

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

多発性硬化症治療剤  
フィンゴリモド塩酸塩カプセル

**ジレニア<sup>®</sup>カプセル0.5mg**  
**GILENYA<sup>®</sup> Capsules 0.5mg**

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品
規格・含量	1カプセル中フィンゴリモド塩酸塩 0.56mg（フィンゴリモドとして 0.5mg）含有
一般名	和名：フィンゴリモド塩酸塩 洋名：Fingolimod Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年9月26日 薬価基準収載年月日：2011年11月25日 販売開始年月日：2011年11月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/">https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/</a>

®：登録商標

本 IF は 2019 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	7
I-2 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	7
I-3 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	7
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11 別途提供される資材類	8
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	8
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-1 効能又は効果	9
I-6 RMPの概要	3	V-2 効能又は効果に関連する注意	9
II. 名称に関する項目	4	V-3 用法及び用量	9
II-1 販売名	4	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(2) 洋名	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	9
(3) 名称の由来	4	V-5 臨床成績	9
II-2 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	9
(1) 和名 (命名法)	4	(2) 臨床薬理試験	11
(2) 洋名 (命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	11
(3) ステム ( s t e m )	4	(4) 検証的試験	12
II-3 構造式又は示性式	4	1) 有効性検証試験	12
II-4 分子式及び分子量	4	2) 安全性試験	23
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	30
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	30
III. 有効成分に関する項目	5	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	30
III-1 物理化学的性質	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	30
(1) 外観・性状	5	(7) その他	30
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	31
(3) 吸湿性	5	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	31
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-2 薬理作用	31
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	31
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	33
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	39
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	5	VII. 薬物動態に関する項目	40
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII-1 血中濃度の推移	40
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 治療上有効な血中濃度	40
IV-1 剤形	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	40
(1) 剤形の区別	6	(3) 中毒域	41
(2) 製剤の外観及び性状	6	(4) 食事・併用薬の影響	42
(3) 識別コード	6	VII-2 薬物速度論的パラメータ	44
(4) 製剤の物性	6	(1) 解析方法	44
(5) その他	6	(2) 吸収速度定数	44
IV-2 製剤の組成	6	(3) 消失速度定数	44
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	6	(4) クリアランス	44
(2) 電解質等の濃度	6	(5) 分布容積	44
(3) 熱量	6	(6) その他	44
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	6	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	44
IV-4 力価	6	(1) 解析方法	44
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) パラメータ変動要因	45
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	7		
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	7		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7		
IV-9 溶出性	7		
IV-10 容器・包装	7		

VII-4	吸収	45	(5)生殖発生毒性試験	84
VII-5	分布	46	(6)局所刺激性試験	85
	(1)血液-脳関門通過性	46	(7)その他の特殊毒性	85
	(2)血液-胎盤関門通過性	46		
	(3)乳汁への移行性	46		
	(4)髄液への移行性	46		
	(5)その他の組織への移行性	46		
	(6)血漿蛋白結合率	47		
VII-6	代謝	48		
	(1)代謝部位及び代謝経路	48		
	(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	49		
	(3)初回通過効果の有無及びその割合	49		
	(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	49		
VII-7	排泄	49		
VII-8	トランスポーターに関する情報	49		
VII-9	透析等による除去率	50		
VII-10	特定の背景を有する患者	50		
VII-11	その他	50		
<b>VIII.</b>	<b>安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>51</b>		
VIII-1	警告内容とその理由	51		
VIII-2	禁忌内容とその理由	52		
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	52		
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	52		
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	52		
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	54		
	(1)合併症・既往歴等のある患者	54		
	(2)腎機能障害患者	56		
	(3)肝機能障害患者	57		
	(4)生殖能を有する者	57		
	(5)妊婦	57		
	(6)授乳婦	58		
	(7)小児等	58		
	(8)高齢者	58		
VIII-7	相互作用	58		
	(1)併用禁忌とその理由	58		
	(2)併用注意とその理由	59		
VIII-8	副作用	59		
	(1)重大な副作用と初期症状	60		
	(2)その他の副作用	66		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	76		
VIII-10	過量投与	76		
VIII-11	適用上の注意	76		
VIII-12	その他の注意	76		
	(1)臨床使用に基づく情報	76		
	(2)非臨床試験に基づく情報	79		
<b>IX.</b>	<b>非臨床試験に関する項目</b>	<b>81</b>		
IX-1	薬理試験	81		
	(1)薬効薬理試験	81		
	(2)安全性薬理試験	81		
	(3)その他の薬理試験	81		
IX-2	毒性試験	82		
	(1)単回投与毒性試験	82		
	(2)反復投与毒性試験	83		
	(3)遺伝毒性試験	83		
	(4)がん原性試験	83		
	(5)生殖発生毒性試験	84		
	(6)局所刺激性試験	85		
	(7)その他の特殊毒性	85		
<b>X.</b>	<b>管理的事項に関する項目</b>	<b>86</b>		
X-1	規制区分	86		
X-2	有効期間	86		
X-3	包装状態での貯法	86		
X-4	取扱い上の注意	86		
X-5	患者向け資材	86		
X-6	同一成分・同効薬	86		
X-7	国際誕生年月日	86		
X-8	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	86		
X-9	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	86		
X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	86		
X-11	再審査期間	86		
X-12	投薬期間制限に関する情報	86		
X-13	各種コード	86		
X-14	保険給付上の注意	86		
<b>XI.</b>	<b>文献</b>	<b>87</b>		
XI-1	引用文献	87		
XI-2	その他の参考文献	88		
<b>XII.</b>	<b>参考資料</b>	<b>89</b>		
XII-1	主な外国での発売状況	89		
XII-2	海外における臨床支援情報	91		
<b>XIII.</b>	<b>備考</b>	<b>94</b>		
XIII	その他の関連資料	94		

## 略語表

略語	略していない表現又は説明
S1P	スフィンゴシン 1-リン酸
CNS	中枢神経系
MS	多発性硬化症 (Multiple Sclerosis)
EAE	実験的自己免疫性脳脊髄炎
PML	進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)
Gd	ガドリニウム
MRI	磁気共鳴映像法
INF	インターフェロン
EDSS	総合障害度評価尺度 (Expanded Disability Status Scale)
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Th17	IL-17 産生性ヘルパーT 細胞
GTP[ $\gamma$ -35S]	グアノシン- $\gamma$ -チオ (35S) トリリン酸
EC50	50%有効濃度
CFSE	カルボキシフルオレセインジアセテートサク シンイミジルエステル
CsA	シクロスポリン A
PLP	ミエリンプロテオリピッド蛋白質
VEP	視覚誘導電位
SEP	体性感覚誘導電位
Tmax	最高薬物濃度到達時間
Cmax	最高血中濃度
AUC last	薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
T1/2	消失半減期
AUC tau	投与間隔 (tau) における薬物濃度-時間曲線下面積
$^{14}\text{C}$	炭素-14 放射性同位元素
SD	標準偏差
CYP	チトクローム P450
Ki	阻害定数
IC50	50%阻害する薬物濃度
AUC inf	薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula
QT	QT 間隔
FEV1	1 秒量
DlCO	一酸化炭素肺拡散能
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ グルタミルトランスベプチダーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
PPMS	一次性進行型多発性硬化症
T25W	Timed 25-foot walk test
9-HPT	9-Hole Peg Test
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
GPCR	G 蛋白質共役型受容体
LCMV	リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス
VSV	水疱性口内炎ウイルス

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

本剤はフィンゴリモド塩酸塩を有効成分とする 1 日 1 回経口投与のカプセル剤である。フィンゴリモド塩酸塩は、冬虫夏草の一種である *Isaria sinclairii* 由来の天然物であるマイリオシンの構造変換により得られた化合物であり、スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体を標的とする多発性硬化症治療剤である。

スフィンゴ脂質メディエーターである S1P は、スフィンゴミエリン由来のスフィンゴシンがスフィンゴシンキナーゼによってリン酸化されて生成され、S1P 受容体を介して多彩な生理活性を示す。S1P 受容体には 5 種類のサブタイプ (S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>2</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub> 及び S1P<sub>5</sub>) が知られている。そのうち、S1P<sub>1</sub> 受容体はリンパ球において高発現しており、リンパ球がリンパ節等の二次リンパ組織から移出する過程で重要な役割を果たすことが示されている。

本剤はスフィンゴシンと類似した化学構造を有し、スフィンゴシンキナーゼによって生体内でリン酸化体に変換され、薬効を発揮すると考えられている。本剤のリン酸化体は S1P<sub>2</sub> 受容体を除く 4 種類の S1P 受容体サブタイプにアゴニストとして作用するが、特に S1P<sub>1</sub> 受容体に対しては、S1P<sub>1</sub> 受容体の内在化と分解を誘導し、機能的アンタゴニストとして作用する。その結果、S1P<sub>1</sub> 受容体を介した二次リンパ組織からのリンパ球の移出が抑制され、二次リンパ組織を経由するリンパ球の体内循環が低下する。本剤は抗原特異的 T 細胞に対しても同様の機序でリンパ節からの移出を抑制することによって免疫調節作用を発揮する。また本剤は、ヒト及び動物の中枢神経系 (CNS) への移行性を有し、アストログリオシス、脱髄、及び神経細胞の傷害を抑制する。

当初、本剤は腎移植後の拒絶反応の抑制効果が期待され開発が進められたが、既存の標準治療を上回る臨床的利点が認められず、臨床試験は中止された。

その後は多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) の実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対する有効性が報告<sup>1)</sup>されたことから、MS 治療薬としての開発に切り替えられた。MS は、大脳、脊髄、視神経等に炎症性脱髄病巣が多発する疾患であり、中枢神経系の代表的な自己免疫疾患のひとつである。MS の病因に関しては、中枢神経系組織に浸潤したミエリン抗原特異的な自己反応性 T 細胞を機軸とした細胞性免疫が関与していると考えられている。本剤はそのような自己反応性 T 細胞のリンパ節からの移出を抑制し、その結果中枢神経系組織への浸潤を阻止することによって免疫調節作用を発揮すると考えられている。臨床効果としては、国内外の臨床試験において「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」が認められている。

本剤は田辺三菱製薬株式会社による開発着手の後、ノバルティス社に技術導出された。国内ではノバルティス ファーマ株式会社と田辺三菱製薬株式会社が共同で、海外ではノバルティス社が単独で開発しており、2010 年 8 月にロシアで最初に承認された。その後、アメリカ、欧州等で承認され、2019 年 4 月現在、90 ヶ国以上の国又は地域で承認されている。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 本剤のリン酸化体が S1P<sub>1</sub> 受容体に作用し、リンパ節等の二次リンパ組織からリンパ球の移出を抑制することで免疫調節作用を発揮する新規の作用機序を有する MS 治療薬である。  
(VI-2. 薬理作用の項参照)
2. 既存の MS 治療薬は注射剤であるのに対し、本剤は 1 日 1 回の経口投与で MS の再発予防及び身体的障害の進行抑制を示す。  
(V-5. 臨床成績の項参照)
3. 海外の再発寛解型 MS 患者を対象とした臨床試験では、既存の第一選択療法のひとつであるインターフェロン β-1a による治療に対して、有意な年間再発率の抑制が示された。  
(V-5. 臨床成績の項参照)
4. 海外の臨床試験では、5 年間の使用経験において忍容性が確認されている。  
(V-5. 臨床成績の項参照)
5. 優れた治療効果が疾患活動性や前治療の有無に関わらず得られており、広く MS 患者に使用可能な薬剤である。  
(V-5. 臨床成績の項参照)
6. 重大な副作用として、感染症、徐脈性不整脈、黄斑浮腫、悪性リンパ腫、可逆性後白質脳症症候群、虚血性及び出血性脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患、進行性多巣性白質脳症 (PML) が報告されている。  
(VIII-8. 副作用の項参照)

I-3. 製品の製剤学的特性

特になし

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。



(2) 流通・使用上の制限  
事項

〔施設・医師要件〕

- ① 本剤の適正使用に関する説明を受けている施設であり、e-learning を受講して本剤の有効性及び安全性について十分な知識を有することを確認された医師が在籍している施設であること（処方医師は e-learning を終了していること）
- ② MS の診断が可能で、十分な MS 治療経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会のいずれかの学会に所属する医師が在籍している施設であること
- ③ 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の投与開始並びに心電図測定を含む観察が可能な診療体制が取られていること
- ④ 本剤の重篤な副作用（感染症等）へ対応できる診療体制が取られている施設であること
- ⑤ 眼科医との連携を取ることが可能な施設であること
- ⑥ 全例調査について説明を受け協賛に同意した施設であること

〔保険薬局〕

本剤の適正使用に関する説明を受けている薬局であること。

I-6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

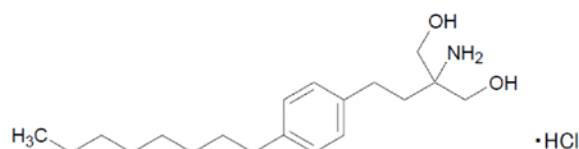
### II-1. 販売名

- (1) 和名 ジレニア®カプセル 0.5mg
- (2) 洋名 Gilenya® Capsules 0.5mg
- (3) 名称の由来 特になし

### II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) フィンゴリモド塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Fingolimod Hydrochloride (JAN)  
fingolimod (INN)
- (3) ステム immunomodulators, both stimulant/suppressive and stimulant : -imod

### II-3. 構造式又は示性式



### II-4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$   
分子量 : 343.93

### II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol monohydrochloride (IUPAC)

### II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FTY720

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、アセトニトリルにはほとんど溶けない。

フィンゴリモド塩酸塩の各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性 (日局の表現)
水	>100	溶けやすい
メタノール	>100	溶けやすい
エタノール(99.5)	>100	溶けやすい
アセトニトリル	0.1	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

フィンゴリモド塩酸塩を 25℃で 60%RH 及び 75%RH の条件下 1 週間保存したとき、ともに開始時と比較して乾燥減量に変化はなく吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

260℃で分解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.82

(6) 分配係数

22.26 [1-オクタノール/水、37℃]

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

フィンゴリモド塩酸塩の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミミネート袋	60 ヶ月	60 ヶ月まで規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	アルミミネート袋	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内であった
苛酷試験	50℃/<30%RH	アルミミネート袋	1 ヶ月	1 ヶ月まで規格内であった 1 ヶ月まで規格内であった
	60℃/<30%RH	アルミミネート袋	1 ヶ月	
光安定性試験	—	無包装	120 万 lux・h 200W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、含量等

ICH ガイドライン「安定性試験ガイドライン Q1A (R2) (平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号)」及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン Q1B (平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号)」に従って実施した。

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験方法：赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)  
粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

ジレニア カプセル 0.5mg	成分・含量	1 カプセル中フィンゴリモド塩酸塩 0.56mg (フィンゴリモドとして 0.5mg)	
	性状	キャップが明るい黄色不透明、ボディが白色 不透明の 3 号硬カプセル	
	外形		
	大きさ (約)	長径: 15.9 mm 短径: 5.8 mm 質量: 0.096 g	

(3) 識別コード

FTY 0.5mg

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分の含量：1 カプセル中フィンゴリモド塩酸塩 0.56mg（フィンゴリモドとして 0.5mg）を含有する。  
添加剤：D-マンニトール、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、三二酸化鉄含有

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

### IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### IV-4. 力価

該当しない

### IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、保存中に生成する分解物及び二量体である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

ジレニアカプセル 0.5mg の各種条件下での安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP	24 ヶ月	定量値の低下及び類縁物質の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。
中間的試験	30°C/65%RH	PTP	24 ヶ月	定量値の低下及び類縁物質の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。長期保存試験の試験結果と比較し、類縁物質の増加傾向が見られた。
加速試験	40°C/75%RH	PTP	6 ヶ月	類縁物質の増加を認めた。また、定量値の低下が認められたが、規格の範囲内であった。
苛酷試験	50°C	PTP	1 ヶ月	類縁物質の増加傾向が認められたが、規格の範囲内であった。
光安定性試験	—	無包装	120 万 lux・h 200W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

ICH ガイドライン「安定性試験ガイドライン Q1A (R2) (平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号)」及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン Q1B (平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号)」に従って実施した。

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

試験法：回転バスケット法  
試験液：ラウリル硫酸ナトリウムの 0.1mol/L 塩酸溶液 (1→500)、500mL  
回転数：毎分 100 回転

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ジレニアカプセル 0.5mg：14 カプセル (PTP)、56 カプセル (PTP)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔

IV-11. 別途提供される資材 類	該当しない
IV-12. その他	該当しない

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

<解説>

本剤はスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体を標的として作用する。本剤は S1P<sub>1</sub> 受容体を介した二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制し、自己反応性 T 細胞の中樞神経系組織への浸潤を阻止することにより、多発性硬化症 (MS) の再発予防及び身体的障害の進行抑制に効果を発揮すると考えられている。

国内外の臨床試験において、ガドリニウム (Gd) 造影病巣が認められなかった被験者の割合、年間再発率等を評価し、プラセボ群に比べ高い有効性が示された。

(「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項参照)

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

5.1 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある。 [15.1.3 参照]

<解説>

国内外臨床試験に組み込まれた MS 患者はほとんどが再発寛解型であり、進行型 MS に対する有効性・安全性は確立していない。

なお、海外臨床試験において、一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした成績が得られている。

### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

6. 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ相試験では、MRI に基づく炎症所見だけでなく、年間再発率に関しても、プラセボ群に比べ本剤 1.25mg 群及び 0.5mg 群ともに統計学的に有意な有効性が示された。また、これらの評価指標において、本剤 1.25mg 群の有効性は 0.5mg 群に比べ優る可能性が示された。

海外第Ⅲ相試験では、MRI に基づく炎症所見、年間再発率、及び障害進行に関して、プラセボ群に比べ本剤 1.25mg 群及び 0.5mg 群ともに統計学的に有意な有効性が示されたが、1.25mg 群と 0.5mg 群間に統計学的な有意な差は認められなかった。

国内試験では、本剤 1.25mg が 0.5mg よりも優れた効果を有する可能性も示唆されたが、本剤 0.5mg で臨床的に十分な効果が示されていること、海外の第Ⅲ相試験では有効性に違いはなかったこと、また、本剤 0.5mg の安全性プロファイルは 1.25mg より良好であったことから、海外と同様に、国内の用法・用量も 1 日 1 回 0.5mg が妥当と判断した。

なお、MS 患者を対象とした試験では、年齢、性別などによる部分集団解析を実施したが、部分集団間で有効性と安全性に違いが認められなかったことから、個別の用量調整の必要性はないと判断した。

### V-4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### V-5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

国内外で実施した臨床試験のうち、インタビューフォームに引用した試験を次頁に示す。

国内試験		海外試験
<b>&lt;第Ⅰ相臨床試験&gt;</b>		
臨床薬理試験		
—		<ul style="list-style-type: none"> <li>◎日本人及び白人健康成人での単回及び反復投与試験<sup>2)</sup> (A2304 試験：単回・反復投与時の PK：日本人 35 例/白人 36 例の健康成人 71 例)</li> <li>◎絶対バイオアベイラビリティの検討<sup>3)</sup> (A0108 試験：ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 12 例)</li> <li>◎食事の影響<sup>4)</sup> (D2107 試験：ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 34 例)</li> <li>◎[<sup>14</sup>C]フィンゴリモドを用いた単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討<sup>5)</sup> (A2217 試験：単回投与時の PK：健康成人 4 例)</li> <li>◎QT 間隔に対する検討<sup>6)</sup> (D2101 試験：ランダム化、二重盲検 (対照薬は非盲検)、プラセボ対照、並行群間：健康成人 113 例)</li> </ul>
薬物間相互作用試験		
—		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ケトコナゾールとの薬物相互作用<sup>7)</sup> (A2311 試験：非盲検、1 群 2 期クロスオーバー：健康成人 22 例)</li> <li>○シクロスポリンとの薬物相互作用<sup>8)</sup> (A0107 試験：ランダム化、非盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー：乾癬患者 12 例)</li> <li>◎経口避妊薬との薬物相互作用<sup>9)</sup> (D2114 試験：非盲検、1 群 2 期：健康成人女性 31 例)</li> <li>◎アトロピンとの薬物動態学的相互作用<sup>10)</sup> (A0118 試験：ランダム化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 22 例)</li> <li>○イソプロテレノールとの薬物動態学的相互作用<sup>11)</sup> (A0119 試験：ランダム化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 14 例)</li> <li>○アテノロール及びジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用<sup>12)</sup> (A0114 試験：ランダム化、単盲検、プラセボ対照、2 群 3 期クロスオーバー：健康成人 12 例、13 例)</li> </ul>
特別な患者集団における薬物動態試験		
—		<ul style="list-style-type: none"> <li>◎肝機能障害者での薬物動態の検討<sup>13、14)</sup> (A0112 試験：単回投与時の PK：健康成人・軽度及び中等度肝機能障害者 32 例、A2204 試験：非盲検、並行群間：健康成人・重度肝機能障害者 12 例)</li> <li>◎重度腎機能障害者での薬物動態の検討<sup>15)</sup> (D2108 試験：単回投与時の PK：健康成人・重度腎機能障害者 18 例)</li> <li>○腎機能障害及び血液透析検討試験<sup>16)</sup> (A2202 試験：腎移植患者 52 例)</li> </ul>
<b>&lt;第Ⅱ相臨床試験&gt;</b>		
◎国内第Ⅱ相試験 <sup>17, 18, 54)</sup> (D1201 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間：再発性 MS 171 例)	比較 ↔	◎海外第Ⅱ相試験 <sup>19)</sup> (D2201 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間：再発性 MS 281 例)
<b>&lt;第Ⅲ相臨床試験&gt;</b>		
—	使用 ←	<ul style="list-style-type: none"> <li>◎海外第Ⅲ相プラセボ比較試験<sup>20)</sup> (D2301 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間：再発寛解型 MS 1272 例)</li> <li>◎海外第Ⅲ相 IFNβ-1a 比較試験<sup>21)</sup> (D2302 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検 [ダブルダミー]、実薬対照、並行群間：再発寛解型 MS 1292 例)</li> </ul>
<b>&lt;長期投与試験&gt;</b>		
◎国内継続投与試験 <sup>22)</sup> (D1201E1 試験：多施設共同、非盲検、非対照：再発性 MS 171 例)	比較 ↔	◎海外継続投与試験 <sup>23、24)</sup> (D2201E1 試験：再発性 MS 281 例、D2302E1 試験：多施設共同、非盲検、非対照：再発寛解型 MS 1292 例)

◎：評価資料 ○：参考資料



## (2) 臨床薬理試験

<日本人及び外国人データ>

日本人及び白人の健康成人を対象として、フィンゴリモド 1.25～5mg を単回経口投与及びフィンゴリモド 5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した<sup>2)</sup> (A2304 試験)。有害事象は、71 例中 37 例に計 102 件発現した。そのうち 86 件はフィンゴリモド群、16 件はプラセボ群であった。発現頻度の高かった有害事象は、頭痛 (21 件)、徐脈 (9 件)、及び疲労 (9 件) であった。有害事象の発現頻度は人種間で同様であった。有害事象 102 件のうち、98 件が軽度であり、4 件が中等度であった。健康成人を対象として、フィンゴリモド 1.25～5mg を単回経口投与及びフィンゴリモド 5mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

2) 社内資料：日本人及び白人健康成人の薬物動態 (A2304 試験)

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

[参考]

国内第Ⅱ相試験では、MRI に基づく炎症性の疾患活動性だけでなく、年間再発率に関しても、プラセボ群に比べ本剤 1.25mg 群及び 0.5mg 群ともに統計学的に有意な有効性が示された。また、これらの評価指標において、本剤 1.25mg 群の有効性は 0.5mg 群に比べ優る可能性を示した。(V-5. (3)1) D1201 試験<sup>17, 54)</sup> 参照)

海外第Ⅲ相試験では、MRI に基づく炎症性の疾患活動性、年間再発率、及び障害進行に関して、プラセボに比べ本剤 1.25mg 及び 0.5mg ともに統計学的に有意な有効性が示されたが、1.25mg と 0.5mg 間に統計学的に有意な差は認められなかった。

国内試験では、本剤 1.25mg が 0.5mg よりも優れた効果を有する可能性も示唆されたが、本剤 0.5mg で臨床的に十分な効果が示されていること、海外の第Ⅲ相試験では有効性に違いはなかったこと、また、本剤 0.5mg の安全性プロファイルは 1.25mg より良好であったことから、海外と同様に、国内の用法・用量も 1 日 1 回 0.5mg が妥当と判断した。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

17) Saida, T. et al.: Mult. Scler. 18(9), 1269-1277, 2012

54) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験 再発性多発性硬化症患者を対象とした国内 6 ヶ月間二重盲検比較試験 (第Ⅱ相, 国内 D1201 試験)

<参考：評価基準>

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

EDSS は、8 つの FS (錐体路機能、小脳機能、脳幹機能、感覚機能、膀胱直腸機能、視覚機能、精神機能、その他) と歩行障害から成る、MS の神経学的状態を評価する指標であり、EDSS スコア (0: 正常～10: MS による死亡) として表される。なお、歩行障害を伴う場合は 4.0 以上となる。

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

MSFC は、上肢、下肢、及び認知機能の障害度を評価する指標である。MSFC は下記の 3 つの神経学的機能検査 (subscale scale スコア) における平均値の z-スコアから成る。z-スコアが高いほど、改善度が高いことを示す。

・Nine-hole peg test (上肢機能測定) : 9 つの杭を穴に入れて出すのに要する秒数を測る。

・Timed 25-foot walk (下肢機能検査) : 25 フィート歩行するのに要した秒数を測る。

・PASAT-3 min (認知能力測定) : 聴覚提示される数字について、前後の数字を順次足していくテストである。3 分間の正答数をスコアとする。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

試験名	国内第Ⅱ相試験 <sup>17,54)</sup> (D1201 試験)																														
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験																														
対象	再発性MS患者																														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により MS と診断された、18~60 歳の男性又は女性の再発性 MS 患者</li> <li>・ ランダム化前 1 年間に 1 回以上又は 2 年間に 2 回以上の再発があった患者、又はスクリーニング期の Gd 造影病巣が 1 つ以上認められた患者</li> <li>・ EDSS スコアが 0~6.0 の患者</li> <li>・ ランダム化前 30 日以内に再発がない神経学的に安定している患者</li> </ul>																														
試験方法	フィンゴリモド 1.25mg、フィンゴリモド 0.5mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した。投与期間は 6 ヶ月間。																														
目的	フィンゴリモド 2 用量 (1.25mg 群又は 0.5mg 群) のプラセボに対する有効性を、治験薬投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の両時点で、Gd 造影病巣がみられなかった患者の割合 (無活動性病巣症例の割合) を指標として比較し、評価する。																														
主要評価項目	投与 3 ヶ月及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合																														
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Gd 造影病巣数</li> <li>・ 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣</li> <li>・ 初回再発までの期間</li> <li>・ 年間再発率</li> <li>・ EDSS スコア</li> </ul>																														
結果	<p><b>〔主要評価項目〕</b></p> <p>投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1.25mg 群</th> <th>0.5mg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 (ベースライン)<sup>注)</sup></td> <td>50.9% (29/57 例)</td> <td>57.9% (33/57 例)</td> <td>57.9% (33/57 例)</td> </tr> <tr> <td>投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合 (患者数)</td> <td>86.0% (43/50 例)</td> <td>70.0% (35/50 例)</td> <td>40.4% (21/52 例)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">フィンゴリモド vs. プラセボ</td> </tr> <tr> <td>オッズ比</td> <td>15.238</td> <td>3.628</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>(95%信頼区間)</td> <td>(4.717, 49.222)</td> <td>(1.504, 8.753)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td>&lt;0.001*</td> <td>0.004*</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) ランダム化された患者 ステロイド治療後 14 日以内の MRI データ、及び 15 日以上休薬中の MRI データは除外した。 オッズ比、95%信頼区間、及び p 値は、投与群、スクリーニング時の Gd 造影病巣数で調整した logistic regression model を用いて算出した。 * 両側検定、有意水準、p 値 = 0.05</p> <p>投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、プラセボ群に比し、フィンゴリモド投与両群で統計学的に有意に高かった (1.25mg 群 p&lt;0.001、0.5mg 群 p=0.004 : logistic regression model)。また、この無活動性病巣症例の割合は、フィンゴリモド 0.5mg 群に比し、フィンゴリモド 1.25mg 群で統計学的に有意に高かった (p=0.015 : logistic regression model)。</p> <p><b>〔副次評価項目〕</b>  <b>&lt;MRI に関する評価項目&gt;</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Gd 造影病巣数</li> </ul>           投与 6 ヶ月後の Gd 造影病巣数の平均値は、フィンゴリモド 1.25mg 群 0.1、フィンゴリモド 0.5mg 群 0.1、プラセボ群 1.4 であり、プラセボ群に比し、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に少なかった (共に p&lt;0.001 : rank ANCOVA)。投与 3 ヶ月後も投与 6 ヶ月後と同様、Gd 造影病巣数の平均値はフィンゴリモド 1.25mg 群 0.5、フィンゴリモド 0.5mg 群 0.3、プラセボ群 2.0 であり、プラセボ群に比しフィンゴリモド両群で統計学的に有意に少なかった (1.25 mg 群 p&lt;0.001、0.5 mg 群 p=0.001 : rank ANCOVA)。</p>				1.25mg 群	0.5mg 群	プラセボ群	Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 (ベースライン) <sup>注)</sup>	50.9% (29/57 例)	57.9% (33/57 例)	57.9% (33/57 例)	投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合 (患者数)	86.0% (43/50 例)	70.0% (35/50 例)	40.4% (21/52 例)	フィンゴリモド vs. プラセボ				オッズ比	15.238	3.628	—	(95%信頼区間)	(4.717, 49.222)	(1.504, 8.753)	—	p 値	<0.001*	0.004*	—
	1.25mg 群	0.5mg 群	プラセボ群																												
Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 (ベースライン) <sup>注)</sup>	50.9% (29/57 例)	57.9% (33/57 例)	57.9% (33/57 例)																												
投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合 (患者数)	86.0% (43/50 例)	70.0% (35/50 例)	40.4% (21/52 例)																												
フィンゴリモド vs. プラセボ																															
オッズ比	15.238	3.628	—																												
(95%信頼区間)	(4.717, 49.222)	(1.504, 8.753)	—																												
p 値	<0.001*	0.004*	—																												

