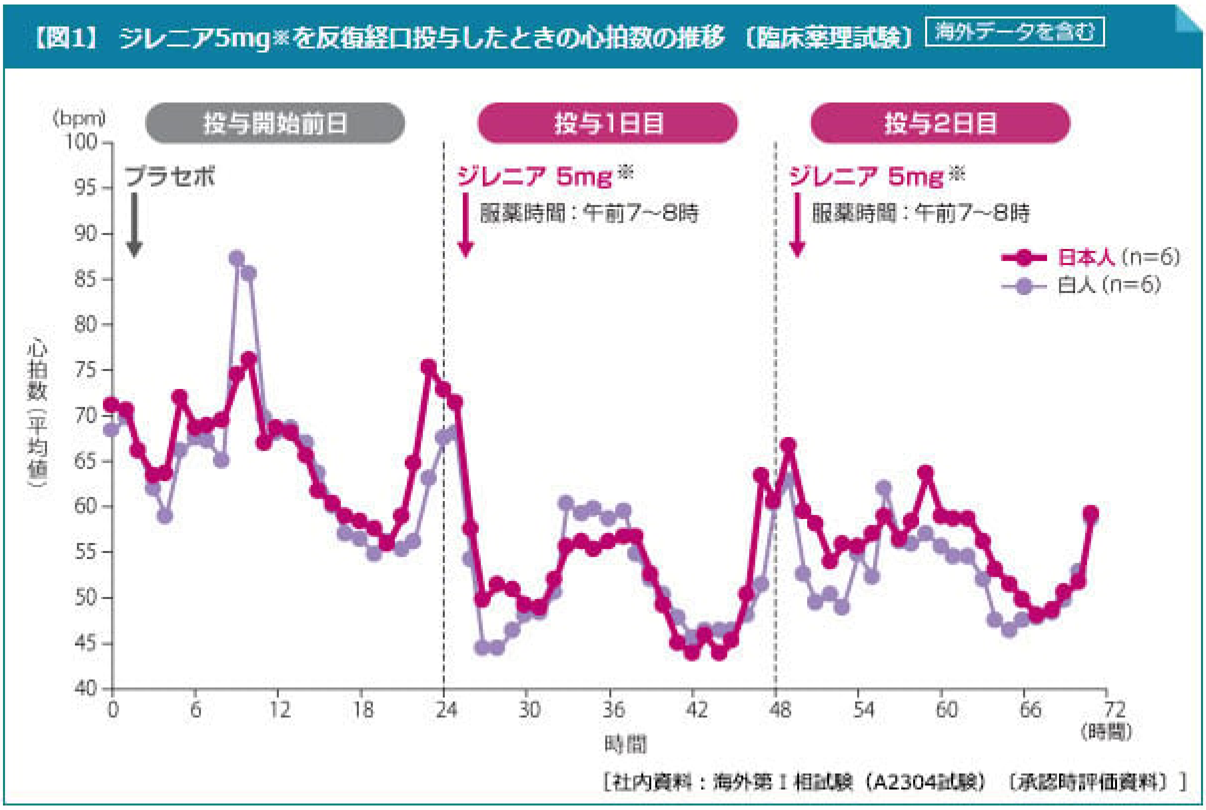
ジレニア□「初回投与時」の注意事項―徐脈性不整脈―

ジレニア□「初回投与時」の注意事項 ―徐脈性不整脈―

徐脈性不整脈の発現状況

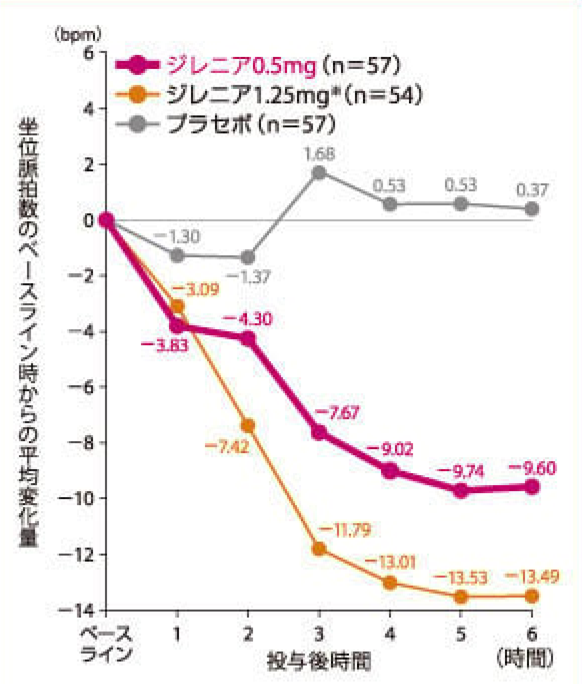
- ジレニアの投与開始時には、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあります。
- 徐脈および房室ブロックは、通常一過性で無症候性ですが、浮動性めまいや疲労、動悸などの症状を伴うことがあります。
- 海外臨床試験で、健康成人を対象にジレニア5mg※を反復経口投与したとき、心拍数は図**1**の通り推移しました。
- 心拍数の低下はジレニア初回投与1時間以内に始まり、6時間後までには最大（脈拍で平均約10拍/分の低下）に達しました（図**2**）。
- なお、本剤の投与を継続すると、ジレニア初回投与時にみられた心拍数の低下は認められなくなりましたが、心拍数の低下が回復するまでに1ヵ月を要しました（図**3**）。したがって、その期間も注意が必要となります。

Image



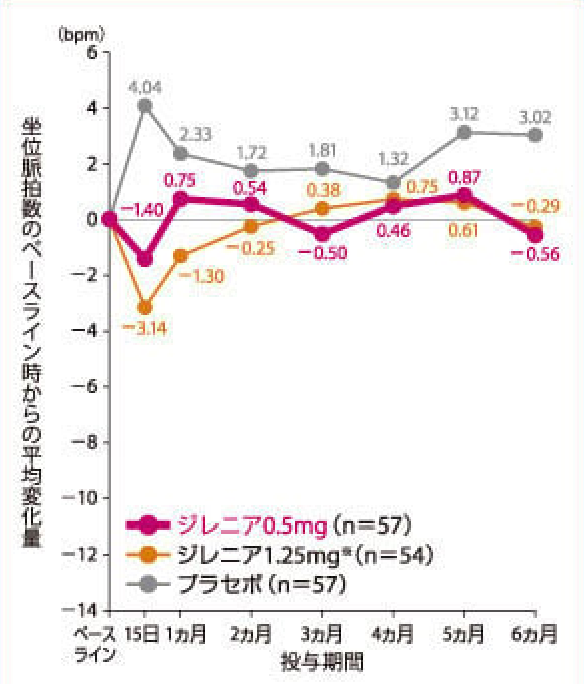
Image

【図2】 初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移
〔国内第Ⅱ相試験〕



［社内資料：国内第Ⅱ相試験（D1201試験）〔承認時評価資料〕］

【図3】 6カ月間の坐位脈拍数の変化量推移
〔国内第Ⅱ相試験〕



［社内資料：国内第Ⅱ相試験（D1201試験）〔承認時評価資料〕］

【ジレニアの効能又は効果】多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
※【ジレニアの用法及び用量】通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

《臨床薬理試験 試験概要》【海外データを含む】

対象

健康被験者12例（日本人6例、白人6例）

方法

ジレニア投与開始前日（プラセボ投与）、およびジレニア投与1~2日目〔ジレニア5mg※（ジレニア1カプセル〈0.5mg〉の10倍量）を1日1回、午前7~8時に反復経口投与〕における心拍数を、ホルター心電図を用いて測定した。

［社内資料：海外第Ⅰ相試験（A2304試験）〔承認時評価資料〕］

【ジレニアの効能又は効果】多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
※【ジレニアの用法及び用量】通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

《国内第Ⅱ相試験 試験概要》

目的

日本人再発性多発性硬化症患者に対するジレニアの6カ月にわたる有用性を、プラセボを対照として比較検討する。

対象

日本人再発性多発性硬化症患者171例［年齢：18~60歳、EDSS：0~6.0、過去1年間に1回以上または過去2年間に2回以上の再発を経験またはスクリーニング期のGd造影T1強調病巣が1つ以上、試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、またはステロイド治療を受けていない、視神経脊髄炎（NMO）ではない］

