

適正使用ガイド

潰瘍性大腸炎治療剤

スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体調節剤

薬価基準未収載



ゼポジア[®] カプセル
スターターパック/0.92mg

発売
準備中

一般名: オザニモド塩酸塩
劇薬、処方箋医薬品[※]

ZEPOSIA[®] capsules

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により心拍数の低下がみられ、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高いことから、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。[2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 1.3 本剤の投与により、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること。[8.6、11.1.3参照]
- 1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等)の使用を十分勘案すること。[5.参照]

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 活動性の感染症を有する患者[9.1.2、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、脳卒中、一過性脳虚血発作、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[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者(ペースメーカー使用患者を除く)[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 2.5 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 2.6 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1、11.1.4参照]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 2.8 生ワクチンを接種しないこと[10.1参照]

目次

はじめに	3
適正使用のお願い	3
1. 適正使用のためのフロー	4
2. 警告の理解と副作用対応体制のお願い	5
警告	5
3. 投与患者の選択	6
効能又は効果	6
禁忌(次の患者には投与しないこと)	6
特定の背景を有する患者に関する注意	7
4. 投与に際しての注意	8
用法及び用量	8
投与開始時について	9
服用を忘れた場合	9
休薬した場合	9
本剤の投与について	10
重要な基本的注意	11
適用上の注意	12
患者への説明	12
5. チェックリスト	13
ゼポジア®投与前チェックリスト	13
併用に関する確認	17
ゼポジア®投与中チェックリスト	18
ゼポジア®投与中止後チェックリスト	19
6. 注意すべき事象とその対策	20
(1) 感染症(進行性多巣性白質脳症を含む)	20
(2) 黄斑浮腫	24
(3) 徐脈性不整脈(伝導障害を含む)	25
(4) リンパ球数減少	27
(5) 肝機能障害	28
(6) 悪性腫瘍	33
(7) 可逆性後白質脳症症候群	34
(8) 血栓塞栓症	35
(9) 呼吸器関連事象	36
(10) QT延長	37
7. その他の注意事項	38
妊娠、胎児に対するリスク	38
別添1. 臨床試験の概要	39
別添2. 副作用発現状況	41

はじめに

適正使用のお願い

ゼポジアカプセル0.92mg及びゼポジアカプセルスターターパック(一般名:オザニモド塩酸塩/以下、本剤)は、スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体1(S1P₁受容体)及びS1P₅受容体に対して高い親和性で選択的に結合します。S1P₁受容体に結合し活性化が生じるとS1P₁受容体の内在化及び分解が誘導されるため、機能的には拮抗作用を示します^{1),2)}。この作用により、リンパ球はリンパ組織と全身循環血間のS1P濃度勾配を感知することができなくなるため、末梢リンパ組織にリンパ球が保持され、循環血中のリンパ球数が減少します。潰瘍性大腸炎の非臨床モデルにおいて、循環血中及び結腸のリンパ球数の減少に伴い、潰瘍性大腸炎の症状及び病理組織学的所見が改善することが示されています^{3)~5)}。

本冊子では、中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療において、本剤による治療を適正に実施していただくため、投与患者の選択、投与に際して注意すべき事項、注意すべき事象とその対策等について解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文並びに本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

1) 社内資料: *In vitro* 薬理試験(2024年12月27日承認、CTD2.6.2.2.1.3)

2) Scott FL, et al.: *Br J Pharmacol.* 2016; 173: 1778-1792

3) Sanada Y, et al.: *PLoS One.* 2011; 6: e23933

4) Shimano K, et al.: *PLoS One.* 2019; 14: e0226154

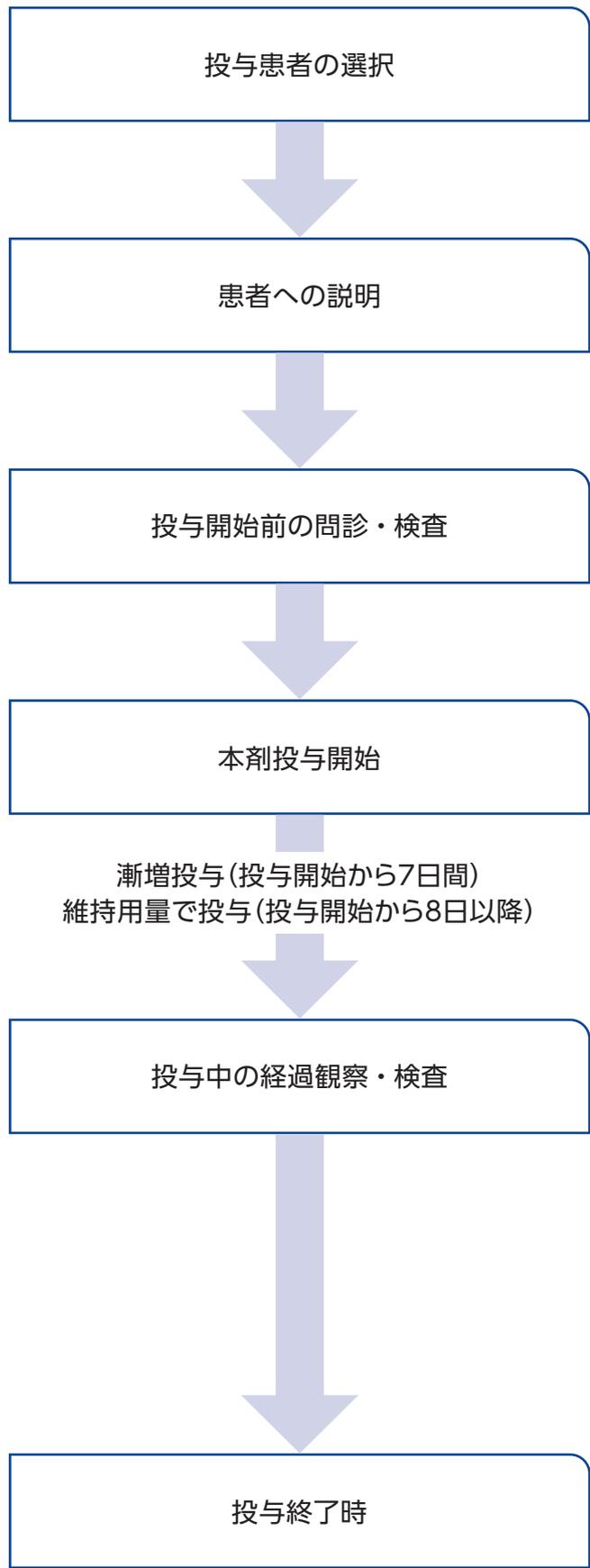
5) Song J, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 324: 276-283

本剤の適正使用情報については、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社の
ホームページでも提供します。

<https://www.bmshealthcare.jp/products/zeposia>

1. 適正使用のためのフロー

1 適正使用のためのフロー
 2 警告の理解と副作用
 対応体制のお願い
 3 投与患者の選択
 4 投与に際しての注意
 5 チェックリスト
 6 注意すべき事象と
 その対策
 7 その他の注意事項
 別添1 臨床試験の概要
 別添2 副作用発現状況



適応となる患者 (効能又は効果)	p.6
適応とならない患者 (禁忌)	p.6
特定の背景を有する患者に関する注意	p.7
併用に関する確認	p.17

投与前チェックリスト	p.13
投与前に必要な検査	p.16
妊娠、胎児に対するリスク	p.38

投与に際しての注意 (用法及び用量)	p.8
投与開始時について	p.9

注意すべき副作用	感染症 (進行性多巣性白質脳症を含む)	p.20
	黄斑浮腫	p.24
	徐脈性不整脈 (伝導障害を含む)	p.25
	リンパ球数減少	p.27
	肝機能障害	p.28
	悪性腫瘍	p.33
	可逆性後白質脳症症候群	p.34
	血栓塞栓症	p.35
呼吸器関連事象	p.36	
QT延長	p.37	

投与中チェックリスト	p.18
投与中止後チェックリスト	p.19

2. 警告の理解と副作用対応体制のお願い

警告

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、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 1.2 本剤の投与により心拍数の低下がみられ、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高いことから、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。[2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 1.3 本剤の投与により、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること。[8.6、11.1.3参照]
- 1.4 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等)の使用を十分勘案すること。[5.参照]

「警告」の内容を十分に理解していただいてから、本剤のご使用をお願いいたします。

本剤の使用にあたり、副作用発現等に備えて、必ず**循環器を専門とする医師及び眼科医**と連携が図れる体制の構築をお願いします。

徐脈性不整脈について

- ・ 本剤の投与により心拍数の低下がみられ、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高いことから、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。
- ・ 本剤の投与開始前に12誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、下記に該当する症例に対しては、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してください。
本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行ってください。

- 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患(禁忌対象を除く)のリスクを有する患者
(例)
 - ・ 本剤の投与開始前6ヵ月より前に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、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
 - ・ ペースメーカーを使用しているモビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者
 - ・ 著しいQT延長(男性：QTcF値450msec超、女性：QTcF値470msec超)が認められる患者
- 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等のリスクを有する薬剤を投与中の患者
(例)
 - ・ QT延長作用のある薬剤
クラスⅠa抗不整脈剤(キニジン、プロカインアミド等)、クラスⅢ抗不整脈剤(アミオダロン、ソタロール等)
 - ・ 心拍数を低下させる可能性のある薬剤(ジゴキシン等)
 - ・ β遮断剤(プロプラノロール等)、カルシウムチャンネル拮抗剤(ジルチアゼム等)

黄斑浮腫について

- ・ 黄斑浮腫等の重篤な眼疾患を発現した場合に十分に対応できる眼科医と連携してください。
- ・ 本剤投与中に黄斑浮腫があらわれることがあるため、眼底検査を含む定期的な眼科学的検査を実施してください。
- ・ 黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子(ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等)を有する患者では、本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、本剤投与中にも定期的な眼科学的検査を実施してください。

3. 投与患者の選択

■ 効能又は効果

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等）で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を投与すること。[1.4参照]

■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の投与開始前に、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。

