調査票データが固定された新規投与症例 424 例のうち適応外疾患／本剤調査対象外疾患であった 6 例を除外した 418 例とした。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例のうち有効性評価項目が欠測・未記載であった 44 例を除外した 374 例とした。
- 新規投与集団の安全性解析対象症例 (418 例) では、男性が 40.7%、女性が 59.3%であった。本剤投与開始時の年齢の平均値 (標準偏差) は 48.8 (9.23) 歳であり、40 歳以上 60 歳未満の症例が 73.4%を占めた。65 歳以上の高齢者は 4.8%であり、18 歳未満の小児例はなかった。

MS の罹病期間の平均値（標準偏差）は 16.54（9.024）年で、SPMS の罹病期間の平均値（標準偏差）は 4.13（5.102）年であった。本剤投与開始時の EDSS スコアの中央値（最小値～最大値）は 6.00（0.0～9.0）点であった。歩行に補助具を要する EDSS スコアが 6 点以上であった症例が 53.8%で、本剤投与開始前 12 ヶ月間に臨床的再発が認められなかった症例の割合は 71.5%であった。CYP2C9 遺伝子多型は*1*1 が 94.0%、*1*2 が 0.5%、*1*3 が 4.1%、*2*3 が 0.2%であり、1 日 1 回 1 mg を維持用量とすることが推奨されている遺伝子多型（*1*3 及び *2*3）を有する症例は 5%未満であった。有効性解析対象症例（374 例）の患者背景も安全性解析対象症例（418 例）と同様であった。

A2304 試験の本剤投与群の人口統計学的特性では男性が 39.5%で女性が 60.5%、年齢の平均値（標準偏差）は 48.0（7.84）歳、MS の罹病期間の平均値（標準偏差）は 17.12（8.385）年で、SPMS に移行してからの期間の平均値（標準偏差）は 3.85（3.609）年、EDSS スコアの中央値（最小値～最大値）は 6.0（2.0～7.0）で EDSS スコアが 6.0 以上であった被験者は 56.3%、また過去 1 年間に再発が認められなかった症例の割合は 79.5%であった。また CYP2C9 遺伝型は 8 割以上の被験者において CYP2C9*1*1、*1*2、又は*2*2 を保有していた。本調査の症例の患者背景は、過去 1 年間に再発が認められなかった症例の割合が A2304 試験時と比べ若干低かったものの、SPMS 対象の A2304 試験時と類似しており、典型的な SPMS 患者が調査対象となった。また、A2304 試験では被験者の多くが白人（95.0%）であったのに対し、本調査では日本人を対象としていた。

- 新規投与集団の安全性解析対象症例の本剤投与期間（休薬期間含む）の平均値（標準偏差）は 510.5（262.96）日で、総曝露期間は 584.2 人・年であった。A2304 試験の二重盲検投与の治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は本剤 2 mg 投与群で 17.7296 ヶ月（8.49818）であり、本調査では投与期間がやや短かった。

本剤最終 1 日 1 回投与量が 2 mg であった症例は 67.0%であったのに対し、1 mg であった症例は 19.1%であった。本剤実総投与期間は 1 年以上 3 年未満が 68.2%で最も多かった。実投与期間が 1 年未満に留まった症例は、3 ヶ月未満が 12.2%、3 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 7.4%、及び 6 ヶ月以上 1 年未満が 12.2%であった。

- 前治療薬は、A2304 試験では、インターフェロン-β-1a、インターフェロン-β-1b、及びグラチラマー酢酸塩等の第一選択薬（ベースライン薬）が多く使われていたのに対し、本調査では、フィンゴリモド（30.9%）やナタリズマブ（14.4%）等の第二選択薬のほか、フマル酸ジメチル（19.6%）が多く使われていた。

4.1.1 安全性

- 新規投与集団の安全性解析対象症例 418 例の副作用の発現割合は 60.8%（254/418 例）であった。発現割合 5.0%以上の PT 別の副作用は、リンパ球数減少が 45.5%（190/418 例）及び肝機能異常が 6.0%（25/418 例）であった。本調査の副作用発現割合は本剤承認時の臨床試験