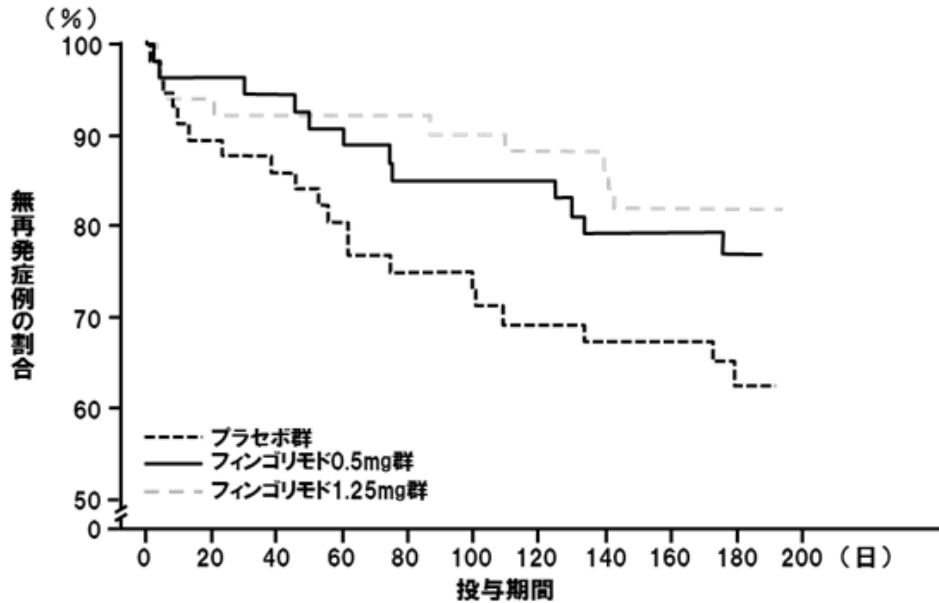
結果

・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣

6 ヶ月の投与期間中に新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 1.25mg 群 58.3%、フィンゴリモド 0.5mg 群 64.6%、プラセボ群 36.0%であった。新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、プラセボ群に比し、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に高かった (1.25 mg 群 p=0.021、0.5 mg 群 p=0.006 : logistic regression model)。  
 6 ヶ月の投与期間中に新規又は新規に拡大した T2 強調病巣の総数の平均値は、フィンゴリモド 1.25mg 群 0.9、フィンゴリモド 0.5mg 群 1.1、プラセボ群 6.1 であり、プラセボ群に比し、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に少なかった (共に p<0.001 : Negative binominal model)。

<臨床的再発に関する評価項目>

初回確定再発までの期間に関する Kaplan-Meier プロット



Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合

	1.25mg 群 N=54	0.5mg 群 N=57	プラセボ群 N=57
Kaplan-Meier 推定値による 無再発例の割合 (標準誤差)	82.1% (5.42)	77.1% (5.84)	62.8% (6.70)
(95%信頼区間)	(71.48, 92.72)	(65.61, 88.50)	(49.67, 75.93)
p 値 <sup>a)</sup>	0.031 <sup>b)</sup>	0.109	—
ハザード比 <sup>c)</sup>	0.47	0.55	—
(95%信頼区間) <sup>c)</sup>	(0.21, 1.03)	(0.27, 1.15)	—
p 値 <sup>c)</sup>	0.060	0.114	—

a) p 値は Log-rank 検定によって算出した。

b) 両側検定、有意水準、p 値 = 0.05

c) ハザード比、及び p 値は、投与群、直近 2 年間の再発回数、及びベースライン時の EDSS スコアによって調整された Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

投与 6 ヶ月間の Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合は、フィンゴリモド両群で高かった。また、初回確定再発までの期間は、プラセボ群に比べフィンゴリモド両群とも延長していたが、プラセボ群との統計学的に有意な差は、フィンゴリモド 1.25mg 群でのみ認められた。投与 6 ヶ月間の再発リスクは、プラセボ群に対しフィンゴリモド 1.25mg 群で 53%、フィンゴリモド 0.5 mg 群で 45%抑制した。

結果	<p>・年間再発率 年間再発率の推定値は、フィンゴリモド 1.25 mg 群 0.41、フィンゴリモド 0.5 mg 群 0.50、プラセボ群 0.99 であり、プラセボ群に比し、フィンゴリモド 両群で統計学的に有意に低かった。プラセボ群に対する再発率の低下率は、それぞれ、58%及び 49%であった。</p> <p>＜その他の評価項目＞</p> <p>・EDSS スコア 投与 6 ヶ月後の EDSS スコアのベースラインからの変化では、投与群間に有意差は認められなかったものの、投与 6 ヶ月後の EDSS スコアがベースラインから 1 ポイント以上悪化した患者の割合は、プラセボ群 (13.7%) に比し、フィンゴリモド両群 (1.25 mg 群 2.1%、0.5 mg 群 6.0%) で低かった。</p> <p>【安全性】 副作用の発現率はフィンゴリモド 1.25mg 群で 85.2% (46/54 例)、フィンゴリモド 0.5mg 群で 75.4% (43/57 例) であり、用量依存的に高かった。主な副作用は、フィンゴリモド 0.5mg 群で 鼻咽喉頭炎 26.3% (15/57 例)、肝機能検査値異常 21.1% (12/57 例) 等、フィンゴリモド 1.25 mg 群で肝機能検査値異常 31.5% (17/ 54 例)、鼻咽喉頭炎 16.7% (9/ 54 例) 等であった。</p>
まとめ	<p>MRI に基づく炎症性の疾患活動性評価項目においてプラセボ群に比し、フィンゴリモド 1.25mg、0.5mg 両群で統計学的に有意な抑制効果が認められた。年間再発率では、プラセボ群に比し、フィンゴリモド両群で統計学的に有意な低下が認められた。フィンゴリモド 1.25mg 及び 0.5mg の忍容性は良好であり、大部分の患者が治験を完了した。安全性プロファイルは、フィンゴリモド 1.25mg 群に比べ、フィンゴリモド 0.5 mg 群で良好であった。</p>

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

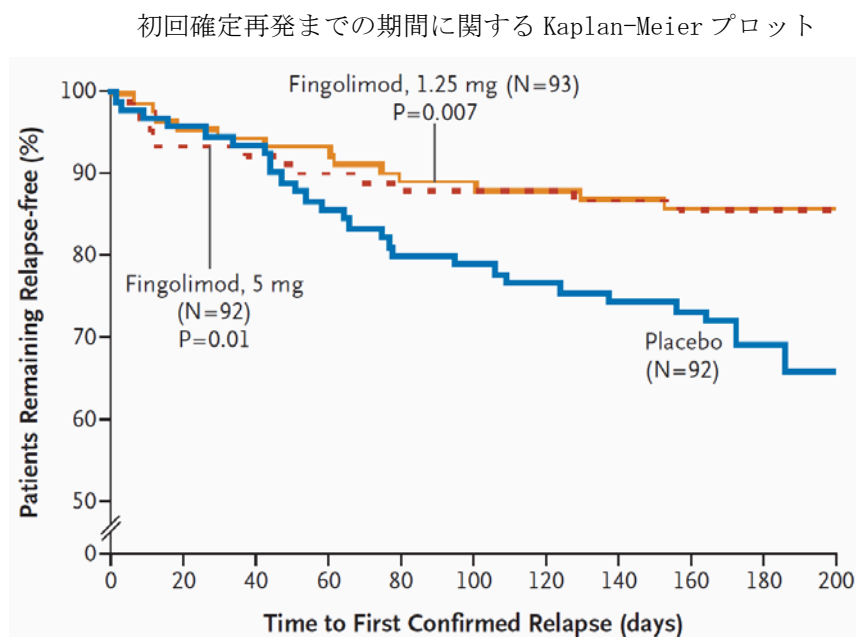
17) Saida, T. et al. :Mult. Scler. 18(9), 1269-1277, 2012

54) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験 再発性多発性硬化症患者を対象とした国内 6 ヶ月間二重盲検比較試験(第Ⅱ相, 国内 D1201 試験)

試験名	海外第Ⅱ相試験 <sup>19)</sup> (D2201 試験)			
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験			
対象	再発性 MS 患者			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>McDonald の診断基準により MS と診断された、18~60 歳の男性又は女性の MS 患者</li> <li>治験参加前の 1 年間に 1 回以上又は 2 年間に 2 回以上の再発があった患者、又はスクリーニング期の Gd 造影病巣が 1 つ以上認められた患者</li> <li>スクリーニング前 30 日以内、及びスクリーニング期とベースライン期の期間中に再発がない神経学的に安定している患者</li> <li>EDSS スコア 0~6.0 の患者</li> </ul>			
試験方法	フィンゴリモド 5.0mg、フィンゴリモド 1.25mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した。投与期間は 6 ヶ月間。			
目的	ベースライン後から 6 ヶ月間、毎月実施する Gd 造影病巣の総数を指標として、フィンゴリモド 2 用量 (5.0mg 及び 1.25mg) の有効性を評価する。			
主要評価項目	Gd 造影病巣の総数			
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合</li> <li>新規 T2 強調病巣数</li> <li>T2 強調病巣の総容積</li> <li>年間再発率</li> <li>初回確定再発までの期間 (無再発例の割合)</li> <li>EDSS スコア</li> <li>脳容積のベースラインからの変化率 (減少率)</li> </ul>			
結果	【主要評価項目】			
	Gd 造影病巣の総数			
		5.0mg 群 N=77	1.25mg 群 N=83	プラセボ群 N=81
	平均値 (標準偏差)	5.7 (11.6)	8.4 (23.7)	14.8 (22.5)
	中央値	3	1	5
	範囲	0~91	0~182	0~114
vs プラセボ*	0.006	<0.001	—	
*p 値は Wilcoxon 順位和検定を用いて算出した。				
【副次評価項目】				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合</li> </ul> <p>投与 6 ヶ月後の Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合は、プラセボ群 (47%) に比べ、フィンゴリモド両群 (5.0mg 群 : 82%、1.25mg 群 : 77%) で高い割合を示した (共に <math>p &lt; 0.001</math> : Wilcoxon 順位和検定)。</p>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>新規 T2 強調病巣数</li> </ul> <p>6 ヶ月の投与期間中の新規 T2 強調病巣数の平均値は、フィンゴリモド 5.0mg 群で 1.9、フィンゴリモド 1.25mg 群で 3.0、プラセボ群で 6.4 であり、プラセボ群と比べ、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に少なかった (共に <math>p &lt; 0.001</math> : Wilcoxon 順位和検定)。</p>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>T2 強調病巣の総容積</li> </ul> <p>投与 6 ヶ月後の T2 強調病巣の総容積のベースラインからの変化量の平均は、フィンゴリモドのいずれの投与群でも少なかった (5.0mg 群 : <math>-627\text{mm}^3</math>、1.25mg 群 : <math>-113\text{mm}^3</math>、プラセボ群 : <math>+129\text{mm}^3</math>)。フィンゴリモド 1.25mg 群に比べ、変化量が大きかったフィンゴリモド 5.0mg 群ではプラセボ群と比べ、統計学的に有意な T2 強調病巣の総容積の減少が認められた (<math>p &lt; 0.001</math> : Wilcoxon 順位和検定)。</p>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>年間再発率</li> </ul> <p>6 ヶ月間の投与期間中の年間再発率は、フィンゴリモド両群 (5.0mg 群 : 0.36、1.25mg 群 : 0.35) で、プラセボ群 (0.77) に比べ、統計学的に有意に低かった (5.0mg 群 : <math>p = 0.01</math>、1.25mg 群 : <math>p = 0.009</math>、ポアソン回帰)。</p>				

結果

・ 初回確定再発までの期間（無再発例の割合）



初回確定再発までの期間（Kaplan-Meier 推定値）は、プラセボ群と比較してフィンゴリモド群で統計学的に有意に延長していた（5.0mg 群：p=0.01、1.25mg 群：p=0.007、log-rank 検定）。

投与 6 ヶ月間の無再発例の割合はプラセボ群 66%に対し、フィンゴリモド 5.0mg 群 86%、フィンゴリモド 1.25mg 群 86%であり、フィンゴリモド両群で高かった（5.0mg 群：p=0.004、1.25mg 群：p=0.003、z 検定）。

・ EDSS スコア

投与 6 ヶ月後の EDSS スコアは、フィンゴリモド群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

・ 脳容積のベースラインからの変化率（減少率）

ベースラインから 6 ヶ月後の脳容積の減少率（脳萎縮）の平均値±標準偏差は、フィンゴリモド 5.0mg 群で-0.40%、1.25mg 群で-0.22%、プラセボ群で-0.31%であり、6 ヶ月間の投与期間中には投与群間に差は認められなかった。

〔安全性〕

有害事象の発現率はプラセボ群及びフィンゴリモド 1.25mg 群と比較してフィンゴリモド 5.0mg 群で高かった（5.0mg 群：96%、1.25mg 群：84%、プラセボ群：82%、以下同順）。プラセボ群と比べてフィンゴリモド 5.0mg 群及び1.25mg 群で発現率が高かった事象は、悪心（フィンゴリモド 5.0mg 群 11%、フィンゴリモド 1.25mg 群 9%、プラセボ群 2%、以下同様）、白血球減少症（5%、2%、0%）、確定された ALT 上昇（12%、10%、1%）、傾眠（6%、3%、0%）、鼻咽頭炎（28%、17%、15%）及び呼吸困難（13%、4%、1%）などであった。

まとめ

MRI に基づく炎症性の疾患活動性評価項目においてプラセボ群に比し、フィンゴリモド 5.0mg、1.25mg 両群で統計学的に有意な抑制効果が認められた。臨床的再発に関するパラメータは、プラセボ群に比べフィンゴリモド両群で改善した。フィンゴリモドは忍容であり、患者の大部分が試験を完了した。有害事象の発現率は、プラセボ群と比べて、フィンゴリモド 5.0mg 群で高かった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

19) Kappos, L. et al.: N Engl J Med. 355(11), 1124-40, 2006

試験名	海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照） <sup>20)</sup> （D2301 試験）														
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験														
対象	再発寛解型 MS														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により MS と診断された、18～55 歳の男性又は女性の再発寛解型 MS 患者</li> <li>・ ランダム化前 1 年間に 1 回以上又は 2 年間に 2 回以上の再発があった患者</li> <li>・ EDSS スコアが 0～5.5 の患者。</li> <li>・ ランダム化前 30 日以内に再発やステロイド治療がない神経学的に安定している患者</li> </ul>														
試験方法	フィンゴリモド 1.25mg、フィンゴリモド 0.5mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した。試験期間は 24 ヶ月。														
目的	再発寛解型 MS の患者を対象とし、フィンゴリモド（1.25mg 及び 0.5mg）投与 24 ヶ月間の年間再発率に対する効果をプラセボと比較・検証する。														
主要評価項目	年間再発率														
副次評価項目	<p>主要な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3 ヶ月持続する障害進行が発現するまでの期間</li> </ul> <p>その他副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数</li> <li>・ Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合</li> <li>・ Gd 造影病巣数</li> <li>・ 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合</li> <li>・ T2 強調病巣の総容積</li> <li>・ T1 低信号病巣の総容積</li> <li>・ 初回確定再発までの期間（無再発例の割合）</li> <li>・ EDSS スコア</li> <li>・ MSFC z-スコア</li> <li>・ 脳容積のベースラインからの変化率（減少率）</li> </ul>														
結果	<p>〔主要評価項目〕</p> <p style="text-align: center;">年間再発率（確定再発）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1.25mg 群 N=429</th> <th style="text-align: center;">0.5mg 群 N=425</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群 N=418</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年間再発率の推定値 (95%信頼区間)</td> <td style="text-align: center;">0.16 (0.13, 0.19)</td> <td style="text-align: center;">0.18 (0.15, 0.22)</td> <td style="text-align: center;">0.40 (0.34, 0.47)</td> </tr> <tr> <td>p 値 vs. プラセボ</td> <td style="text-align: center;">&lt;0.001</td> <td style="text-align: center;">&lt;0.001</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> </tbody> </table> <p>年間再発率の推定値（95%信頼区間）及び p 値は投与群、国、直近 2 年間の再発回数及びベースライン時の EDSS によって調整された negative binomial regression を用いて算出した。投与 24 ヶ月までの年間再発率は、プラセボ群に対して、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に低かった。</p> <p>〔主要な副次評価項目〕</p> <p>3 ヶ月持続する障害進行が発現するまでの期間に関する Kaplan-Meier プロット</p> <p style="text-align: center;">P=0.02 for fingolimod vs. placebo</p>				1.25mg 群 N=429	0.5mg 群 N=425	プラセボ群 N=418	年間再発率の推定値 (95%信頼区間)	0.16 (0.13, 0.19)	0.18 (0.15, 0.22)	0.40 (0.34, 0.47)	p 値 vs. プラセボ	<0.001	<0.001	—
	1.25mg 群 N=429	0.5mg 群 N=425	プラセボ群 N=418												
年間再発率の推定値 (95%信頼区間)	0.16 (0.13, 0.19)	0.18 (0.15, 0.22)	0.40 (0.34, 0.47)												
p 値 vs. プラセボ	<0.001	<0.001	—												

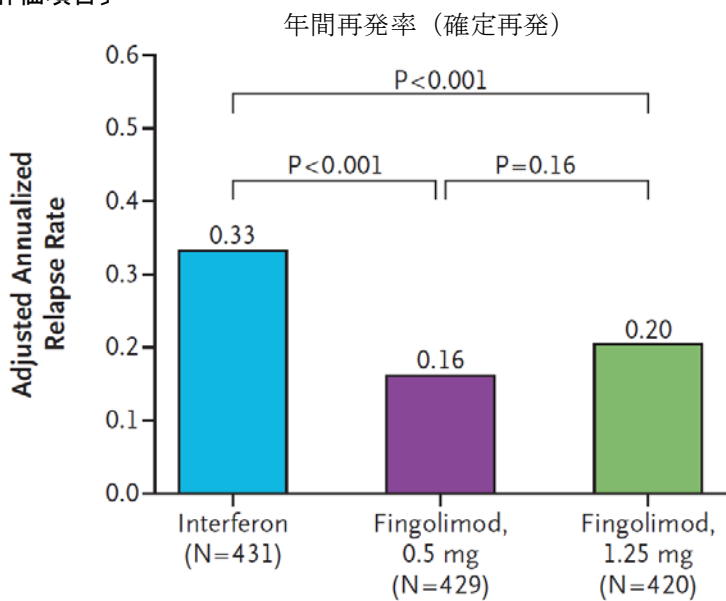
結果	<p>3 ヶ月持続する障害進行が確認されなかった患者の割合は、フィンゴリモド群でプラセボ群より高く、24 ヶ月の投与期間中に3 ヶ月間持続する障害進行のリスクを、プラセボ群に対し、フィンゴリモド 1.25mg 群で 32%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 30%抑制した。</p> <p>〔その他副次評価項目〕  &lt;MRI に関する評価項目&gt;  新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数</p> <table border="1" data-bbox="375 414 1396 548"> <thead> <tr> <th></th> <th>1.25mg 群 N=337</th> <th>0.5mg 群 N=370</th> <th>プラセボ群 N=339</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (平均値)</td> <td>0.0 (2.5)</td> <td>0.0 (2.5)</td> <td>5.0 (9.8)</td> </tr> <tr> <td>p 値 vs. プラセボ</td> <td>&lt;0.001</td> <td>&lt;0.001</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>病巣数の p 値は投与群、及び国によって調整した negative binomial model を用いて算出した。24 ヶ月の投与期間中に、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数は、フィンゴリモド両群で、プラセボ群に比べ、統計学的に有意に少なかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合、Gd 造影病巣数  投与 24 ヶ月後の Gd 造影病巣数の平均値は、フィンゴリモド 1.25mg 群 (0.2) 及びフィンゴリモド 0.5mg 群 (0.2) とともに、プラセボ群 (1.1) に比べ、統計学的に有意に少なかった (共に <math>p &lt; 0.001</math>, rank ANCOVA)。Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 1.25mg 群 (89.8%) 及びフィンゴリモド 0.5mg 群 (89.7%) とともに、プラセボ群 (65.1%) に比べ、統計学的に有意に高かった (共に <math>p &lt; 0.001</math>: logistic regression model)。</li> <li>・ 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合  24 ヶ月の投与期間中に、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 1.25mg 群 (51.9%) 及びフィンゴリモド 0.5mg 群 (50.5%) で、プラセボ群 (21.2%) であり、プラセボ群に比べ、統計学的に有意に高かった (共に <math>p &lt; 0.001</math>: logistic regression model)。</li> <li>・ T2 強調病巣の総容積  T2 強調病巣の総容積のベースラインから投与 24 ヶ月後までの変化率では、プラセボ群と比較し、フィンゴリモド群で統計学的に有意な差が認められた (全て <math>p &lt; 0.001</math>: rank ANCOVA)。</li> <li>・ T1 低信号病巣の総容積  投与 24 ヶ月後の T1 低信号病巣の総容積のベースラインからの変化は、フィンゴリモド群ではプラセボ群に比べ、低い値を示し統計学的に有意な差が認められた (vs. 1.25mg 群 <math>p=0.02</math>, vs. 0.5mg 群 <math>p=0.01</math>: rank ANCOVA)。</li> </ul> <p>&lt;臨床的再発に関する評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初回確定再発までの期間 (無再発例の割合)  投与 24 ヶ月間の初回確定再発までの期間は、プラセボ群と比較してフィンゴリモド群で統計学的に有意に延長した。投与 24 ヶ月間の再発リスクは、プラセボ群に対し、フィンゴリモド 1.25mg 群で 62%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 52%抑制した。また、投与 24 ヶ月間の Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合は、プラセボ群 45.6%に対し、フィンゴリモド 1.25mg 群 74.7%、フィンゴリモド 0.5mg 群 70.4%であり、フィンゴリモド両群で高かった。</li> </ul> <p>&lt;その他の評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ EDSS スコア、MSFC z-スコア  EDSS スコアのベースラインからの変化は、フィンゴリモド両群 (変化量の平均値: 1.25mg 群 <math>-0.03</math>, 0.5mg 群 <math>0.00</math>) でプラセボ群 (<math>0.13</math>) より良好な結果が得られ、プラセボ群に比べ、フィンゴリモド両群で統計学的に有意な差が認められた (共に <math>p=0.002</math>: rank ANCOVA)。MSFC z-スコアのベースラインからの変化でも、フィンゴリモド両群 (変化量の平均値: 1.25mg 群 <math>0.01</math>, 0.5mg 群 <math>0.03</math>) でプラセボ群 (<math>-0.06</math>) より良好な結果が得られ、フィンゴリモド両群でプラセボ群と比較し、統計学的に有意な差が認められた (1.25mg 群 <math>p=0.02</math>, 0.5mg 群 <math>p=0.01</math>: rank ANCOVA)。</li> </ul>		1.25mg 群 N=337	0.5mg 群 N=370	プラセボ群 N=339	中央値 (平均値)	0.0 (2.5)	0.0 (2.5)	5.0 (9.8)	p 値 vs. プラセボ	<0.001	<0.001	—
	1.25mg 群 N=337	0.5mg 群 N=370	プラセボ群 N=339										
中央値 (平均値)	0.0 (2.5)	0.0 (2.5)	5.0 (9.8)										
p 値 vs. プラセボ	<0.001	<0.001	—										



結果	<p>・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）</p> <p>24 ヶ月の投与期間中の脳萎縮は、フィンゴリモド 1.25mg 群（減少率の平均値 -0.89%）及びフィンゴリモド 0.5mg 群（-0.84%）でプラセボ群（-1.31%）よりも統計学的に有意に小さかった（共に <math>p &lt; 0.001</math> : rank ANCOVA）。</p> <p>〔安全性〕</p> <p>投与群別の有害事象発現率は、フィンゴリモド 1.25mg 群で 94.2%（404 例/429 例）、フィンゴリモド 0.5mg 群で 94.4%（401 例/425 例）、プラセボ群で 92.6%（387 例/418 例）であった。フィンゴリモド両群で発現率が高かった有害事象は、主に肝機能検査異常値（1.25mg 群：18.6%、0.5mg 群：15.8%、プラセボ群：5.0%、以下同順）、血液およびリンパ系障害[リンパ球減少症（5.4%、3.5%、0.5%）と白血球減少症（6.3%、2.8%、0.2%）を含む]、高血圧（6.3%、6.1%、3.8%）、頭痛（26.6%、25.2%、23.0%）であった。鼻咽頭炎（26.1%、27.1%、27.5%）、鼻炎（4.2%、5.9%、6.0%）、副鼻腔炎（6.3%、6.6%、4.5%）及び尿路感染（4.9%、8.0%、11.2%）の有害事象発現率は、各群とも同程度であった。</p> <p>臨床適応用量であるフィンゴリモド 0.5mg 群での副作用発現率は、61.9%（263 例/425 例）であった。主な副作用は、ALT 増加 9.2%（39 例/425 例）、鼻咽頭炎 7.3%（31 例/425 例）、上気道感染 6.8%（29 例/425 例）等であった。</p>
まとめ	<p>再発寛解型 MS 患者を対象とした 24 ヶ月間の試験において、フィンゴリモドの効果は、プラセボに比べて優れていることが示された。再発率、臨床的障害の進行、炎症性病変の活動性および組織破壊の MRI 上のエビデンスは全て、フィンゴリモド投与により有意に減少した。フィンゴリモドの 2 用量は有効性が同等で、有害事象の発現頻度は 0.5 mg 用量で 1.25 mg 用量より低かった。</p>

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

20) Kappos, L. et al. : N Engl J Med. 362(5), 387-401, 2010

試験名	海外第Ⅲ相試験（実薬対照） <sup>21)</sup> （D2302 試験）														
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照（IFNβ-1a）、並行群間比較試験														
対象	再発寛解型 MS 患者														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により MS と診断された、18～55 歳の男性又は女性の再発寛解型 MS 患者</li> <li>ランダム化前 1 年間に 1 回以上又は 2 年間に 2 回以上の再発があった患者</li> <li>EDSS スコアが 0～5.5 の患者</li> <li>ランダム化前 30 日以内に再発やステロイド治療がない神経学的に安定している患者</li> </ul>														
試験方法	フィンゴリモド 1.25mg 又はフィンゴリモド 0.5mg を 1 日 1 回、経口投与する。または、IFNβ-1a 30μg を 1 週間 1 回筋肉内注射する。投与期間は 12 ヶ月間。														
目的	再発寛解型 MS 患者を対象とし、フィンゴリモド（1.25mg 及び 0.5mg）投与 12 ヶ月間の年間再発率に対する効果を IFNβ-1a と比較・検証する。少なくともフィンゴリモド 1.25 mg での有効性が IFNβ-1a よりも優れることを検証する。														
主要評価項目	年間再発率														
副次評価項目	<p>主要な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数</li> <li>3 ヶ月以上持続する障害進行</li> </ul> <p>その他副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合</li> <li>Gd 造影病巣数</li> <li>新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合</li> <li>T2 強調病巣の総容積</li> <li>T1 低信号病巣の総容積</li> <li>無再発例の割合</li> <li>EDSS スコア</li> <li>MSFC z-スコア</li> <li>脳容積のベースラインからの変化率（減少率）</li> </ul>														
結果	<p>〔主要評価項目〕</p>  <table border="1" data-bbox="370 1680 1412 1848"> <thead> <tr> <th></th> <th>IFNβ-1a 群 N=431</th> <th>0.5mg 群 N=429</th> <th>1.25mg 群 N=420</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年間再発率の推定値 (95%信頼区間)</td> <td>0.33 (0.26, 0.42)</td> <td>0.16 (0.12, 0.21)</td> <td>0.20 (0.16, 0.26)</td> </tr> <tr> <td>p 値 vs. IFNβ-1a</td> <td>—</td> <td>&lt;0.001</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>年間再発率の推定値（95%信頼区間）、年間再発率の IFNβ-1a 群に対する割合、及び p 値は投与群、国、直近 2 年間の再発回数及びベースライン時の EDSS によって調整された negative binomial regression を用いて算出した。 投与 12 ヶ月までの年間再発率は、IFNβ-1a 群に対して、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に低かった。</p>				IFNβ-1a 群 N=431	0.5mg 群 N=429	1.25mg 群 N=420	年間再発率の推定値 (95%信頼区間)	0.33 (0.26, 0.42)	0.16 (0.12, 0.21)	0.20 (0.16, 0.26)	p 値 vs. IFNβ-1a	—	<0.001	<0.001
	IFNβ-1a 群 N=431	0.5mg 群 N=429	1.25mg 群 N=420												
年間再発率の推定値 (95%信頼区間)	0.33 (0.26, 0.42)	0.16 (0.12, 0.21)	0.20 (0.16, 0.26)												
p 値 vs. IFNβ-1a	—	<0.001	<0.001												

結果

〔主要な副次評価項目〕

新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数

	IFN $\beta$ -1a 群	0.5mg 群	1.25mg 群
中央値 (平均値)	1.0 (2.6)	0.0 (1.7)	1.0 (1.5)
p 値 vs. IFN $\beta$ -1a	—	0.004	<0.001

p 値は、投与群、国、ベースライン時の直近 2 年間の再発回数、ベースライン時の EDSS スコアによって調整した negative binomial model を用いて算出した。

12 ヶ月間の投与期間中に新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数は、フィンゴリモド 1.25mg 群及びフィンゴリモド 0.5mg 群で、IFN  $\beta$ -1a 群より少なく統計学的な有意差が認められた。

・ 3 ヶ月持続する障害進行

障害進行が確認された患者は、全投与群においてまれであった。障害進行が確認されるまでの期間、および障害進行が確認された患者の割合について、3 投与群間で有意差は見られなかった。

〔その他副次評価項目〕

<MRI に関する評価項目>

・ Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合、Gd 造影病巣数

Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、IFN  $\beta$ -1a 群 (80.8%) に比べ、フィンゴリモド群 (1.25mg 群 91.2%、0.5mg 90.1%) で有意に高かった (共に  $p < 0.001$ : logistic regression model)。投与 12 ヶ月後の Gd 造影病巣数は、IFN  $\beta$ -1a 群 (平均値: 0.51) に比べ、フィンゴリモド 1.25 mg 群 (0.14) 及びフィンゴリモド 0.5mg 群 (0.23) とともに、統計学的に有意に少なかった (共に  $p < 0.001$ : rank ANCOVA)。