禁忌となる患者	禁忌の理由
2.1 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過敏症を引き起こすおそれがある。
2.2 活動性の感染症を有する患者[9.1.2、11.1.1参照]	本剤は循環血中のリンパ球を減少させるため、感染症が増悪するおそれがあることから、活動性の感染症のある患者では回復するまで、本剤の投与を開始しないこと。
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、脳卒中、一過性脳虚血発作、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[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]	本剤の投与開始で一過性の心拍数低下があらわれ、房室伝導の遅延が生じることがある。
2.4 モビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]	
2.5 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]	
2.6 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者[9.3.1、11.1.4参照]	重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]	ウサギにおいて、臨床曝露量の5倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。
2.8 生ワクチンを接種しないこと[10.1参照]	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると、病原性をあらわすおそれがある。

※本剤の成分

1カプセル中の有効成分	オザニモド塩酸塩0.25mg (オザニモドとして0.23mg)	オザニモド塩酸塩0.50mg (オザニモドとして0.46mg)	オザニモド塩酸塩1.00mg (オザニモドとして0.92mg)
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム		
	カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、三二酸化鉄を含む（黒酸化鉄についてはオザニモド0.23mg、0.46mgのみ含有）		

特定の背景を有する患者に関する注意

	注意事項
合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患(禁忌対象を除く)のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者	<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には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行うこと。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続すること。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討すること。 ● なお、本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行うこと。 ● 本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高い。[1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、10.2、11.1.5、17.3.2参照]
9.1.2 感染症のある患者(活動性の感染症を有する患者を除く)	[2.2、8.4、8.7、11.1.1参照]
9.1.3 黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子(ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等)を有する患者	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。[8.6、11.1.3参照]
9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者	<ul style="list-style-type: none"> ● 症状が増悪するおそれがある。[15.2参照]
肝機能障害患者	
9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与しないこと。 ● 重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 ● 血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4参照]
9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A又はB)のある患者	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 ● 血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[7.3、8.3、11.1.4、16.6.2参照]
その他、特定の背景を有する患者	
9.4 生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の5倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。[2.7、9.4参照]
9.6 授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> ● 授乳しないことが望ましい。 ● ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはない。 ● ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。
9.7 小児等	<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。
9.8 高齢者	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

4. 投与に際しての注意

Ⅰ 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、成人にはオザニモドとして1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、心拍数の低下が生じる可能性が高くなることから、用法・用量を遵守すること。[1.2、2.3-2.5、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]

7.2 本剤の休薬期間が以下に該当する場合は、休薬前と同一の用量で投与再開した場合に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、0.23mgから投与を再開し、用法・用量のとおり漸増すること。

- ・ 投与開始後14日以内に1日以上以上の休薬
- ・ 投与開始後15～28日の間に7日間を超えて連続して休薬
- ・ 投与開始後28日を経過した後に14日間を超えて連続して休薬

7.3 軽度又は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類A又はB) のある患者へは投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与すること。[9.3.2、16.6.2参照]

7.4 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

7.5 感染症のリスクが増加する可能性があるため、本剤とステロイドを除く免疫抑制剤 (タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン等)、生物製剤、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。また、投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、本剤投与終了から3ヵ月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意すること。[8.7、11.1.1参照]

7.6 スターターパックに含まれるカプセル (0.23mgカプセル及び0.46mgカプセル) と0.92mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1～7日目はスターターパック、8日目以降は0.92mgカプセルを使用し、互換使用を行わないこと。

I 投与開始時について

本剤の投与開始により一過性の心拍数低下が生じる可能性があります。
本剤の用法及び用量を遵守して服薬していただくために「スターターパック」を処方してください。

スターターパック (外面)

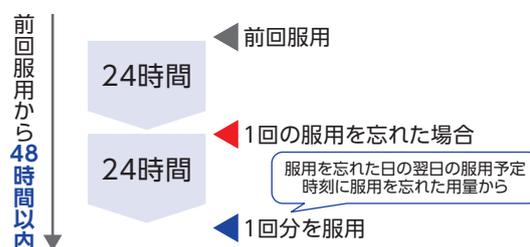
(内面)

本剤の投与8日目以降は、維持用量である「0.92mgカプセル」を処方してください。
1～7日目はスターターパック、8日目以降は0.92mgカプセルを使用し、互換使用しないでください。

I 服用を忘れた場合

本剤の服用を忘れた場合は、当日中であれば気づいた時点で直ちに1回分を服用し、同日に2回分を服用しないよう指導してください。

- 1回の服用を忘れた場合は、翌日の服用予定時刻に1回分の量を服用してください。(2回分は服用しないでください。)

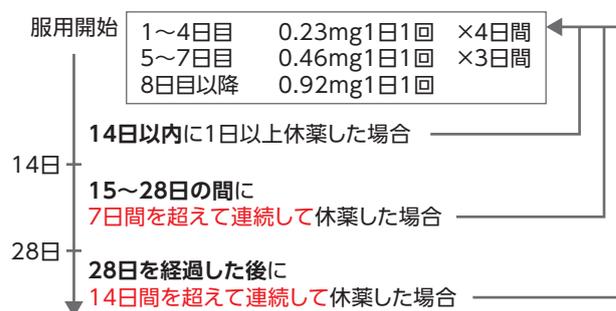


I 休薬した場合

以下のように本剤を休薬した場合は、開始用量である0.23mgから投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増してください。

- ・ 投与開始後14日以内に1日以上休薬
- ・ 投与開始後15～28日の間に7日間を超えて連続して休薬
- ・ 投与開始後28日を経過した後に14日間を超えて連続して休薬

- 以下の場合には主治医に連絡し、新しいスターターパックを使って、1日目の開始用量0.23mgから服用を再開してください。



休薬期間が上記より短い場合は、次に予定された用量で投与を継続してください。

4. 投与に際しての注意

I 本剤の投与について

- 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮してください。
- 感染症のリスクが増加する可能性があるため、本剤と免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン等、但しステロイドは除く）、生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤等との併用は避けてください。
また、投与中止後の本剤が体内から消失するまでに3ヵ月を要することがあるため、本剤投与終了から3ヵ月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意してください。
本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していません。

【軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者】

投与しないことが望ましいです。やむを得ず投与する場合には、「スターターパック」を用いて7日目まで用量漸増した後、本剤の投与8日目以降は維持用量である「0.92mg」を2日に1回の投与に減量してください。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、以下に注意すること。[1.2、2.3-2.5、7.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 8.1.1 本剤の投与開始前に12誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。
- 8.1.2 患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、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。特に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可能性が高いため、十分注意すること。
- 8.2 本剤の漸増期間中には、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。[11.1.5参照]
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査(ALT、AST、ビリルビン等)を行い、以後も定期的な肝機能検査を行うこと。[9.3.2、11.1.4参照]
- 8.4 本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少するため、本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。本剤投与開始後、リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以上を目安とし、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。[9.1.2、11.1.1、11.1.6参照]
- 8.5 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹を発症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期間が経過した後に本剤の投与を開始すること。
- 8.6 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は眼底検査を含む定期的な眼科学的検査を実施すること。患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。[1.3、9.1.3、11.1.3参照]
- 8.7 投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続すること。[7.5、9.1.2、11.1.1参照]

4. 投与に際しての注意

適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤のカプセルを噛んだり、開けたりせずにそのまま飲み込んで服用すること。

患者への説明

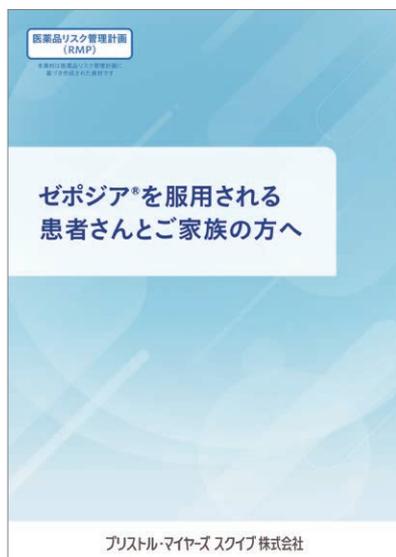
本剤の投与開始に際し、患者に対して本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の服用方法、予想される効果や副作用、副作用の対策等、ベネフィットとリスクを十分に説明し、患者が理解したことを確認してから、投与を開始してください。

妊娠可能な女性及び妊婦については、本適正使用ガイドの「7. その他の注意事項／妊娠、胎児に対するリスク」を説明し、患者が理解したことを確認してください。

本剤服用中に異変を感じた場合は、速やかに主治医に連絡・相談するよう指導してください。

患者向け冊子の紹介

説明にあたり下記資料をご活用ください。



5. チェックリスト

ゼポジア®投与前チェックリスト

本剤の投与開始前に以下の項目について患者の状態を確認してください。

患者選択

効能又は効果	<input type="checkbox"/> 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)	<input type="checkbox"/> その他 ➔	適応外です。 他の治療法を検討してください。
効能又は効果に関連する注意	<input type="checkbox"/> 過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等)で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合	<input type="checkbox"/> その他 ➔	

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	禁忌 です。 本剤を投与しないでください。
活動性の感染症を有する患者	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	
本剤の投与開始前6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、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	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	
モビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者(ペースメーカー使用患者を除く)	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	
重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	
重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	
生ワクチンを接種している患者	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する ➔	

[本剤の成分]有効成分：オザニモド塩酸塩

添加剤：結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄、三酸化鉄を含む(黒酸化鉄についてはオザニモド0.23mg、0.46mgのみ含有)

5. チェックリスト

心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患(禁忌対象を除く)のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者

<p>心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患(禁忌対象を除く)のリスクを有する患者 (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与開始前6ヵ月より前に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、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 ペースメーカーを使用しているモビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者 著しいQT延長(男性:QTcF値450msec超、女性:QTcF値470msec超)が認められる患者 	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	<p>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してください。</p> <p>本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行ってください。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続してください。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討してください。</p> <p>なお、本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行ってください。</p> <p>本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高くなります。</p>
<p>心拍数低下、心伝導異常、不整脈等のリスクを有する薬剤を投与中の患者 (例)</p> <ul style="list-style-type: none"> QT延長作用のある薬剤 クラスⅠa抗不整脈剤(キニジン、プロカインアミド等)、クラスⅢ抗不整脈剤(アミオダロン、ソタロール等) 心拍数を低下させる可能性のある薬剤(ジゴキシン等) β遮断剤(プロプラノロール等)、カルシウムチャネル拮抗剤(ジルチアゼム等) 	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	<p>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してください。</p> <p>本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行ってください。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続してください。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討してください。</p> <p>なお、本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行ってください。</p> <p>本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高くなります。</p>