[A2304 試験（データカットオフ日：2017 年 12 月 31 日）] での副作用発現割合 80.0%

（16/20 例）と比べて低く、認められた主な副作用は承認時の臨床試験でも認められていた事象であった。

- 初回発現時期別の副作用発現割合は、投与開始から Day 7 で 9.8%（41/418 例）、Day 8～180 で 44.5%（186/418 例）、Day 181～360 で 4.3%（16/369 例）、Day 361～540 で 1.3%（4/308 例）、Day 541～720 で 1.1%（3/269 例）、及び Day 721 以降で 0.9%（2/235 例）であった。初回発現時期別の副作用発現割合は、Day 8～180 で最も高く、Day 181 以降低くなった。A2304 試験でも初回発現時期別の有害事象発現割合は、投与開始 6 ヶ月後までが最も高く、本調査の結果と類似していた。本調査の徐脈（6 例）や第二度房室ブロック（1 例）はいずれも投与開始から Day 7 での発現であった。
- 重篤な副作用の発現割合は 6.0%（25/418 例）であった。発現割合 1.0%以上であった PT 別の重篤な副作用は、リンパ球数減少（2.9%）及び多発性硬化症再発（1.4%）であった。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は、本調査で 24.4%、A2304 試験で 7.8%であり、A2304 試験時と比較して本調査で高かった。本調査で 2%以上に認められた PT 別の投与中止に至った有害事象は、リンパ球数減少（7.7%）、多発性硬化症再発（5.3%）、多発性硬化症（2.2%）であったのに対し、A2304 試験の盲検期で発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は、黄斑浮腫（1.0%）であり、多発性硬化症再発による中止例は 1 例（0.1%）で、リンパ球数減少による中止例はなかった。A2304 試験でリンパ球数減少による中止例が少なかった背景として A2304 試験では二重盲検投与期中リンパ球数の測定値は盲検化され、血中リンパ球数がアラート基準の $0.2 \times 10^9/L$ 未満に低下（CTCAE グレード 4 に該当）した場合のみ施設に対してアラートが発出される運用で、再測定の結果、再度アラート基準に抵触しても維持投与量を半量に減量することが規定されていたことによるものと考えられた。また、本調査では多発性硬化症再発及び多発性硬化症による中止例が各々 5.3%及び 2.2%に認められたが、A2304 試験では多発性硬化症再発による中止例は 1 例（0.1%）のみであった。過去 1 年間に再発が認められなかった症例の割合が本調査（71.5%）では A2304 試験（78.4%）に比べやや低く、炎症性の疾患活動性が若干高かったことによる影響が考えられた。
- 死亡例は 2 例認められ、溺死と肺腺癌によるものであった。溺死は本剤との因果関係がありと評価された（企業判断）。医師コメントでは、脊髄小脳変性症の合併により睡眠し、そのまま死亡に至った可能性があるとして報告された。肺腺癌による死亡例は合併症として「肺腺癌」を有していた症例で本剤との関連性は否定された。
- 安全性検討事項として規定した有害事象カテゴリー別の発現状況は、「リンパ球数減少、感染症」が 51.2%（214/418 例）、「肝機能障害」が 15.6%（65/418 例）、「投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む）」が 5.0%（21/418 例）、「心血管系事象」〔高血圧を含む（Table 3-15）〕が 4.8%（20/418 例）、「QT 延長」が 0.7%（3/418 例）、「黄斑浮腫」が 0.7%（3/418 例）、「血栓塞栓症」が 0.5%（2/418 例）、「悪性腫瘍」が 1.7%（7/418 例）で

あった。「可逆性後白質脳症症候群」は認められなかった。本剤承認時の臨床試験における類似する有害事象の発現割合（特記のない場合，A2201 試験，A2201E1 試験及び A2304 試験の3試験の併合データの結果）は，「感染症および寄生虫症」が 48.9%，「肝機能検査値上昇」が 13.2%，「徐脈性不整脈及び徐脈」（A2304 試験のみの結果）が 7.5%，高血圧が 12.2%，心電図 QT 延長（A2304 試験のみの結果）が 0.3%，黄斑浮腫が 1.7%，血栓塞栓症が 2.9%，悪性腫瘍が 1.8%，可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。本調査で規定した安全性検討事項の定義と臨床試験時の有害事象は必ずしも一致しないものの，本調査で認められた安全性検討事項の発現割合は A2304 試験と同様であった。なお，いずれの安全性検討事項も適正使用ガイド及び添付文書にて注意喚起を行っており，追加の注意喚起を必要とする特記すべき傾向は認められなかった。