・ 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合

12 ヶ月間の投与期間中に新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 1.25mg 群 (48.0%) 及びフィンゴリモド 0.5mg 群 (54.8%) で、IFN  $\beta$ -1a 群 (45.7%) に比べて高い割合を示し、フィンゴリモド 0.5mg 群のみで統計学的な有意差が認められた ( $p = 0.01$ : logistic regression model)。

・ T2 強調病巣の総容積

投与 12 ヶ月後の T2 強調病巣の総容積は、各投与群間で統計学的な有意差は認められなかった (rank ANCOVA)。

・ T1 低信号病巣の総容積

T1 低信号病巣の総容積は、各投与群間で統計学的な有意差は認められなかった (rank ANCOVA)。

<臨床的再発に関する評価項目>

・ 無再発例の割合

投与 12 ヶ月間の Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合は、IFN  $\beta$ -1a 群 69.3% に対し、フィンゴリモド 1.25mg 群 79.8%、フィンゴリモド 0.5mg 群 82.6% でありフィンゴリモド両群で高かった (共に  $p < 0.001$ 、log-rank 検定)。

<その他の評価項目>

・ EDSS スコア、MSFC z-スコア

EDSS スコアのベースラインからの変化は、フィンゴリモド両群 (変化量の平均値: 1.25mg 群 -0.11、0.5mg 群 -0.08) で IFN  $\beta$ -1a 群 (0.01) より良好な結果が得られ、IFN  $\beta$ -1a 群と比べ、フィンゴリモド 1.25mg 群では統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.02$ : rank ANCOVA)。MSFC z-スコアのベースラインからの変化は、フィンゴリモド両群 (変化量の平均値: 1.25mg 群 0.08、0.5mg 群 0.04) で IFN  $\beta$ -1a 群 (-0.03) より良好な結果が得られ、フィンゴリモド群で、IFN  $\beta$ -1a 群と比較し、統計学的に有意な差 (1.25mg 群  $p < 0.001$ 、0.5mg 群  $p = 0.02$ : rank ANCOVA) が認められ、障害に対する有効性は投与 12 ヶ月後には認められた。

結果	<p>・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）</p> <p>12 ヶ月の投与期間中の脳萎縮は、フィンゴリモド群（減少率の平均値：1.25mg 群 -0.30%、0.5mg 群 -0.31%）で、IFN<math>\beta</math>-1a 群（-0.45%）よりも有意に小さかった（共に <math>p &lt; 0.001</math> : Wilcoxon 順位和検定）。</p> <p>〔安全性〕</p> <p>投与群別の有害事象発現率は、フィンゴリモド 1.25mg 群で 90.5%（380 例/420 例）、フィンゴリモド 0.5mg 群で 86.0%（369 例/429 例）、IFN<math>\beta</math>-1a 群で 91.6%（395 例/431 例）であった。IFN<math>\beta</math>-1a 群で発現率の高かった有害事象はインフルエンザ様疾患（1.25mg 群 3.6%、0.5mg 群 3.5%、IFN<math>\beta</math>-1a 群 36.9%、以下同順）及び発熱（3.6%、4.2%、17.9%）であり、特にインフルエンザ様疾患はフィンゴリモド両群の 10 倍以上であった。また筋肉痛の発現率（3.3%、3.3%、10.2%）も IFN<math>\beta</math>-1a 群でフィンゴリモド両群より高かった。フィンゴリモド両群で発現率の高かった副作用は頭痛（22.9%、23.1%、20.4%）、鼻咽頭炎（22.1%、20.5%、20.4%）と上気道感染症（8.6%、7.2%、6.3%）であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（5.7%、6.5%、1.9%）及びリンパ球減少症（1.0%、0.2%、0%）などの発現率は、IFN<math>\beta</math>-1a 群よりもフィンゴリモド両群で高かった。</p>
まとめ	<p>フィンゴリモドは 1.25mg 又は 0.5mg のいずれの投与量でも、IFN<math>\beta</math>-1a に比べ、12 ヶ月の投与で、再発寛解型 MS 患者での年間再発率を有意に低下させることが示された。IFN<math>\beta</math>-1a に対するフィンゴリモドの優越性が再発評価項目及び炎症性疾患活動性を見る MRI 評価項目で認められた。フィンゴリモド投与群の多くは治験薬を投与継続した状態で本治験を完了しており、フィンゴリモドは忍容であった。</p> <p>フィンゴリモド 1.25mg に比べフィンゴリモド 0.5 mg の安全性プロファイルの方がより良好であった。</p> <p>有害事象の発現率は、フィンゴリモド両群に比べて IFN<math>\beta</math>-1a 群で高かったが、感染症や肝酵素上昇の発現率はフィンゴリモド両群で高かった。</p>

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

21) Cohen, JA. et al. : N Engl J Med. 362(5), 402-15, 2010

## 2) 安全性試験

試験名	国内継続投与試験 <sup>22), 60)</sup> (D1201E1 試験)																										
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験																										
対象	再発性 MS 患者																										
主な登録基準	D1201 試験で 6 ヶ月間の治験期間を完了した患者を対象とした。																										
試験方法	<p>用量盲検期とオープン期から成り、用量盲検期にはフィンゴリモド 1.25mg 又は 0.5mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与し、オープン期にはフィンゴリモド 0.5mg を 1 日 1 回投与した。</p> <p>用量盲検期には、D1201 試験でフィンゴリモド (0.5mg 又は 1.25mg) を投与されていた患者には、盲検下で同用量の治験薬を割り付けた。D1201 試験でプラセボを投与されていた患者には、盲検下でフィンゴリモド 0.5mg 又は 1.25mg のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。</p> <p>本試験途中で、D2301 試験及び D2302 試験の結果を受けて、すべての患者の投与量を 0.5mg とし (1.25 mg 投与していた患者を 0.5 mg に切替え)、以降をオープン期とした。試験期間は D1201 試験を合わせて 12 ヶ月間。</p>																										
目的	フィンゴリモドの長期安全性及び有効性データを収集する。																										
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性</li> <li>・ Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合</li> <li>・ Gd 造影病巣数</li> <li>・ 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合</li> <li>・ 年間再発率</li> <li>・ 初回確定再発までの期間 (無再発例の割合)</li> <li>・ EDSS スコア</li> </ul>																										
結果	<p><b>〔安全性〕</b></p> <p style="text-align: center;">有害事象及び副作用発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1.25mg 群 N=54</th> <th style="text-align: center;">0.5mg 群 N=57</th> <th style="text-align: center;">プラセボ- フィンゴリモド群 N=57</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象発現例数 (%)</td> <td style="text-align: center;">54 (100.0)</td> <td style="text-align: center;">54 (94.7)</td> <td style="text-align: center;">54 (94.7)</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数 (%)</td> <td style="text-align: center;">50 (92.6)</td> <td style="text-align: center;">47 (82.5)</td> <td style="text-align: center;">47 (82.5)</td> </tr> <tr> <td>死亡 (%)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> <td style="text-align: center;">0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象 (%)</td> <td style="text-align: center;">11 (20.4)</td> <td style="text-align: center;">5 (8.8)</td> <td style="text-align: center;">8 (14.0)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象 (%)</td> <td style="text-align: center;">6 (11.1)</td> <td style="text-align: center;">8 (14.0)</td> <td style="text-align: center;">11 (19.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与中止に至った有害事象の発現率は、フィンゴリモド継続投与群 (フィンゴリモド 1.25mg 群 11.1%、フィンゴリモド 0.5mg 群 14.0%) に比し、プラセボ-フィンゴリモド群 (19.3%) で高かった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は肝機能検査異常であり、フィンゴリモド 1.25mg 群 (3.7%) に比し、フィンゴリモド 0.5mg 群 (7.0%) 及びプラセボ-フィンゴリモド群 (7.0%) で多く認められた。投与中止に至った徐脈は D1201 試験の初回投与時のもので、フィンゴリモド 1.25 mg 群のみで 2 例に認められた。その他の投与中止に至った有害事象は、いずれも 1 例のみであった。</p> <p>本継続投与試験移行後に認められた投与中止に至った有害事象の発現率は、フィンゴリモド継続投与群 (フィンゴリモド 1.25mg 群で 0%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 4.3%) に比し、プラセボ-フィンゴリモド群 (プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 13.0%、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 18.5%) で高かった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は肝機能検査異常であり、フィンゴリモド 0.5mg 群、プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群、及びプラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で各 1 例に認められた。</p> <p>臨床適応用量であるフィンゴリモド 0.5mg を投与した群 (フィンゴリモド継続投与群 : 0.5mg -0.5mg 群と、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群 : プラセボ -0.5mg 群) における、本試験の期間中の副作用発現率は、0.5mg -0.5mg 群で 57.4%(27 例/47 例)、プラセボ -0.5mg 群で 74.1%(20 例/27 例)であった。主な副作用は、0.5mg -0.5mg 群で鼻咽頭炎 21.3% (10 例/47 例)、肝機能検査値異常 6.4% (3 例/47 例) 等、プラセボ -0.5mg 群で鼻咽頭炎 22.2% (6 例/27 例)、肝機能検査値異常 14.8% (4 例/27 例) 等であった。</p> <p><b>〔有効性〕</b></p> <p><b>&lt;MRI に関する評価項目&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合</li> </ul> <p>フィンゴリモド継続投与群において、Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、投与 12 ヶ月後ではフィンゴリモド 1.25mg 群 97.6%、フィンゴリモド 0.5mg 群 97.7%と</p>				1.25mg 群 N=54	0.5mg 群 N=57	プラセボ- フィンゴリモド群 N=57	有害事象発現例数 (%)	54 (100.0)	54 (94.7)	54 (94.7)	副作用発現例数 (%)	50 (92.6)	47 (82.5)	47 (82.5)	死亡 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	重篤な有害事象 (%)	11 (20.4)	5 (8.8)	8 (14.0)	投与中止に至った有害事象 (%)	6 (11.1)	8 (14.0)	11 (19.3)
	1.25mg 群 N=54	0.5mg 群 N=57	プラセボ- フィンゴリモド群 N=57																								
有害事象発現例数 (%)	54 (100.0)	54 (94.7)	54 (94.7)																								
副作用発現例数 (%)	50 (92.6)	47 (82.5)	47 (82.5)																								
死亡 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																								
重篤な有害事象 (%)	11 (20.4)	5 (8.8)	8 (14.0)																								
投与中止に至った有害事象 (%)	6 (11.1)	8 (14.0)	11 (19.3)																								

結果	<p>なり、両群間で違いはみられなかった。</p> <p>プラセボ-フィンゴリモド群において、Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、プラセボを投与していた 6 ヶ月後（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群：63.2%、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群：52.2%、以下同順）に比し、9 ヶ月後で増加し（94.7%、90.9%）、12 ヶ月後でもその割合は高いまま維持された（87.5%、90.0%）。</p> <p style="text-align: center;">Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合（Ex-mFAS<sup>c)</sup>）</p>	
	投与 3 及び 6 ヶ月後の 両時点	投与 9 及び 12 ヶ月後の 両時点
	プラセボ-0.5mg 群 <sup>a)</sup>	26.1% (6/23 例)
0.5mg-0.5mg 群 <sup>b)</sup>	77.8% (35/45 例)	84.4% (38/45 例)
<p>a) 第Ⅱ相試験ではプラセボを投与し、継続投与試験移行後は本剤 0.5mg を投与した群</p> <p>b) 第Ⅱ相試験から本剤 0.5mg を投与し、継続投与試験移行後も本剤 0.5mg を投与した群</p> <p>c) 継続投与試験移行後に有効性評価用の MRI データが 1 つ以上ある患者</p> <p>・ <b>Gd 造影病巣数</b></p> <p>フィンゴリモド継続投与群では、Gd 造影病巣数の平均値は両群とも、投与 3 ヶ月後にはベースライン時に比して減少し、その後も少ないまま維持され、投与 12 ヶ月後には平均値及び中央値ともに 0.0 となった。</p> <p>プラセボ-フィンゴリモド群では、プラセボを投与した 6 ヶ月後まで Gd 造影病巣数の平均値はベースラインと同程度であった（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 1.2、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 1.3）。フィンゴリモドへの切替え後 3 ヶ月目になる 9 ヶ月後のデータでは、Gd 造影病巣数の平均値は両群とも 0.1 まで減少し、12 ヶ月後まで少ないまま維持された（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.2、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.1）。</p> <p>・ <b>新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合</b></p> <p>フィンゴリモド継続投与群では、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、投与 0～6 ヶ月後に比し、投与 6～12 ヶ月後で増加した（フィンゴリモド 1.25mg 群で 57.1%から 88.1%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 66.7%から 86.7%）。プラセボ-フィンゴリモド群でも、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、プラセボ投与期（投与 0～6 ヶ月後）に比し、フィンゴリモドへの切替え後の D1201 試験の投与 6 ヶ月間（投与 6～12 ヶ月後）で増加した（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 52.6%から 64.7%、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 21.7%から 61.9%）。</p> <p>&lt;臨床的再発に関する評価項目&gt;</p> <p>・ <b>年間再発率</b></p> <p>フィンゴリモド継続投与群における年間再発率は、D1201 試験期間に比し、D1201E1 試験期間でさらに低下した（フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.39 から 0.28、フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.47 から 0.23）。一方、プラセボ-フィンゴリモド群における年間再発率は、D1201 試験期間に比し、フィンゴリモドへの切替え後の D1201E1 試験期間で明らかな低下が認められた（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 1.22 から 0.21、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.97 から 0.26）。</p> <p>・ <b>初回確定再発までの期間（無再発例の割合）</b></p> <p>フィンゴリモド継続投与群では、12 ヶ月の投与期間中の無再発例の割合はほぼ一定であった。プラセボ-フィンゴリモド群では、D1201 試験期間中（D1201 試験投与開始日～D1201E1 試験投与開始日前日）に認められた無再発例の割合の低下が、フィンゴリモド投与後の D1201E1 試験期間中 [D1201E1 試験投与開始日～投与 12 ヶ月後（D1201E1 試験投与開始日から 6 ヶ月後）の評価完了又は投与中止 3 ヶ月後の後観察完了] に抑制された。</p> <p>&lt;その他の評価項目&gt;</p> <p>・ <b>EDSS スコア</b></p> <p>投与 6 ヶ月後には、EDSS スコアはベースラインに比し、フィンゴリモド 1.25mg 群でやや低下（改善）したものの（0.21）、フィンゴリモド 0.5mg 群では変化なく、プラセボ群ではやや上昇（悪化）した。投与 12 ヶ月後には全群で EDSS の平均スコアがやや低下（改善）し、その平均変化量は、フィンゴリモド継続投与群（フィンゴリモド 1.25mg 群、フィンゴリモド 0.5mg 群とも 0.02）に比し、プラセボ-フィンゴリモド群（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.11、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.32）で大きかった。</p>		

## まとめ

フィンゴリモド 1.25mg 及び 0.5mg の忍容性は良好であり、大部分の患者が 12 ヶ月の投与を完了した。安全性プロファイルは、フィンゴリモド 1.25mg 群に比べ、フィンゴリモド 0.5mg 群で良好であった。有害事象は対象集団や薬剤の特性から予測できた範囲のものであり、有害事象の大部分は軽度から中等度であった。プラセボ-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド投与開始後、肝機能検査異常やリンパ球減少症の有害事象の発現率が増加した。他の外国試験と同様、徐脈、第一度及び第二度房室ブロックのような心臓障害、及び肝酵素上昇が認められた。

すべての MRI に基づく炎症性の疾患活動性評価項目で、フィンゴリモド継続投与群では D1201 試験で認められた抑制効果が維持され、プラセボ-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド投与後に抑制効果が認められた。年間再発率や無再発例の割合において、フィンゴリモド継続投与群では D1201 試験でプラセボ群に比べて改善が認められており、本継続投与試験移行後、さらに改善が認められた。プラセボ-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド投与後に明らかな改善が認められた。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

22) Kira, J. et al. :BMC Neurol. 14, 21, 2014

60) 社内資料：国内長期投与試験 再発性多発性硬化症患者を対象とした国内継続投与試験  
(国内 D1201E1 12M 試験:D1201 試験を含めた 12 ヶ月)

試験名	海外継続投与試験 <sup>23)</sup> (D2201E1 試験)																																	
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験																																	
対象	再発性 MS 患者																																	
主な登録基準	D2201 試験で 6 ヶ月間の治療期間を完了した患者を対象とした。																																	
試験方法	<p>継続投与試験は用量盲検期 (6~24 ヶ月) とオープン期 (24~60 ヶ月) から成り、用量盲検期にはフィンゴリモド 1.25mg 又は 5.0mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与し、オープン期にはフィンゴリモド 5.0 mg を 1 日 1 回投与した。</p> <p>用量盲検期には、D2201 試験でフィンゴリモド (1.25mg 又は 5.0mg) を投与されていた患者には、盲検下で同用量の治験薬を割り付けた。D2201 試験でプラセボを投与されていた患者には、盲検下でフィンゴリモド 1.25mg 又は 5.0mg のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。</p> <p>本試験途中で、D2301 試験及び D2302 試験の結果を受けて、すべての患者の投与量を 1.25mg とし (5.0mg 投与していた患者を 1.25mg に切替え)、以降をオープン期とした。試験期間は D2201 試験を合わせて 60 ヶ月間。</p>																																	
目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>フィンゴリモドの長期の有効性を評価する</li> <li>フィンゴリモドの安全性及び忍容性の長期データを収集する。</li> </ul>																																	
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性</li> <li>Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合</li> <li>新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合</li> <li>新規の T2 強調病巣数</li> <li>T2 強調病巣の総容積</li> <li>初回確定再発までの期間 (無再発例の割合)</li> <li>年間再発率</li> <li>EDSS スコア</li> <li>脳容積のベースラインからの変化率 (減少率)</li> </ul>																																	
結果	<p><b>【安全性】</b></p> <p>有害事象及び副作用発現率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5.0mg- 1.25mg 群 N=94</th> <th>1.25mg 群 N=94</th> <th>プラセボ- フィンゴリモド群 N=93</th> <th>合計 N=281</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象発現例数 (%)</td> <td>93 (98.9)</td> <td>92 (97.9)</td> <td>89 (95.7)</td> <td>274 (97.5)</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数 (%)</td> <td>78 (83.0)</td> <td>73 (77.7)</td> <td>67 (72.0)</td> <td>218 (77.6)</td> </tr> <tr> <td>死亡 (%)</td> <td>0</td> <td>1 (1.1)</td> <td>0</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象 (%)</td> <td>25 (26.6)</td> <td>15 (16.0)</td> <td>19 (20.4)</td> <td>59 (21.0)</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象 (%)</td> <td>21 (22.3)</td> <td>23 (24.5)</td> <td>20 (21.5)</td> <td>64 (22.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与中止に至った有害事象の発現率は、フィンゴリモド 5.0-1.25mg 群で 22.3%、フィンゴリモド 1.25mg 群で 24.5%、プラセボ-フィンゴリモド群で 21.5%であった。全体で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、リンパ球減少症 (4 例、1.4%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (4 例、1.4%)、徐脈 (3 例、1.1%)、及び黄斑浮腫 (3 例、1.1%) であった。</p> <p><b>【有効性】</b></p> <p><b>&lt;MRI に関する評価項目&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 投与 24、36、48、及び 60 ヶ月後の Gd 造影病巣が認められなかった全体の割合は、それぞれ 84.6%、88.8%、96.0%、及び 91.9%であり、フィンゴリモドの Gd 造影病巣の抑制効果は投与 5 年後の長期にわたり、持続していた。</li> <li>・ 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合 60 ヶ月後において MRI で新規の T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 5.0-1.25mg 群で 83.3%、フィンゴリモド 1.25mg 群で 87.8%、プラセボ-フィンゴリモド群で 88.9%であり、全投与群で高く維持されていた。</li> </ul>					5.0mg- 1.25mg 群 N=94	1.25mg 群 N=94	プラセボ- フィンゴリモド群 N=93	合計 N=281	有害事象発現例数 (%)	93 (98.9)	92 (97.9)	89 (95.7)	274 (97.5)	副作用発現例数 (%)	78 (83.0)	73 (77.7)	67 (72.0)	218 (77.6)	死亡 (%)	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	重篤な有害事象 (%)	25 (26.6)	15 (16.0)	19 (20.4)	59 (21.0)	投与中止に至った有害事象 (%)	21 (22.3)	23 (24.5)	20 (21.5)	64 (22.8)
	5.0mg- 1.25mg 群 N=94	1.25mg 群 N=94	プラセボ- フィンゴリモド群 N=93	合計 N=281																														
有害事象発現例数 (%)	93 (98.9)	92 (97.9)	89 (95.7)	274 (97.5)																														
副作用発現例数 (%)	78 (83.0)	73 (77.7)	67 (72.0)	218 (77.6)																														
死亡 (%)	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)																														
重篤な有害事象 (%)	25 (26.6)	15 (16.0)	19 (20.4)	59 (21.0)																														
投与中止に至った有害事象 (%)	21 (22.3)	23 (24.5)	20 (21.5)	64 (22.8)																														



結果	<p>・ <b>新規の T2 強調病巣数</b>          投与 6 ヶ月から 12 ヶ月後の新規 T2 強調病巣数の低下幅はプラセボ-フィンゴリモド群で最も大きく、投与 12 ヶ月後の疾患活動性はフィンゴリモド 1.25mg 群及びフィンゴリモド 5.0-1.25mg 群と同程度まで低下した。          継続投与試験中の新規 T2 強調病巣数の全体の平均値は、投与 12~24 ヶ月後で 0.6、投与 24~36 ヶ月後で 0.7、投与 36~48 ヶ月後で 0.5、投与 48~60 ヶ月後で 0.4 であった。</p> <p>・ <b>T2 強調病巣の総容積</b>          投与 60 ヶ月後の T2 強調病巣の総容積は、いずれの群もベースラインから減少した。</p> <p>＜臨床的再発に関する評価項目＞</p> <p>・ <b>初回確定再発までの期間（無再発例の割合）</b>          投与開始後の数ヶ月間に、フィンゴリモド群よりもプラセボ群で無再発症例の割合に大きな低下が認められた。投与 6 ヶ月後にプラセボ群からフィンゴリモド投与に切替え以降、再発例の割合が低下した。フィンゴリモド継続投与群では、投与 60 ヶ月間の再発率はほぼ変わらず、長期投与でも再発に対する有効性は維持されることが示された。          投与 60 ヶ月間の Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合は、フィンゴリモド 5.0-1.25mg 群、フィンゴリモド 1.25mg 群、プラセボ-フィンゴリモド群でそれぞれ 68%、61%、51%であった。</p> <p>・ <b>年間再発率</b>          D2201 試験のベースラインから治験薬投与 60 ヶ月後までの確定再発の年間再発率は、フィンゴリモド 5.0-1.25mg 群で 0.19、フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.17、プラセボ-フィンゴリモド群で 0.23 であった。投与群間の差はほとんどなく、全体の年間再発率は 0.20 であった。          プラセボ-フィンゴリモド群では、最初の 6 ヶ月間のプラセボ投与期間での再発率が高かったが、60 ヶ月後には他投与群との差は小さくなった。</p> <p>＜その他の評価項目＞</p> <p>・ <b>EDSS スコア</b>          投与 54 ヶ月及び 60 ヶ月後の EDSS 評価で、投与 60 ヶ月を完了した患者 140 例のうち、ベースラインからの EDSS スコアの悪化（ベースラインからの変化が<math>\geq+1</math>）が 23%に認められた。60 ヶ月の投与期間中に、EDSS により 6 ヶ月間持続する MS 障害の進行が認められなかった患者の割合（Kaplan-Meier 推定値）は、各投与群で 60%~71%であった。</p> <p>・ <b>脳容積のベースラインからの変化率（減少率）</b>          60 ヶ月の投与期間中の脳容積の減少率の平均（標準偏差）は、全投与群（n=129）で -2.32%（2.61%）であった。</p>
----	--

**まとめ**

D2201 試験でランダム化された患者の 50%は治験薬の 5 年間投与を完了した。重篤な感染症（6 例、2.1%）、又は高度の感染症（8 例、2.8%）の発現は少なかった。未知で重篤な感染症は認められなかった。投与 60 ヶ月後までに、フィンゴリモドの心拍数、房室伝導、又は心機能への慢性的な影響を示唆する事象は起こらなかった。基準値上限の 3 倍以上の ALT 上昇が 16.5%の患者に発現したが、投与 60 ヶ月後までに肝毒性の関連を示唆する肝酵素の上昇は認められなかった。治験薬投与 60 ヶ月後まで 1 年ごとに実施した MRI にて、炎症性の病巣が認められなかった患者は 70%以上であった。さらに、臨床的再発の結果からも、フィンゴリモドは MS 疾患の活動性を低く抑えることが示された。投与 60 ヶ月後までの無再発例（確定再発）は 65.8%、投与 60 ヶ月後までの年間再発率は 0.20 であった。投与 60 ヶ月後までに 6 ヶ月以上持続する障害進行が認められなかった患者はフィンゴリモドを投与した患者の 60%~71%であった。ベースラインと比較し、投与 60 ヶ月後の T2 強調 MRI 画像では疾患の負荷（病巣容積）の増加は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

23) 社内資料：再発性多発性硬化症患者を対象とした海外継続投与試験（D2201E1 試験）

試験名	海外継続投与試験 <sup>24)</sup> (D2302E1 試験)
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照並行群間比較試験
対象	再発寛解型 MS 患者
主な登録基準	D2302 試験で 12 ヶ月間の治療期間を完了した患者を対象とした。
試験方法	D2302 試験を完了した患者を対象とし、フィンゴリモド (1.25mg 又は 0.5mg) を投与されていた患者には、同用量の治療薬を割り付けた。 D2302 試験で IFN $\beta$ -1a を投与されていた患者には、フィンゴリモド 1.25mg 又は 0.5mg のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。 試験期間は D2302 試験を合わせて 24 ヶ月間。
目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D2302 試験での IFN<math>\beta</math>-1a による治療から、本継続投与試験でフィンゴリモドの治療に切り替えた患者の臨床的有効性安全性及び MRI に関する有効性への影響を検討する。</li> <li>• 24 ヶ月投与時のフィンゴリモド群と IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド群の効果を検討する。</li> </ul>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性</li> <li>• Gd 造影病巣数</li> <li>• 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合</li> <li>• 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数</li> <li>• 年間再発率</li> <li>• 無再発例の割合</li> <li>• EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が確認されるまでの期間</li> <li>• 脳容積の変化</li> <li>• EDSS スコア及び MSFCz-スコア</li> </ul>
結果	<p><b>〔安全性〕</b></p> <p>• <b>フィンゴリモド継続投与群</b> 2 年間のプラセボ対照試験である D2301 試験でみられた有害事象に関する所見と一致していた。概して、その発現率はフィンゴリモド 0.5mg 群に比べフィンゴリモド 1.25mg 群で若干高かった。また、大部分の有害事象は継続投与試験移行後に減少した。</p> <p>• <b>IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド群</b> IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド群における有害事象の発現率は IFN<math>\beta</math>-1a 投与期 (91~94%) に比べフィンゴリモド投与期 (86~91%) でわずかに低かった。 IFN<math>\beta</math>-1a 投与期で最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎で、続いて頭痛の発現率が高かったが、鼻咽頭炎の発現率は IFN<math>\beta</math>-1a 投与期とフィンゴリモド投与期で同程度であった。IFN<math>\beta</math>-1a からフィンゴリモドに切替え後に発現率がいずれの投与群も 5%以上上昇した有害事象はリンパ球数減少とリンパ球減少症であった。一方、IFN<math>\beta</math>-1a からフィンゴリモドに切替え後に発現率がいずれの投与群も 5%以上低下した有害事象は、インフルエンザ様疾患、発熱、筋肉痛であった。 IFN<math>\beta</math>-1a からフィンゴリモドへの切替え後に予期せぬ安全性の懸念は認められなかった。IFN<math>\beta</math>-1a からフィンゴリモドへの切替え後の安全性プロファイルは D2302 試験でのフィンゴリモド投与群でみられたものと同様で、今までに行われた臨床試験でみられた安全性プロファイルと一致していた。</p> <p><b>〔有効性〕</b></p> <p><b>&lt;MRI に関する評価項目&gt;</b></p> <p>• <b>Gd 造影病巣数</b> Gd 造影病巣数は、24 ヶ月後においてフィンゴリモド継続投与群 [フィンゴリモド 1.25mg 群 (0.2)、フィンゴリモド 0.5mg 群 (0.1)] と IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド群 [IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド 1.25mg 群 (0.2)、IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド 0.5mg 群 (0.1)] の間に、有意な差は認められなかった (rank ANCOVA)。</p> <p>• <b>新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合</b> フィンゴリモド 0.5mg 継続投与群では、切り替え群に比べて、T2 強調画像上の新規病変・拡大病変数が有意に少なく、T2 強調画像上の新規病変・拡大病変が認められなかった患者数が多かった (継続投与群: 316 例中 134 例 [42%]、切り替え群: 279 例中 93 例 [33%]、<math>p=0.016</math>: Logistic regression)。</p> <p>• <b>新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数</b> 新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数の平均は、フィンゴリモド 1.25mg 群 2.4 個、フィンゴリモド 0.5mg 群 2.5 個、IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド群 3.3 個であった。フィンゴリモド 0.5mg 群は、IFN<math>\beta</math>-1a-フィンゴリモド群に比して有意に少なかった (<math>p=0.035</math>: Negative binomial)。</p>

結果

<臨床的再発に関する評価項目>

・年間再発率

投与 24 ヶ月間の各投与群での年間再発率の推定値は、フィンゴリモド 1.25mg 群 0.20、フィンゴリモド 0.5mg 群 0.18、IFNβ-1a-フィンゴリモド群 0.33 であった。

・無再発例の割合

Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合は、フィンゴリモド 1.25mg 群 71%、フィンゴリモド 0.5mg 群 73%、IFNβ-1a-フィンゴリモド群 60%であった。