感染症

<p>感染症</p>	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 →	<p>活動性の感染症を有する患者は、活動性の感染症が回復するまで本剤の投与を開始しないでください。</p> <p>感染症を有する患者では、感染症が増悪するおそれがあります。</p>
<p>水痘又は带状疱疹の既往や水痘又は带状疱疹の予防接種歴</p>	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無 →	<p>必要に応じてワクチン接種を考慮してください。ワクチン接種する場合は、ワクチンの効果が十分に得られる期間が経過した後に本剤を投与開始してください。</p>

黄斑浮腫

<p>黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子(ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等)を有する患者</p>	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	<p>本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施してください。</p>
---	--------------------------------	---------------------------------	--

特定の背景を有する患者

肝機能障害患者	<input type="checkbox"/> 軽度、中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類 A、B)がある	<input type="checkbox"/> 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類 C)がある →	重度の肝機能障害の患者に本剤を投与しないでください。
	<p>→ 投与しないことが望ましいです。やむを得ず投与する場合には、用量を減量してください。1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与してください。患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。血中濃度が上昇するおそれがあります。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがあります。</p>		
生殖能を有する者 (妊娠する可能性のある女性)	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止してください。
妊婦	<input type="checkbox"/> 妊婦ではない／妊娠している可能性はない	<input type="checkbox"/> 妊婦／妊娠している可能性がある →	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でください。ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の5倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められています。
授乳婦	<input type="checkbox"/> 授乳していない	<input type="checkbox"/> 授乳中 →	授乳しないことが望ましいです。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはありません。ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められています。
小児等	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に高齢者では、生理機能が低下しています。

5. チェックリスト

以下の検査及び確認を実施してください。

検査・確認項目	備考
<input type="checkbox"/> 12誘導心電図	心伝導異常の有無を確認すること。
<input type="checkbox"/> 肝機能検査	ALT、AST、ビリルビン等の肝機能検査を確認すること。
<input type="checkbox"/> 全血球数 (血球数算定等)	本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少する。
<input type="checkbox"/> 水痘又は帯状疱疹の既往 歴又は予防接種の有無	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期間が経過した後に本剤の 投与を開始すること。
黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子(ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等)を有する患者	
<input type="checkbox"/> 眼科学的検査 (眼底検査を含む)	投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。

1 適正使用のための
フロー

2 警告の理解と副作用
対応体制のお願い

3 投与患者の選択

4 投与に際しての注意

5 チェックリスト

6 注意すべき事象と
その対策

7 その他の注意事項

別添1 臨床試験の概要

別添2 副作用発現状況

□

併用に関する確認

本剤の投与開始前に下記薬剤の投与の有無を確認してください。

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 乾燥弱毒性麻疹ワクチン 乾燥弱毒性風しんワクチン 乾燥BCG等 [2.8参照]	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3ヵ月間は接種を避けること。生ワクチンによる免疫獲得が必要な場合は、本剤投与開始1ヵ月以上前に接種すること。	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、病原性をあらわすおそれがある。

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
CYP2C8阻害作用を有する薬剤 クロピドグレル等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP2C8誘導作用を有する薬剤 リファンピシン等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の代謝が促進され血中濃度が低下する。
MAO阻害剤 セレギリン等	本剤の活性代謝物の血中濃度が変動するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の生成が阻害され血中濃度が低下する、又は本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
QT延長作用のある薬剤 クラスIa抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	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。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。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。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断剤 プロプラノロール等 カルシウムチャンネル拮抗剤 ジルチアゼム等 [9.1.1、11.1.5、16.7.4、16.7.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用する際には注意すること。なお、本剤の投与開始時に、β遮断剤とカルシウムチャンネル拮抗剤との3剤併用はしないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与終了後3ヵ月間はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。	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。

5. チェックリスト

ゼボジア®投与中チェックリスト

本剤の投与中は以下の項目について検査を実施してください。患者の状態を確認してください。

検査項目	検査時期／確認時期	注意事項
<input type="checkbox"/> 肝機能検査	定期的	肝機能検査値の上昇にご注意ください。
<input type="checkbox"/> 血液検査 (血球数算定等)	定期的	リンパ球数が200/mm ³ 未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候にご注意ください。 投与再開は、リンパ球数500/mm ³ 以上を目安とし、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。
<input type="checkbox"/> 眼科学的検査 (眼底検査を含む)	定期的	患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施してください。

本剤の投与中は患者の状態を確認し、以下の症状があらわれた場合は適切な処置を行ってください。

感染症(帯状疱疹や口腔ヘルペスを含む)	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	感染症があらわれた場合には、本剤の投与を中断するなど、適切な処置を行ってください。
PMLを示唆する症状 [意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害、視覚障害等]	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	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、適切な処置を行ってください。
PRESを示唆する症状 (頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等)	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
黄斑浮腫が疑われる視覚症状 (視力低下、変視、小視症、かすみ目、中心暗点、コントラストまたは色過敏症の低下等)*	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	異常が認められた場合には眼科学的検査を実施してください。 黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止してください。
肝機能障害を示唆する症状 (原因不明の悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸又は褐色尿等)	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	肝機能検査を実施してください。 肝機能障害が確認された場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
悪性腫瘍の発現	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 →	専門医へ紹介してください。
妊娠の有無	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 →	潜在的な危険性を患者に説明し、投与を中止してください。

PML：進行性多巣性白質脳症
PRES：可逆性後白質脳症症候群

*(参考) 日本白内障研究会：目の知恵袋 黄斑浮腫とは？その症状や原因、治療方法を解説
<https://j-crs.com/ohanfusyu/> (2024年11月閲覧)

ゼボジア®投与中止後チェックリスト

本剤の投与中止後は以下の項目について患者の状態を確認してください。

感染症 (PML、帯状疱疹や口腔ヘルペスを含む)等の副作用	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する →	投与中止後の本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続してください。
妊娠する可能性のある女性	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 →	最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
生ワクチンの接種	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 →	投与終了後最低3ヵ月間は生ワクチンの接種を避けてください。
不活化ワクチンの接種	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 →	投与終了後3ヵ月間は接種の効果が減弱するおそれがあります。

6. 注意すべき事象とその対策

(1) 感染症(進行性多巣性白質脳症を含む)

本剤はその作用機序から可逆的に末梢リンパ組織にリンパ球を保持することにより、循環血中のリンパ球数(平均値)をベースラインの約45%に減少させるため、感染症に対する感受性を高める可能性があります。

国内及び海外の臨床試験における感染症の発現割合は、プラセボ群と本剤投与群との間に大きな差は認められていないものの、本剤投与群で重篤な感染症の有害事象が認められています。

臨床試験における発現状況

1. 日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)

導入期及び維持期の感染症の有害事象*の発現割合は、本剤0.92mg群32.3%(21/65例)、本剤0.46mg群30.9%(21/68例)、プラセボ群32.3%(21/65例)でした。最も見られた有害事象は上咽頭炎で、本剤0.92mg群13.8%(9/65例)、本剤0.46mg群14.7%(10/68例)、プラセボ群9.2%(6/65例)でした。重篤な感染症は、維持期に本剤0.92mg群に1例発現したCOVID-19でした。

オープンラベル継続投与期の感染症の有害事象*の発現割合は48.8%(82/168例)で、最も見られた有害事象は、COVID-19 22.0%(37/168例)でした。重篤な感染症は、虫垂炎2例、感染性腸炎及び蜂巣炎各1例でした。

感染症の有害事象の発現割合

	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
導入期	感染症	13 (20.0)	9 (13.2)	8 (12.3)	17 (12.8)
	上咽頭炎	4 (6.2)	5 (7.4)	5 (7.7)	10 (7.5)
	COVID-19	2 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
	帯状疱疹	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	爪囲炎	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	肺炎	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	鼻前庭炎	0	2 (2.9)	0	2 (1.5)
	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	歯周炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	気管支炎	1 (1.5)	0	0	0
	麦粒腫	1 (1.5)	0	0	0
	歯髄炎	1 (1.5)	0	0	0
	腎盂腎炎	1 (1.5)	0	0	0
	副鼻腔炎	1 (1.5)	0	0	0
扁桃炎	1 (1.5)	0	0	0	

例数(%)

	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
導入期+維持期	感染症	21 (32.3)	21 (30.9)	21 (32.3)	42 (31.6)
	上咽頭炎	6 (9.2)	10 (14.7)	9 (13.8)	19 (14.3)
	COVID-19	3 (4.6)	4 (5.9)	5 (7.7)	9 (6.8)
	帯状疱疹	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
	口腔ヘルペス	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
	コロナウイルス感染	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	感染性腸炎	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	歯周炎	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	爪囲炎	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	肺炎	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	上気道感染	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	膀胱炎	0	2 (2.9)	0	2 (1.5)
	胃腸炎	2 (3.1)	2 (2.9)	0	2 (1.5)
	鼻前庭炎	0	2 (2.9)	0	2 (1.5)
	サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	歯肉炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	麦粒腫	2 (3.1)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	副鼻腔炎	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	白癬感染	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
	気管支炎	1 (1.5)	0	0	0
	細菌性腸炎	1 (1.5)	0	0	0
	歯髄炎	1 (1.5)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (1.5)	0	0	0	
皮膚感染	1 (1.5)	0	0	0	
扁桃炎	1 (1.5)	0	0	0	

例数(%)

1 適正使用のための
フロー
2 警告の理解と副作用
対応体制のお願い
3 投与患者の選択
4 投与に際しての注意
5 チェックリスト
6 注意すべき事象と
その対策
7 その他の注意事項
別添1 臨床試験の概要
別添2 副作用発現状況

6. 注意すべき事象とその対策

	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤0.92mg 合計 (N=168)
オープンラベル 継続投与期 (発現割合 2%以上)	感染症	82 (48.8)
	COVID-19	37 (22.0)
	上咽頭炎	34 (20.2)
	帯状疱疹	5 (3.0)
	咽頭炎	5 (3.0)
	コロナウイルス感染	4 (2.4)
	口腔ヘルペス	4 (2.4)
	歯周炎	4 (2.4)

例数(%)

2. 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ**)

重篤な感染症の有害事象*の発現割合は、本剤0.92mg群2.4%(28/1,158例)、プラセボ群1.4%(7/508例)でした。本剤0.92mg群で3例以上に認められた重篤な感染症は、虫垂炎[本剤0.92mg群0.5%(6例)、プラセボ群0.2%(1例)、以下同順]、肺炎[0.4%(5例)、発現なし]、コロナウイルス感染[0.3%(3例)、発現なし]でした。