方法

プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験。対象患者を無作為に3群に割り付け、ジレニア0.5mg、1.25mg※、またはプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行った。

評価項目

◎主要評価項目：　投与3ヵ月後および6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合（MRIによる評価）
◎副次評価項目：　新規または新規に拡大したT2強調病巣が認められなかった被験者の割合（MRIによる評価）、安全性 など

解析計画

投与3ヵ月後および6ヵ月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合は、投与群、およびスクリーニング期のGd造影病巣数を共変量として調整したlogistic regression modelを用いて解析した。

心血管系リスクに関する除外基準

- 心停止の既往がある患者
- 試験薬割り付け前6ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者または不安定な虚血性心疾患の合併がある患者
- スクリーニング期に心不全［ニューヨーク心臓協会の心機能分類でⅢ度］の合併がある患者または治験責任医師または治験分担医師により重症心疾患と診断された患者
- 症候性徐脈の既往がある患者
- 第Ⅱ度または第Ⅲ度房室ブロックの既往または合併がある患者、あるいはスクリーニング期の心電図検査で440msを超えるQTc延長がみられた患者
- アミオダロンやソタロール等のクラスⅢ抗不整脈剤による治療が必要な不整脈の合併がある患者
- 試験薬割り付け前の安静時脈拍数が55bpm未満の患者
- 洞不全症候群または洞房ブロックの既往がある患者
- 血管迷走神経性失神に対する精査としての傾斜試験（Head up tilt test）で陽性を示した既往がある患者
- 冠動脈攣縮による狭心症の既往またはレイノー現象の既往がある患者
- 処方薬を投与してもコントロール不良な高血圧症の合併がある患者
  （本試験には心血管系リスクを有する患者は含まれていない）

安全性

副作用の発現率は、ジレニア0.5mg群で75.4％（43例/57例）、ジレニア1.25mg※群で85.2％（46例/54例）、プラセボ群で50.9％（29例/57例）であった。なお、主な副作用（ジレニア0.5mg群で発現率5％以上）は、鼻咽頭炎〔ジレニア0.5mg群26.3％（15例）、ジレニア1.25mg※群16.7％（9例）、プラセボ群21.1％（12例）〕、肝機能検査値異常〔各々21.1％（12例）、31.5％（17例）、5.3％（3例）〕、徐脈〔各々5.3％（3例）、14.8％（8例）、0例〕、悪心〔各々5.3％（3例）、3.7％（2例）、1.8％（1例）〕、咽頭炎〔各々5.3％（3例）、3.7％

（2例）、3.5%（2例）〕、足部白癬〔各々5.3%（3例）、1.9%（1例）、3.5%（2例）〕、頭痛〔各々5.3%（3例）、7.4%（4例）、1.8%（1例）〕であった。
重篤な有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で8.8%（5例）、ジレニア1.25mg※群で20.4%（11例）、プラセボ群で5.3%（3例）であり、主な重篤な有害事象（ジレニア0.5mg群で発現率5%以上）は、徐脈〔ジレニア0.5mg群5.3%（3例）、ジレニア1.25mg※群14.8%（8例）、プラセボ群0例〕であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で10.5%（6例）、ジレニア1.25mg※群で11.1%（6例）、プラセボ群で5.3%（3例）であり、主な投与中止に至った有害事象（ジレニア0.5mg群で発現率5%以上）は、肝機能検査値異常〔ジレニア0.5mg群5.3%（3例）、ジレニア1.25mg※群3.7%（2例）、プラセボ群3.5%（2例）〕であった。本試験において、死亡は認められなかった。

［社内資料：国内第II相試験（D1201試験）〔承認時評価資料〕］
［Saida T et al: Mult Scler 18（9）：1269-1277, 2012］
ノバルティスは本研究に資金提供を行いました。著者には過去にコンサルタントとしてノバルティスを支援した者が含まれています。本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員です。
田辺三菱製薬は本研究に資金提供を行いました。著者には過去にコンサルタントとして田辺三菱製薬を支援した者や研究支援などを受けた者が含まれています。本論文の著者のうち1名は田辺三菱製薬の社員です。