- 本調査の目標症例数は，本剤の重要な特定されたリスクである「リンパ球数減少，感染症」のうち，免疫機能の低下で発症し得る水痘带状疱疹ウイルスによる感染症に着目して設定したが，本調査での带状疱疹の副作用発現割合は 1.9%で想定範囲内であった。「感染症および寄生虫症」のうち，最も多く認められた带状疱疹（8 例）の初回発現時期はばらついており，一定の傾向は認められなかった。また，本剤投与期間中はリンパ球数の低下が維持されるが（Figure 3-2），感染症の発現が増加する傾向は認められなかった。
- 患者要因別に副作用発現割合を比較したところ，カテゴリー内のオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった因子は，「SPMS 罹病期間カテゴリー」及び「MS 罹病期間カテゴリー」の 2 因子であった。SPMS 罹病期間カテゴリー別の副作用発現割合は，2 年未満を基準として，2 年以上のオッズ比の 95%CI が 1 を含まなかった。MS 罹病期間カテゴリー別では，10 年未満を基準として，20 年以上 30 年未満のみでオッズ比の 95%CI が 1 を含まず，10 年以上 20 年未満及び 30 年以上ではオッズ比の 95%CI が 1 を含んだ（Table 3-18）。以上より，MS 罹病期間の長期化に伴う安全性への影響は低いと考える。
- 前治療の疾患修飾薬の種類別の副作用発現割合は，フィンゴリモド（45.0%，58/129 例），インターフェロン β -1a 及びインターフェロン β -1b（各 72.7%，8/11 例），グラチラマー酢酸塩（50.0%，2/4 例），ナタリズマブ（81.7%，49/60 例），フマル酸ジメチル（65.9%，54/82 例）であった。疾患修飾薬ごとの使用症例数にばらつきがあり正確な比較は困難であるが，比較的症例数の多いフィンゴリモド，ナタリズマブ，及びフマル酸ジメチルを前治療で使用していた症例での副作用の発現状況は類似しており，特定の薬剤からの切り替えによる副作用の発現増加は認められなかった。
- 特別な背景を有する患者について，高齢者と非高齢者，肝機能障害を有する患者と有していない患者の副作用発現割合は，各々類似しており，特記すべき懸念は認められなかった。また腎機能障害を有する症例は少なく結果の解釈には注意を要するものの，腎機能障害を有する症例で特異的に発現した副作用はなかった。小児例（18 歳未満）はなかった。本剤投与開

始後に妊娠が判明した症例 1 例が報告されたが、妊娠の転帰に関する安全性情報は得られなかった。

- 臨床検査値について、血中の白血球数及びリンパ球数の平均値は投与 1 ヶ月後で減少し、投与 24 ヶ月後までその値が維持された。AST, ALT, 及び γ -GTP は投与 2 ヶ月後まで増加し、投与 24 ヶ月後まで投与開始時より高い値が維持された。

以上のことから、A2304 試験と比較した際に本調査で発現割合の高い有害事象は認められたものの、実施計画書上の安全管理規定や収集された患者背景の違いから説明可能であることから、特段の対処が必要な点はないと考えた。

4.1.2 有効性

有効性の結果は再審査結果通知受領後の本報告書に記載する。

4.2 調査方法等の限界

本調査は観察研究であり、対照群を設定していないため、得られた結果と本剤の曝露の因果関係を明確にすることはできない。また、本調査は日本の規制（GPSP 省令）に準拠して実施しているため、GPSP に規定されていない Source Data Verification は実施していない。

4.3 結果の解釈

本調査は、承認時の臨床試験で対象外であった症例も含まれており、本剤の使用実態に近い患者での安全性・有効性を評価可能であると考えられた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与したすべての患者を対象としていることから、本邦での本剤の安全性を一般的に反映していると考えられた。