*感染症の有害事象：MedDRA/J SOC「感染症および寄生虫症」

**潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第II相試験(RPC01-202試験)、海外第III相試験(RPC01-3101試験)及びそのオープンラベル継続投与試験(RPC01-3102試験)の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

対処法

- 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してください。
- 感染症が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 投与中止後、本剤の消失には3ヵ月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続してください。

進行性多巣性白質脳症について

進行性多巣性白質脳症 (PML) とは

PMLは多くの人に潜伏感染しているJCウイルスが、免疫力が低下した状況で再活性化して脳内に多発性の脱髄病巣を来す疾患です。JCウイルスの初感染は幼・小児期に起こり、成人の抗体保有率は全人口の80%程度です。

PMLの臨床症状は病名である「多巣性」を反映して多彩ですが、よく見られる初発症状は片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語・視覚異常などがあります。その後、初発症状の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、失外套状態に至ります。

JCウイルスに対する特異的な治療はないため、PMLの治療は基礎疾患に伴う免疫能低下を回復／正常化を目指すことが主体となります。

(参考) 難病情報センター：進行性多巣性白質脳症 (PML)

臨床試験における発現状況

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内・海外の臨床試験においてPMLの報告はありませんが、多発性硬化症患者(国内未承認)を対象とした海外臨床試験で、PMLが1例報告されています。

対処法

- 本剤の投与中及び投与中止後は患者さん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、視覚障害等のPMLが疑われる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、適切な処置を行ってください。

(参考) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「進行性多巣性白質脳症 (PML)」

6. 注意すべき事象とその対策

(2) 黄斑浮腫

国内外の臨床試験及び海外の製造販売後において、本剤投与により黄斑浮腫が報告されており、黄斑浮腫のリスク因子を伴わない症例も報告されています。

特に、黄斑浮腫の既往のある患者、またはブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等の黄斑浮腫のリスク因子のある患者へ本剤を投与する際はご注意ください。

臨床試験における発現状況

1. 日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (RPC01-3103試験)

維持期で、非重篤の黄斑浮腫 [本剤0.92mg群で1.5% (1/65例)] が認められました。当該症例は治験実施計画書の規定に基づき本剤投与は中止され、転帰は回復と報告されました。

オープンラベル継続投与期では黄斑浮腫は認められませんでした。

黄斑浮腫に関連する有害事象*の発現割合

	器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
導入期	眼障害	0	0	0	0
	黄斑浮腫	0	0	0	0
導入期+維持期	眼障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	黄斑浮腫	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)

例数(%)

	器官大分類 (SOC) 基本語 (PT)	本剤0.92mg 合計 (N=168)
オープンラベル 継続投与期	眼障害	0
	黄斑浮腫	0

例数(%)

*黄斑浮腫に関連する有害事象：眼科医により確定された黄斑浮腫を注目すべき有害事象として報告することとした。

2. 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ***)

黄斑浮腫に関連する有害事象**は、本剤0.92mg群で0.6% (7/1,158例) に認められましたが、プラセボ群では認められませんでした。いずれも非重篤でした。7例中5例で黄斑浮腫を引き起こすことが知られている既存のリスク因子や併存疾患を有していました。

**黄斑浮腫に関連する有害事象：MedDRA/J PT「黄斑浮腫」又は「嚢胞様黄斑浮腫」

***潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (RPC01-202試験)、海外第Ⅲ相試験 (RPC01-3101試験) 及びそのオープンラベル継続投与試験 (RPC01-3102試験) の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

対処法

- 本剤投与中は眼底検査を含む定期的な眼科学的検査を実施してください。
- 黄斑浮腫の自覚症状として初めは視力低下、進行が進むと変視、小視症、かすみ目、中心暗点、コントラストまたは色過敏症の低下などがあります。
- 患者が視覚障害を訴えた場合や異常が認められた場合には眼科学的検査を実施してください。
- 黄斑浮腫が確認された場合には、本剤の投与を中止してください。

[黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子(ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等)を有する患者]

- 本剤投与開始前に眼底検査を含む眼科学的検査を実施してください。
- 本剤投与中も定期的に眼科学的検査を実施してください。

(3) 徐脈性不整脈 (伝導障害を含む)

本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じる可能性があり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高くなります。

臨床試験における発現状況

1. 日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (RPC01-3103試験)

徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象*は、導入期及び維持期では本剤0.92mg群で右脚ブロック、洞性徐脈が各1.5% (1/65例)、本剤0.46mg群で洞性不整脈1.5% (1/68例)、プラセボ群で洞性徐脈1.5% (1/65例)でした。オープンラベル継続投与期では徐脈1.2% (2/168例)、洞性徐脈及び動悸が各0.6% (1/168例)でした。

徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象*の発現割合

	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
導入期	心臓障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
	右脚ブロック	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	洞性徐脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	洞性不整脈	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
導入期+維持期	心臓障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
	右脚ブロック	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	洞性徐脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
	洞性不整脈	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)

	器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	本剤0.92mg 合計 (N=168)	例数 (%)
オープンラベル 継続投与期	心臓障害	4 (2.4)	
	徐脈	2 (1.2)	
	洞性徐脈	1 (0.6)	
	動悸	1 (0.6)	

例数 (%)

注目すべき有害事象**は、導入期及び維持期では認められませんでした。

オープンラベル継続投与期では徐脈0.6% (1/168例)でした。当該症例は症候性でプラセボ群から移行した被験者に本剤投与8日目に認められました。

注目すべき有害事象「心臓への影響 [臨床的に重大な徐脈及び心伝導異常 (第2度以上の房室ブロック)] **」の発現割合

	注目すべき有害事象** 基本語 (PT)	本剤0.92mg 合計 (N=168)
オープンラベル 継続投与期	心臓への影響	1 (0.6)
	徐脈	1 (0.6)

例数 (%)

6. 注意すべき事象とその対策

2. 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ^{***})

徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象*で主な有害事象は、本剤0.92mgの徐脈0.4%(5/1,158例)で、いずれも本剤投与後3ヵ月以内に発現しました。重篤又は高度の徐脈は認められませんでした。

*徐脈及び心伝導異常に関連する有害事象: MedDRA/J SOC「心臓障害」

**注目すべき事象「心臓への影響[臨床的に重大な徐脈及び心伝導異常(第2度以上の房室ブロック)]」

治験開始時は全被験者を対象に、治験実施計画書改訂3版以降は心臓にリスクのある被験者を対象に、治験実施医療機関で治験薬の初回投与時に厳格な6時間の心臓モニタリングを実施した。

臨床的に重大な徐脈(症候性、心拍数が45未満、又は治療を必要とする)、又は第2度若しくは第3度の房室ブロックを注目すべき有害事象として報告することとした。

***潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第II相試験(RPC01-202試験)、海外第III相試験(RPC01-3101試験)及びそのオープンラベル継続投与試験(RPC01-3102試験)の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

対処法

- 本剤の投与開始前に12誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、本剤の投与の可否を慎重に検討してください。
- 本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

[心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患(禁忌対象を除く)のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者]

- 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してください。
- 本剤の投与を考慮する場合には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行ってください。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続してください。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討してください。
- 本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行ってください。
- 本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性があります。

[患者又はその家族等へお伝えいただくこと]

- 本剤投与後に失神、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してください。特に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可能性が高いため、十分ご注意ください。
- 本剤の漸増期間中には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意するよう指導してください。

(4)リンパ球数減少

本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少します。

臨床試験における発現状況

1. 日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)

導入期及び維持期で、リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満となった被験者の割合は、本剤0.92mg群13.8%(9/65例)、本剤0.46mg群3.0%(2/67例)、プラセボ群0%(0/65例)で、感染症を発現した被験者は認められませんでした。リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満で治験薬の投与を休薬した11例は、2週間以内の再検査にて11例全例で $0.2 \times 10^9/L$ 以上に回復、11例中4例で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復しました。また、11例全例がいずれかの時点で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復しました。

オープンラベル継続投与期では、リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満となった被験者の割合は10.9%(18/165例)であり、このうち1例で軽度かつ非重篤な上咽頭炎及び細菌性結膜炎が認められました。臨床的に重要な感染症を発現した被験者は認められませんでした。リンパ球絶対数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満で治験薬の投与を休薬した18例は、2週間以内の再検査にて18例中16例で $0.2 \times 10^9/L$ 以上に回復、18例中8例で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復しました。また、18例中17例がいずれかの時点で $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復しました。

対処法

- 本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行ってください。投与中には定期的に血液検査(血球数算定等)を行ってください。
- 本剤投与開始後、リンパ球数が $200/mm^3$ 未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意してください。
投与再開は、リンパ球数 $500/mm^3$ 以上を目安とし、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。

6. 注意すべき事象とその対策

(5) 肝機能障害

本剤投与中に肝機能障害があらわれることがあるため、肝機能障害の発現には十分にご注意ください。海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重度の肝機能障害が認められています。

臨床試験における発現状況

1. 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)

導入期及び維持期では、肝機能障害に関連する有害事象*のうち、器官別大分類「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は、本剤0.92mg群13.8%(9/65例)、本剤0.46mg群14.7%(10/68例)、プラセボ群3.1%(2/65例)であり、プラセボ群に比べて本剤群で高い傾向が認められました。最も見られた有害事象はγ-GT増加で、本剤0.92mg群3.1%(2/65例)、本剤0.46mg群7.4%(5/68例)、プラセボ群0%(0/65例)でした。

肝機能障害に関連する有害事象*のうち、器官別大分類「肝胆道系障害」に該当する有害事象の発現割合は、本剤0.92mg群6.2%(4/65例)、本剤0.46mg群1.5%(1/68例)、プラセボ群1.5%(1/65例)でした。最も見られた有害事象は肝機能異常で、本剤0.92mg群4.6%(3/65例)、本剤0.46mg群0%(0/68例)、プラセボ群1.5%(1/65例)でした。いずれの有害事象も非重篤でした。

オープンラベル継続投与期では、肝機能障害に関連する有害事象*のうち、器官別大分類「臨床検査」に該当する有害事象の発現割合は11.3%(19/168例)で、最も見られた有害事象はγ-GT増加4.8%(8/168例)でした。

肝機能障害に関連する有害事象*のうち、器官別大分類「肝胆道系障害」に該当する有害事象の発現割合は11.3%(19/168例)で、最も見られた有害事象は肝機能異常5.4%(9/168例)でした。いずれの有害事象も非重篤でした。