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

海外で報告された心停止症例および原因不明の死亡例【海外データ】

- 海外において、初回投与後6時間の観察期間には異常を認めず、投与21時間後に心停止を発現した患者と24時間以内に死亡した状態で発見された患者（原因は不明）が報告されました。
- これらの症例とジレニアとの関連性は明らかではありません。

初回投与後に心停止を発現し、その後回復した1例【海外症例】

20代男性 再発寛解型多発性硬化症患者（病歴**2**年）

【ジレニア投与量】

0.5mg

【併用薬】

リスペリドン

【既往歴】

心障害の既往歴、家族歴なし。

【経過および処置】

2年前：多発性硬化症と診断。治療歴なし。

3日前：多発性硬化症悪化の診断で入院し、メチルプレドニゾロン1g/日、3日間投与。血液検査：血球数、肝機能正常。基礎心拍数：60~70bpm。ジレニア投与前の心電図未測定。

ジレニア投与開始時：メチルプレドニゾロン中止、プレドニゾン注)経口投与開始。PR間隔、QRS波、QT間隔正常。

21時間後：徐脈（30~40bpm）発現。直後に7.5秒間の心停止発現。嘔気、けん怠感、眼球後転、四肢痙攣が発現。心拍数は自発的に50bpm台前半まで回復。輸液投与。

48時間後：心拍数60~70bpmに回復。心電図正常。

［Espinosa PS, Berger JR: Mult Scler 17（11）：1387-1389, 2011］
著者には過去にコンサルタントとしてノバルティスを支援した者が含まれています。

初回投与後に原因不明で死亡した**1**例【海外症例】

50代女性 再発寛解型多発性硬化症患者（病歴**3**年）

【ジレニア投与量】

0.5mg

【併用薬】

メトプロロール、アムロジピン、テマゼパム[注)]、ナプロキセン

【既往歴】

非喫煙者。BMI:29.2。不眠、高血圧、小脳橋角部腫瘍切除による第7脳神経麻痺。10年以上症状あり。

【経過および処置】

3年前: 多発性硬化症と診断。脳幹部の病変顕著。ナタリズマブの治療歴あり。

103日前: 心電図測定: 心拍数66bpm。前壁梗塞を疑うもST上昇なく、循環器専門医は異常なしと判断。血液検査正常。

ジレニア投与開始時: 血圧128/75mmHg、心拍数61bpm。

5時間後: 心拍数56bpmに低下。

6時間後: 心拍数59bpmに増加。バイタルサイン安定。心機能障害の徴候や徐脈の症状なし。心電図未測定。 6時間観察を問題なく終了し、帰宅。

夕食後: 頭痛発現、ナプロキセン2錠服用、就寝。

19時間半後: 起床。隣室の空調の電源を入れる。

23時間後: 夫により、ベッドで死亡しているのを発見。

【剖検所見】

多発性硬化症によると思われる多数のプラークを白質に認める。橋に軽度の希薄化、髄質と中脳に炎症を伴わない軽度の浮腫、脳と脊髄に急性プラークと低酸素を認める。

軽度の左室肥大と右室拡大を認めるが、梗塞や冠動脈血栓はない。心伝導系に異常なし。アテローム動脈硬化性心血管疾患あり。

死因につながる解剖学的所見なし。

［社内資料］

注）本邦未承認

リスクを軽減するための注意事項

初回投与時のモニタリングについて

- 徐脈性不整脈に関連した徴候または症状を確認するため、ジレニアの初回投与後少なくとも**6**時間後までは**1**時間ごとにバイタルサインの観察を行い、初回投与前および初回投与**6**時間後には**12**誘導心電図を測定してください。また、初回投与後24時間は心拍数および血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターしてください（図**5**）。
- 徐脈性不整脈に関連する徴候または症状（浮動性めまい、疲労、動悸等）が現れた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察してください。また、次の投与時（翌日または休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行ってください。
- 投与初期には、めまい、ふらつきが現れることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意するよう指導してください。