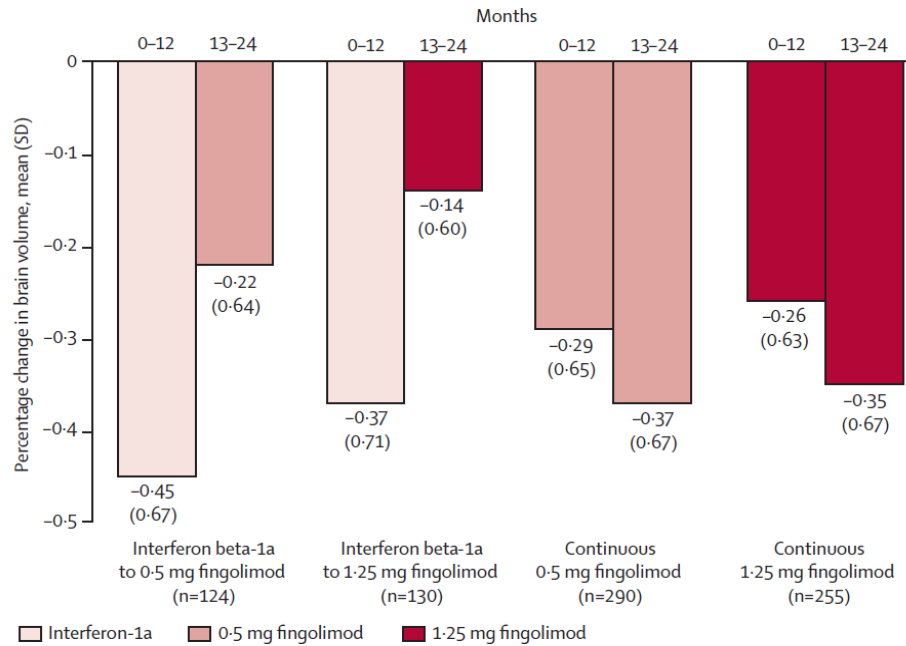
・EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が確認されるまでの期間

3 ヶ月間持続する障害進行が最初に確定診断されるまでの期間については、フィンゴリモド継続投与群と切り替え群との間に差は認められなかった (log-rank 検定)。

<その他の評価項目>

・脳容積の変化

IFNβ-1a-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド 0.5mg または 1.25mg へ切り替え後は、IFNβ-1a 投与期に比べて、脳容積の減少率が低下した。



・EDSS スコア及び MSFC z-スコア

D2302 試験のベースラインから投与 24 ヶ月後の EDSS スコアの変化の平均は、フィンゴリモド 1.25mg 群 -0.08 (改善)、フィンゴリモド 0.5mg 群 -0.01 (改善)、IFNβ-1a-フィンゴリモド群 0.02 (悪化) であった。各群間で、有意な差は認められなかった (rank ANCOVA)。MSFC z-スコアの平均値は、フィンゴリモド 1.25mg 群 0.042、フィンゴリモド 0.5mg 群 0.044、IFNβ-1a-フィンゴリモド群 0.024 であった。

まとめ

フィンゴリモド継続投与群

他の試験と同様に有害事象の発現率はフィンゴリモド 0.5mg 群に比べフィンゴリモド 1.25mg 群で若干高かった。また、ほとんどの有害事象は継続投与試験移行後に減少した。

フィンゴリモドによる投与 12 ヶ月間でみられた IFNβ-1a に対する年間再発率の抑制効果は投与 24 ヶ月後まで持続していた。炎症性の疾患活動性、疾患負荷、脳容積に関する MRI データについても、投与 12 ヶ月間でみられた有効性が継続投与試験移行後も投与 24 ヶ月後まで持続していた。

IFNβ-1a-フィンゴリモド群

肝酵素異常、リンパ球数の減少、感染症を除き、IFNβ-1a 投与期にみられた有害事象のほとんどはフィンゴリモドへの切替え後に減少した。さらに、切替え後に予期せぬ安全性の懸念は認められなかった。

IFNβ-1a からフィンゴリモドへの切替え後の安全性プロファイルは D2302 試験でのフィンゴリモド投与群でみられたものと同様で、他の試験の結果とも一致していた。概して、フィンゴリモドの忍容性は良好で、継続投与試験に移行した患者の大多数は投与 24 ヶ月後までの投与期間を完了した。

フィンゴリモドへの切替え後、年間再発率が低下し、他の有効性評価項目にも改善がみられた。これにより IFNβ-1a 投与期でみられた有効性はフィンゴリモドに切替え後、さらに改善することが示唆された。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。  
24) Khatri, B. et al.: Lancet Neurol. 10(6), 520-529, 2011

(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	使用成績調査（全例調査）を実施中
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	承認条件：製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
(7) その他	

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スフィンゴシン 1 リン酸、マイリオシン

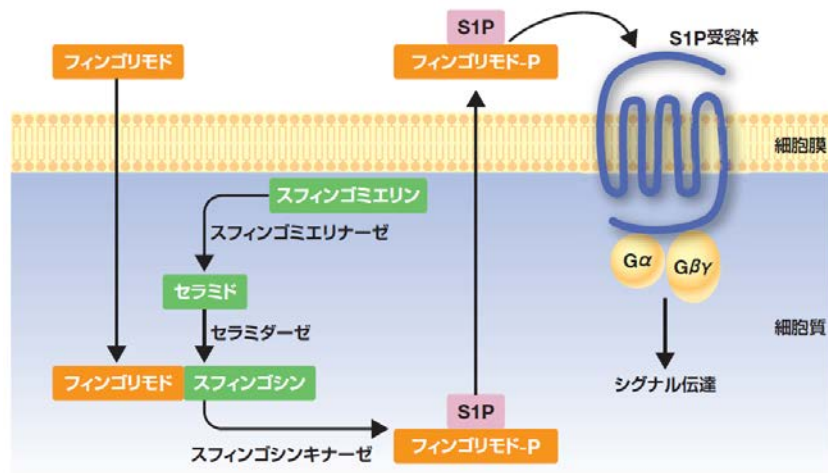
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

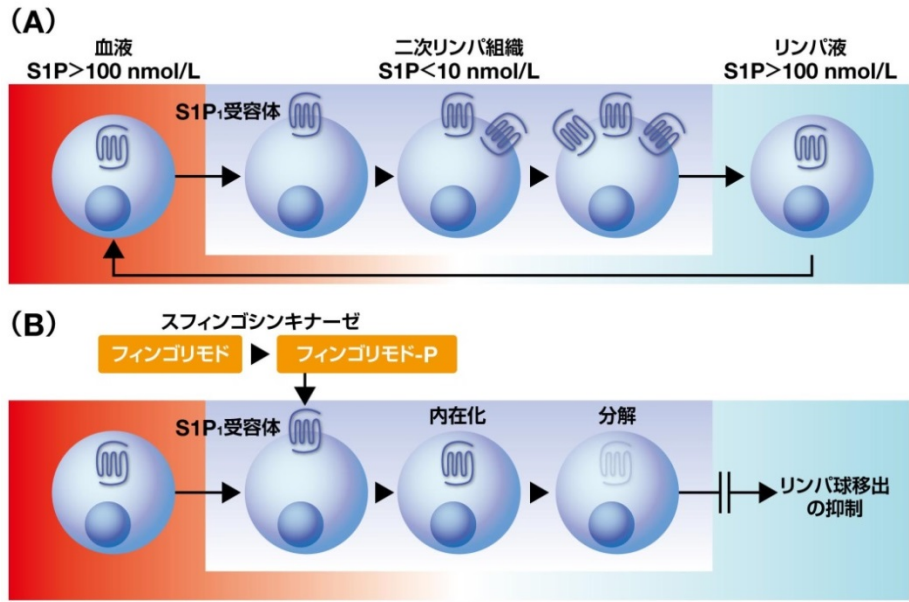
フィンゴリモドは、スフィンゴシンキナーゼにより生体内で活性代謝物のリン酸化体に代謝される<sup>25)</sup>。リン酸化体は、スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体 1 (S1P<sub>1</sub>受容体) と結合し、その内在化と分解を誘導することで機能的な S1P<sub>1</sub> 受容体アンタゴニストとして作用する。そのためリンパ節などの二次リンパ組織からの S1P<sub>1</sub> 受容体を介したリンパ球の移出が抑制される。ミエリン抗原特異的な Th17 細胞を含む自己反応性 T 細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制され、その結果中枢神経系組織への浸潤が阻止される<sup>26, 27)</sup>。一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリー T 細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリー T 細胞に対しほとんど影響しない。

また、フィンゴリモドは、ヒト及び動物の中枢神経系 (CNS) への移行性を有し、アストログリオシス、脱髄、及び神経細胞の傷害を抑制することが明らかにされている。<sup>56)</sup>

フィンゴリモドのリン酸化体への変換と S1P 受容体への作用

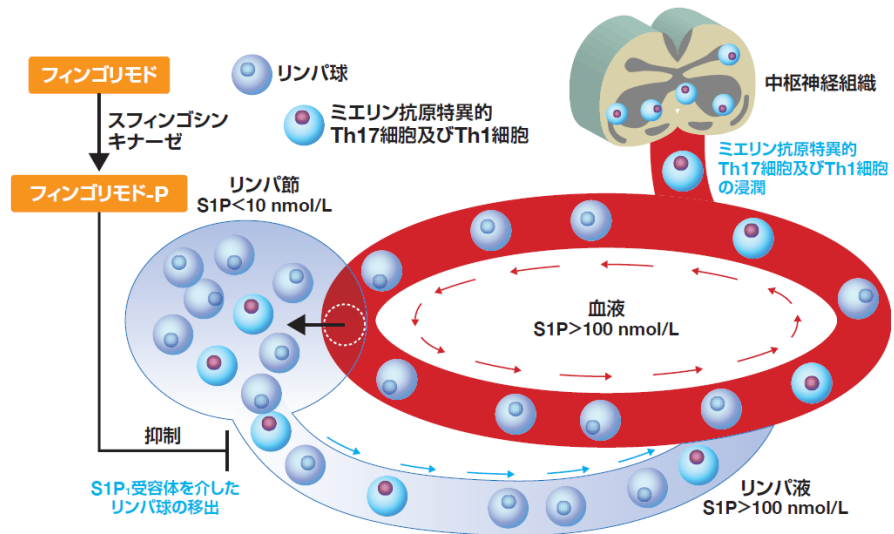


二次リンパ組織を経由するリンパ球の循環 (A)  
とリン酸化体によるリンパ球移出の抑制 (B)



MS の動物モデルとして広く用いられている EAE では、発症及び進行に伴って中枢神経系組織へのリンパ球、特に CD4 抗原陽性 (CD4+) のヘルパーT 細胞 (Th 細胞) を含む炎症性細胞の浸潤と脱髄病変が認められ、MS の病理組織像との類似性が高い。Th 細胞は、抗原刺激後のサイトカイン産生能によって幾つかのサブセットに分類される。EAE の発症、再発、及び進行には、インターロイキン 17 (IL-17) 産生能を有する Th17 細胞と IFN $\gamma$  産生能を有する Th1 細胞が、ミエリン抗原特異的な自己反応性 T 細胞として重要と考えられている。マウスの再発寛解型 EAE では、再発に伴ってミエリン抗原特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞の脊髄中への浸潤が認められる。フィンゴリモドを治療的に投与すると、顕著な再発抑制効果の発現と並行して、ミエリン抗原特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞の脊髄中への浸潤が著しく減少した。フィンゴリモドはミエリン抗原特異的 (自己反応性) Th17 細胞及び Th1 細胞のリンパ節からの移出を抑制し、中枢神経系組織への浸潤を阻止することで、EAE に対して予防効果、再発抑制効果及び治療効果を発揮すると考えられる。

EAE におけるミエリン抗原特異的 Th 細胞の中枢神経系への浸潤と  
フィンゴリモドによるリンパ節からの移出の抑制





(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) S1P 受容体に対する作用 (*in vitro*)

フィンゴリモドは、生体内ではスフィンゴシンキナーゼによって活性本体であるリン酸化体の(S)-エナンチオマーに変換される<sup>25)</sup>が、(R)-エナンチオマーは生成されない<sup>28)</sup>。フィンゴリモド、(S)-フィンゴリモドリン酸化体及び(R)-フィンゴリモドリン酸化体について5種類のヒトS1P受容体サブタイプに対するアゴニスト作用をGTP[ $\gamma$ -35S]を用いた結合試験で評価した。フィンゴリモドのEC<sub>50</sub>値はいずれのS1P受容体サブタイプにおいても10,000nmol/L以上であった。(S)-フィンゴリモドリン酸化体のS1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>、及びS1P<sub>5</sub>受容体に対するEC<sub>50</sub>値は、それぞれ0.3nmol/L、3.1nmol/L、0.6nmol/L、及び0.3nmol/Lであったが、S1P<sub>2</sub>受容体に対するEC<sub>50</sub>値は10,000nmol/L以上であった。一方、(R)-フィンゴリモドリン酸化体のS1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>、及びS1P<sub>5</sub>受容体に対する作用は、(S)-フィンゴリモドリン酸化体に比べて弱かった<sup>28)</sup>。

フィンゴリモド、(S)-フィンゴリモドリン酸化体、及び(R)-フィンゴリモドリン酸化体のS1P受容体サブタイプに対するEC<sub>50</sub>値

	S1P受容体サブタイプ				
	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>2</sub>	S1P <sub>3</sub>	S1P <sub>4</sub>	S1P <sub>5</sub>
フィンゴリモド	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
(S)-フィンゴリモドリン酸化体	0.3	>10,000	3.1	0.6	0.3
(R)-フィンゴリモドリン酸化体	218	>10,000	28.9	80.1	>10,000

(nmol/L)

2) S1P<sub>1</sub>受容体の内在化誘導作用と末梢血リンパ球減少作用

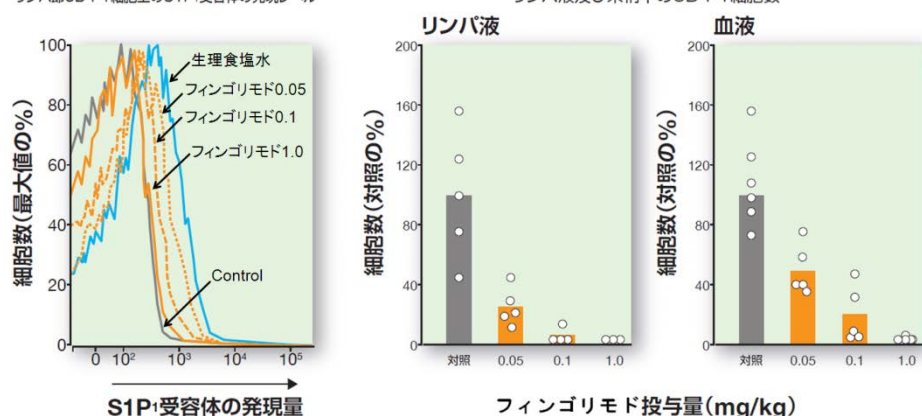
① T細胞上のS1P<sub>1</sub>受容体の内在化誘導作用とリンパ液及び末梢血T細胞減少作用(マウス)

フィンゴリモド塩酸塩を0.05、0.1、及び1mg/kgの用量でマウスに腹腔内投与した4.5時間後、リンパ節内のCD4<sup>+</sup>T細胞上のS1P<sub>1</sub>受容体発現をフローサイトメトリーで測定した。S1P<sub>1</sub>受容体の発現レベルはフィンゴリモド塩酸塩の用量に応じて低下し、S1P<sub>1</sub>受容体の内在化の誘導が示された。同時点において、リンパ液及び末梢血中のCD4<sup>+</sup>T細胞数はフィンゴリモド塩酸塩の用量に応じて減少した<sup>29)</sup>。

S1P<sub>1</sub>受容体の内在化誘導作用とリンパ球及び末梢血T細胞数減少作用

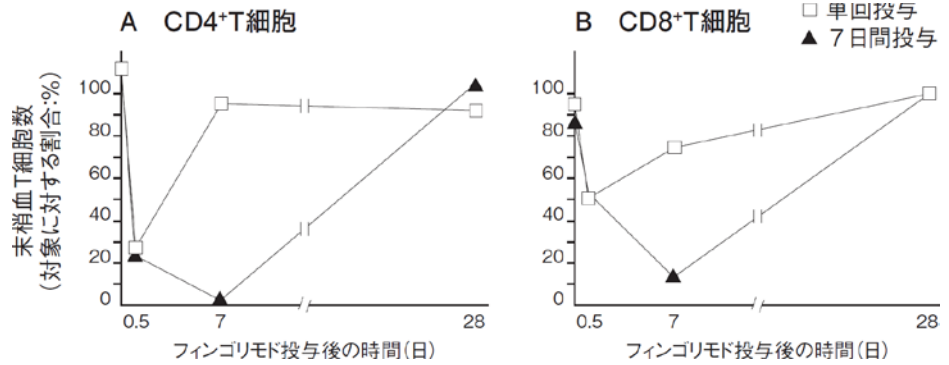
リンパ節CD4<sup>+</sup>T細胞上のS1P<sub>1</sub>受容体の発現レベル

リンパ液及び末梢中のCD4<sup>+</sup>T細胞数



② 末梢血リンパ球減少作用の経時変化と回復性(マウス)

C57BL/6マウスの静脈内に蛍光色素(CFSE)で標識した同系マウスのリンパ球を移入し、フィンゴリモド塩酸塩を0.3mg/kgで単回経口投与又は7日間反復経口投与した場合(各群4例)の末梢血中のCD4<sup>+</sup>T細胞、及びCD8<sup>+</sup>T細胞をフローサイトメトリーで測定した。フィンゴリモド塩酸塩を単回経口投与した場合、CD4<sup>+</sup>T細胞及びCD8<sup>+</sup>T細胞は、投与12時間後に顕著に減少したが、7日以内に対照群とほぼ同程度の値に回復した。フィンゴリモド塩酸塩を7日間反復経口投与した場合、末梢血リンパ球の減少は7日目で顕著であったが、28日目(投与終了の21日後)には対照群とほぼ同程度まで回復した。末梢血B細胞もほぼ同様の結果であった<sup>30)</sup>。

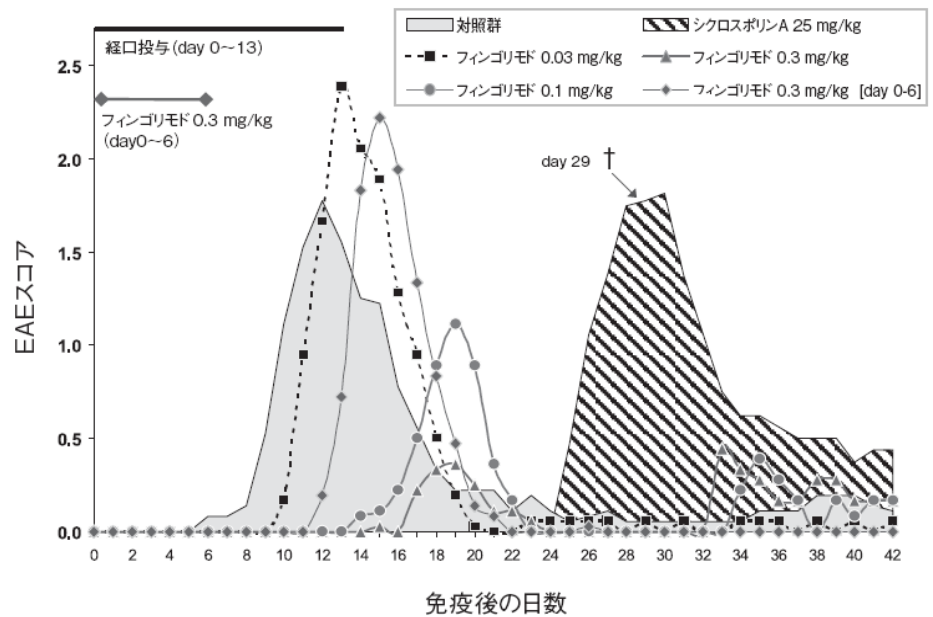


### 3) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)

#### ① ラットの急性型 EAE における予防効果

雌性 Lewis ラットの尾根部皮内にモルモット脊髄の抽出物をアジュバントとともに免疫することによって急性型 EAE を発症させ、フィンゴリモド塩酸塩 (0.03、0.1、及び 0.3mg/kg) あるいはシクロスポリン A (CsA、25mg/kg) を免疫当日から 2 週間反復経口投与し、予防効果を比較した。神経症状の重症度は、5 段階の EAE スコア (0=異常なし、0.5=尾部衰弱、1=尾部完全麻痺、2=後肢の衰弱若しくはアタキシア、3=尿失禁を伴う両後肢完全麻痺) で判定した。対照群では免疫の約 10 日後に EAE が発症し、症状は尾部、及び後肢の衰弱から始まり、後肢完全麻痺へと進行したが、これらの症状は約 10 日間持続した後に回復した。フィンゴリモド塩酸塩を 0.1 及び 0.3mg/kg で予防的に投与した期間中、EAE の発症はほぼ完全に阻止され、0.3mg/kg 群では投与終了後も 1 カ月以上 EAE の発症が抑制された。CsA の 25mg/kg でも投与期間中に EAE は抑制されたが、投与終了後に重度の再発を認めた。

[ノバルティスファーマ社内資料]



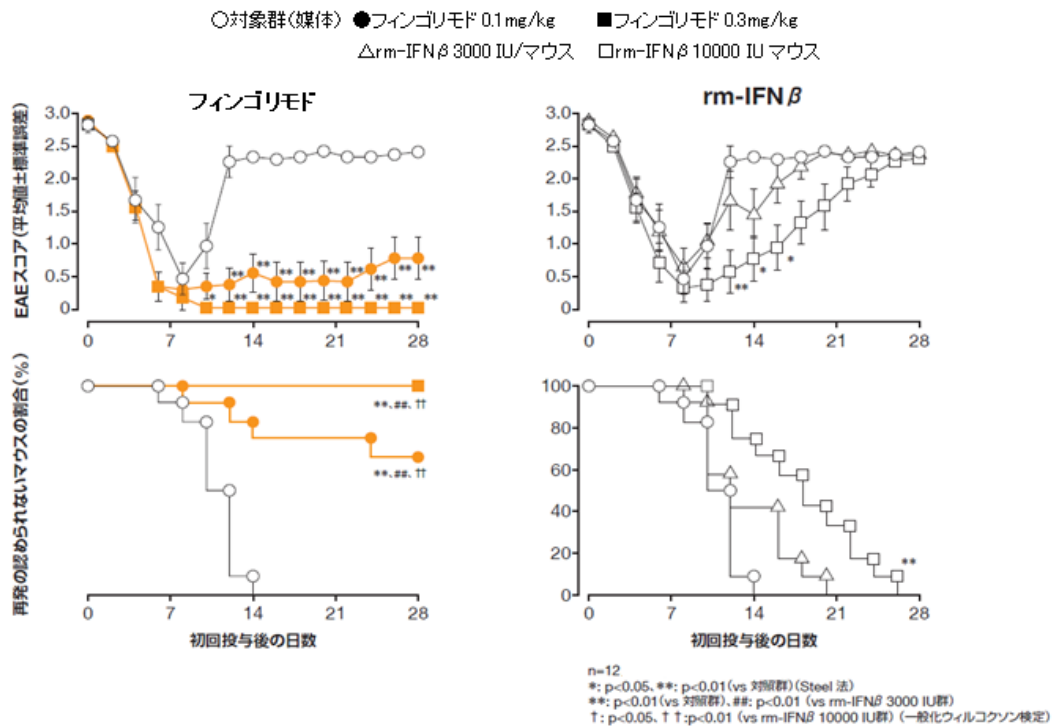


## ② マウスの再発寛解型 EAE における再発抑制効果

雌性 SLJ/J マウスにミエリンプロテオリピッド蛋白質 (PLP) をミエリン抗原としてアジュバントとともに免疫し、免疫の 15 日後に EAE を発症したマウスを対象に、フィンゴリモド塩酸塩 (0.1 又は 0.3mg/kg の反復経口投与) 及び rm-IFN $\beta$  (3,000 又は 10,000IU/マウスの隔日皮下投与) を治療的に 28 日間投与した。各群の例数は 12 匹とした。神経症状の重症度は、9 段階の EAE スコア (0=異常なし、0.5=尾の硬直、1=尾の弱り、1.5=尾の弱りと無力化、2=一肢の麻痺、2.5=一肢の麻痺とその他の一肢の弱り、3=両後肢の完全な麻痺、4=瀕死の状態、5=死亡) で判定した。

薬物投与 28 日間の EAE スコアの経時変化において、フィンゴリモド塩酸塩 (0.1 又は 0.3mg/kg) は著しい抑制効果を示したが、rm-IFN $\beta$  の抑制効果は軽度であった。また、EAE の再発までの期間においても、フィンゴリモド塩酸塩群では投与期間中の再発の頻度が著しく低く、再発までの期間を rm-IFN $\beta$  群に比べて有意に延長した<sup>31)</sup>。

マウスの再発寛解型 EAE におけるフィンゴリモドの再発抑制効果

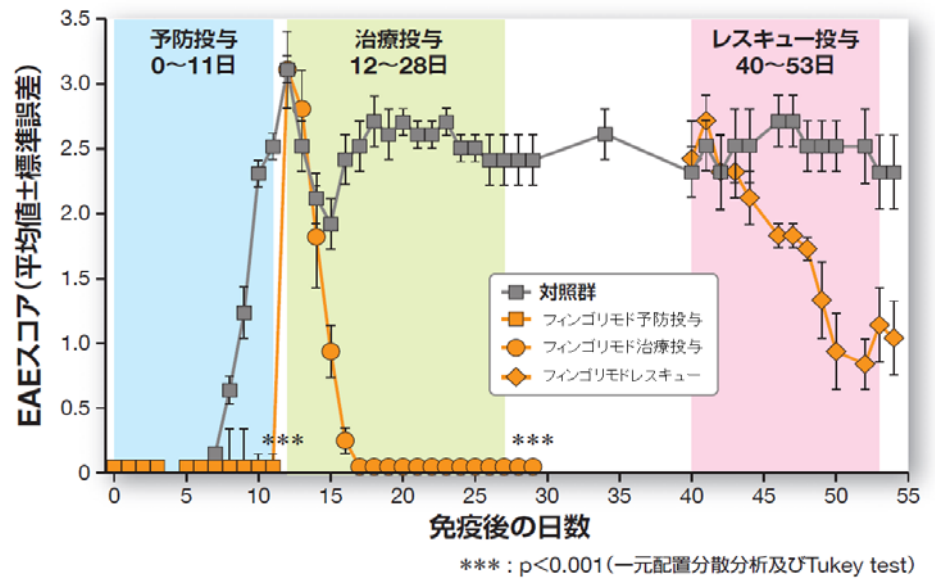


## ③ ラットの慢性型 EAE における予防効果、治療効果及びレスキュー的治療効果

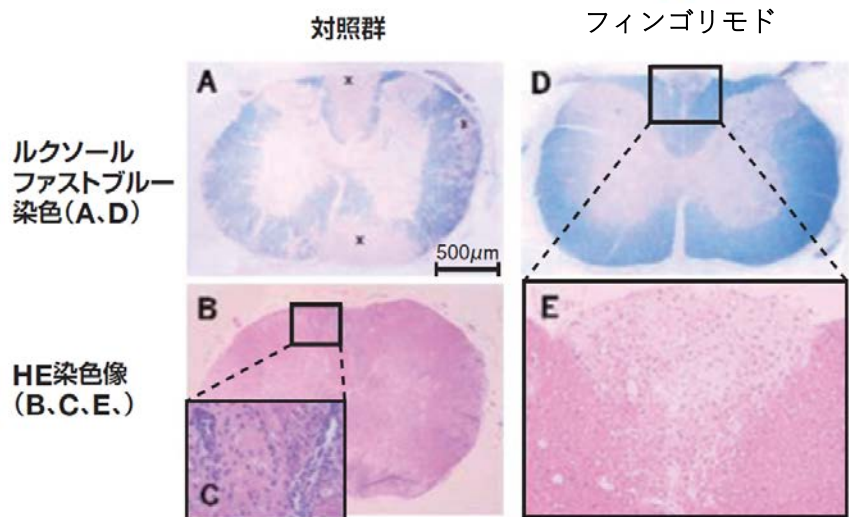
雌性 DA ラットの尾根部皮内に同系ラットの中枢神経系抽出物をアジュバントとともに免疫した。神経症状の重症度は 5 段階の EAE スコア (0、1、2、3、4) で判定した。フィンゴリモド塩酸塩 (0.3mg/kg、経口投与) は、予防投与 (免疫後の 0~11 日)、治療投与 (免疫後の 12~28 日) 又は治療的レスキュー投与 (免疫後の 40~53 日) を実施した。免疫後 40~53 日目に脊髓の病理組織標本を作製し、ルクソールファストブルー染色と HE 染色を実施した。

予防投与群では神経症状の発症はほぼ完全に阻止された。治療投与群では発症した神経症状は速やかに消失した。レスキュー的治療投与群でも EAE スコアは有意に低下した。対照群の脊髓では比較的大きな脱髄性病変が観察され、その領域では T 細胞とマクロファージの顕著な浸潤がみられた。フィンゴリモド塩酸塩を 2 週間レスキュー的に治療投与した群では、対照群と比較すると脱髄性病変は軽度であり、炎症性細胞の浸潤も顕著に減少した<sup>32)</sup>。

ラットの慢性型 EAE におけるフィンゴリモドの予防効果、  
治療効果及びレスキュー的治療効果



ラットの慢性型 EAE における脱髄及び炎症性細胞の  
脊髄中への浸潤に対する作用

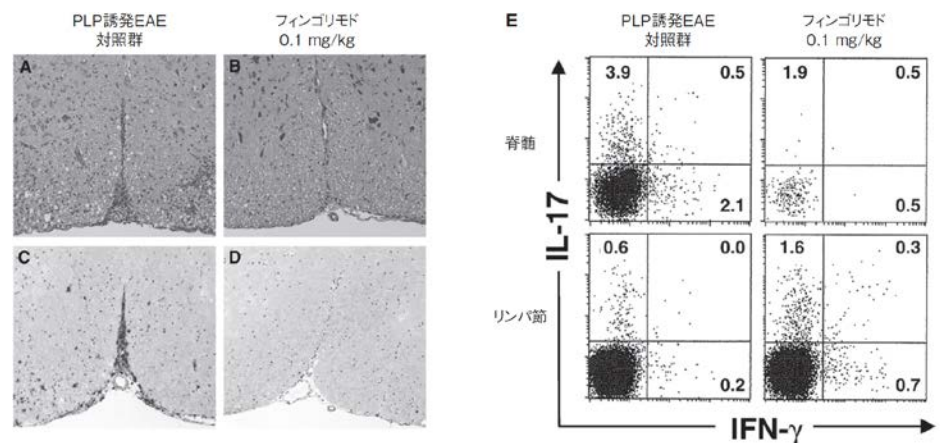


#### ④ マウス EAE における自己反応性 T 細胞の脊髄への浸潤に対する作用

マウスのミエリンプロテオリピッド蛋白質 (PLP) 誘発再発寛解型 EAE の脊髄における脱髄と CD4<sup>+</sup>T 細胞の浸潤に対するフィンゴリモド塩酸塩の作用を評価した。また、EAE の発症、再発及び進行に自己反応性 T 細胞として重要な役割を果たすミエリン抗原特異的な Th17 細胞と Th1 細胞の脊髄への浸潤に対する作用についても併せて評価した。雌性 SLJ/J マウスに PLP をミエリン抗原としてアジュバントとともに免疫し、免疫の 15 日後に EAE を発症したマウスを対象に、フィンゴリモド塩酸塩 (0.1mg/kg の反復経口投与) を治療的に 28 日間投与した。投与終了の翌日に脊髄及びリンパ節を採取した。脊髄及びリンパ節からリンパ球を分離した。リンパ球は *in vitro* において PLP で再刺激した後に細胞内サイトカイン染色を実施し、PLP 特異的 Th17 細胞 及び Th1 細胞をフローサイトメトリーで解析した。