肝機能障害に関連する有害事象の発現割合

	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
導入期	臨床検査	0	6(8.8)	5(7.7)	11(8.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1.5)	2(3.1)	3(2.3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2(3.1)	2(1.5)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(1.5)	1(1.5)	2(1.5)
	肝機能検査値上昇	0	2(2.9)	1(1.5)	3(2.3)
	肝酵素上昇	0	2(2.9)	0	2(1.5)
	肝胆道系障害	1(1.5)	1(1.5)	3(4.6)	4(3.0)
	肝機能異常	1(1.5)	0	2(3.1)	2(1.5)
	薬物性肝障害	0	0	1(1.5)	1(0.8)
	非アルコール性脂肪性肝炎	0	1(1.5)	0	1(0.8)

例数(%)

	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
導入期+維持期	臨床検査	2(3.1)	10(14.7)	9(13.8)	19(14.3)
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	0	5(7.4)	2(3.1)	7(5.3)
	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	1(1.5)	1(1.5)	3(4.6)	4(3.0)
	肝機能検査値上昇	0	2(2.9)	2(3.1)	4(3.0)
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	1(1.5)	2(3.1)	3(2.3)
	肝酵素上昇	0	2(2.9)	0	2(1.5)
	肝胆道系障害	1(1.5)	1(1.5)	4(6.2)	5(3.8)
	肝機能異常	1(1.5)	0	3(4.6)	3(2.3)
	薬物性肝障害	0	0	1(1.5)	1(0.8)
	非アルコール性脂肪性肝炎	0	1(1.5)	0	1(0.8)

例数(%)

	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤0.92mg 合計 (N=168)
オープンラベル 継続投与期	臨床検査	19(11.3)
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	8(4.8)
	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	5(3.0)
	肝機能検査値上昇	3(1.8)
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	3(1.8)
	肝酵素上昇	2(1.2)
	血中アルカリホス ファターゼ増加	1(0.6)
	肝機能検査異常	1(0.6)
	肝胆道系障害	19(11.3)
	肝機能異常	9(5.4)
	肝障害	3(1.8)
	脂肪肝	2(1.2)
	胆石症	1(0.6)
	肝嚢胞	1(0.6)
肝不全	1(0.6)	

例数(%)

1 適正使用のための
フロー

2 警告の理解と副作用
対応体制のお願い

3 投与患者の選択

4 投与に際しての注意

5 チェックリスト

6 注意すべき事象と
その対策

7 その他の注意事項

別添1 臨床試験の概要

別添2 副作用発現状況

□

6. 注意すべき事象とその対策

[肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇]

基準値上限3倍以上のALT又はAST上昇と基準値上限2倍以上のビリルビン上昇が同時に認められた被験者は、導入期、維持期、オープンラベル継続投与期を通じていずれの投与群にもいませんでした。

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇(RPC01-3103試験、導入期、安全性解析対象集団)

	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
ALT				
評価例数	64	66	63	129
基準値上限の1倍超	6(9.4)	19(28.8)	14(22.2)	33(25.6)
基準値上限の3倍以上	0	0	2(3.2)	2(1.6)
基準値上限の5倍以上	0	0	1(1.6)	1(0.8)
基準値上限の10倍以上	0	0	1(1.6)	1(0.8)
AST				
評価例数	64	66	63	129
基準値上限の1倍超	1(1.6)	12(18.2)	7(11.1)	19(14.7)
基準値上限の3倍以上	0	1(1.5)	2(3.2)	3(2.3)
基準値上限の5倍以上	0	0	2(3.2)	2(1.6)
基準値上限の10倍以上	0	0	0	0

例数(%)

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇(RPC01-3103試験、導入期+維持期、安全性解析対象集団)

	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
ALT				
評価例数	64	66	63	129
基準値上限の1倍超	8(12.5)	26(39.4)	29(46.0)	55(42.6)
基準値上限の3倍以上	1(1.6)	1(1.5)	2(3.2)	3(2.3)
基準値上限の5倍以上	0	1(1.5)	1(1.6)	2(1.6)
基準値上限の10倍以上	0	0	1(1.6)	1(0.8)
AST				
評価例数	64	66	63	129
基準値上限の1倍超	3(4.7)	17(25.8)	13(20.6)	30(23.3)
基準値上限の3倍以上	0	2(3.0)	2(3.2)	4(3.1)
基準値上限の5倍以上	0	1(1.5)	2(3.2)	3(2.3)
基準値上限の10倍以上	0	0	0	0

例数(%)

肝機能検査値のベースライン後の最大の上昇(RPC01-3103試験、オープンラベル継続投与期、安全性解析対象集団)

	本剤0.92mg 合計 (N=168)
ALT	
評価例数	160
基準値上限の1倍超	82(51.3)
基準値上限の3倍以上	11(6.9)
基準値上限の5倍以上	3(1.9)
基準値上限の10倍以上	0
AST	
評価例数	160
基準値上限の1倍超	51(31.9)
基準値上限の3倍以上	4(2.5)
基準値上限の5倍以上	2(1.3)
基準値上限の10倍以上	0

例数(%)

2. 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ**)

発現割合が1%以上であった肝機能障害に関連する有害事象*は、本剤0.92mg群でALT増加6.6%(77/1,158例)、 γ -GT増加4.6%(53/1,158例)、AST増加3.1%(36/1,158例)、肝機能検査値上昇1.6%(19/1,158例)及び肝酵素上昇1.5%(17/1,158例)で、プラセボ群では認められませんでした。

重篤な肝機能障害に関連する有害事象*は、本剤0.92mg群で胆嚢炎、急性胆嚢炎、胆石症、黄疸、高ビリルビン血症及び肝機能検査値上昇各1例、プラセボ群で急性胆嚢炎、胆石症及び黄疸各1例でした。

*肝機能障害に関連する有害事象：MedDRA/J SOC「臨床検査」又は「肝胆道系障害」のうち、肝機能障害に関連する有害事象

**潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第II相試験(RPC01-202試験)、海外第III相試験(RPC01-3101試験)及びそのオープンラベル継続投与試験(RPC01-3102試験)の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

6. 注意すべき事象とその対策

海外製造販売後における発現状況

海外製造販売後において、多発性硬化症(国内未承認)の患者に肝移植を要する急性肝不全の症例が報告されています。肝酵素上昇及び総ビリルビン上昇を含む肝障害の徴候は、早いものでは初回投与後10日以内に認められています。重度の肝障害では、肝移植が必要になることがあります。

対処法

- 本剤投与開始前に肝機能検査(ALT、AST、ビリルビン等)を行ってください。
- 本剤投与開始後も定期的な肝機能検査を行ってください。
- 本剤投与中に悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸又は褐色尿など、肝機能障害を示唆する症状が発現した患者では、肝機能検査を実施してください。
- 肝機能障害が確認された場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

[軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A又はB)のある患者]

- 投与しないことが望ましいです。
やむを得ず投与する場合には、用量を減量してください。1～4日目は0.23mg、5～7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与してください。患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。
血中濃度が上昇するおそれがあります。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがあります。

[重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者]

- 投与しないでください。
重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。
血中濃度が上昇するおそれがあります。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがあります。

(6) 悪性腫瘍

本剤との因果関係は明確ではありませんが、国内外の臨床試験において悪性腫瘍が報告されています。他のS1P受容体調節薬では、皮膚悪性腫瘍のリスク増加が報告されています。本剤は循環血中のリンパ球を減少させることから、悪性腫瘍のリスクに影響を与える可能性は除外できません。

臨床試験における発現状況

1. 日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)

悪性腫瘍に関連する有害事象*は、導入期及び維持期では認められていませんが、オープンラベル継続投与期では、精巣癌0.6%(1/168例)でした。精巣癌は被験者が本剤0.92mgの治療開始約22ヵ月後に発現しました。

悪性腫瘍に関連する有害事象*の発現割合

	器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	本剤0.92mg 合計 (N=168)
オープンラベル 継続投与期	悪性腫瘍	2(1.2)
	精巣癌	1(0.6)

例数(%)

2. 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ**)

悪性腫瘍に関連する有害事象*は、本剤0.92mg群1.3%(15/1,158例)、プラセボ群0.4%(2/508例)でした。最も見られた有害事象は、本剤0.92mg群の基底細胞癌0.4%(5/1,158例)でした。重篤な有害事象の発現割合は、本剤0.92mg群0.7%(8/1,158例)、プラセボ群0.4%(2/508例)でした。

*悪性腫瘍に関連する有害事象：MedDRA/J SMQ「悪性腫瘍」に該当する事象

**潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(RPC01-202試験)、海外第Ⅲ相試験(RPC01-3101試験)及びそのオープンラベル継続投与試験(RPC01-3102試験)の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

対処法

本剤を投与する前に、悪性腫瘍のリスクに影響を与える可能性があることを患者に説明してください。悪性腫瘍の発現が認められた場合は、専門医へ紹介してください。

6. 注意すべき事象とその対策

(7) 可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群 (PRES) とは

可逆性後白質脳症症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) は、意識障害・痙攣発作・頭痛・視覚障害を症状とし、後頭葉白質に可逆性の変化をきたす脳症です。PRESの症状は通常可逆的で予後良好な疾患とされていますが、神経学的後遺症や死亡に至る例も報告されています。

臨床試験における発現状況

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内・海外の臨床試験においてPRESの有害事象*の報告はありませんが、多発性硬化症患者 (国内未承認) を対象とした海外臨床試験で、ギラン・バレー症候群に併発したPRESが1例報告されています。

*PRESの有害事象：MedDRA/J PT「可逆性後白質脳症症候群」、「白質脳症」

対処法

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。

(参考)

Hinchey J et al. : N Engl J Med. 1996;334:494-500

松田卓也, 他: 日本集中治療医学会雑誌 2021; 28: 205-209

(8) 血栓塞栓症

臨床試験における発現状況

1.日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)

血栓塞栓症の有害事象*は、導入期及び維持期では本剤0.46mg群で片麻痺(重篤)1.5%(1/68例)、オープンラベル継続投与期では脳梗塞(非重篤)0.6%(1/168例)でした。

2.中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ**)

重篤な血栓塞栓症の有害事象*は、本剤0.92mg群で虚血性脳卒中0.3%(4/1,158例)、脳血管障害、急性冠動脈症候群、肺塞栓症、肺微小塞栓が各0.1%(1/1,158例)でした。プラセボ群では認められませんでした。