5 結論

本調査での SPMS 患者に対する長期投与による安全性において、承認取得時に評価した治験データと異なる傾向はみられず、新たな安全性懸念事項は認められなかった。

6 付録

Table 6-1 安全性検討事項の定義

カテゴリー	安全性検討事項	定義
重要な特定されたリスク	リンパ球数減少，感染症	日和見感染 [SMQ (Narrow)]，感染症および寄生虫症 (SOC)，リンパ球減少症，リンパ球数減少，リンパ球百分率減少，クリプトコッカス症，播種性クリプトコッカス症，クリプトコッカス性髄膜炎，クリプトコッカス性真菌血症，神経クリプトコッカス症，先天性水痘感染症，水痘後脳炎，陰部ヘルペス，ヘルペスウイルス感染，帯状疱疹，ヘルペス性髄膜炎，ヘルペス性髄膜脳炎，眼帯状疱疹，ヘルペスウイルス肺炎，ヘルペス後神経痛，水痘，ヘルペス性胃炎，ヘルペス性食道炎，ヘルペス性敗血症，神経合併症を伴う帯状疱疹感染，ヘルペス眼感染，ヘルペス性皮膚炎，耳帯状疱疹，ワクチン接種後の水痘，播種性帯状疱疹，壊死性ヘルペス性網膜症，ヘルペス性咽頭炎，水痘ウイルス検査陽性，陰部帯状疱疹，水痘帯状疱疹性胃炎，水痘帯状疱疹性食道炎，帯状疱疹性咽頭炎，帯状疱疹性髄膜脳炎，ヘルペス性髄膜脊髄炎，帯状疱疹性髄膜脊髄炎，帯状疱疹性壊死性網膜症，水痘帯状疱疹性肺炎，帯状疱疹性髄膜炎，皮膚播種性帯状疱疹，水痘帯状疱疹性敗血症，水痘帯状疱疹ウイルス感染，播種性水痘帯状疱疹ワクチンウイルス感染，水痘性角膜炎，出血性水痘症候群，帯状疱疹性髄膜神経根炎，帯状疱疹再燃，播種性水痘，播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染，水痘脳炎，水痘髄膜炎，水痘帯状疱疹ウイルス血症，白質脳症，進行性多巣性白質脳症，白質脳脊髄炎，JC ウイルスによる顆粒細胞障害，ヘルペス性状湿疹，単純ヘルペス，先天性単純ヘルペス感染，単純ヘルペス脳炎，単純ヘルペス髄膜炎，単純ヘルペス性外耳炎，内臓単純ヘルペス，ヘルペス性直腸炎，新生児単純ヘルペスウイルス結膜炎，ヘルペス性大腸炎，播種性新生児単純ヘルペス，新生児単純ヘルペス髄膜脳炎，新生児粘膜皮膚単純ヘルペス，単純ヘルペス性肺炎，口腔ヘルペス，単純ヘルペス肝炎，陰部単純ヘルペス，眼部単純ヘルペス，単純ヘルペス性大腸炎，単純ヘルペス性胃炎，単純ヘルペス性食道炎，単純ヘルペス性咽頭炎，単純ヘルペス性敗血症，単純ヘルペス性髄膜脳炎，単純ヘルペス性髄膜脊髄炎，単純ヘルペス性壊死性網膜症，単純ヘルペス性子宮頸管炎，単純ヘルペス検査陽性，ヘルペスウイルス検査異常，単純ヘルペスウイルス血症，ヘルペス性神経根障害，単純ヘルペス気管支炎，単純ヘルペスウイルス性尿道炎 (PT)

カテゴリー	安全性検討事項	定義
	投与開始時の徐脈性不整脈 (伝導障害含む)	アダムス・ストークス症候群、意識変容状態、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、徐脈、脚ブロック、両側性脚ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、伝導障害、心室内伝導障害、意識レベルの低下、浮動性めまい、心電図δ波異常、心電図PR短縮、心電図QRS群延長、心電図QT延長、心拍数減少、QT延長症候群、意識消失、結節性不整脈、結節性調律、失神寸前の状態、洞房ブロック、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、失神、三束ブロック、心室無収縮、移動性ペースメーカー、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、徐脈性不整脈、意識変動、心電図再分極異常、心電図PR延長、死戦調律、二束ブロック、ブルガダ症候群、心房内伝導時間遅延、心臓副伝導路、心電図RR間隔延長、房室伝導時間短縮、房室解離、心室同期不全、ルネーグル病、洞結節機能不全、発作性房室ブロック、BRASH症候群、房室結節機能不全、心房補充調律、束枝ブロック、心房静止、異所性心房調律、発作性徐脈症候群、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、血圧変動、血圧測定不能、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、労作性めまい、体位性めまい、低血圧、不安定血圧、倦怠感、平均動脈圧低下、起立性低血圧、新生児低血圧、コントロール不良の血圧、起立血圧異常、起立血圧低下、処置による低血圧、拡張期低血圧、シェロング試験、傾斜試験陽性、CT低血圧コンプレックス、低血圧クリーゼ (PT)
	QT延長	トルサード ド ポアント/QT延長 (SMQ)
	黄斑浮腫	糖尿病性網膜浮腫、黄斑嚢胞、黄斑浮腫、黄斑部反射異常、網膜浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、網膜下液、光干渉断層撮影異常、網膜肥厚、バイオプティクス眼手術、黄斑肥厚 (PT)