対照群のマウスの脊髄では、脱髄とともに白質や血管周囲/軟膜下に CD4<sup>+</sup>T 細胞の浸潤が認められた。これに対して、フィンゴリモド塩酸塩 0.1mg/kg 投与群では、脱髄の軽減化と脊髄への CD4<sup>+</sup>T 細胞の浸潤の減少が認められた。また、対照群の脊髄では、PLP 特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞が浸潤していることが示された。フィンゴリモド塩酸塩 0.1mg/kg を治療的に経口投与した場合、対照群と比較して PLP 特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞の脊髄への浸潤は著しく減少した。一方フィンゴリモド塩酸塩の投与でリンパ節内の PLP 特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞の増加が認められた。以上より、フィンゴリモド塩酸塩はミエリン抗原特異的な自己反応性 T 細胞のリンパ節からの移出を抑制し、その結果、中枢神経系組織への自己反応性 T 細胞の浸潤が減少することで EAE の再発抑制効果を示すと推察される<sup>31)</sup>。

#### マウス EAE におけるミエリン抗原特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞の脊髄中への浸潤に対する作用



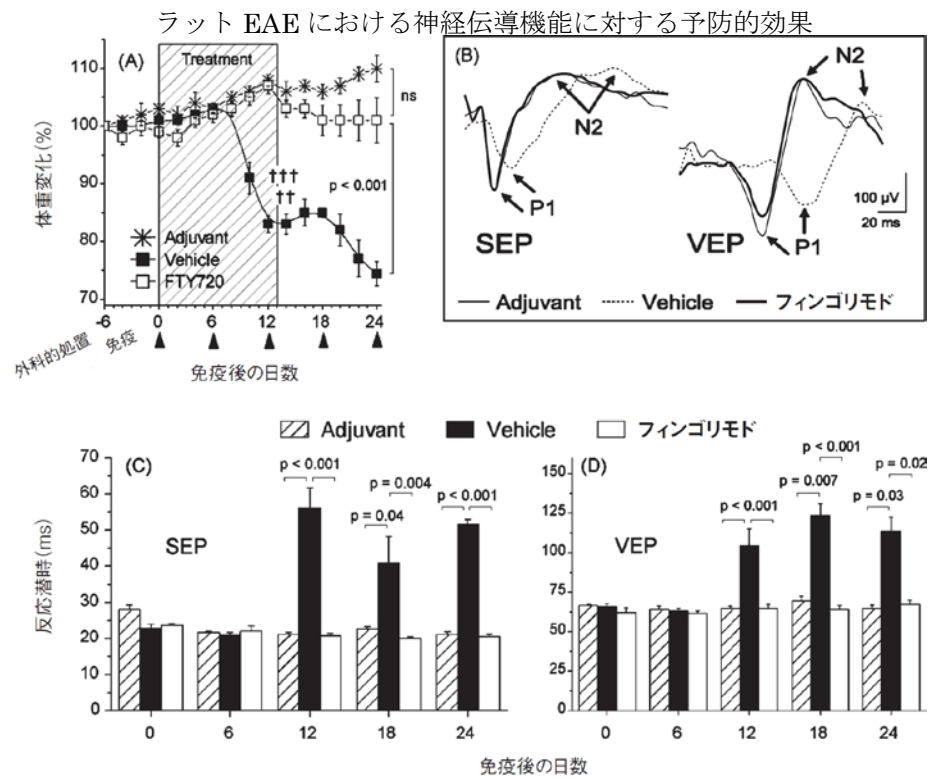
左図：HE 染色像 (A、B) 及び抗マウス CD4 モノクローナル抗体を用いた CD4<sup>+</sup>T 細胞の免疫組織化学染色像 (C、D)

右図：PLP 特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞のフローサイトメトリー解析

⑤ ラット EAE における神経伝導機能に対する作用

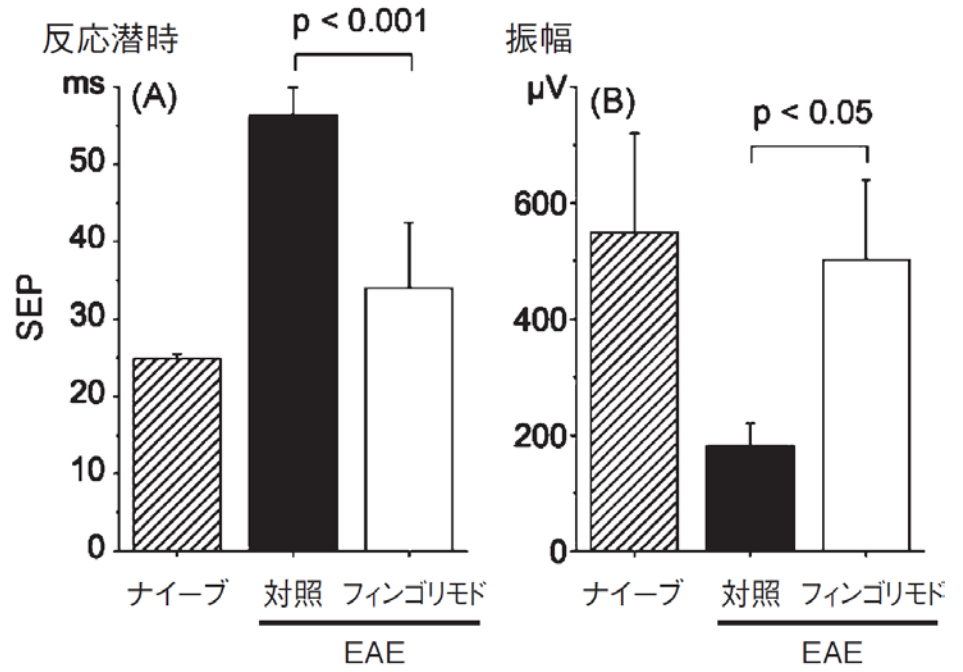
雌性 DA ラットの尾根部皮内に、同系ラットの中枢神経系抽出物をアジュバントとともに免疫して EAE を発症させた。脳内に埋め込んだ電極から視覚誘発電位 (VEP) と体性感覚誘発電位 (SEP) を記録し、P1 ピークが出現するまでの時間 (反応潜時、単位: ms) 及び P1 ピークと N2 ピークの電位差 (振幅、単位:  $\mu$  V) を指標として神経伝導機能を評価した。フィンゴリモド塩酸塩 (0.4mg/kg、経口) は、免疫当日から 2 週間の予防的投与 (day 0~13) と免疫 25 日目から 3 週間の治療的投与 (day 25~45) を実施した。

対照群の体重は EAE の発症に伴い免疫後 6 日目以降低下したが、フィンゴリモド塩酸塩投与群の体重は、アジュバントのみを投与した群との間に著しい違いは見られなかった。SEP 及び VEP の反応潜時は、溶媒投与群の場合、免疫後 12、18、24 日で有意に延長したのに対し、フィンゴリモド塩酸塩投与群ではそれら反応潜時の延長が阻止された。免疫後 25 日目から 3 週間 (day 25~45) 溶媒を投与した動物では、SEP に関する反応潜時の延長と振幅の低下が見られた。一方、フィンゴリモド塩酸塩を 3 週間治療的に投与した場合、反応潜時の延長と振幅の縮小はともに正常化した<sup>32)</sup>。



- A: 動物の体重変化と死亡(†)
- B: 非免疫対照 (実線)、免疫処置及び溶媒投与 (破線)、並びに免疫処置及びフィンゴリモド投与 (太線) の SEP (左) 及び VEP (右) の典型例
- C: SEP の反応潜時の経時的変化とフィンゴリモドの効果
- D: VEP の反応潜時経時的変化とフィンゴリモドの効果

ラット EAE における神経伝導機能に対する治療的効果



免疫 53 日後の SEP の反応潜時と振幅及びそれらに対するフィンゴリモドの効果

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

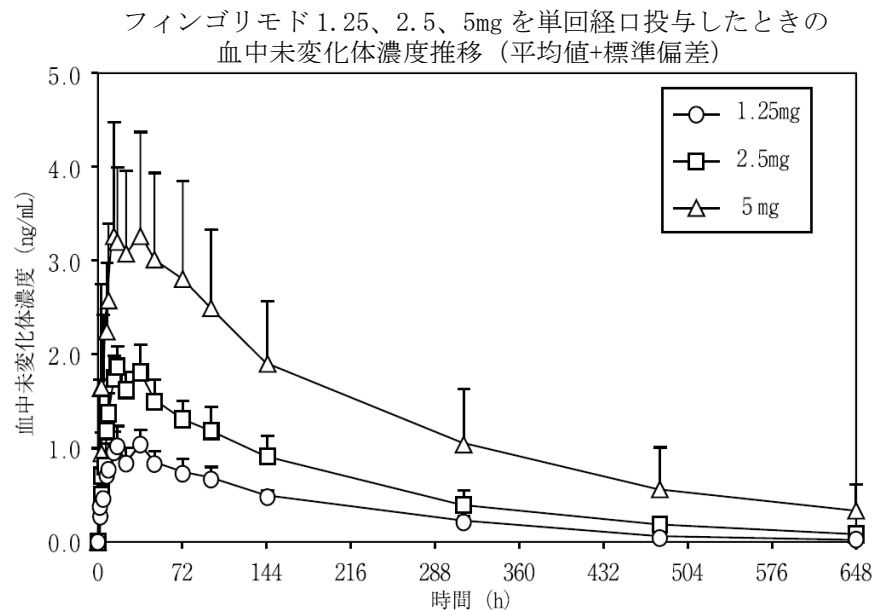
(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人 19 例に、フィンゴリモド 1.25、2.5、5mg を単回経口投与したとき、フィンゴリモドの血中未変化体濃度は下記のように推移した<sup>2)</sup> (A2304 試験)。



フィンゴリモド 1.25、2.5、5mg を単回経口投与したときの  
未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1.25mg	2.5mg	5mg
	N=6	N=7	N=6
Tmax (h)	16 (16~36) <sup>※</sup>	16 (16~36) <sup>※</sup>	16 (12~36) <sup>※</sup>
Cmax (ng/mL)	1.1 ± 0.2	1.9 ± 0.3	3.5 ± 1.2
AUClast (ng·h/mL)	168 ± 27	353 ± 87	823 ± 292
T <sub>1/2</sub> (日)	5.9 ± 2.4	5.8 ± 1.5	7.6 ± 3.4

平均値±標準偏差、※中央値 (最小値~最大値)

注) 本剤の用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg (1 カプセル) を経口投与する。」である。

2) 反復投与

日本人健康成人（6例）にフィンゴリモド 5mg を 1日 1回 7日間反復経口投与したときの、未変化体及び活性本体であるリン酸化体の投与 1日目及び 7日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった<sup>2)</sup>（A2304試験）。未変化体の消失半減期は 7.9 日間であり、単回投与と同様であった。

	未変化体	リン酸化体
投与 1 日目		
Tmax (h)	14 (6~16) ※	14 (6~16) ※
Cmax (ng/mL)	3.1±0.8	3.7±1.1
AUCtau (ng·h/mL)	54±12	52±14
投与 7 日目		
Tmax (h)	12 (6~16) ※	9 (6~16) ※
Cmax (ng/mL)	18.2±4.8	11.3±3.5
AUCtau (ng·h/mL)	382±106	236±76
T <sub>1/2</sub> (日)	7.9±2.0	6.0±2.4

平均値±標準偏差、※中央値（最小値～最大値）

MS 患者（108 例）にフィンゴリモド 0.5 又は 1.25mg を 1日 1回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、薬物濃度はいずれも投与 2 ヶ月までに定常状態に到達し、定常状態における未変化体及びリン酸化体の血中濃度は下表のとおりであった<sup>18)</sup>（D1201 試験）。

評価時間	未変化体		リン酸化体	
	0.5mg 群	1.25mg 群	0.5mg 群	1.25mg 群
15 日後	2.64±1.01 (54)	6.76±2.59 (54)	1.37±0.61 (54)	3.60±1.54 (54)
1 ヶ月後	3.15±1.30 (54)	8.01±2.55 (51)	1.69±0.87 (54)	4.32±1.52 (51)
2 ヶ月後	2.96±1.23 (52)	8.77±3.08 (50)	1.57±0.81 (51)	4.88±1.93 (50)
3 ヶ月後	3.19±1.31 (51)	8.61±3.02 (49)	1.70±0.86 (50)	4.80±1.92 (49)
6 ヶ月後	3.50±1.44 (47)	8.92±3.55 (48)	1.82±0.81 (47)	4.84±2.09 (48)

ng/mL (例数)

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響

<外国人データ>

健康成人男子 29 例を対象に、フィンゴリモドの薬物動態に対する食事の影響を検討した (D2107 試験)。フィンゴリモド 1.25mg を空腹時及び高脂肪食 (約 50% のカロリーが脂肪由来) を摂食開始 30 分後に経口投与したとき、高脂肪食投与時のフィンゴリモドの未変化体の  $C_{max}$  及び AUC 並びにリン酸化体の AUC の幾何平均値の比 (食後/空腹時) の 90% 信頼区間は生物学的同等性の基準 0.80 ~ 1.25 を満たしたが、リン酸化体の  $C_{max}$  は摂食時に 34% 低下した<sup>4)</sup>。しかし、未変化体の  $C_{max}$  及び AUC 並びにリン酸化体の AUC は同等であったことから、食事が本剤の臨床上の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

##### 2) 併用薬の影響

<外国人データ>

・ケトコナゾールとの薬物動態学的相互作用試験<sup>7)</sup> (A2311 試験)

健康成人 (22 例) にケトコナゾール 200mg を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与し、4 日目にフィンゴリモド 5mg を単回経口投与したとき、未変化体の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.7 倍に増加した。リン酸化体の  $C_{max}$  はケトコナゾールの影響を受けなかったが、AUC は約 1.7 倍に増加した。ケトコナゾールの血漿中トラフ濃度に影響は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。



<外国人データ>

・シクロスポリンとの薬物動態学的相互作用試験<sup>8)</sup> (A0107 試験)  
乾癬患者 (12 例) にシクロスポリン 200mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、5 日目にフィンゴリモド 1mg を単回経口投与したとき、未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。また、シクロスポリンの C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

<外国人データ>

・経口避妊薬との薬物動態学的相互作用試験<sup>9)</sup> (D2114 試験)  
健康成人女性 (31 例) に経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg の配合剤) を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、15 日目から 28 日目までフィンゴリモド 0.5mg を反復経口投与したとき、エチニルエストラジオールの C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。レボノルゲストレルの C<sub>max</sub> 及び AUC は、フィンゴリモドの併用によりそれぞれ 1.1 倍及び 1.2 倍増加した。また、未変化体及びリン酸化体の C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。

<外国人データ>

・アトロピンとの薬物動態学的相互作用<sup>10)</sup> (A0118 試験)  
健康成人 (22 例) にアトロピン (初回に 0.25mg を静脈内投与し、心拍数 110~120bpm 又は総投与量 2mg に達するまで 0.25mg を追加投与) とフィンゴリモド 5mg を併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体の C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

<外国人データ>

・イソプロテレノールとの薬物動態学的相互作用<sup>11)</sup> (A0119 試験)  
健康成人 (14 例) にイソプロテレノール (1 µg/mL のイソプロテレノール溶液を心拍数 110±10bpm 又は最大注入速度 5 µg/min に達するまで静脈内投与 [最大投与量 100 µg]) とフィンゴリモド 5mg を併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体の C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。

<外国人データ>

・アテノロールとの薬物動態学的相互作用<sup>12)</sup> (A0114 試験)  
健康成人 (12 例) にアテノロール 50mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、5 日目にフィンゴリモド 5mg を単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体の C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。また、アテノロールの C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

<外国人データ>

・ジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用<sup>12)</sup> (A0114 試験)  
健康成人 (13 例) にジルチアゼム 240mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、5 日目にフィンゴリモド 5mg を単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体の C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。また、ジルチアゼムの C<sub>max</sub> 及び AUC に影響は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

<外国人データ>

・カルバマゼピンとの薬物動態学的相互作用<sup>57)</sup>

健康成人（23例）にカルバマゼピン 100～600mg を漸増投与で1日2回49日間反復経口投与し、定常状態に達した35日目にフィンゴリモド 2mg を単回経口投与したとき、未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 18%及び 40%減少した。リン酸化体の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 18%及び 38%減少した。

なお、併用により影響を及ぼす薬剤についてはVIII-7. 相互作用の項を参照。

## VII-2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

<外国人データ>

健康成人（11例）にフィンゴリモド 1mg を単回静脈内投与したとき、フィンゴリモドのクリアランスは  $6.3 \pm 2.3$  L/h であった<sup>3)</sup>（A0108 試験）。

注）本剤の用法・用量は、「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。」である。

### (5) 分布容積

<外国人データ>

健康成人11例を対象にフィンゴリモド 1mg を単回静脈内投与したとき、フィンゴリモドは組織に広く分布し、分布容積は  $1199 \pm 260$  L であった<sup>3)</sup>（A0108 試験）。

注）本剤の用法・用量は、「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。」である。

### (6) その他

該当しない

## VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

### <参考>

#### <外国人データ>

##### ・性別について

多発性硬化症患者 490 例（男性 150 例、女性 340 例）において、フィンゴリモド及びリン酸化体の血中トラフ濃度は男性と女性で統計学的な有意差は認められなかった（D2302 試験）。また、多発性硬化症患者を対象とした 2 つの臨床試験（D2301 及び D2302 試験；女性 4201 検体、男性 1779 検体）の併合解析では、リン酸化体の血中濃度にわずかな差（男性は女性より 10.4%低い）が認められるものの、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

##### ・体重について

多発性硬化症患者 551 例において、フィンゴリモドの未変化体及びリン酸化体の血中トラフ濃度は体重による統計学的な有意差は認められなかった（D2302 試験）。また、多発性硬化症患者を対象とした 2 つの臨床試験（D2301 及び D2302 試験；1251 例）の併合解析では、体重によりリン酸化体の血中濃度にわずかな差（14kg の体重増加で 6.2%低下）が認められるものの、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

##### ・人種について

白人（78.51%）、黒人（6.1%）、ヒスパニック（4.18%）、日本人（4%）など複数の人種で構成された、腎移植患者 861 例を対象とした臨床試験で得られたフィンゴリモドの薬物動態を解析した結果、見かけのクリアランス差に対する人種の影響は小さく、個体間変動のばらつきの範囲内にあり、人種間のクリアランス差は、臨床的に意味のある差ではないと考えられた（A0124 試験、A0125 試験、A2218 試験）。

[ノバルティスファーマ社内資料]

## VII-4. 吸収

吸収部位：該当資料なし

吸収率：健康成人に<sup>14</sup>Cフィンゴリモド塩酸塩を経口投与したときの尿中及び糞中排泄率より、吸収率は 85%以上と推定された<sup>5)</sup>（A2217 試験）。

腸肝循環：該当資料なし

### <参考：ラット>

<sup>14</sup>Cフィンゴリモド及びその代謝物の腸肝循環を、胆管にカニューレションを施したラットを用いて評価した。投与後 24 時間以内に排出された胆汁を採取し、別のラットの十二指腸内に注入すると、胆汁、尿、及び糞中に、それぞれ投与放射能の 13.1%、21.3%、及び 64.0%が排泄され、少なくとも放射能の 34.4%が消化管から再吸収された。注入したラットから採取した胆汁中には、少量のフィンゴリモド（投与量の 0.6%）が検出され、リン酸化体は検出されなかった。この結果から、ラットにおける腸肝循環は未変化体あるいはリン酸化体ではなく、主にタウリン抱合を受けた代謝物である M5、M8、及び M11 などによって生じると考えられ、腸肝循環がラットでのフィンゴリモドのクリアランスに関与する可能性は低いと考えられた。

[ノバルティスファーマ社内資料]

バイオアベイラビリティ

### <外国人データ>

健康成人 11 例を対象にフィンゴリモド 1.25mg を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティをフィンゴリモド 1mg の静脈内投与との比較で評価した（A0108 試験）。フィンゴリモドの絶対バイオアベイラビリティは 93%であった<sup>3)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

## VII-5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット頸動脈に<sup>[14C]</sup>フィンゴリモド、<sup>[14C]</sup>(S)-フィンゴリモドリリン酸化体、及び<sup>[14C]</sup>(R)-フィンゴリモドリリン酸化体をそれぞれ急速投与し、脳内への移行を評価した。フィンゴリモドの脳内への移行率は投与したフィンゴリモド濃度に依存し、20 μmol/Lでは17%、100 μmol/Lでは38%に増加した。この濃度依存的な増加は、P糖蛋白質が関与するフィンゴリモド排出の飽和又は阻害が原因と考えられる。また、同様に<sup>[14C]</sup>(S)-フィンゴリモドリリン酸化体及び<sup>[14C]</sup>(R)-フィンゴリモドリリン酸化体を頸動脈に投与した結果から、フィンゴリモドの脳内への移行には立体選択性（(S)-フィンゴリモドリリン酸化体 > (R)-フィンゴリモドリリン酸化体）が認められた<sup>35)</sup>。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ウサギ>

ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠ウサギにフィンゴリモドを0.5、1.5及び5mg/kgの用量で、妊娠7日目から20日目にかけて14日間反復投与した。フィンゴリモドは胎盤関門を通過し、反復投与終了後24時間の胎児/母動物血中フィンゴリモド濃度比は17～23に達した。フィンゴリモドを5mg/kgの用量で反復経口投与したときの24時間後の胎児中フィンゴリモド濃度は、単回投与したときと比較して、約30倍に上昇した<sup>36)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

授乳中のラットに<sup>[14C]</sup>フィンゴリモドを7.5mg/kgの用量で単回経口投与したところ、放射能は乳汁中に移行し、投与後24時間で最高放射能濃度(3.91 μmol/L)に到達した。乳汁中の放射能は、主にフィンゴリモドの未変化体及びリン酸化体であった。乳汁中フィンゴリモド及びリン酸化体濃度は、母動物の血中濃度と比較して、最大でそれぞれ2.7倍及び1.8倍に到達した<sup>37)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：in vitro>

フィンゴリモドは血球への分布が高く、4.5～45ng/mLの濃度範囲でフィンゴリモドの血球移行率は85%～87%であった。リン酸化体は、血球への分布は低く、血球移行率は3～3,000ng/mLで14%～18%、0.3及び1ng/mLで2%～9%であった<sup>34)</sup>。

<参考：ラット>

雄性アルビノラットに<sup>[14C]</sup>フィンゴリモドを1mg/kgの用量で単回経口投与したときの、投与後168時間までの臓器・組織内放射能濃度を示す。経口投与後6時間では、全身に広範な放射能分布を示し、消化管以外では肝臓で最も高い放射能が認められた（血中濃度(0.136 μg-eq./g)の28倍）。次いで、肺、副腎、脾臓、及び腎臓では血中濃度の10～14倍の放射能が認められた。経口投与後168時間では、多くの臓器・組織中の放射能濃度は最高値の1/6以下、脳、精巣、及び精巣上体では最高値の1/2程度まで低下し、臓器・組織中放射能は経時的な消失を示した。

[ノバルティスファーマ社内資料]

臓器・組織	放射能濃度 ( $\mu\text{g-eq.}/\text{g}$ )			
	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液	0.136±0.026	0.068±0.005	0.015±0.001	nd
血漿	0.156±0.043	0.049±0.004	0.008±0.002	nd
脳	0.058±0.010	0.160±0.042	0.209±0.022	0.110±0.006
下垂体	0.801±0.079	1.395±0.395	0.575±0.040	0.081±0.025
眼球	0.057±0.008	0.083±0.021	0.041±0.003	0.005±0.001
ハーパー腺	0.229±0.029	0.544±0.163	0.419±0.051	0.059±0.014
唾液腺	0.592±0.086	0.785±0.226	0.183±0.034	0.019±0.003
顎下リンパ節	0.296±0.038	0.509±0.140	0.198±0.039	0.018±0.004
甲状腺	0.866±0.068	0.534±0.089	0.117±0.032	nd
気管	0.216±0.032	0.287±0.081	0.111±0.009	0.021±0.012
胸腺	0.163±0.020	0.337±0.093	0.211±0.021	0.022±0.005
肺	1.865±0.097	1.326±0.198	0.275±0.063	0.024±0.005
心臓	0.651±0.068	0.493±0.085	0.099±0.018	0.011±0.002
肝臓	3.764±0.216	1.226±0.116	0.289±0.079	0.022±0.003
副腎	1.644±0.185	1.427±0.235	0.306±0.060	0.029±0.004
腎臓	1.336±0.133	0.997±0.153	0.217±0.038	0.031±0.004
脾臓	1.467±0.107	1.201±0.211	0.242±0.039	0.018±0.003
膵臓	0.604±0.093	0.621±0.065	0.178±0.022	0.046±0.005
精のう	0.177±0.039	0.325±0.061	0.142±0.008	0.018±0.002
精巣	0.055±0.010	0.107±0.029	0.143±0.012	0.093±0.009
精巣上部	0.111±0.015	0.181±0.041	0.184±0.012	0.075±0.004
脂肪	0.090±0.010	0.099±0.021	0.035±0.003	0.013±0.002
腸間膜リンパ節	0.666±0.268	0.883±0.217	0.206±0.046	0.018±0.004
前立腺	0.167±0.025	0.448±0.147	0.314±0.008	0.073±0.005
筋肉	0.179±0.017	0.154±0.037	0.031±0.007	0.003±0.000
褐色脂肪	0.371±0.064	0.506±0.104	0.145±0.036	0.026±0.004
皮膚	0.142±0.026	0.195±0.047	0.082±0.007	0.015±0.001
骨髄	0.511±0.061	0.605±0.150	0.147±0.026	0.010±0.002
胃	0.722±0.093	1.235±0.180	0.331±0.049	0.018±0.004
十二指腸	4.149±1.770	0.400±0.027	0.089±0.013	0.012±0.002
空腸	4.828±1.462	0.682±0.206	0.097±0.013	0.010±0.003
回腸	1.322±0.620	0.424±0.065	0.094±0.016	0.010±0.004
結腸	0.279±0.147	0.361±0.060	0.146±0.037	0.012±0.002
膀胱	0.180±0.069	0.200±0.048	0.070±0.003	0.009±0.002

平均値±SD (n=4)  
nd: 検出限界未満

## (6) 血漿蛋白結合率

<参考: *in vitro*>

フィンゴリモド及びリン酸化体の血漿蛋白結合率は高く、0.1~100ng/g 及び 30~3000ng/mL の濃度範囲で、それぞれ 99.85%及び 99.7%~99.9%であった<sup>34)</sup>。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

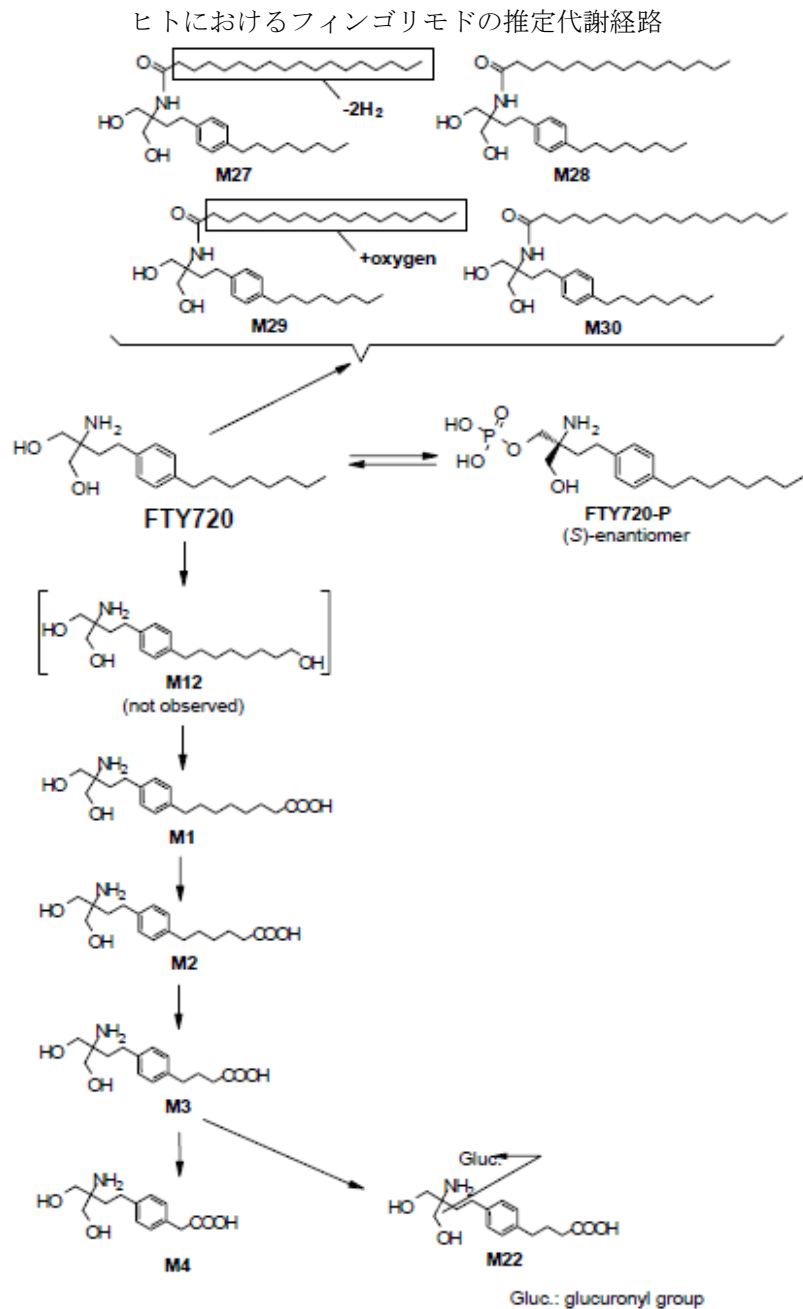
代謝部位：肝臓

代謝経路：＜外国人データ＞

フィンゴリモドの主要代謝経路は、薬理的に活性を有するフィンゴリモドリン酸化体(S)-エナンチオマーへの可逆的なリン酸化、主に CYP4F2 を介する酸化代謝及びその後の脂肪酸β酸化様の分解、及び非極性セラミド類似体の生成であった。