*血栓塞栓症の有害事象: MedDRA/J SubSMQ(狭域)「動脈の塞栓及び血栓」、MedDRA/J SubSMQ(狭域)「静脈の塞栓及び血栓」、MedDRA/J SubSMQ(狭域)「塞栓及び血栓事象、血管タイプ不明及び混合型(動脈及び静脈)」

**潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(RPC01-202試験)、海外第Ⅲ相試験(RPC01-3101試験)及びそのオープンラベル継続投与試験(RPC01-3102試験)の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

対処法

血栓塞栓症が確認された場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

6. 注意すべき事象とその対策

(9) 呼吸器関連事象

非臨床試験において、オザニモド投与による肺の変化は、反復投与毒性試験及びがん原性試験の各動物種で一貫して、肺重量増加並びに肺泡マクロファージ集簇及び肺組織球症の発現頻度の増加が認められましたが、これらの変化の発現頻度及び程度は投与期間に伴って増加せず、回復性が認められました。

臨床試験における発現状況

1. 日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)

呼吸器に関連する有害事象*は、導入期及び維持期では本剤0.92mg群で咳嗽3.1%(2/65例)、本剤0.46mg群で呼吸困難1.5%(1/68例)、プラセボ群で間質性肺炎1.5%(1/65例)でした。

オープンラベル継続投与期では咳嗽5.4%(9/168例)、喘息1.8%(3/168例)及び咳喘息1.2%(2/168例)でした。

2. 中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ**)

呼吸器に関連する有害事象*は、本剤0.92mg群8.0%(93/1,158例)、プラセボ群2.6%(13/508例)でした。

最も見られた有害事象は咳嗽で、本剤0.92mg群3.2%(37/1,158例)、プラセボ群1.4%(7/508例)でした。

なお、曝露期間で調整した1,000人年あたりの発現率は、本剤0.92mg群45.0、プラセボ群52.7で両群に明確な差異は認められませんでした。

24ヵ月時点まで本剤0.92mgが投与され、かつFEV₁及びFVCのデータを有する261例で、FEV₁及びFVCのベースラインからの変化率の中央値は、10週時点でそれぞれ-2.9%及び-1.9%、12ヵ月時点でそれぞれ-2.7%及び-1.1%、18ヵ月時点でそれぞれ-3.5%及び-2.7%、24ヵ月時点でそれぞれ-3.6%及び-2.9%であり、長期投与によりFEV₁及びFVCの低下が認められたものの、臨床的に問題となるような変化は認められませんでした。

*呼吸器に関連する有害事象: MedDRA/J SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち、呼吸器に関連する有害事象

**潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(RPC01-202試験)、海外第Ⅲ相試験(RPC01-3101試験)及びそのオープンラベル継続投与試験(RPC01-3102試験)の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

対処法

呼吸器関連事象が確認された場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

[重度の呼吸器疾患を有する患者]

症状が増悪するおそれがあります。

(10) QT延長

臨床試験における発現状況

1.日本人の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(RPC01-3103試験)

QT延長の有害事象*は、維持期では本剤0.92mg群で意識消失(非重篤)1.5%(1/65例)でした。

導入期及びオープンラベル継続投与期では認められませんでした。

導入期及び維持期で心電図が評価された症例のうち、QTcFが480ms超及び500ms超、並びにベースラインから30ms超及び60ms超であった被験者の割合は、本剤0.92mg群でそれぞれ0%(0/64例)、0%(0/64例)、6.3%(4/64例)及び0%(0/64例)、本剤0.46mg群でそれぞれ3.0%(2/67例)、3.0%(2/67例)、7.5%(5/67例)及び3.0%(2/67例)、プラセボ群でいずれも0%(0/65例)であり、プラセボ群と比べて本剤群でQT延長が認められた被験者数が多くみられました。

2.中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験(統合解析データ**)

QT延長関連の有害事象*は、本剤0.92mg群0.7%(8/1,158例)、プラセボ群0.4%(2/508例)でした。

最も見られた有害事象は、本剤0.92mg群で失神及び心電図QT延長が各0.3%(3/1,158例)、プラセボ群で心電図QT延長が0.4%(2/508例)でした。

*QT延長関連の有害事象：MedDRA/J SMQ「トルサードドポアント／QT延長」

**潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(RPC01-202試験)、海外第Ⅲ相試験(RPC01-3101試験)及びそのオープンラベル継続投与試験(RPC01-3102試験)の長期投与の安全性評価に使用した統合解析データ

対処法

QT延長が確認された場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

7. その他の注意事項

妊娠、胎児に対するリスク

本剤が胎児に影響を及ぼす可能性があります。本剤投与中に患者が妊娠した場合又は妊娠を計画している場合は、潜在的な危険性を患者に説明し、投与を中止してください。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児死亡(ラットのみ)、浮腫性変化(ラットのみ)、精巣位置異常(ラットのみ)、骨化遅延、尾椎位置異常、大血管異常(ウサギのみ)が認められています。

<電子添文より抜粋>

2. 禁忌

2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4. 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。本剤投与中に患者の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

妊婦の方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。[2.7、9.4参照]

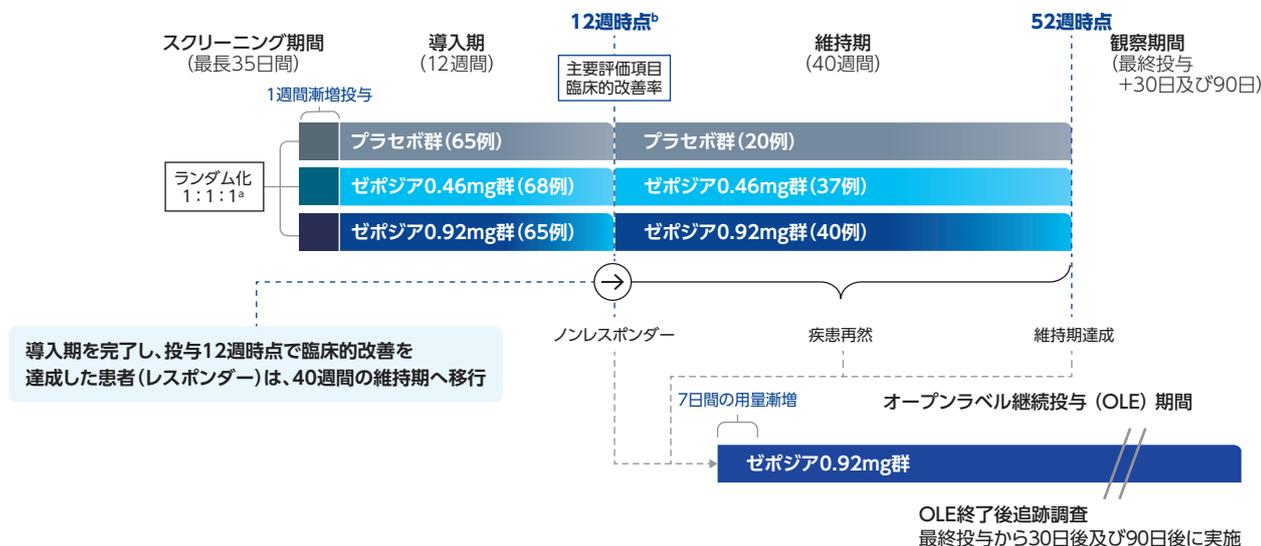
妊娠可能な女性について、以下の説明・指導を行ってください。

- 妊娠可能な女性に催奇形性のリスクについて説明すること
- 妊娠可能な女性には、本剤による治療中及び治療中止後少なくとも3ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること
- 妊娠可能な女性には、妊娠を計画する3ヵ月以上前に本剤の治療を中止するよう指導すること
- 妊娠可能な女性には、妊娠又は妊娠を計画しているために本剤の治療を中止する場合、疾患が再燃する可能性があることを説明すること
- 投与中に妊娠した場合は、本剤の投与を中止すること。本剤の投与に伴う胎児への有害な影響のリスクについて医学的助言を行い、超音波検査を実施すること

別添1. 臨床試験の概要

RPC01-3103試験

18～75歳の日本人の中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象として本剤を経口投与したときの有効性及び長期安全性を評価する、国内第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、導入期(12週間)、維持期(40週間)及びオープンラベル継続投与期で構成されました。



a 生物製剤の使用歴及びステロイド使用(あり又はなし)で層別化

b 12週時点のレスポンドー(臨床的改善が認められた患者)は維持期へ移行し、12週時点のノンレスポンドー(臨床的改善が認められなかった患者)、維持期への移行後に再燃した患者、及び維持期を完了して臨床的改善を維持している患者は、オープンラベル継続投与期に移行できることとした(導入期及び維持期の結果のみを示す。)

OLE = Open-label Extension、オープンラベル継続投与期

主な選択基準

- ・ 治験薬投与の少なくとも3ヵ月以上前に診断された18歳以上75歳以下の潰瘍性大腸炎患者
- ・ 臨床的及び内視鏡的に診断された潰瘍性大腸炎
- ・ ベースライン時の内視鏡検査(軟性S状結腸鏡検査又は大腸内視鏡検査)で病変の長さが肛門縁から15cm以上あることを確認
- ・ 活動性潰瘍性大腸炎は、Mayoスコアが6～12ポイント、内視鏡所見サブスコアが2ポイント以上、直腸出血サブスコアが1ポイント以上かつ排便回数サブスコアが1ポイント以上と定義

*維持期間は、当初52週間(計64週間)であったが、治験実施計画書の改訂3版により40週間(無作為化から計52週間)に短縮された。主要な有効性の副次評価項目である維持期の評価時期に変更はなかった。

投与12週までの副作用発現頻度は、本剤0.92mg群で23.1%(15/65例)及びプラセボ群で13.8%(9/65例)でした。主な副作用は、本剤0.92mg群でALT増加3.1%(2/65例)、AST増加3.1%(2/65例)及び肝機能異常3.1%(2/65例)でした。

投与52週までの副作用発現頻度は、本剤0.92mg群で32.3%(21/65例)及びプラセボ群で13.8%(9/65例)でした。主な副作用は、本剤0.92mg群でALT増加4.6%(3/65例)、帯状疱疹3.1%(2/65例)、回転性めまい3.1%(2/65例)、肝機能異常3.1%(2/65例)、γ-GTP増加3.1%(2/65例)、AST増加3.1%(2/65例)及び肝機能検査値上昇3.1%(2/65例)でした。