血栓塞栓症

中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）、動脈の塞栓および血栓（SMQ）、虚血性心疾患（SMQ）、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠血管造影異常、冠動脈硬化症、冠動脈攣縮、血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加、冠動脈バイパス、冠動脈疾患、冠動脈塞栓症、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、冠動脈手術、冠動脈血栓症、冠動脈内膜剥離術、冠動脈入口部狭窄、心電図 ST 部分異常、心電図 ST 部分下降、心電図 ST 部分上昇、心電図 T 波逆転、運動負荷心電図異常、運動試験異常、心筋梗塞、心筋虚血、心筋壊死、乳頭筋梗塞、プリンツメタル狭心症、冠動脈解離、虚血性心筋症、移植血管閉塞、心電図 ST-T 部分下降、心電図 ST-T 部分上昇、無症候性心筋梗塞、冠動脈血行再建、冠動脈形成、心電図異常 T 波、心電図異常 Q 波、急性冠動脈症候群、心筋再灌流障害、冠動脈ステント挿入、心電図 ST-T 部分異常、冠動脈不全、冠動脈再閉塞、心臓負荷試験異常、冠動脈出血、冠動脈再狭窄、梗塞後狭心症、心内膜下虚血、トロポニン増加、トロポニン I 増加、トロポニン T 増加、心筋虚血の心電図所見、冠動脈バイパス血栓症、梗塞、心筋血流スキャン異常、心電図 U 波逆転、血管ステント血栓症、心血管障害予防、鎖骨下冠動脈スチール症候群、経皮的冠インターベンション、ストレス心筋症、処置後心筋梗塞、体外カOUNTERパルセーション、冠動脈ノーリフロー現象、コーニス症候群、負荷心エコー図異常、歩行距離テスト異常、気絶心筋、心電図の電気的無活動領域、微小血管性冠動脈疾患、心肺運動試験異常、冠血管グラフト閉塞、心筋壊死マーカー上昇、心筋梗塞の心電図所見、狭心症相当症状、冠血管近距離照射療法、心室瘢痕、血管ステント閉塞、血管ステント狭窄、血管形成後再狭窄、冠血管グラフト狭窄、冠動脈バイパス狭窄、虚血性僧帽弁逆流、心筋低酸素症、壁運動スコア指数異常、周術期心筋梗塞、冠動脈圧迫、ウェレンス症候群、糖尿病性冠微小血管症、急性心イベント、心電図 PR 部分下降、再狭窄、血管弾性反跳合併症、心筋低灌流、心筋血流欠損、冠動脈スチール症候群、動脈血行再建、慢性冠症候群、心臓由来脂肪酸結合蛋白増加、心臓コンピュータ断層撮影異常、薬理学的心負荷試験異常、脳幹梗塞、脳幹部虚血、頸動脈血栓症、小脳動脈血栓症、小脳梗塞、大脳動脈塞栓症、大脳動脈血栓症、脳梗塞、脳虚血、脳血栓症、大脳静脈血栓症、脳卒中、塞栓性脳卒中、延髄外側症候群、網膜動脈閉塞、血栓性脳卒中、椎骨脳底動脈不全、脊髄動脈塞栓症、脊髄虚血、ラクナ梗塞、進行性脳卒中、塞栓性脳梗塞、虚血性脳梗塞、虚血性脳卒中、脳幹血栓症、脳底動脈血栓症、視床梗塞、小脳塞栓症、血栓性脳梗塞、ミラー・ギブズ症候群、小脳虚血、脳幹卒中、大脳基底核梗塞、虚血性脳小血管疾患、大脳基底核卒中、脊髄動脈血栓症、脳幹塞栓症、脳実質外動脈血栓症、脳血管閉塞、ラクナ脳卒中、心停止後症候群、脳微小塞栓症、遅発性虚血性神経脱落症状、小脳卒中、脊髄卒中、椎骨脳底動脈卒中、フォヴィル症候群、大脳静脈洞血栓症、内包梗塞、微小脳梗塞、塞栓性小脳梗塞、脳実質外動脈塞栓症、視床卒中、脳幹出血、小脳出血、脳出血、頭蓋内出血、出血性脳梗塞、出血性卒中、脳室内出血、くも膜下出血、脳血腫、卒中の出血性変化、視床出血、被殻出血、頭蓋内血腫、小脳血腫、大脳基底核出血、脳微小出血、脳幹微小出血、小脳微小出血、中枢神経系出血、脳幹血腫、くも膜下血腫、大脳基底核血腫、脳実質外出血、出血性小脳梗塞（PT）