健康成人男子(4例)に<sup>[14C]</sup>フィンゴリモド4.47mgを単回経口投与したとき、血中に認められた主なフィンゴリモド由来成分(投与816時間後までの総放射標識化合物のAUCに対する割合)は、フィンゴリモド(23.3%)、リン酸化体(10.3%)及び不活性代謝物〔カルボン酸代謝物M3(8.3%)、セラミド代謝物M29(8.9%)、セラミド代謝物M30(7.3%)〕であった<sup>5)</sup>(A2217試験)。

注)本剤の用法・用量は、「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。」である。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

フィンゴリモドは主に CYP4F サブファミリーで代謝され、特に CYP4F2 の寄与が大きいと考えられる。

<参考: *in vitro*>

ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、CYP3A4 及び CYP4F の阻害剤であるケトコナゾールはフィンゴリモド代謝を阻害した ( $K_i$  0.74  $\mu$ mol/L) が、CYP3A4 選択的阻害物質であるアザムリン及びその他 CYP 分子種の阻害物質はフィンゴリモド代謝をほとんど阻害しなかった。ケトコナゾールは、CYP4F2 及び CYP4F12 発現ミクロソームにおけるフィンゴリモドの代謝も阻害し、 $IC_{50}$  はそれぞれ 1.6 及び 0.6  $\mu$ mol/L であった。また、ヒト肝ミクロソーム反応溶液中に抗 CYP4F2 抗体をヒト肝ミクロソーム蛋白量の最大 5 倍まで添加した際、フィンゴリモドから M1 等酸化代謝物の生成は、添加した抗体の濃度依存的に阻害された<sup>38)</sup>。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

フィンゴリモドは、スフィンゴシンキナーゼによって活性本体であるリン酸化体の (S)-エナンチオマー [(S)-フィンゴリモドリン酸化体] に変換されるが、(R)-エナンチオマー [(R)-フィンゴリモドリン酸化体] は生成されない。

フィンゴリモド、(S)-フィンゴリモドリン酸化体、(R)-フィンゴリモドリン酸化体について 5 種類のヒト S1P 受容体サブタイプに対するアゴニスト作用を評価した<sup>28)</sup>。

(S)-フィンゴリモドリン酸化体以外の代謝物である M1、M2、M3、M4、M29、及び M30 について、S1P 受容体サブタイプに対する作用を評価したが、いずれの代謝物も作用を示さなかった。

フィンゴリモド、(S)-フィンゴリモド-P、及び(R)-フィンゴリモド-P の S1P 受容体サブタイプに対する  $EC_{50}$  値

	S1P 受容体サブタイプ				
	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>2</sub>	S1P <sub>3</sub>	S1P <sub>4</sub>	S1P <sub>5</sub>
フィンゴリモド	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
(S)-フィンゴリモドリン酸化体	0.3	>10,000	3.1	0.6	0.3
(R)-フィンゴリモドリン酸化体	218	>10,000	28.9	80.1	>10,000

(nmol/L)

VII-7. 排泄

<外国人データ>

健康成人に [<sup>14</sup>C]フィンゴリモドを経口投与したとき、投与した放射能の回収率は投与後 10 日間及び 34 日間で投与量のそれぞれ 62% 及び 89% であった (A2217 試験)。無限大までの外挿から、尿中への排泄は 81%、糞中への排泄は 11% と推定された。尿中に排泄された放射能の主要な画分は代謝物 M3 であり、投与量の 36.6% であった。代謝物 M2、M4、及び M22 の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 7.1%、3.1%、及び 1.3% であり、フィンゴリモドの未変化体及びリン酸化体は尿中に検出されなかった。

糞中への排泄は未変化体及びリン酸化体が主であり、それぞれ投与量の 2.4% 及び 1.7% であった。その他の糞中の代謝物は M1、M2、及び M3 であった<sup>5)</sup>。

VII-6. (1) 排泄部位及び経路の項参照

該当資料なし

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## VII-9. 透析等による除去率

<外国人データ>

血液透析：新規腎移植患者 52 例を対象に、フィンゴリモド 2.5mg を 1 日 1 回投与し、定常状態のフィンゴリモドの血中濃度に対する腎機能障害及び血液透析の影響を評価した (A2202 試験)。軽度及び中等度の腎機能障害者 (Ccr : 30 ~ 80mL/min) の血中のフィンゴリモド未変化体濃度は、正常な腎機能を有する患者と同程度であった。また、未変化体濃度は、血液透析によって 14%低下した<sup>16)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

## VII-10. 特定の背景を有する患者

### 1) 肝機能障害患者

・軽度及び中等度肝機能障害

<外国人データ>

外国人軽度 (8 例、Child-Pugh スコア 5~6) 及び中等度 (8 例、Child-Pugh スコア 7~9) 肝機能障害者を対象に、フィンゴリモド 1mg を単回経口投与したときの薬物動態について、性別、年齢、体重、身長、及び喫煙状況をマッチングさせた健康成人 (16 例) と比較検討した (A0112 試験)。

フィンゴリモドの未変化体の C<sub>max</sub> は、軽度 (0.65±0.12 ng/mL) 及び中等度 (0.57±0.10 ng/mL) の肝機能障害者と健康成人 (0.64±0.17 ng/mL) の間に差は認められなかった。AUC<sub>inf</sub> は軽度及び中等度肝機能障害者で、健康成人と比較して、それぞれ 12%及び 44%増加した。軽度肝機能障害者における未変化体の消失半減期 (約 4.9 日間) は健康成人と同程度であったが、中等度肝機能障害者では 6.7 日間と約 50%延長した<sup>13)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

・高度肝機能障害

<外国人データ>

外国人重度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア 10~12、6 例) を対象に、フィンゴリモド 5mg を単回経口投与したときの薬物動態について、性別、年齢、除脂肪体重、及び喫煙状況をマッチングさせた外国人健康成人 (6 例) と比較検討した (A2204 試験)。

重度肝機能障害者及び健康成人の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比 [肝機能障害者/健康成人 (比の 90%信頼区間)] は、1.07 (0.81~1.42) 及び 2.03 (1.62~2.54) であり、C<sub>max</sub> に差は認められなかったが、AUC<sub>inf</sub> は重度肝機能障害者で健康成人の約 2 倍であった。重度肝機能障害者では見かけのクリアランスが約 50%低下し、消失半減期が約 50%延長した<sup>14)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

### 2) 腎機能障害患者

<外国人データ>

外国人重度腎機能障害者 (Ccr : 30mL/min 未満、9 例) を対象に、フィンゴリモド 1.25mg を単回経口投与したときの薬物動態について、人種、喫煙状況、性別、年齢及び体重をマッチングさせた外国人健康成人 (9 例) と比較検討した (D2108 試験)。

重度腎機能障害者の未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、健康成人に比較して、それぞれ 32%及び 43%高かった。一方、リン酸化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> は、健康成人に比較して、それぞれ 25%及び 14%高かった。なお、未変化体及びリン酸化体とも、消失半減期に変化はみられなかった。不活性代謝物 M2 (カルボン酸代謝物) の C<sub>max</sub> は 3 倍以上、不活性代謝物 M3 (カルボン酸代謝物) の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 8 倍及び 14 倍に増加した<sup>15)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は、「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。」である。

## VII-11. その他

該当しない



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### VIII-1. 警告内容とその理由

#### 1 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.3、9.1.8、9.1.9、11.1.3 参照]
- 1.2 本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。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投与を開始すること。[8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照]
- 1.3 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barr ウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.2、8.2.1-8.2.3、8.6、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

#### <解説>

- 1.1 本剤は国内外での使用経験が限られており、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、MS の十分な治療経験があり、本剤についても十分な知識のある医師のもとで本剤を使用すること。  
また、本剤では黄斑浮腫が認められており、投与 3-4 ヶ月後には無症状であっても眼科学的検査が必要であることから、眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。
- 1.2 本剤投与開始後に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の下で投与開始すること。

#### [本剤使用の要件]

- ① 本剤の適正使用情報を伝達できている施設であり、e-learningを受講して本剤の有効性及び安全性について十分な知識を有することを確認された医師が在籍している施設であること
  - ② MS の診断が可能で、十分な MS 治療経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会のいずれかの学会に所属する医師が在籍している施設であること
  - ③ 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の投与開始並びに心電図測定を含む観察が可能な診療体制が取られていること
  - ④ 本剤の重篤な副作用（感染症等）へ対応できる診療体制が取られている施設であること
  - ⑤ 眼科医との連携を取ることが可能な施設であること
  - ⑥ 全例調査への理解と協力が得られた施設であること
- 1.3 海外臨床試験において、本剤 1.25mg/日<sup>\*</sup>を投与した患者で死亡に至った重篤な播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎が報告されている。また、国内臨床試験においては悪性リンパ腫の死亡例が報告されている。本剤との関連性が否定できない死亡症例が国内外で報告されていることから、本剤を投与する際は、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。  
本剤を投与する際には、感染症の重症化には特に注意すること。

<sup>\*</sup>本剤の用法・用量は、「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。」である。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症のある患者 [1.3 参照]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと。 [10.1 参照]
- 2.5 クラス Ia（キニジン、プロカインアミド等）又はクラス 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 [10.1 参照]

<解説>

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しないこと。
- 2.2 本剤は二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制し、末梢血中のリンパ球を減少させることから、感染が増悪するおそれがある。また、海外臨床試験において、本剤 1.25mg/日\*を投与した患者で死亡に至った重篤な播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎が報告されているため、重篤な感染症のある患者には投与しないこと。
- 2.3 「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の(5) 参照。
- 2.4、2.5 「VIII-7. 相互作用」の項の(1)参照。

※本剤の用法・用量は、「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。」である。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤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るため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
  - 8.1.1 初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定すること。また、初回投与後24時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。 [1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照]
  - 8.1.2 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、適切な処置を行うこと。また、次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。 [1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照]
  - 8.1.3 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。 [1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照]
  - 8.1.4 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及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、観察を行うこと。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すること。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すること。 [1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照]
- 8.2 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。

- 8.2.1 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を行うこと。リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ 以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。〔1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照〕
- 8.2.2 本剤投与中に水痘又は带状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は带状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。〔1.3、9.1.2、10.1、10.2、11.1.1 参照〕
- 8.2.3 患者に対し、感染症状（発熱、けん怠感等）があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。〔1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照〕
- 8.3 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3~4ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、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。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。〔1.1、9.1.8、9.1.9、11.1.3 参照〕
- 8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査（トランスアミナーゼ、ビリルビン等）を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。〔9.3.1、11.2 参照〕
- 8.5 血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定等を行うこと。〔9.1.7、11.2 参照〕
- 8.6 本剤は消失半減期が長く（6~9日間）、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。〔1.3、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2 参照〕

#### <解説>

- 8.1 「VIII-8. 副作用」の項の(1) 参照。
- 8.2.1 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有している。本剤の国内臨床試験では投与後のリンパ球数は、本剤0.5mg投与群で、投与15日後に約70%減少し、その後はベースライン値の約22%（平均約 $450/\text{mm}^3$ ）で推移した。投与6ヵ月間でリンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回った症例は5例/56例（8.9%）あり、このような著明なリンパ球数の減少が認められた場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ に回復するまで投与を中断することとしていた。本剤のリンパ球数の減少と感染症発現との関連性は明らかではないが、海外臨床試験において、本剤投与中に重篤な感染症により死亡した症例が報告されるなど感染症が重篤化する恐れがあることから、リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回るような著明な減少が連続で認められた場合は、投与を中断して患者の状態を十分に観察すること。  
〔血液検査のタイミングの目安〕  
投与開始15日後、1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、それ以降は3ヵ月ごと
- 8.2.2 海外臨床試験で本剤1.25mg/日\*を投与された患者において、死亡に至った重篤な播種性带状疱疹が報告されている。水痘又は带状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者では、本剤投与中に水痘・带状疱疹ウイルスに初感染すると重症化することがあることから、必要に応じて本剤投与前にワクチン接種を考慮すること。ワクチンを接種する場合は、本剤は免疫系に抑制的に作用するため、発症するおそれがあることから、ワクチンによる免疫が獲得されてから本剤投与を開始すること。

- 8.2.3 本剤は末梢血中のリンパ球を減少させることから、感染症が増悪するおそれがある。感染症の早期発見のため、患者に対して、感染症状が現れた場合には連絡するよう指導すること。また、感染症が発現した場合は、重症化する可能性があるため、本剤中止も含め、早期に適切な処置を行うこと。
- 8.3 「VIII-8. 副作用」の項の(1) 参照。
- 8.4 本剤では肝機能検査値異常が高頻度で認められており、多くは投与開始後 3~4 ヶ月以内に認められている。本剤を投与する際は、本剤開始前に肝機能検査値を確認し、投与開始後も定期的に肝機能検査を行うこと。また、本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。  
〔血液検査のタイミングの目安〕  
投与開始 15 日後、1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後、それ以降は 3 ヶ月ごと
- 8.5 本剤投与後に高血圧が認められることがある。血圧の上昇傾向は投与 15 日後より認められ、投与 2 ヶ月後から顕著であった。本剤投与中は定期的に血圧測定を行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。  
〔血圧測定のタイミングの目安〕  
投与開始 15 日後、1 ヶ月後、2 ヶ月後、3 ヶ月後、それ以降は 3 ヶ月ごと
- 8.6 本剤は消失半減期が長く、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で 2 ヶ月かかると考えられ、その間本剤のリンパ球数減少などの薬力学的効果も持続する可能性があるため、本剤中止後も 2 ヶ月間は副作用の発現に注意すること。

※本剤の用法・用量は、「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。」である。

## VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者  
感染症が増悪するおそれがある。 [1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1 参照]
- 9.1.2 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者  
本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがある。 [1.3、8.2.1-8.2.3、11.1.1 参照]
- 9.1.3 易感染性の状態にある患者  
感染症を誘発するおそれがある。 [1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1 参照]
- 9.1.4 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者  
投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。 [1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2 参照]
- 9.1.5 心拍数の低い患者又は失神の既往歴のある患者  
投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。 [1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2、17.3.2 参照]
- 9.1.6 低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群又は QT 延長のある患者  
QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。 [17.3.1 参照]
- 9.1.7 高血圧の患者  
症状が増悪するおそれがある。 [8.5 参照]
- 9.1.8 黄斑浮腫のある患者  
黄斑浮腫が増悪するおそれがある。 [1.1、8.3、11.1.3 参照]
- 9.1.9 糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者  
黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施すること。 [1.1、8.3、11.1.3 参照]
- 9.1.10 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。

<解説>

- 9.1.1、9.1.3 本剤は末梢血中のリンパ球を減少させることから、感染症が増悪するおそれがあるため、感染症のある患者や易感染状態の患者には慎重に投与すること。
- 9.1.2 「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照
- 9.1.4 本剤投与開始時には、心拍数低下や房室伝導の遅延が生じることがある。第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者では、国内外の臨床試験に組み込まれていなかったため、本剤の安全性について十分な検討が行われていない。これらの患者では、投与開始時に心拍数に対する相加的な影響が生じ、重篤な不整脈が発現する可能性が考えられるため、慎重に投与すること。
- 9.1.5 本剤投与開始時には心拍数低下や房室伝導の遅延が生じることがある。心拍数の低い患者（55bpm 未満）、失神の既往歴のある患者では、本剤投与経験が少なく、本剤の安全性について十分な検討が行われていない。これらの患者では、投与開始時に心拍数に対する相加的な影響が生じ、症状が悪化する可能性が考えられるため、投与開始時には24時間のモニタリングを行うなど、慎重に投与すること。

9.1.6 外国人健康成人に本剤 1.25mg<sup>※</sup>及び 2.5mg<sup>※</sup>を 1 日 1 回 7 日間用量漸増法で反復投与したとき、QTcF は延長し、90%信頼区間の上限は 14msec 以下であった<sup>6)</sup>。MS 患者での国内外の臨床試験では QT 延長のリスクを有する患者は組み込まれていなかったため、本剤の安全性について十分な検討が行われていない。QT 延長のリスクがあると考えられる低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群又は QT 延長のある患者では、心電図を測定するなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

本剤 1.25mg<sup>※</sup>及び 2.5mg<sup>※</sup>を反復投与又はモキシフロキサシン 400mg を単回投与したときの QTcF 延長時間

薬剤	QTcF 延長時間 (msec) <sup>a)</sup> (プラセボとの差 [90%又は 96%信頼区間 <sup>b)</sup> ])
本剤 1.25mg <sup>※</sup>	10.64 [7.46、13.83]
本剤 2.5mg <sup>※</sup>	10.65 [7.41、13.88]
モキシフロキサシン塩酸塩 400mg	10.61 [5.94、15.28]

a) : 12 誘導心電図は投与 7 日目の投与後 (プラセボ群及び本剤投与群は 0、1.5、3、6、8 及び 12 時間、モキシフロキサシン投与群は 1.5、3 及び 6 時間) に測定した。

b) : 本剤は 90%信頼区間、モキシフロキサシンは 96%信頼区間を示す。

9.1.7 本剤投与後に高血圧が認められることがある。高血圧を合併している患者では、症状が悪化するおそれがあるので、定期的に血圧を測定するなど、慎重に投与すること。

9.1.8、9.1.9 MS 患者を対象とした海外臨床試験において、黄斑浮腫の発現率は、ブドウ膜炎の既往がない患者 (0.6%) に対し、ブドウ膜炎の既往がある患者 (約 20%) で高かったとの結果が得られている。

また、糖尿病患者も組み入れた腎移植の臨床試験では、本剤 2.5mg/日<sup>※</sup>及び 5mg/日<sup>※</sup>の投与により黄斑浮腫の発現率が対照 (ミコフェノレートモフェチル) 群に比べ 2 倍に増加した。また、糖尿病患者では非糖尿病患者よりも黄斑浮腫の発現率が高くなった。以上より、糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では、黄斑浮腫の発現リスクが高いことが予測されるため、眼症状に注意し、投与前及び投与中も定期的に眼科学的検査を行うなど慎重に投与すること。

また、黄斑浮腫のある患者では、本剤を投与した経験はなく、黄斑浮腫が悪化する可能性があるため、眼科医と連携の上、慎重に投与すること。

9.1.10 海外臨床試験において肺機能検査値の低下 (FEV1 又は DLCO の軽微な減少) が認められたとの報告がある。重度の呼吸器疾患を有する患者は国内外の臨床試験に組み込まれていなかったため、本剤の安全性について十分な検討が行われていない。これらの患者では、症状が悪化する可能性があるため、患者の状態に注意し、慎重に投与すること。

※本剤の用法・用量は、「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。」である。

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者

血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある。 [8.4、16.6.2 参照]

##### <解説>

軽度 (Child-Pugh 分類クラス A)、中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) 及び重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害を有する被験者において、本剤 (1 又は 5mg<sup>\*</sup>) の単回投与時の薬物動態を評価したところ、本剤の C<sub>max</sub> に変化はみられなかったが、AUC がそれぞれ 12%、44%及び 103%増加した。中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では見かけの消失半減期が 49~50%延長した。また、本剤のリン酸化体を重度の肝機能障害を有する被験者において測定したところ、C<sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 22%及び 29%減少した<sup>13)、14)</sup>。これらの臨床試験の結果より、肝機能障害を有する患者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

また、国内外の臨床試験において肝機能障害を有する患者又はその既往歴のある患者に対する投与経験は少なく、本剤の安全性について十分な検討が行われていないことから、これらの患者では、患者の状態に注意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後 2 ヶ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。 [9.5 参照]

##### <解説>

本剤が作用する S1P<sub>1</sub> 受容体は、胚発生中の血管形成に関与することが報告されており<sup>39)</sup>、毒性試験においては、胚・胎児死亡率の増加 (ラット及びウサギ)、内臓異常 (ラット: 総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等) 及び骨格変異 (ウサギ) を含む発生毒性が認められている。国内外の臨床試験においては、本剤投与中に妊娠した患者 50 例のうち、19 例が出産に至り (17 例: 正常新生児、1 例: 出生児に先天性脛骨湾曲、1 例: 無頭蓋症を認めた)、14 例が人工流産 (うち 1 例は胎児にファロー四徴を認めた)、6 例が自然流産、11 例の転帰は不明である。現在までに得られている妊娠に関するデータは限られており、本剤のヒトでの胎児に対する催奇形性の有無については、まだ明確な結論には至っていないが、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与しないこと。

[妊娠可能な婦人に対する注意]

- ①妊娠していないことを確認してから投与を行うこと。
- ②妊娠可能な婦人に本剤を投与中は、避妊を行っていることを確認すること。
- ③最終投与後 2 ヶ月間は妊娠可能な患者には避妊を継続することを指導すること (本剤は消失半減期が長く、投与中止後の血中からの消失には最長で 2 ヶ月かかる場合があり、その間本剤による影響が持続する可能性がある)。
- ④本剤投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。

### (5) 妊婦

#### 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。本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加 (ラット及びウサギ)、内臓異常 (ラット: 総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等) 及び骨格変異 (ウサギ) を含む発生毒性が認められている。 [2.3、9.4 参照]

##### <解説>

「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の (4) 参照。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。

<解説>

ラットで本剤が乳汁中に移行することが報告されているので、授乳中の患者に本剤を投与する場合は、授乳を避けさせること。

(7) 小児等

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。

<解説>

小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多い。

<解説>

本剤のクリアランスに及ぼす年齢の影響は小さかったことから、高齢患者で用量を調節する必要はないことが示唆されたが、高齢者は一般に心機能、肝機能、免疫機能等の生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら投与すること。

VIII-7. 相互作用

10 相互作用

本剤は主に CYP4F サブファミリーで代謝され、特に CYP4F2 の寄与が大きいと考えられている。[16.4 参照]

<解説>

*In vitro* 試験より、本剤は主に CYP4F サブファミリーで代謝され、特に CYP4F2 の寄与が大きいとの結果が得られている。

(1) 併用禁忌とその理由

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 （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等） [2.4、8.2.2 参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラスIa抗不整脈剤 キニジン （硫酸キニジン） プロカインアミド （アミサリン）等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン （アンカロン） ソタロール （ソタコール）等 [2.5 参照]	Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。



<解説>

生ワクチン

本剤は末梢リンパ球を減少させて免疫抑制作用を発揮することから、生ワクチンを接種すると発症する恐れがあるため、本剤投与中及び中止後リンパ球数が回復するまでは、生ワクチンを投与しないこと。

抗不整脈剤

本剤の投与開始時には、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、休薬後に投与を再開する場合にも、心拍数及び房室伝導に対する影響が再発するおそれがある。Torsades de pointes が報告されている抗不整脈剤と本剤との併用経験はなく、抗不整脈剤を併用した場合、特に投与開始時の心拍数低下により Torsades de pointes が生じる可能性が否定できないため、これらの薬剤とは併用しないこと。

(2) 併用注意とその理由

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
不活化ワクチン [8.2.2 参照]	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [8.6、11.1.1 参照]	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。
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 [11.1.2 参照]	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

<解説>

本剤の薬理作用及び副作用により相加的に作用が増強され副作用の発現するおそれのある薬剤、及び本剤の薬理作用により効果が減弱される可能性のある薬剤について例示した。アテノロールについては本剤5.0mg\*とアテノロール50mgを併用した試験において心拍数低下が認められたとの報告がある<sup>12)</sup>。また、国内において、β遮断薬やカルシウム拮抗薬との併用で重度の徐脈や心ブロックを認めた報告がある。併用する場合には患者の状態を観察し、慎重に投与すること。

※本剤の用法・用量は、「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。」である。

VIII-8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期  
症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症 (45.3%)

細菌、真菌、ウイルス等による感染症があらわれることがある。感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎の死亡例が報告されている。 [1.3、8.2.1-8.2.3、8.6、9.1.1-9.1.3、10.2 参照]

11.1.2 徐脈性不整脈 (徐脈：11.2%、房室ブロック (第Ⅰ度から第Ⅱ度：5.0%、第Ⅲ度：0.04%) 等)

心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともある。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、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こと。 [1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、10.2、17.3.2 参照]

11.1.3 黄斑浮腫 (0.6%)

異常が認められた場合には眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断すること。 [1.1、8.3、9.1.8、9.1.9 参照]

11.1.4 悪性リンパ腫 (頻度不明)

11.1.5 可逆性後白質脳症症候群 (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。

11.1.6 虚血性及び出血性脳卒中 (頻度不明)

頭痛、嘔気、麻痺症状、言語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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.7 末梢動脈閉塞性疾患 (0.04%)

四肢の疼痛、しびれ等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 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)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

11. 1. 1 感染症

国内外の臨床試験において、プラセボと比較して感染症全体としての発現率に差は無かったが、国内臨床試験において発現率が高かった感染症は鼻咽頭炎、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎等であった。海外臨床試験においてプラセボ群と比較して発現率が高かった感染症は細気管支炎等の下気道感染であった。

海外臨床試験においては、本剤 1.25mg/日\*を投与した患者で死亡に至った重篤な播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎が報告されている。播種性帯状疱疹の患者では、水痘の既往歴がなかったと報告されており、本剤投与中に水痘・帯状疱疹ウイルスに初感染すると重症化するおそれがある。また、これらの症例ではMSの再発のため高用量のステロイドを使用しており、他の免疫抑制剤を併用中は感染症に特に注意すること。重篤な感染症が認められた場合は、本剤を中止し、早期に適切な処置を行うこと。

[感染症に関する注意]

- ①本剤投与前に血液検査を行い、血球数を確認するとともに、投与中も定期的に検査を行うこと。
- ②本剤開始前に水痘・帯状疱疹の既往歴、予防接種の有無を確認すること。また、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。
- ③感染症の早期発見のため、患者に感染症の症状が出た場合は連絡するよう指導すること。
- ④重篤な感染症が認められた場合は、本剤を中止し、早期に適切な処置を行うこと。
- ⑤本剤の血中からの消失は、投与中止後 2 ヶ月かかることがあり、本剤中止後も 2 ヶ月間は感染症の症状発現に注意すること。

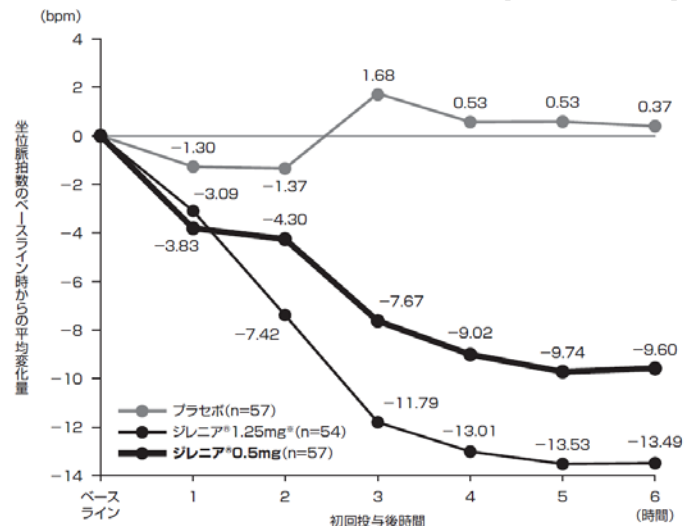
※本剤の用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

11. 1. 2 徐脈性不整脈

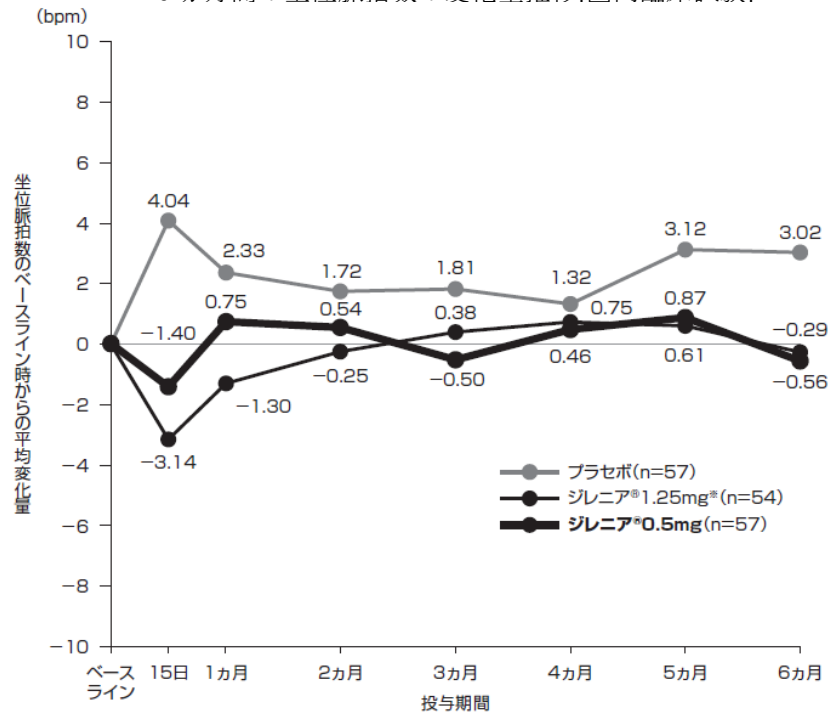
本剤の投与開始時には心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあり、徐脈性不整脈（徐脈、房室ブロック等）が報告されている。多くの場合、心拍数の低下は初回投与 1 時間以内に始まり、6 時間後までには最大（0.5mg 投与では平均約 10 拍/分の低下）に達する。投与 2 日目以降にも心拍数が低下することがあるが、投与 1 日目に比べるとその低下幅は小さくなる。また、本剤の投与を継続すると、心拍数は 1 ヶ月以内にほぼベースライン値に回復する。