Image

【図5】 初回投与当日の投与スケジュール
HOSPITAL
24時間
心拍数・血圧の測定、連続的に心電図をモニター
【初回投与開始前】
12誘導心電図、
心拍数、血圧の測定
ジレニア投与開始*
【初回投与6時間後】
12誘導心電図の測定
帰宅可能基準★に
該当
帰宅可能
少なくとも6時間後までは
1時間ごとに
バイタルサインを確認
■初回投与のモニタリングの手順について
▪ ジレニアの投与は、本剤の安全性について十分な知識をもつ医師のもとで行う。
▪ 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の下で投与を開始する。
▪ 本剤投与前には、現在使用中の循環器系薬剤（抗不整脈剤、β遮断薬、カルシウム拮抗薬等）や循環器系の合併症の有無を確認し、電子添文を確認する。
▪ 副作用発現の場合に備え、直ちに処置できるよう、薬剤などの準備を行う。
▪ 初回投与開始前、初回投与6時間後まで1時間ごとのバイタルサイン（心拍数、血圧）を測定し、初回投与前および初回投与6時間後には12誘導心電図を測定する。
▪ 初回投与後24時間は心拍数および血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターする。
▪ 心拍数は、安静（例えば、坐位にて5分間安静）時に測定する。
▪ 下記の「帰宅可能基準★」をすべて満たした場合に、医師の判断により患者を帰宅させる。
▪ 徐脈性不整脈に関連する徴候または症状が現れた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察する。また、次の投与時（翌日または休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行う。
★：帰宅可能基準
〔観察期間終了時（24時間が推奨される）に、下記の3項目がすべて満たされたことを確認した上で、帰宅可能か否かを判断すること〕
▪ 帰宅時の心拍数が、投与前の心拍数の80%を超えている（45bpmを超えていることが望ましい）。
▪ 帰宅時の心拍数が、投与6時間後までに認められた最低値を上回る。
▪ 帰宅時に、徐脈性不整脈に関連する徴候・症状（浮動性めまい、疲労、動悸等）、および心電図異常所見がみられない（安定している）。
*：休薬後にジレニアの投与を"再開"する場合
▪ 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に2週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数および房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行ってください。なお、休薬期間が2週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意してください。
▪ また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し、投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意してください。

□□□□□□□□□

- □□□□□□□□□□□□□□□□□□□□2□□2□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
- □□□

【警告】より —循環器専門医との連携について—

ジレニアの投与開始後は、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられます。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、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。

【禁忌】について

クラス**Ia**（キニジン、プロカインアミド等）またはクラス**III**（アミオダロン、ソタロール等）抗不整脈剤を投与中の患者に対しては、本剤を投与しないでください。

【特定の背景を有する患者に関する注意】について

以下の患者に対しては、注意して投与してください。

- 第II度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患、うっ血性心不全のある患者
- 心拍数の低い患者、失神の既往歴のある患者
- 低カリウム血症、先天性QT延長症候群、QT延長のある患者

【併用禁忌】、【併用注意】について

- クラス**Ia**〔キニジン（硫酸キニジン）、プロカインアミド（アミサリン）等〕、クラス**III**〔アミオダロン（アンカロン）、ソタロール（ソタコール）等〕の抗不整脈剤とは併用しないでください。（【併用禁忌】本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある）
- β遮断薬（アテノロール等）、カルシウム拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）との併用は注意してください。（【併用注意】ともに徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある）

Q なぜ、ジレニア初回投与時に「心拍数低下」が起こるのか?

A **S1P**受容体を介して、心拍数低下に関連するイオンチャネルを活性化させることで発現すると考えられています
スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）は心拍数低下作用を有するリン脂質です。S1P受容体には5種類のサブタイプがあり、そのうちS1P1受容体はリンパ球や神経細胞、血管に高発現しています。S1P受容体の機能的アンタゴニストであるジレニアは、動物実験（ラット、モルモット）の結果から、洞房結節に局在しているS1P受容体のシグナル伝達を介して、S1Pと同じ薬力学作用（心拍数低下）を示すことが報告されています。なお、その作用は、心拍数低下に関連するイオンチャネル（GIRK/IKACh: G蛋白質共役型内向き整流カリウムチャネル/内向き整流アセチルコリン感受性カリウムチャネル）を介することが示されています。
［社内資料: 心機能に対する影響（CTD2.5-3.2.2）］

注意すべき副作用とリスク_「まとめ」

感染症

弊社製品についてのお問い合わせ

お問い合わせ

Source URL: *https://loadtest.pro.novartis.com/products/gilenya/point/subeffect_02*