カテゴリー	安全性検討事項	定義
	悪性腫瘍	悪性皮膚腫瘍（SMQ），悪性または詳細不明の腫瘍（SMQ），基底細胞癌，皮膚基底有棘細胞癌，ボーエン病，扁平上皮癌，皮膚有棘細胞癌，末端部黒子様黒色腫，末端部黒子様黒色腫第1期，末端部黒子様黒色腫第2期，末端部黒子様黒色腫第3期，末端部黒子様黒色腫第4期，悪性黒子，再発悪性黒子，悪性黒子第1期，悪性黒子第2期，悪性黒子第3期，悪性黒子第4期，悪性黒色腫，表皮内悪性黒色腫，悪性黒色腫第1期，悪性黒色腫第2期，悪性黒色腫第3期，悪性黒色腫第4期，遠隔転移を伴う悪性黒色腫，結節性黒色腫，表在拡大型黒色腫第1期，表在拡大型黒色腫第2期，表在拡大型黒色腫第3期，表在拡大型黒色腫第4期，表在拡大型黒色腫，病期不明，眼瞼の悪性黒色腫，再発黒色腫，悪性青色母斑，線維形成性黒色腫，母斑様黒色腫，未分化大細胞性リンパ腫，T細胞およびヌル細胞型，基底扁平上皮癌，陰茎上皮内癌，皮膚上皮内癌，皮膚T細胞性リンパ腫，再発皮膚T細胞性リンパ腫，治療抵抗性皮膚T細胞性リンパ腫，皮膚T細胞性リンパ腫第1期，皮膚T細胞性リンパ腫第2期，皮膚T細胞性リンパ腫第3期，皮膚T細胞性リンパ腫第4期，皮膚電子照射療法，皮膚γ線療法，カポジ肉腫，エイズ関連カポジ肉腫，古典的カポジ肉腫，ケラトアカントーマ，皮膚神経内分泌癌，陰茎パジェット病，陰茎癌，遠隔転移を伴う陰茎癌，再発陰茎癌，陰茎癌第1期，陰茎癌第2期，陰茎癌第3期，陰茎癌第4期，末梢性T細胞性リンパ腫，組織型不明，再発組織型不明の末梢性T細胞性リンパ腫，治療抵抗性組織型不明の末梢性T細胞性リンパ腫，組織型不明の末梢性T細胞性リンパ腫第1期，組織型不明の末梢性T細胞性リンパ腫第2期，組織型不明の末梢性T細胞性リンパ腫第3期，組織型不明の末梢性T細胞性リンパ腫第4期，皮膚光子照射療法，ケーラー紅色肥厚症，皮膚の肉腫，皮膚癌，外陰部扁平上皮癌，外陰部癌，遠隔転移を伴う外陰部癌，再発外陰部癌，外陰部癌第0期，外陰部癌第1期，外陰部癌第2期，外陰部癌第3期，外陰部癌第4期，外陰部切除，遠隔転移を伴う皮膚癌，隆起性皮膚線維肉腫，陰茎扁平上皮癌，外陰部腺癌，遠隔転移を伴う扁平上皮癌，汗孔癌，異型線維黄色腫，乳房外パジェット病，脂腺癌，エクリン腺癌，皮膚血管肉腫，汗腺の悪性新生物，汗腺腫癌，遠隔転移を伴う隆起性皮膚線維肉腫，芽球形形質細胞様樹状細胞性腫瘍，毛母癌，マルジョラン潰瘍，遠隔転移を伴う皮膚有棘細胞癌，皮膚リンパ腫，毛芽細胞癌，再発皮膚有棘細胞癌，遠隔転移を伴う基底細胞癌，色素性類上皮色素細胞腫，扁平上皮細胞増殖性病変，原発性皮膚腺様嚢胞癌（PT）
	可逆性後白質脳症症候群	可逆性後白質脳症症候群（PT）
重要な不足情報	他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性	-
-	心血管系事象	心臓障害（SOC），血管障害（SOC），心血管系検査（酵素検査を除く）（HLGT）
-	肝機能障害	肝障害（SMQ）
-	多発性硬化症悪化	多発性硬化症再発，総合障害度評価尺度スコア増加，多発性硬化症（PT）

MedDRA/J version 26.1

SMQ：standardised MedDRA queries（MedDRA 標準検索式）