しかし、海外市販後に、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（死因は不明）が報告された。これらの症例と本剤との関連性は明らかではないが、いずれも本剤投与 24 時間以内の発現であることから、本剤投与開始にあたっては、全ての患者で 24 時間のモニタリングが推奨されている。

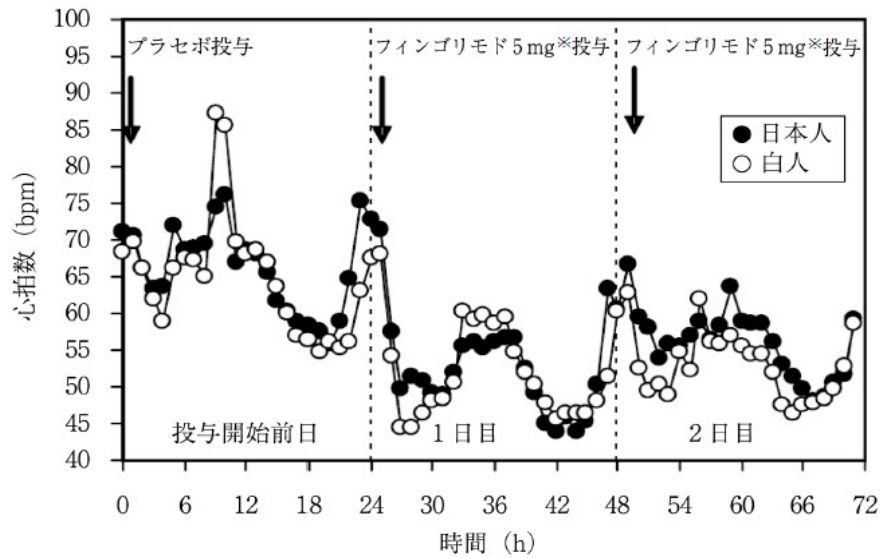
初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移[国内臨床試験]



6ヵ月間の坐位脈拍数の変化量推移[国内臨床試験]



健康成人（各6例）に反復経口投与した場合の心拍数変化〔海外臨床試験〕



※本剤の用法・用量は、「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。」である。

〔徐脈性不整脈に関する注意〕

- ①循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置を行える管理の下で投与開始すること。
- ②副作用発現の場合に備え、直ちに処置が行えるよう、薬剤などの準備を行うこと。特に以下のような患者では、慎重に観察すること。
  - ・第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者
  - ・心拍数の低い患者、 $\beta$ 遮断薬を投与中の患者、カルシウム拮抗薬を投与中の患者又は失神の既往歴のある患者
  - ・低カリウム血症、先天性QT延長症候群又はQT延長のある患者
- ③本剤開始前及び初回投与6時間後には12誘導心電図を測定すること。
- ④少なくとも本剤開始後6時間は1時間毎に心拍数と血圧を測定すること。
- ⑤全患者に対して、24時間の観察においては、心拍数と血圧を測定するとともに、連続的な心電図モニタリングの実施が推奨される。
- ⑥モニタリング中に徐脈性不整脈の徴候又は症状が認められた場合は、必要に応じて適切な処置（アトロピン又は $\beta$ 刺激薬等の投与）を行い、その徴候又は症状が消失し、安定化するまで観察を継続すること。また、次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。
- ⑦【帰宅可能基準】  
観察期間終了時（24時間が推奨される）に、以下の3項目が全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）及び心電図異常所見がみられない（安定している）
- ⑧心拍数がベースラインに戻る1ヵ月後までは自動車等の運転に注意するよう指導すること（めまい等があらわれる可能性がある）。
- ⑨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、心拍数及び房室伝導に対する影響が再発するおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。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すること。  
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すること。

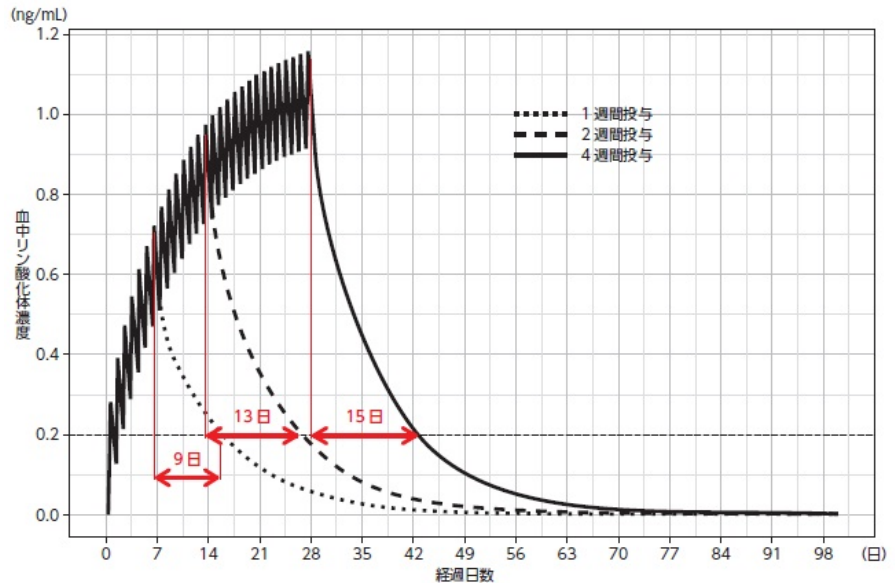
※本剤の用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

【臨床薬理試験データを基にしたシミュレーション】

臨床薬理試験の結果から、休薬後にフィンゴリモドの活性代謝物である血液中リン酸化体濃度が0.2ng/mLを下回った場合には、本剤の投与再開時に初回投与時と同様の心拍数低下が認められることが示唆された。

複数の臨床薬理試験のデータに基づき、初回投与後1、2、及び4週間で休薬したときの被験者の血液中リン酸化体濃度をシミュレーションしたところ、休薬後に血液中リン酸化体濃度が0.2ng/mLに達する平均日数は以下のとおりであった。

- ・初回投与後1週間で休薬した場合、休薬から9日間
- ・初回投与後2週間で休薬した場合、休薬から13日間
- ・初回投与後4週間で休薬した場合、休薬から15日間



なお、本データはシミュレーションの結果であるため、個々の患者における治療中の血中濃度の推移とは差異があることが想定される。

【参考：欧州における添付文書記載状況】

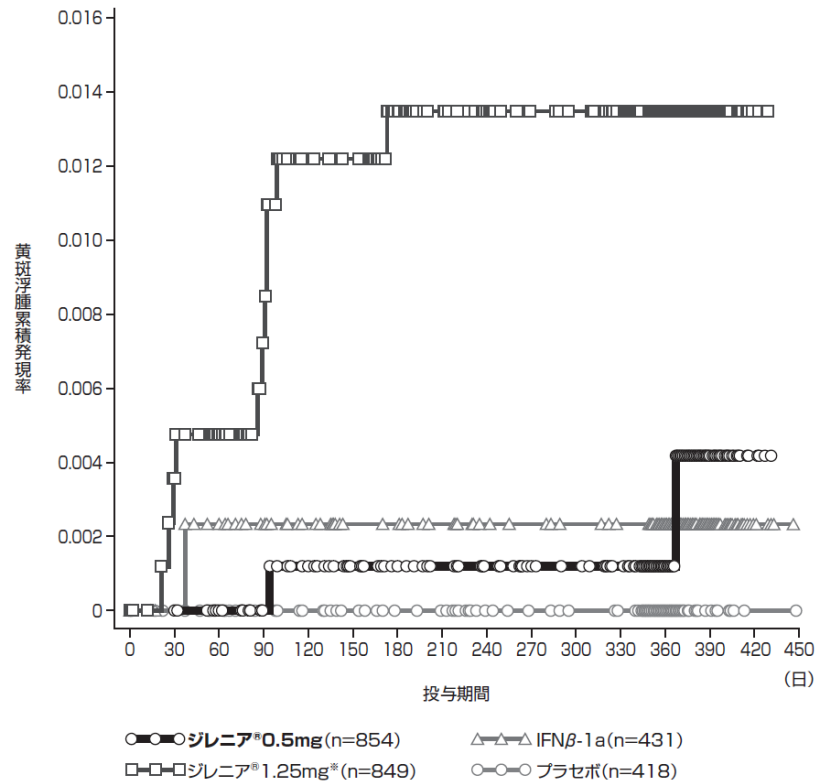
以下の場合に、初回投与時と同様の注意、観察を行うことが推奨される。

- ・投与開始から2週間以内に1日以上休薬をした場合
- ・投与開始から2週間を超え4週間以内に8日以上休薬をした場合
- ・投与開始から4週間を超えた後に2週間を超える休薬をした場合

※本剤の用法・用量は、「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。」である。

### 11.1.3 黄斑浮腫

外国臨床試験において、本剤の副作用として黄斑浮腫が認められており、多くは投与開始後3～4ヵ月までに発現している。



#### [黄斑浮腫に関する注意]

- ① 投与開始 3～4 ヶ月後、及び視覚障害が認められた場合に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、その結果を入手すること（黄斑浮腫診断時に無症状であった報告もあるため、症状がなくても 3～4 ヶ月後には検査を実施すること）。
- ② 本剤投与中に黄斑浮腫が認められた場合は、本剤を中止し、適切な処置を行うこと（本剤を継続して投与した経験はない）。
- ③ 回復後に本剤の投与を再開する場合は、有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること（治験中は黄斑浮腫が認められた症例は投与を中止している）。
- ④ 糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では、本剤開始前及び投与中も定期的に検査を行い、慎重に投与すること（黄斑浮腫が発現するリスクが増大するとの報告がある）。

#### [検査実施のタイミングの目安]

投与開始 1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、それ以降は 6 ヶ月ごと

※本剤の用法・用量は、「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。」である。

### 11.1.4 悪性リンパ腫

国内外で悪性リンパ腫の報告があり、国内治験では死亡例の報告がある。本剤投与中に異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

### 11.1.5 可逆性後白質脳症症候群

海外で可逆性後白質脳症症候群の報告があるため、異常が認められた場合は、MRI 等による画像診断を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6、11.1.7 虚血性及び出血性脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患  
海外で虚血性及び出血性脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患<sup>40)</sup>の報告があるため、異常が認められた場合は、MRI等による画像診断を行うとともに、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.8 進行性多巣性白質脳症  
(PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)  
海外でナタリズマブ(遺伝子組換え)製剤の治療歴のない患者において、本剤との関連性が否定できない「進行性多巣性白質脳症(PML)」の報告があるため、異常が認められた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明
血液・リンパ	リンパ球減少、白血球減少	—	—	—
精神系	—	—	うつ病	—
神経系	頭痛	浮動性めまい、傾眠	片頭痛、錯感覚	—
眼	—	—	霧視、眼痛	—
呼吸器	—	上気道の炎症、呼吸困難、咳嗽、一酸化炭素拡散能減少	努力呼気量減少	—
消化器	下痢	悪心、胃炎、腹痛、アフタ性口内炎、便秘、歯周炎、胃腸炎	—	—
肝胆道系 <small>注1)</small>	肝機能検査値異常(29.2%)	γ-GTP増加、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加	—	—
皮膚	—	発疹、脱毛症、湿疹	そう痒症	—
筋骨格系	—	—	背部痛、筋肉痛、関節痛	—
全身症状	—	けん怠感、疲労、発熱	無力症	—
その他	—	高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加、高血圧 <sup>注2)</sup>	体重減少	過敏症

注1) [8.4 参照]

注2) [8.5 参照]

注3) 承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、承認用法・用量(1日1回0.5mg)を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した。



<解説>

副作用として記載した事象は、プラセボを対象とした国内臨床試験において 1%以上の頻度で認められ、かつプラセボ群より発現率の高かった副作用、及び本剤の CCDS\*に記載されている副作用を記載している。

発現頻度は、国内臨床試験で認められた副作用は、承認時までの国内臨床試験の集計を基に記載している。国内臨床試験で認められなかった副作用で本剤の承認用法・用量（1日1回0.5mg）を含む海外第Ⅲ相臨床試験2試験で認められた副作用は、これら2試験の集計を基に頻度を記載した。以上の国内外臨床試験で認められなかった副作用は、頻度不明とした。

\*CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイス ノバルティスファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験における副作用（多発性硬化症を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び継続投与試験）一覧

	症例数
調査症例数	161
副作用等の発現症例数	140
副作用等の発現症例率 (%)	87.0

副作用等の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	73(45.3)
鼻咽頭炎	45(28.0)
咽頭炎	8(5.0)
足部白癬	8(5.0)
膀胱炎	5(3.1)
インフルエンザ	5(3.1)
気管支炎	3(1.9)
帯状疱疹	3(1.9)
上気道感染	3(1.9)
毛包炎	2(1.2)
口腔ヘルペス	2(1.2)
細菌性膣炎	2(1.2)
慢性副鼻腔炎	1(0.6)
感染性小腸結腸炎	1(0.6)
単純ヘルペス	1(0.6)
爪真菌症	1(0.6)
外耳炎	1(0.6)
鼻炎	1(0.6)
白癬感染	1(0.6)
尿路感染	1(0.6)
外陰部膣カンジダ症	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)	3(1.9)
皮膚乳頭腫	3(1.9)
血液およびリンパ系障害	21(13.0)
白血球減少症	12(7.5)
リンパ球減少症	7(4.3)
リンパ節症	2(1.2)
貧血	1(0.6)
代謝および栄養障害	4(2.5)
高コレステロール血症	2(1.2)
食欲減退	1(0.6)
高脂血症	1(0.6)
高尿酸血症	1(0.6)
精神障害	4(2.5)
不安障害	1(0.6)
自動症	1(0.6)
うつ病	1(0.6)
身体疾患による精神病性障害	1(0.6)
神経系障害	20(12.4)
頭痛	11(6.8)
浮動性めまい	5(3.1)
傾眠	3(1.9)
多発性硬化症再発	2(1.2)
白質脳症	1(0.6)
片頭痛	1(0.6)
視神経脊髄炎	1(0.6)
第7脳神経麻痺	1(0.6)
視野欠損	1(0.6)
眼障害	9(5.6)
白内障	3(1.9)
霰粒腫	1(0.6)
結膜炎	1(0.6)
アレルギー性結膜炎	1(0.6)

副作用等の種類	発現例数 (%)
眼瞼びらん	1(0.6)
角膜炎	1(0.6)
点状角膜炎	1(0.6)
網膜出血	1(0.6)
網膜裂孔	1(0.6)
心臓障害	26(16.1)
徐脈	14(8.7)
第二度房室ブロック	7(4.3)
上室性期外収縮	3(1.9)
動悸	2(1.2)
洞性徐脈	2(1.2)
第一度房室ブロック	1(0.6)
右脚ブロック	1(0.6)
洞房ブロック	1(0.6)
心室性期外収縮	1(0.6)
血管障害	2(1.2)
高血圧	1(0.6)
低血圧	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(6.8)
上気道の炎症	3(1.9)
口腔咽頭痛	2(1.2)
アレルギー性鼻炎	2(1.2)
肺気腫	1(0.6)
鼻閉	1(0.6)
口腔咽頭不快感	1(0.6)
呼吸窮迫	1(0.6)
胃腸障害	33(20.5)
下痢	10(6.2)
悪心	6(3.7)
胃炎	5(3.1)
上腹部痛	4(2.5)
口内炎	4(2.5)
便秘	3(1.9)
歯周炎	3(1.9)
腹痛	2(1.2)
アフタ性口内炎	2(1.2)
腸炎	2(1.2)
口唇炎	1(0.6)
齲歯	1(0.6)
小腸炎	1(0.6)
心窩部不快感	1(0.6)
胃ポリープ	1(0.6)
歯肉出血	1(0.6)
歯肉炎	1(0.6)
痔核	1(0.6)
口腔内不快感	1(0.6)
口の錯感覚	1(0.6)
歯痛	1(0.6)
嘔吐	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	13(8.1)
発疹	3(1.9)
皮膚炎	2(1.2)
湿疹	2(1.2)
多形紅斑	2(1.2)

副作用等の種類	発現例数 (%)
蕁麻疹	2(1.2)
皮膚嚢腫	1(0.6)
アレルギー性皮膚炎	1(0.6)
アトピー性皮膚炎	1(0.6)
皮膚乾燥	1(0.6)
紅斑	1(0.6)
間擦疹	1(0.6)
中毒性皮疹	1(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2(1.2)
関節痛	1(0.6)
椎間板突出	1(0.6)
生殖系および乳房障害	3(1.9)
機能的子宮出血	1(0.6)
不規則月経	1(0.6)
卵巣嚢胞	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	8(5.0)
疲労	3(1.9)
倦怠感	3(1.9)
発熱	2(1.2)
胸部不快感	1(0.6)
胸痛	1(0.6)
悪寒	1(0.6)
臨床検査	66(41.0)
肝機能検査異常	47(29.2)
リンパ球数減少	7(4.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.5)
白血球数減少	4(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(1.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.2)
血中ビリルビン増加	2(1.2)
血中トリグリセリド増加	2(1.2)
心拍数減少	2(1.2)
トランスアミナーゼ上昇	2(1.2)
拡張期血圧低下	1(0.6)
血圧上昇	1(0.6)
尿中血陽性	1(0.6)
肝酵素上昇	1(0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.6)
凍瘡	1(0.6)

1) 外国臨床試験における副作用〔多発性硬化症を対象とした第Ⅲ相比較対照試験（プラセボ対照及びインターフェロンβ-1a）〕一覽

	症例数
安全性評価例数	2344
副作用等の発現症例数	1514
副作用等の発現症例率 (%)	64.6

副作用等の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	590(25.2)
鼻咽喉炎	170(7.3)
上気道感染	116(4.9)
気管支炎	58(2.5)
咽喉炎	55(2.3)
口腔ヘルペス	53(2.3)
インフルエンザ	41(1.7)
尿路感染	38(1.6)
副鼻腔炎	36(1.5)
気道感染	35(1.5)
帯状疱疹	28(1.2)
鼻炎	24(1.0)
胃腸炎	23(1.0)
膀胱炎	15(0.6)
ヘルペスウイルス感染	15(0.6)
癩風	14(0.6)
腔感染	12(0.5)
肺炎	11(0.5)
耳感染	10(0.4)
単純ヘルペス	10(0.4)
喉頭炎	10(0.4)
歯膿瘍	9(0.4)
外陰腔真菌感染	9(0.4)
毛包炎	8(0.3)
爪真菌症	8(0.3)
外陰部腔カンジダ症	8(0.3)
皮膚真菌感染	7(0.3)
ウイルス性胃腸炎	7(0.3)
陰部ヘルペス	7(0.3)
扁桃炎	7(0.3)
急性扁桃炎	6(0.3)
下気道感染	6(0.3)
中耳炎	6(0.3)
足部白癬	6(0.3)
歯感染	6(0.3)
ウイルス感染	6(0.3)
せつ	5(0.2)
眼帯状疱疹	5(0.2)
口腔カンジダ症	5(0.2)
膿疱性皮膚疹	5(0.2)
肛門性器疣贅	4(0.2)
真菌感染	4(0.2)
消化管感染	4(0.2)
リンパ管炎	3(0.1)
伝染性軟属腫	3(0.1)
腎盂腎炎	3(0.1)
蜂巣炎	2(0.1)
感染性湿疹	2(0.1)
泌尿生殖器感染	2(0.1)
播種性帯状疱疹	2(0.1)
麦粒腫	2(0.1)
肺感染	2(0.1)
粘膜感染	2(0.1)
皮膚感染	2(0.1)
気管炎	2(0.1)

副作用等の種類	発現例数 (%)
前庭神経炎	2(0.1)
ウイルス性咽喉炎	2(0.1)
ウイルス性上気道感染	2(0.1)
膿瘍	1(0.0)
顎膿瘍	1(0.0)
急性出血性結膜炎	1(0.0)
急性副鼻腔炎	1(0.0)
虫垂炎	1(0.0)
気管支拡張症	1(0.0)
細気管支炎	1(0.0)
ウイルス性気管支炎	1(0.0)
気管支肺炎	1(0.0)
癰	1(0.0)
子宮頸管炎	1(0.0)
慢性副鼻腔炎	1(0.0)
ウイルス性結膜炎	1(0.0)
ヘルペス脳炎	1(0.0)
ウイルス性脳炎	1(0.0)
遊走性紅斑	1(0.0)
紅色陰癬	1(0.0)
性器感染	1(0.0)
歯肉感染	1(0.0)
痔核感染	1(0.0)
ヘルペス性皮膚炎	1(0.0)
単純ヘルペス性外耳炎	1(0.0)
感染	1(0.0)
大葉性肺炎	1(0.0)
ウイルス性下気道感染	1(0.0)
乳様突起炎	1(0.0)
爪感染	1(0.0)
口腔感染	1(0.0)
急性中耳炎	1(0.0)
乳頭腫ウイルス感染	1(0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1(0.0)
爪囲炎	1(0.0)
会陰膿瘍	1(0.0)
直腸周囲膿瘍	1(0.0)
百日咳	1(0.0)
咽頭扁桃炎	1(0.0)
処置後感染	1(0.0)
術後創感染	1(0.0)
歯髄炎	1(0.0)
急性腎盂腎炎	1(0.0)
慢性腎盂腎炎	1(0.0)
ウイルス性気道感染	1(0.0)
鼻気管炎	1(0.0)
皮膚カンジダ	1(0.0)
ブドウ球菌感染	1(0.0)
皮下組織膿瘍	1(0.0)
重複感染	1(0.0)
白癬感染	1(0.0)
細菌性腔炎	1(0.0)
外陰部腔炎	1(0.0)
創傷感染	1(0.0)
ブドウ球菌性創感染	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
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）	76(3.2)
メラノサイト性母斑	25(1.1)
皮膚乳頭腫	15(0.6)
基底細胞癌	8(0.3)
皮膚良性新生物	7(0.3)
乳房の良性新生物	2(0.1)
肺の良性新生物	2(0.1)
乳癌	2(0.1)
表皮内悪性黒色腫	2(0.1)
肝の良性新生物	1(0.0)
縦隔の良性新生物	1(0.0)
甲状腺の良性新生物	1(0.0)
腎臓の良性新生物	1(0.0)
脳の良性新生物	1(0.0)
線維性組織球腫	1(0.0)
肝臓血管腫	1(0.0)
皮膚血管腫	1(0.0)
肝新生物	1(0.0)
脂肪線維腫	1(0.0)
悪性黒色腫	1(0.0)
鼻の良性新生物	1(0.0)
副鼻腔の良性新生物	1(0.0)
脂漏性角化症	1(0.0)
皮膚有棘細胞癌	1(0.0)
子宮平滑筋腫	1(0.0)
血液およびリンパ系障害	291(12.4)
リンパ球減少症	238(10.2)
白血球減少症	68(2.9)
好中球減少症	17(0.7)
単球減少症	9(0.4)
リンパ節症	7(0.3)
貧血	3(0.1)
大赤血球症	3(0.1)
血小板増加症	3(0.1)
リンパ球増加症	2(0.1)
血小板減少症	2(0.1)
好酸球増加症	1(0.0)
出血性素因	1(0.0)
リンパ節炎	1(0.0)
縦隔リンパ節腫脹	1(0.0)
単球増加症	1(0.0)
免疫系障害	2(0.1)
動物アレルギー	1(0.0)
季節性アレルギー	1(0.0)
内分泌障害	2(0.1)
性腺機能低下	1(0.0)
甲状腺機能低下症	1(0.0)
代謝および栄養障害	83(3.5)
高コレステロール血症	56(2.4)
高脂血症	9(0.4)
高トリグリセリド血症	8(0.3)
食欲亢進	5(0.2)
食欲減退	4(0.2)
脂質異常症	3(0.1)
異常体重減少	1(0.0)
電解質失調	1(0.0)
痛風	1(0.0)
低アルブミン血症	1(0.0)
低ナトリウム血症	1(0.0)
多飲症	1(0.0)
精神障害	66(2.8)
不眠症	21(0.9)
うつ病	16(0.7)
睡眠障害	10(0.4)
不安	4(0.2)