別添1. 臨床試験の概要

【試験概要】

試験名	RPC01-3103試験	RPC01-202試験	RPC01-3101試験	RPC01-3102試験
目的	用量探索/有効性	有効性	有効性	長期安全性
試験デザイン	国内第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	海外第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	海外第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	海外第Ⅲ相、オープンラベル、多施設共同、継続投与試験
対象	18～75歳の経口アミノサリチル酸製剤又はコルチコステロイドの治療歴を有する中等症から重症の日本人活動性潰瘍性大腸炎患者198例 (内訳：プラセボ群65例、オザニモド0.46mg群68例、オザニモド0.92mg群65例) オープンラベル継続投与期168例	18～75歳の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎と診断された患者197例	18～75歳の中等症又は重症の潰瘍性大腸炎と診断された患者1,012例	中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象としたオザニモドの試験に以前参加していた被験者(RPC01-3101試験に参加していた被験者又はRPC01-202試験のオープンラベル継続投与期を少なくとも1年間完了した被験者)で、かつ先行試験で規定した本試験に参加するための適格性基準を満たす被験者875例 (内訳：RPC01-3101試験821例、RPC01-202試験のオープンラベル継続投与期54例を組み入れ)
試験方法	導入期(12週間) 7日間の用量漸増投与(オザニモド0.23mg又は対応するプラセボを4日間経口投与した後に、オザニモド0.46mg又は対応するプラセボを3日間経口投与)を行った後に、プラセボ、オザニモド0.46mg又はオザニモド0.92mgを1日1回経口投与。 維持期(40週間) 盲検下を維持して導入期と同じ維持用量を継続。 オープンラベル継続投与期 7日間の用量漸増投与を行った後に、オザニモド0.92mgを1日1回経口投与。	導入期(9週間) 7日間の用量漸増投与(オザニモド0.23mg又は対応するプラセボを4日間経口投与した後に、オザニモド0.46mg又は対応するプラセボを3日間経口投与)を行った後に、プラセボ、オザニモド0.46mg又はオザニモド0.92mgを1日1回経口投与。 維持期(24週間) 盲検下で導入期と同じ維持用量を継続。 オープンラベル継続投与期 7日間の用量漸増投与を行った後に、オザニモド0.92mgを1日1回経口投与。	導入期(10週間) 7日間の用量漸増投与(オザニモド0.23mg又は対応するプラセボを4日間経口投与した後に、オザニモド0.46mg又は対応するプラセボを3日間経口投与)を行った後、プラセボ又はオザニモド0.92mgを1日1回経口投与。 維持期(42週間) 導入期にオザニモドの投与を受けた被験者は盲検下でオザニモド群又はプラセボ群に1:1の比率で再ランダム化。導入期にプラセボの投与を受けた被験者は盲検下でプラセボの投与を継続。	先行試験で盲検下で投与され(RPC01-3101試験のコホート1)、本試験に移行した被験者： 7日間の用量漸増投与を行った後に、8日目以降にオザニモド0.92mgを1日1回経口投与。 先行試験でオープンラベル下で投与され(RPC01-202試験のオープンラベル期又はRPC01-3101試験のコホート2)、本試験に移行した被験者： 用量漸増をせず、オザニモド0.92mgを1日1回経口投与。

1 適正使用のための
フロー

2 警告の理解と副作用
対応体制のお願い

3 投与患者の選択

4 投与に際しての注意

5 チェックリスト

6 注意すべき事象と
その対策

7 その他の注意事項

別添1 臨床試験の概要

別添2 副作用発現状況

別添2. 副作用発現状況

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(RPC01-3103試験)[J-TrueNorth]の副作用発現状況

社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(RPC01-3103試験)J-TrueNorth(承認時評価資料)

副作用発現状況：導入期(安全性解析対象集団)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
副作用発現例	9 (13.8)	10 (14.7)	15 (23.1)	25 (18.8)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
帯状疱疹	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
上咽頭炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
歯周炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
扁桃炎	1 (1.5)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
白血球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	3 (4.6)	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
傾眠	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
頭痛	2 (3.1)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
体位性めまい	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
回転性めまい	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
心臓障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
洞性徐脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
洞性不整脈	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
腹部不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (1.5)	0	3 (4.6)	3 (2.3)
肝機能異常	1 (1.5)	0	2 (3.1)	2 (1.5)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節痛	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節炎	1 (1.5)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
尿路結石	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
倦怠感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
発熱	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (1.5)	0	0	0
臨床検査	0	3 (4.4)	4 (6.2)	7 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)

※ 治験薬の初回投与日以降に発現した事象、又は初回投与日時点で継続中であり、治験薬の初回投与日から最終投与の90日後までに重症度が悪化した有害事象。1件以上の有害事象が報告された患者は1例として集計した。
同一患者で同一事象が複数回報告された場合は、当該事象の各器官別大分類/基本語内で1回のみカウントした。

発現例数(%)

MedDRA/J version 26.0

別添2. 副作用発現状況

副作用発現状況：導入期+維持期(安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
副作用	9 (13.8)	14 (20.6)	21 (32.3)	35 (26.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	4 (5.9)	2 (3.1)	6 (4.5)
帯状疱疹	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
歯肉炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
上咽頭炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
歯周炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
扁桃炎	1 (1.5)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
リンパ球減少症	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
白血球減少症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
神経系障害	3 (4.6)	4 (5.9)	2 (3.1)	6 (4.5)
頭痛	2 (3.1)	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.3)
傾眠	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
体位性めまい	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
黄斑浮腫	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
耳および迷路障害	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
回転性めまい	0	0	2 (3.1)	2 (1.5)
心臓障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
洞性徐脈	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
洞性不整脈	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
間質性肺疾患	1 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	0	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (3.0)
腹部不快感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
潰瘍性大腸炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
悪心	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
口内炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (1.5)	0	3 (4.6)	3 (2.3)
肝機能異常	1 (1.5)	0	2 (3.1)	2 (1.5)
薬物性肝障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
爪甲剥離症	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
発疹	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
円形脱毛症	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節痛	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
関節炎	1 (1.5)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
尿路結石	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ (N=65)	本剤0.46mg (N=68)	本剤0.92mg (N=65)	本剤合計 (N=133)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
倦怠感	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)
発熱	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	1 (1.5)	0	0	0
臨床検査	0	6 (8.8)	6 (9.2)	12 (9.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4 (5.9)	2 (3.1)	6 (4.5)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.9)	2 (3.1)	4 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	2 (3.1)	3 (2.3)
体重増加	0	0	1 (1.5)	1 (0.8)

※ 治験薬の初回投与日以降に発現した事象、又は初回投与日時点で継続中であり、治験薬の初回投与日から最終投与の90日後までに重症度が悪化した有害事象。1件以上の有害事象が報告された患者は1例として集計した。
同一患者で同一事象が複数回報告された場合は、当該事象の各器官別大分類／基本語内で1回のみカウントした。

発現例数 (%)
MedDRA/J version 26.0

別添2. 副作用発現状況

副作用発現状況：オープンラベル継続投与期（安全性解析対象集団）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ →本剤0.92mg (N=56)	本剤0.46mg →本剤0.92mg (N=56)	本剤0.92mg →本剤0.92mg (N=56)	本剤0.92mg 合計 (N=168)
副作用	20 (35.7)	17 (30.4)	15 (26.8)	52 (31.0)
感染症および寄生虫症	3 (5.4)	5 (8.9)	0	8 (4.8)
帯状疱疹	1 (1.8)	2 (3.6)	0	3 (1.8)
COVID-19	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
感染性腸炎	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
口腔ヘルペス	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
レンサ球菌感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
上気道感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
尿路感染	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
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 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
リンパ増殖性障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
シュワン細胞腫	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	9 (16.1)	5 (8.9)	5 (8.9)	19 (11.3)
リンパ球減少症	9 (16.1)	4 (7.1)	5 (8.9)	18 (10.7)
白血球減少症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
好中球減少症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
内分泌障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
甲状腺腫瘍	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
神経系障害	3 (5.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (3.0)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
頭痛	2 (3.6)	1 (1.8)	0	3 (1.8)
浮動性めまい	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
眼障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
霧視	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
心臓障害	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (2.4)
徐脈	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
洞性徐脈	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
動悸	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
血管障害	4 (7.1)	0	0	4 (2.4)
高血圧	4 (7.1)	0	0	4 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
咳嗽	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
咳喘息	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.4)	6 (3.6)
肝機能異常	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (2.4)
肝障害	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
肝不全	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	2 (3.6)	0	3 (1.8)
脱毛症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
円形脱毛症	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
紅斑	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
そう痒症	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

1 適正使用のための
フロー
2 警告の理解と副作用
対応体制のお願い
3 投与患者の選択
4 投与に際しての注意
5 チェックリスト
6 注意すべき事象と
その対策
7 その他の注意事項
別添1 臨床試験の概要
別添2 副作用発現状況
ロ

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	プラセボ →本剤0.92mg (N=56)	本剤0.46mg →本剤0.92mg (N=56)	本剤0.92mg →本剤0.92mg (N=56)	本剤0.92mg 合計 (N=168)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (1.8)
筋肉痛	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
関節痛	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
筋力低下	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6)	0	3 (5.4)	5 (3.0)
発熱	1 (1.8)	0	2 (3.6)	3 (1.8)
口渇	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
異物感	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	6 (10.7)	5 (8.9)	3 (5.4)	14 (8.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (5.4)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.4)
白血球百分率数異常	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
リンパ球数減少	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (1.2)
好中球数減少	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
白血球数減少	0	0	1 (1.8)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
血中尿素増加	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
肝酵素上昇	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (1.2)
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)

※ 治験薬の初回投与日以降に発現した事象、又は初回投与日時点で継続中であり、治験薬の初回投与日から最終投与の90日後までに重症度が悪化した有害事象。1件以上の有害事象が報告された患者は1例として集計した。
同一患者で同一事象が複数回報告された場合は、当該事象の各器官別大分類/基本語内で1回のみカウントした。

発現例数 (%)

MedDRA/J version 26.0

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

日本標準商品分類番号 872399

潰瘍性大腸炎治療剤

スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体調節剤 薬価基準未収載

ゼポジア®カプセル
スターパック/0.92mg

オザニモド塩酸塩カプセル ZEPOSIA® capsules

販売名	ゼポジアカプセル スターパック	ゼポジアカプセル 0.92mg	
承認番号	30600AMX00296000	30600AMX00295000	
薬価収載		販売開始	
貯法	室温保存	有効期間	36箇月
規制区分	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		

2024年12月作成(第1版)

1. 警告

- 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、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 本剤の投与により心拍数の低下がみられ、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高いことから、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。[2.3-2.5、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 本剤の投与により、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合に使用すること。[8.6、11.1.3参照]
- 本剤の治療を行う前に、既存治療薬(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等)の使用を十分勧奨すること。[5.参照]

2. 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
- 活動性の感染症を有する患者[9.1.2、11.1.1参照]
- 本剤の投与開始前6か月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、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[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- モビッツⅡ型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック又は洞不全症候群の既往歴又は合併症のある患者(ペースメーカー使用患者を除く)[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 重度かつ未治療の睡眠時無呼吸のある患者[1.2、7.1、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1、11.1.4参照]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
- 生ワクチンを接種しないこと[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼポジアカプセルスターパック	ゼポジアカプセル0.92mg	
有効成分	1カプセル中 オザニモド塩酸塩0.25mg (オザニモドとして0.23mg)	1カプセル中 オザニモド塩酸塩0.50mg (オザニモドとして0.46mg)	1カプセル中 オザニモド塩酸塩1.00mg (オザニモドとして0.92mg)
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄、三酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄、三酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム また、カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ゼポジアカプセルスターパック	ゼポジアカプセル0.92mg	
含量 (オザニモドとして)	0.23mg	0.46mg	0.92mg
色	ボディ: 淡灰色 キャップ: 淡灰色	ボディ: 淡灰色 キャップ: 橙色	ボディ: 橙色 キャップ: 橙色
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤	硬カプセル剤
外形			
大きさ	4号カプセル	4号カプセル	4号カプセル
質量	約138mg	約138mg	約138mg
識別コード	OZA 0.23mg	OZA 0.46mg	OZA 0.92mg

4. 効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド等)で適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を投与すること。[1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはオザニモドとして1~4日目は0.23mg、5~7日目は0.46mg、8日目以降は0.92mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、心拍数の低下が生じる可能性が高くなることから、用法・用量を遵守すること。[1.2、2.3-2.5、8.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
- 本剤の休薬期間が以下に該当する場合は、休薬前と同一の用量で投与再開した場合に一過性の心拍数低下が生じる可能性があるため、0.23mgから投与を再開し、用法・用量のとおり漸増すること。
 - 投与開始後14日以内に1日以上休薬
 - 投与開始後15~28日の間に7日間を超えて連続して休薬
 - 投与開始後28日を経過した後14日間を超えて連続して休薬
- 軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A又はB)のある患者へは投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、1~4日目は0.23mg、5~7日目は0.46mgを1日1回、8日目以降は1回0.92mgを2日に1回経口投与すること。[9.3.2、16.6.2参照]
- 本剤の投与開始後12週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。
- 感染症のリスクが増加する可能性があるため、本剤とステロイドを除く免疫抑制剤(タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン等)、生物製剤、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤等との併用を避けること。本剤とこれらの薬剤を併用した臨床試験は実施していない。また、投与中止後の本剤の消失には3か月を要することがあるため、本剤投与終了から3か月以内にこれらの薬剤を投与する場合は、患者の状態をより慎重に観察し、感染症等の副作用の発現に十分注意すること。[8.7、11.1.1参照]
- スターパックに含まれるカプセル(0.23mgカプセル及び0.46mgカプセル)と0.92mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1~7日目はスターパック、8日目以降は0.92mgカプセルを使用し、互換使用を行わないこと。

8. 重要な基本的注意

- 心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、以下に注意すること。[1.2、2.3-2.5、7.1、9.1.1、11.1.5、17.3.2参照]
 - 本剤の投与開始前に12誘導心電図により心伝導異常の有無を確認し、本剤の投与の可否を慎重に検討すること。
 - 患者又はその家族等に対し、本剤投与後に失神、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。特に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可能性が高いため、十分注意すること。
- 本剤の漸増期間中には、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。[11.1.5参照]
- 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始前に肝機能検査(ALT、AST、ビリルビン等)を行い、以後も定期的な肝機能検査を行うこと。[9.3.2、11.1.4参照]
- 本剤の薬理作用により循環血中のリンパ球数が減少するため、本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血液検査(血球数算定等)を行うこと。本剤投与開始後、リンパ球数が200/mm³未満となった場合には投与を中断して、患者の状態を慎重に観察し、感染症の徴候に注意すること。投与再開は、リンパ球数500/mm³以上を目標とし、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。[9.1.2、11.1.1、11.1.6参照]
- 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹を発症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期間が経過した後本剤の投与を開始すること。
- 黄斑浮腫があらわれることがあるため、本剤投与中は眼底検査を含む定期的な眼科学的検査を実施すること。患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。[1.3、9.1.3、11.1.3参照]
- 投与中止後の本剤の消失には3か月を要することがあるため、この期間中は感染症等の副作用の発現に対する観察を継続すること。[7.5、9.1.2、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 心拍数低下、心伝導異常、不整脈等を含む心疾患(禁忌対象を除く)のリスクを有する患者又はこれらのリスクを有する薬剤を投与中の患者
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には、本剤の投与開始前に12誘導心電図及びバイタルサインを測定し、初回投与後6時間は継続してバイタルサインの測定を行うこと。投与から6時間経過後に12誘導心電図を測定し、異常が認められる場合には、12誘導心電図及びバイタルサインの測定を継続すること。また、初回投与後の患者の状態に応じて、漸増期間中も12誘導心電図及びバイタルサインを測定することを検討すること。なお、本剤を休薬し、再度漸増を行う場合も、同様の測定を行うこと。本剤の投与により心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、特に本剤の漸増期間中に生じる可能性が高い。[1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、10.2、11.1.5、17.3.2参照]

9.1.2 感染症のある患者(活動性の感染症を有する患者を除く)

[2.2、8.4、8.7、11.1.1参照]

9.1.3 黄斑浮腫の既往又は黄斑浮腫のリスク因子(ブドウ膜炎又は糖尿病の既往歴等)を有する患者

本剤投与開始前に眼底検査を含む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。[8.6、11.1.3参照]

9.1.4 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が増悪するおそれがある。[15.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[2.6、11.1.4参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A又はB)のある患者

投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には、用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇するおそれがある。また、肝機能障害がさらに悪化するおそれがある。[7.3、8.3、11.1.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3か月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。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。ウサギにおいて、オザニモドの臨床曝露量の5倍以上の曝露量で、胚・胎児死亡、骨化遅延、並びに大血管及び骨格の異常が認められている。[2.7、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への本剤の移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはないが、ラットで本剤及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下している。

10. 相互作用

オザニモドの活性代謝物CC112273はモノアミンオキシダーゼ(MAO)-Bにより生成し、その代謝にはCYP2C8が関与する。[16.7.1参照]

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 [2.8参照]	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3か月間は接種を避けること。生ワクチンによる免疫獲得が必要な場合は、本剤投与開始1か月以上前に接種すること。	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、病原性をあらわすおそれがある。

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
CYP2C8阻害作用を有する薬剤 クロビドグレル等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、副作用が増強する可能性がある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
CYP2C8誘導作用を有する薬剤 リファンピシシ等 [16.7.1参照]	本剤の活性代謝物の血中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の代謝が促進され血中濃度が低下する。
MAO阻害剤 セレギリン等	本剤の活性代謝物の血中濃度が変動するおそれがある。これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	本剤の活性代謝物の生成が阻害され血中濃度が低下する、又は本剤の活性代謝物の代謝が阻害され血中濃度が上昇する。
QT延長作用のある薬剤 クラスIa抗不整脈剤 キノジン プロカイナムド等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン ソタロール等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	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。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 [9.1.1、11.1.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。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。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断剤 プロプラノロール等 カルシウムチャネル拮抗剤 ジルチアゼム等 [9.1.1、11.1.5、16.7.4、16.7.5参照]	心拍数の減少により、徐脈や心ブロックが発現する可能性がある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用する際には注意すること。なお、本剤の投与開始時に、β遮断剤とカルシウムチャネル拮抗剤との3剤併用はしないことが望ましい。	心拍数減少に対して潜在的な相加作用がある。
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与終了後3か月間はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。	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。

上記のD.I.は2024年12月作成(第1版)の製品添付文書に基づいて作成したものです。その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

®: 登録商標

製造販売元 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**
東京都千代田区大手町1-2-1

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(2.8%)、口腔ヘルペス(0.6%)等の感染症があらわれることがある。[2.2、7.5、8.4、8.7、9.1.2参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害、視覚障害等のPMLが疑われる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。

11.1.3 黄斑浮腫(0.6%)

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、本剤の投与を中止すること。[1.3、8.6、9.1.3参照]

11.1.4 肝機能障害(4.5%)

悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、黄疸、褐色尿等の肝機能障害が疑われる症状があらわれた場合には、肝機能検査を実施し、肝機能障害が確認された場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[2.6、8.3、9.3.1、9.3.2参照]

11.1.5 徐脈性不整脈(1.7%)

本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[1.2、2.3-2.5、7.1、8.1、8.2、9.1.1、10.2、17.3.2参照]

11.1.6 リンパ球減少(10.2%)

[8.4参照]

11.1.7 可逆性後白質脳症候群(頻度不明)

頭痛、意識障害、痙攣、視力障害等の症状があらわれた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			上咽頭炎
免疫系障害		過敏症(発疹、蕁麻疹を含む)	
神経系障害	頭痛		
血管障害	高血圧		
一般・全身障害および投与部位の状態			末梢性浮腫
臨床検査	γ-GTP増加、ALT増加		努力呼吸量減少、努力肺活量減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤のカプセルを噛んだり、開けたりせずにそのまま飲み込んで服用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明確ではないが、国内外の臨床試験において悪性腫瘍が報告されている。他のS1P受容体調節剤において皮膚悪性腫瘍のリスクの増加が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、肺重量の増加及び肺胞の単核細胞浸潤の発現率の増加が認められた。[9.1.4参照]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ゼボジアカプセルスターターパック〉

7カプセル[(0.23mg×4カプセル、0.46mg×3カプセル)×1パック]

〈ゼボジアカプセル0.92mg〉

28カプセル[7カプセル(PTP)×4]

製造販売元

ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

●文献請求先及び問い合わせ先

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-2-1 TEL.0120-093-507

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

【文献請求先及び問い合わせ先】

メディカル情報グループ

TEL : 0120-093-507(9:00~17:30/土日祝日および当社休業日を除く)