副作用等の種類	発現例数 (%)
神経過敏	3(0.1)
情動障害	2(0.1)
表出性言語障害	2(0.1)
気分動揺	2(0.1)
パニック発作	2(0.1)
異常な夢	1(0.0)
感情不安定	1(0.0)
感情障害	1(0.0)
激越	1(0.0)
抑うつ気分	1(0.0)
睡眠異常	1(0.0)
気分変調性障害	1(0.0)
多幸気分	1(0.0)
気分変化	1(0.0)
妄想症	1(0.0)
外傷後ストレス障害	1(0.0)
落ち着きのなさ	1(0.0)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1(0.0)
神経系障害	299(12.8)
頭痛	170(7.3)
浮動性めまい	63(2.7)
味覚異常	18(0.8)
傾眠	18(0.8)
片頭痛	15(0.6)
錯感覚	6(0.3)
失神寸前の状態	5(0.2)
失神	5(0.2)
緊張性頭痛	5(0.2)
視神経炎	4(0.2)
失語症	3(0.1)
平衡障害	3(0.1)
注意力障害	3(0.1)
体位性めまい	3(0.1)
感覚鈍麻	3(0.1)
嗜眠	3(0.1)
記憶障害	3(0.1)
振戦	3(0.1)
認知障害	2(0.1)
ジスキネジー	2(0.1)
大発作痙攣	2(0.1)
知覚過敏	2(0.1)
過眠症	2(0.1)
意識消失	2(0.1)
多発性硬化症再発	2(0.1)
神経痛	2(0.1)
異痛症	1(0.0)
健忘	1(0.0)
失声症	1(0.0)
反射消失	1(0.0)
自律神経失調	1(0.0)
脳浮腫	1(0.0)
中枢神経系病変	1(0.0)
脳虚血	1(0.0)
昏睡	1(0.0)
てんかん	1(0.0)
蟻走感	1(0.0)
頭部不快感	1(0.0)
前兆を伴う片頭痛	1(0.0)
筋痙直	1(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(0.0)
嗅覚錯誤	1(0.0)
下肢静止不能症候群	1(0.0)
感覚障害	1(0.0)
てんかん重積状態	1(0.0)
三叉神経痛	1(0.0)
迷走神経障害	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
視野欠損	1(0.0)
眼障害	94(4.0)
結膜炎	15(0.6)
黄斑浮腫	15(0.6)
霧視	13(0.6)
視力低下	6(0.3)
視力障害	4(0.2)
眼の異常感	3(0.1)
眼瞼炎	3(0.1)
眼乾燥	3(0.1)
眼刺激	3(0.1)
眼痛	3(0.1)
眼瞼浮腫	3(0.1)
網膜出血	3(0.1)
複視	2(0.1)
眼の障害	2(0.1)
光視症	2(0.1)
網膜障害	2(0.1)
閃輝暗点	2(0.1)
ブドウ膜炎	2(0.1)
眼瞼皮膚弛緩症	1(0.0)
霰粒腫	1(0.0)
角膜障害	1(0.0)
角膜浮腫	1(0.0)
網膜色素上皮剥離	1(0.0)
眼そう痒症	1(0.0)
睫毛剛毛化	1(0.0)
緑内障	1(0.0)
乾性角結膜炎	1(0.0)
涙器障害	1(0.0)
近視	1(0.0)
視神経乳頭浮腫	1(0.0)
老視	1(0.0)
網膜血管瘤	1(0.0)
網膜剥離	1(0.0)
網膜滲出物	1(0.0)
網膜色素沈着	1(0.0)
網膜炎	1(0.0)
網膜症	1(0.0)
暗点	1(0.0)
乾燥症候群	1(0.0)
耳および迷路障害	38(1.6)
回転性めまい	29(1.2)
耳痛	4(0.2)
耳鳴	2(0.1)
頭位性回転性めまい	2(0.1)
耳閉	1(0.0)
耳の障害	1(0.0)
メニエール病	1(0.0)
中耳障害	1(0.0)
鼓膜障害	1(0.0)
心臓障害	105(4.5)
徐脈	38(1.6)
動悸	19(0.8)
第一度房室ブロック	14(0.6)
頻脈	10(0.4)
第二度房室ブロック	8(0.3)
洞性徐脈	6(0.3)
狭心症	3(0.1)
右脚ブロック	3(0.1)
上室性期外収縮	3(0.1)
不整脈	2(0.1)
心室性期外収縮	2(0.1)
完全房室ブロック	1(0.0)
徐脈性不整脈	1(0.0)
左脚ブロック	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
期外収縮	1(0.0)
左室機能不全	1(0.0)
心筋梗塞	1(0.0)
心筋虚血	1(0.0)
発作性不整脈	1(0.0)
心膜炎	1(0.0)
洞性不整脈	1(0.0)
発作性頻脈	1(0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイット症候群	1(0.0)
血管障害	93(4.0)
高血圧	69(2.9)
潮紅	4(0.2)
ほてり	4(0.2)
血腫	3(0.1)
低血圧	3(0.1)
起立性低血圧	2(0.1)
末梢冷感	2(0.1)
動脈閉塞性疾患	1(0.0)
血圧変動	1(0.0)
毛細血管漏出症候群	1(0.0)
リンパ浮腫	1(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1(0.0)
末梢血管障害	1(0.0)
収縮期高血圧	1(0.0)
静脈瘤	1(0.0)
血管拡張	1(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	236(10.1)
呼吸困難	81(3.5)
咳嗽	65(2.8)
口腔咽頭痛	32(1.4)
労作性呼吸困難	18(0.8)
喘息	10(0.4)
鼻出血	8(0.3)
鼻閉	8(0.3)
肺障害	7(0.3)
閉塞性気道障害	6(0.3)
アレルギー性鼻炎	4(0.2)
喘鳴	4(0.2)
口腔咽頭水疱形成	3(0.1)
鼻漏	3(0.1)
気管支壁肥厚	2(0.1)
気管支痙攣	2(0.1)
咽喉乾燥	2(0.1)
過換気	2(0.1)
低酸素症	2(0.1)
肺線維症	2(0.1)
いびき	2(0.1)
アレルギー性胞隔炎	1(0.0)
運動誘発喘息	1(0.0)
無気肺	1(0.0)
気管支障害	1(0.0)
気管支閉塞	1(0.0)
発声障害	1(0.0)
低換気	1(0.0)
上気道分泌増加	1(0.0)
間質性肺疾患	1(0.0)
鼻乾燥	1(0.0)
鼻粘膜障害	1(0.0)
夜間呼吸困難	1(0.0)
起坐呼吸	1(0.0)
咽頭浮腫	1(0.0)
胸膜線維症	1(0.0)
胸膜炎	1(0.0)
胸膜痛	1(0.0)
誤嚥性肺炎	1(0.0)
湿性咳嗽	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
肺水腫	1(0.0)
呼吸障害	1(0.0)
呼吸窮迫	1(0.0)
気道うっ血	1(0.0)
鼻痛	1(0.0)
副鼻腔障害	1(0.0)
窒息感	1(0.0)
咽喉刺激感	1(0.0)
咽喉絞扼感	1(0.0)
上気道閉塞	1(0.0)
上気道うっ血	1(0.0)
声帯の炎症	1(0.0)
あくび	1(0.0)
胃腸障害	304(13.0)
悪心	101(4.3)
下痢	71(3.0)
消化不良	26(1.1)
上腹部痛	24(1.0)
アフタ性口内炎	24(1.0)
腹痛	20(0.9)
便秘	17(0.7)
口内乾燥	12(0.5)
嘔吐	12(0.5)
歯痛	7(0.3)
鼓腸	6(0.3)
歯周炎	5(0.2)
腹部不快感	4(0.2)
齲歯	4(0.2)
排便回数増加	4(0.2)
胃炎	4(0.2)
腹部膨満	3(0.1)
胃食道逆流性疾患	3(0.1)
歯肉出血	3(0.1)
歯肉炎	3(0.1)
呼気臭	2(0.1)
大腸炎	2(0.1)
小腸炎	2(0.1)
消化器痛	2(0.1)
過敏性腸症候群	2(0.1)
口内炎	2(0.1)
下腹部痛	1(0.0)
口唇炎	1(0.0)
便意切迫	1(0.0)
嚥下障害	1(0.0)
腸炎	1(0.0)
おくび	1(0.0)
胃障害	1(0.0)
萎縮性胃炎	1(0.0)
胃腸障害	1(0.0)
歯肉痛	1(0.0)
舌痛	1(0.0)
血便排泄	1(0.0)
口唇腫脹	1(0.0)
口腔内潰瘍形成	1(0.0)
食道炎	1(0.0)
口腔内痛	1(0.0)
口の錯感覚	1(0.0)
肛門周囲紅斑	1(0.0)
直腸しぶり	1(0.0)
S状結腸炎	1(0.0)
舌苔	1(0.0)
舌変色	1(0.0)
歯の磨耗	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
肝胆道系障害	21(0.9)
肝障害	10(0.4)
脂肪肝	4(0.2)
高ビリルビン血症	4(0.2)
肝機能異常	2(0.1)
胆汁うっ滞	1(0.0)
肝細胞融解性肝炎	1(0.0)
肝腫大	1(0.0)
皮膚および皮下組織障害	176(7.5)
脱毛症	34(1.5)
発疹	26(1.1)
湿疹	24(1.0)
ざ瘡	13(0.6)
皮膚炎	9(0.4)
紅斑	9(0.4)
そう痒症	9(0.4)
皮膚乾燥	7(0.3)
多汗症	5(0.2)
寝汗	5(0.2)
紅斑性皮疹	4(0.2)
斑状出血	3(0.1)
爪破損	3(0.1)
斑状皮疹	3(0.1)
蕁麻疹	3(0.1)
皮膚囊腫	2(0.1)
アレルギー性皮膚炎	2(0.1)
毛孔性角化症	2(0.1)
光線過敏性反応	2(0.1)
色素沈着障害	2(0.1)
乾癬	2(0.1)
斑状丘疹状皮疹	2(0.1)
丘疹性皮疹	2(0.1)
そう痒性皮疹	2(0.1)
皮膚色素脱失	2(0.1)
皮膚変色	2(0.1)
皮膚病変	2(0.1)
日光性角化症	1(0.0)
肝斑	1(0.0)
アトピー性皮膚炎	1(0.0)
接触性皮膚炎	1(0.0)
皮膚症	1(0.0)
薬疹	1(0.0)
多形紅斑	1(0.0)
結節性紅斑	1(0.0)
皮下出血	1(0.0)
毛髮成長異常	1(0.0)
男性型多毛症	1(0.0)
過角化	1(0.0)
多毛症	1(0.0)
間擦疹	1(0.0)
黒子	1(0.0)
白血球破砕性血管炎	1(0.0)
扁平苔癬	1(0.0)
青藍色状態	1(0.0)
皮膚疼痛	1(0.0)
光線性皮膚症	1(0.0)
ばら色粗糠疹	1(0.0)
前癌性皮膚病変	1(0.0)
全身性そう痒症	1(0.0)
脂漏性皮膚炎	1(0.0)
皮膚障害	1(0.0)
皮膚色素過剰	1(0.0)
皮膚刺激	1(0.0)
皮膚異常臭	1(0.0)
皮膚反応	1(0.0)
皮膚熱感	1(0.0)
くも状母斑	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	76(3.2)
筋肉痛	17(0.7)
背部痛	13(0.6)
関節痛	11(0.5)
四肢痛	11(0.5)
筋骨格系胸痛	7(0.3)
筋骨格痛	7(0.3)
筋痙縮	5(0.2)
筋骨格硬直	2(0.1)
骨痛	1(0.0)
肋軟骨炎	1(0.0)
外骨腫	1(0.0)
線維筋痛	1(0.0)
側腹部痛	1(0.0)
関節腫脹	1(0.0)
筋力低下	1(0.0)
頸部痛	1(0.0)
顎痛	1(0.0)
腱炎	1(0.0)
腎および尿路障害	11(0.5)
腎結石症	2(0.1)
尿臭異常	2(0.1)
排尿困難	1(0.0)
尿意切迫	1(0.0)
夜間頻尿	1(0.0)
頻尿	1(0.0)
多尿	1(0.0)
尿道痙攣	1(0.0)
排尿躊躇	1(0.0)
尿路障害	1(0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1(0.0)
自然流産	1(0.0)
生殖系および乳房障害	53(2.3)
不規則月経	11(0.5)
無月経	7(0.3)
子宮頸部上皮異形成	4(0.2)
勃起不全	4(0.2)
不正子宮出血	3(0.1)
卵巣嚢胞	3(0.1)
頻発月経	3(0.1)
陰出血	3(0.1)
月経困難症	2(0.1)
性器分泌物	2(0.1)
前立腺炎	2(0.1)
良性前立腺肥大症	1(0.0)
乳房痛	1(0.0)
子宮頸部嚢胞	1(0.0)
精巣上体炎	1(0.0)
線維嚢胞性乳腺疾患	1(0.0)
乳瘤	1(0.0)
女性化乳房	1(0.0)
月経過多	1(0.0)
月経遅延	1(0.0)
血性乳頭滲出液	1(0.0)
骨盤痛	1(0.0)
多嚢胞性卵巣	1(0.0)
子宮頸部びらん	1(0.0)
陰紅斑	1(0.0)
外陰腔乾燥	1(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3(0.1)
子孫における先天異常	1(0.0)
先天性嚢胞性腎疾患	1(0.0)
脂腺母斑	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	242(10.3)
疲労	95(4.1)
インフルエンザ様疾患	28(1.2)
発熱	26(1.1)
無力症	18(0.8)
胸部不快感	18(0.8)
非心臓性胸痛	10(0.4)
胸痛	8(0.3)
悪寒	7(0.3)
倦怠感	7(0.3)
末梢性浮腫	6(0.3)
治癒不良	5(0.2)
注射部位疼痛	5(0.2)
疼痛	5(0.2)
熱感	4(0.2)
冷感	3(0.1)
歩行障害	2(0.1)
炎症	2(0.1)
注射部位血腫	2(0.1)
限局性浮腫	2(0.1)
口渇	2(0.1)
適用部位疼痛	1(0.0)
腋窩痛	1(0.0)
慢性疲労症候群	1(0.0)
運動耐性低下	1(0.0)
顔面浮腫	1(0.0)
顔面痛	1(0.0)
脂肪壊死	1(0.0)
異常感	1(0.0)
全身性浮腫	1(0.0)
空腹	1(0.0)
注入に伴う反応	1(0.0)
注射部位出血	1(0.0)
注射部位反応	1(0.0)
粘膜剥脱	1(0.0)
多臓器不全	1(0.0)
閉塞	1(0.0)
浮腫	1(0.0)
粘膜浮腫	1(0.0)
異物感	1(0.0)
腫脹	1(0.0)
温度変化不耐症	1(0.0)
臨床検査	565(24.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	180(7.7)
リンパ球数減少	137(5.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	110(4.7)
肝酵素上昇	77(3.3)
白血球数減少	58(2.5)
一酸化炭素拡散能減少	48(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45(1.9)
単球数減少	23(1.0)
トランスアミナーゼ上昇	22(0.9)
血中コレステロール増加	21(0.9)
血中トリグリセリド増加	17(0.7)
体重減少	17(0.7)
体重増加	16(0.7)
血圧上昇	15(0.6)
肝機能検査異常	15(0.6)
低比重リボ蛋白増加	13(0.6)
好中球数減少	13(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	12(0.5)
努力呼吸量減少	11(0.5)



副作用等の種類	発現例数 (%)
血中アミラーゼ増加	10(0.4)
血中ビリルビン増加	8(0.3)
好中球数増加	8(0.3)
心拍数減少	7(0.3)
単球数増加	6(0.3)
平均赤血球容積増加	5(0.2)
単球百分率増加	5(0.2)
肺機能検査異常	5(0.2)
血中クレアチニン増加	4(0.2)
リンパ球百分率減少	4(0.2)
赤血球数減少	4(0.2)
好中球百分率増加	3(0.1)
肺機能検査値低下	3(0.1)
肺活量減少	3(0.1)
血中一酸化炭素増加	2(0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	2(0.1)
ヘモグロビン減少	2(0.1)
リンパ球数増加	2(0.1)
血小板数減少	2(0.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1(0.0)
抱合ビリルビン増加	1(0.0)
血中アルカリホスファターゼ	1(0.0)
血中アルカリホスファターゼ減少	1(0.0)
血中クレアチニン減少	1(0.0)
血中ブドウ糖増加	1(0.0)
拡張期血圧低下	1(0.0)
拡張期血圧上昇	1(0.0)
収縮期血圧低下	1(0.0)
体温上昇	1(0.0)
C S F 圧上昇	1(0.0)
C S F 蛋白増加	1(0.0)
心雑音	1(0.0)
コンピュータ断層撮影異常	1(0.0)
心電図P R 延長	1(0.0)
心電図Q T 延長	1(0.0)
心電図S T 部分下降	1(0.0)
心電図S T 部分上昇	1(0.0)
脳波異常	1(0.0)
好酸球数増加	1(0.0)
ヘマトクリット減少	1(0.0)
心拍数異常	1(0.0)
心拍数増加	1(0.0)
肝酵素異常	1(0.0)
高比重リボ蛋白増加	1(0.0)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1(0.0)
臨床検査異常	1(0.0)
リボ蛋白 (a) 増加	1(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン増加	1(0.0)
血沈亢進	1(0.0)
子宮頸部スミア異常	1(0.0)
総肺気量増加	1(0.0)
トランスアミナーゼ異常	1(0.0)

副作用等の種類	発現例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	23(1.0)
挫傷	5(0.2)
転倒	4(0.2)
処置による頭痛	4(0.2)
擦過傷	2(0.1)
角膜瘢痕	1(0.0)
顔面骨折	1(0.0)
眼内異物	1(0.0)
熱射病	1(0.0)
処置による疼痛	1(0.0)
処置後局所反応	1(0.0)
皮下血腫	1(0.0)
創傷	1(0.0)

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII-10. 過量投与

### 13 過量投与

#### 13.1 処置

本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

<解説>

外国健康成人に本剤 40mg<sup>\*</sup>を単回投与した場合、気管支収縮に関連すると考えられる胸部絞扼感、胸部不快感が報告されている。

※本剤の用法・用量は、「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。」である。

VIII-11. 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。

<解説>

患者が「PTPシートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が増加傾向にあるので、日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ」として、添付文書の適用上の注意の項に記載することになっている。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

### 15 その他の副作用

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤との関連性は明らかではないが、初回投与後6時間は異常を認めず、投与24時間以内に心停止又は原因不明の死亡に至った海外症例が報告されている。

15.1.2 再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした海外の無作為化二重盲検比較臨床試験において、本剤0.5mg投与群はプラセボ群と比較して基底細胞癌の発現率が高い傾向が認められた [本剤投与群 1.8% (14/783例)、プラセボ群 0.6% (5/773例)] との報告がある。

15.1.3 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤0.5mg又はプラセボを1日1回36ヵ月間(最長5年間)経口投与した結果、本剤0.5mg群におけるEDSS、9-Hole Peg Test(上肢運動機能の評価指標)及びTimed 25-foot Walk Test(下肢運動機能の評価指標)を用いた複合的評価指標に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった(ハザード比:0.95、95%信頼区間0.80~1.12)<sup>1)</sup>。 [5.2参照]

<解説>

15.1.1 海外で症例が報告されていることから設定した<sup>55)</sup>。

15.1.2 再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした2つの海外の無作為化二重盲検比較臨床試験の併合データにおいて、本剤0.5mg投与群はプラセボ群と比較して基底細胞癌の発現率が高い傾向が認められたことから設定した。

試験	基底細胞癌の発現頻度	
	0.5mg群	プラセボ群
FREEDOMS試験 (D2301試験) <sup>20)</sup>	0.9% (4/425例)	0.7% (3/418例)
FREEDOMS-II試験 (D2309試験) <sup>58)</sup>	2.8% (10/358例)	0.6% (2/355例)
2試験の併合データ	1.8% (14/783例)	0.6% (5/773例)

15.1.3 一次性進行型多発性硬化症 (PPMS) 患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験 (INFORMS 試験) において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったことから、その旨を〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉の項に追記し、その概要を本項に追記した。

INFORMS 試験の概略

試験デザイン： PPMS 患者を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験 (海外第 III 相試験、D2306 試験、INFORMS 試験)

主な登録基準：

- McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により PPMS と診断された 25～65 歳の患者
- 1 年以上の疾患進行が認められ、かつ、脳 MRI 陽性、脊椎 MRI 陽性、及び脳脊髄液陽性 (OB 又は IgG index) の 3 つの基準のうち 2 つ以上を満たす PPMS と診断された患者
- 罹病期間 2～10 年
- 過去 2 年以内に EDSS (総合障害度評価尺度、Expanded Disability Status Scale) スコアが 0.5 以上増加した障害進行がある患者
- EDSS スコアが 3.5 以上 6 以下、錐体路機能系スコアが 2 以上、及び T25W (25 フィート時間制限性歩行試験、Timed 25-foot walk test) が 30 秒未満である患者

試験方法：

本剤 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 36 ヶ月間 (最長 5 年間) 経口投与

主要評価項目：

EDSS、T25W、及び 9-HPT (9-Hole Peg Test) を用いた複合的評価指標に基づく、3 ヶ月持続する障害進行※が確認されるまでの期間

※：以下のいずれかに該当する場合、3 ヶ月持続する障害進行と定義した。

- EDSS スコアで、ベースラインからの増加 (ベースラインの EDSS が 3.5～5.0 の被験者は 1 ポイント、ベースラインの EDSS が 5.5～6.0 の被験者は 0.5 ポイントの増加) が 3 ヶ月以上持続
- T25W スコアで、ベースラインから 20%以上の増加が 3 ヶ月以上持続
- 9-HPT スコアで、ベースラインから 20%以上の増加が 3 ヶ月以上持続

結果：

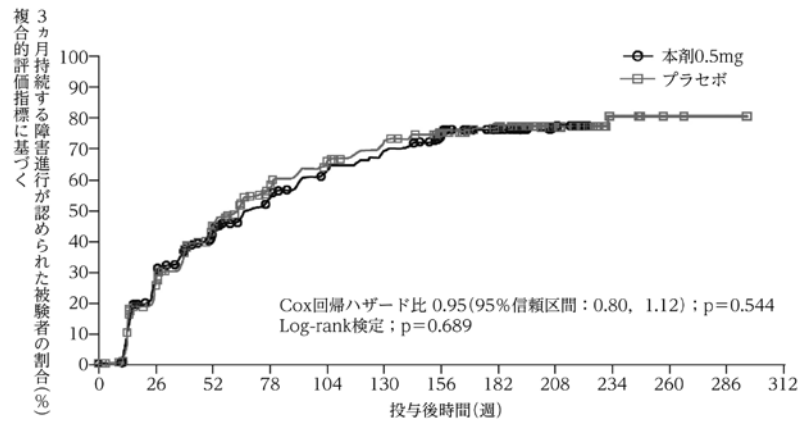
<患者背景>

	本剤0.5mg 群 n=336	プラセボ群 n=487
年齢 平均値 (標準偏差)	48.5 (8.6) 歳	48.5 (8.3) 歳
性別 女性の割合	49%	48%
EDSS スコア 平均値 (標準偏差)	4.70 (1.03)	4.66 (1.03)
Gd 造影T1 強調病巣のない被験者の割合	n = 336 <sup>a)</sup> 86%	n = 484 <sup>a)</sup> 87%

<sup>a)</sup> n：評価可能なベースライン時のMRI データがある被験者数

<主要評価項目>

本剤 0.5 mg群の複合的評価指標に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が発現するまでの期間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

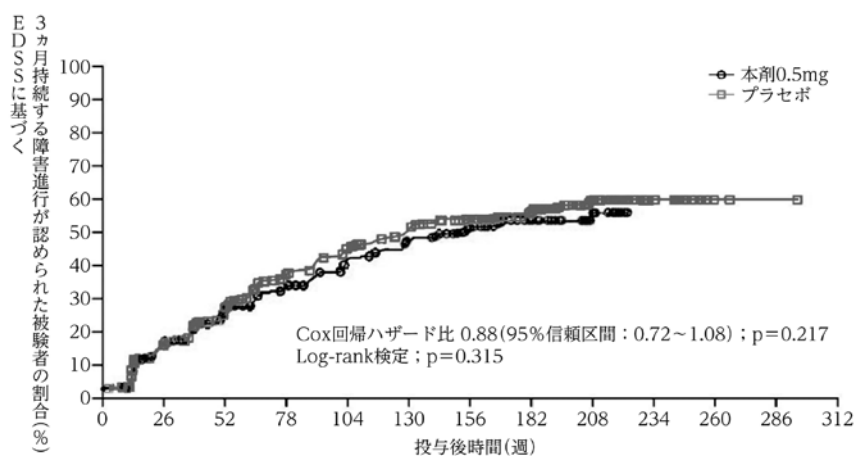


At Risk数

本剤0.5mg	336	239	177	134	105	86	57	33	14	0	0	0	0
プラセボ	487	359	248	175	139	109	80	48	28	5	2	1	0

<主な副次評価項目>

本剤 0.5mg 群の EDSS 評価に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が発現するまでの期間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。



At Risk数

本剤0.5mg	336	281	236	199	167	146	106	58	21	0	0	0	0
プラセボ	487	411	337	266	227	197	146	93	46	15	2	1	0

本剤 0.5mg 群における MRI 評価指標に基づく脳容積の変化率（減少率の平均値：-1.49%）は、プラセボ群（減少率の平均値：-1.53%）と比較して統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.673$ ）が、本剤投与により新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数が 73%減少（rate ratio: 0.267, 95%信頼区間: 0.185~0.386,  $p<0.0001$ ）、Gd 造影 T1 病変数が 78%減少（rate ratio: 0.217, 95%信頼区間: 0.102~0.463,  $p<0.0001$ ）、新規 T1 低信号病変数が 62%減少（rate ratio: 0.375, 95%信頼区間: 0.240~0.587,  $p<0.0001$ ）した。

<安全性>

本剤 0.5mg の忍容性は良好で、既存の安全性プロファイルと同様であった。

重篤な有害事象はフィンゴリモド群で 84 例（25%）、プラセボ群で 117 例（24%）報告されており、その中には黄斑浮腫 [フィンゴリモド群 6 例（2%）、プラセボ群 6 例（1%）]、基底細胞癌 [フィンゴリモド群 14 例（4%）、プラセボ群 9 例（2%）] が含まれていた。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験で 0.3mg/kg/日以上、サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験で 1mg/kg/日以上用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験で 1mg/kg/日以上用量で心臓の血管病変（動脈壁肥厚及び線維化）が認められた。これらの所見に関して、臨床用量での安全域は確保されていない。

<解説>

Wistar 系ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の 0.3mg/kg/日、サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験の 1mg/kg/日で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験の 1mg/kg/日で心臓の血管病変（動脈壁肥厚及び線維化）が認められた。これらの所見が認められた用量における暴露量は臨床用量での暴露量を数倍上回っている。

しかし、Wistar 系ラットとサルでは本用量が当該試験における最低用量であり、無毒性量が規定できていない。また、イヌの無毒性量は 0.01mg/kg/日と低く、これらの所見について、実施された非臨床毒性試験では臨床用量における安全域は確保されていない。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用

フィンゴリモド塩酸塩を 10mg/kg までの用量でマウスに単回経口投与した結果、一般症状及び行動、並びに自発運動量への影響はみられず、痙攣作用（協力・拮抗作用）、麻酔作用（協力・拮抗作用）、及び抗痙攣拮抗作用は認められなかった。マウスを用いた回転棒試験により協調運動への影響を検討した結果、10mg/kg の単回経口投与により統計学的に有意な滞在時間の短縮がみられた。

##### 2) 循環器系及び呼吸器系に対する作用

フィンゴリモド及びフィンゴリモドリノ酸化体の QT 間隔延長作用を *in vitro* 試験である hERG アッセイを用いて評価した。その結果、フィンゴリモド及びフィンゴリモドリノ酸化体の実施可能最高濃度（フィンゴリモド：0.5  $\mu\text{mol/L}$  及びフィンゴリモドリノ酸化体：0.4  $\mu\text{mol/L}$ ）で、軽度な hERG 電流の阻害（それぞれ 25%及び 18%阻害）が認められた。しかし、フィンゴリモドのヒツジプルキンエ線維の活動電位への影響を検討した結果、100ng/mL までの濃度において、活動電位パラメータに影響は認められなかった。また、イヌを用いた十二指腸内投与試験及びサルを用いた単回経口投与テレメトリー試験においても、10mg/kg までの用量で QT 間隔の延長は認められなかった。サルを用いた単回経口投与テレメトリー試験では、フィンゴリモド塩酸塩の 10mg/kg の用量で心拍数の減少、血圧の上昇、テント状 T 波がみられたが、呼吸器系への影響は認められなかった。

##### 3) 自律神経系及び体性神経系に対する作用

各種受容体の作動薬（アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、及び塩化バリウム）によるモルモット摘出回腸の収縮反応に対するフィンゴリモドの影響を検討した結果、最高濃度の 1  $\mu\text{mol/L}$  まで明らかな影響は認められなかった。ウサギを用いた神経筋機能への影響に関する試験では、フィンゴリモド塩酸塩を 10mg/kg の用量で単回十二指腸内投与することにより腓腹筋収縮の抑制が認められた。麻酔ネコを用いた自律神経系に対する影響を検討した試験では、10mg/kg までの用量の単回十二指腸内投与により、節前電気刺激に対する瞬膜の反応及び両側頸動脈閉塞若しくはノルアドレナリンの静脈内投与による血圧及び心拍数の変化に対する影響は認められなかった。

##### 4) 消化器系及び泌尿器に対する作用

マウスを用いた炭末輸送能試験及び幽門結紮ラットを用いた胃液分泌への影響に関する試験では、フィンゴリモド塩酸塩を 10mg/kg までの用量で単回経口又は十二指腸内投与した結果、胃腸管運動、並びに胃液量及び胃液中電解質含量への影響はみられなかった。

ラットを用いた腎機能への影響に関する試験では、フィンゴリモド塩酸塩を 10mg/kg までの用量で単回経口投与した結果、投与 4 時間後まで尿量減少がみられたが、投与 5 時間後には回復した。尿中電解質排泄量に本薬投与の影響は認められなかった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

#### (3) その他の薬理試験

[参考情報]

##### 1) 受容体結合試験

66 種類の G 蛋白質共役型受容体 (GPCR)、トランスポーター、イオンチャネル、及び酵素に対するフィンゴリモドの影響を、放射能標識リガンドを用いた結合試験で評価した。その結果、フィンゴリモドはヒスタミン H2 受容体に対する親和性 ( $pK_i=6.3$ ,  $K_i=0.50 \mu\text{mol/L}$ ) 以外、特筆すべき所見は見られなかった<sup>41)</sup>。フィンゴリモドリノ酸化体についても 65 種類の GPCR、トランスポーター、イオンチャネル、及び酵素に対する影響を評価した結果、10  $\mu\text{mol/L}$  まで、評価したすべての分子に対して有意な結合活性を示さなかった<sup>42)</sup>。

2) アセチルコリン/ヒスタミン誘発平滑筋収縮に対する影響

フィンゴリモド、フィンゴリモドリン酸化体は、モルモットの回腸及び気管の収縮反応を誘導しなかった。また、カルバコール及びヒスタミン誘発収縮反応に対しても作用を示さなかった<sup>43)</sup>。

3) リンパ球の免疫学的機能に対する作用

フィンゴリモドは、シクロスポリン A 及びタクロリムスなどの免疫抑制薬とは異なり、同種リンパ球混合反応、あるいは T 細胞受容体/CD28 を介して誘導される T 細胞の増殖反応に影響を及ぼさず、T 細胞からのサイトカインの産生及び形質細胞による抗体産生にも抑制作用を示さなかった<sup>44, 45)</sup>。フィンゴリモドは、前駆 T 細胞の骨髄及び胸腺内での分化成熟過程にも影響を与えなかったが、胸腺髄質からの成熟型胸腺細胞の移出を抑制した<sup>46)</sup>。この作用は SIP<sub>1</sub> 受容体に対する機能的アンタゴニスト作用に基づくものと考えられた<sup>47)</sup>。

4) 病原体感染に対する免疫記憶への影響

① 細菌及びウイルス感染に対する免疫記憶への影響

リステリア菌の感染によって既に免疫記憶を獲得したマウスにフィンゴリモドを投与したとき、リンパ節、脾臓及び肝臓中のリステリア特異的 T 細胞数はほとんど変化せず、細菌の除去能にも影響を与えなかった<sup>48)</sup>。

リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) あるいは水疱性口内炎ウイルス (VSV) をマウスに全身的に感染させると、ウイルス抗原はリンパ系組織全体に広く分布し、ウイルス抗原に対する抗体産生と抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞が誘導される。フィンゴリモドは LCMV あるいは VSV の全身的な感染によって獲得された免疫記憶 (ウイルス抗原特異的な抗体の産生及び細胞傷害性 T 細胞の誘導) に影響を及ぼさなかった<sup>30)</sup>。

破傷風トキソイドの接種で既に免疫記憶を獲得したカニクイザルにフィンゴリモドを投与し、投与期間中に破傷風トキソイドを再接種した場合、二次免疫応答が誘導されたことから、免疫記憶が維持されていることが示された<sup>49)</sup>。

② エフェクターメモリー T 細胞に対する作用

フィンゴリモドを 1.25mg/日で長期間投与された MS 患者では、末梢血中のナイーブ T 細胞及びセントラルメモリー T 細胞の細胞数が減少したのに対して、エフェクターメモリー T 細胞数はほとんど変化しなかった<sup>50)</sup>。また、フィンゴリモド及びフィンゴリモドリン酸化体は、エフェクターメモリー T 細胞からのサイトカイン産生に対して作用を示さなかった。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	動物数/群	投与経路	用量	概略の致死量
			(mg/kg)	(mg/kg)
マウス	雌雄各 5	静脈内	10, 25, 50*	50
ラット	雌雄各 5	静脈内	10, 25, 50*	25
ラット	雌雄各 5	経口	300, 600, 1,000*	300
イヌ	雌雄各 1	経口	1,000, 2,000*	>2000

\*用量：塩酸塩量

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験を実施した。経口投与では、ラットの 300mg/kg 以上の群で死亡が認められた。一方、イヌでは 2000mg/kg 群まで死亡は認められなかった。静脈内投与では、マウスの 50mg/kg 群及びラットの 25mg/kg 以上の群で死亡が認められた。

以上、フィンゴリモドの単回投与による概略の致死量は、経口投与では、ラット：300mg/kg、イヌ：2000mg/kg 以上、静脈内投与では、マウス：50mg/kg、ラット：25mg/kg であった。

[ノバルティスファーマ社内資料]



(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間 (週)	投与 経路	動物数/群	投与量	無毒性量
				(mg/kg/日)	(mg/kg/日)
マウス	13	経口	雌雄各 10	0, 0.1, 0.5, 5	0.5
ラット	4	経口	雌雄各 10	0, 0.003, 0.01, 0.3, 3.0, 10, 30, 60*	0.3
	13	経口	雌雄各 10	0, 0.1, 0.5, 5.0	<0.1
	26	経口	雌雄各 12	0, 0.01, 0.03, 0.3, 10*	0.3
	27	経口	雌雄各 20	0, 0.3, 1.5, 7.5	<0.3
イヌ	2	経口	雌 1 又は 2	30, 60, 100*	<30
	4	経口	雌雄各 3	0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 3, 10, 30*	0.001
	26	経口	雌雄各 4	0, 0.001, 0.01, 1, 10*	0.01
サル	2	経口	雌雄各 2	0, 3, 10, 30*	3
	13	経口	雌雄各 3	0, 1, 3, 10*	<1
	43	経口	雌雄各 4	0, 0.5, 3*	<0.5
	52	経口	雌雄各 4	0, 1, 3, 10*	<1

\*用量：塩酸塩量

マウス、ラット、イヌ、及びサルを用いた反復投与毒性試験を実施した。マウスには0.1～5mg/kg/日を13週間、SD系ラットには0.01～10mg/kg/日を最長26週間、ラットには0.3～7.5mg/kg/日を最長27週間、イヌには0.001～10mg/kg/日を最長26週間、サルには1～10mg/kg/日を最長52週間、それぞれ経口投与した。ラットを用いた4週間反復投与毒性試験における30 mg/kg/日群及び26週間反復投与毒性試験における7.5mg/kg/日群、並びにイヌを用いた26週間反復投与毒性試験における10mg/kg/日で死亡が認められた。マウス及びサルでは、本薬投与に関連した死亡はみられなかった。すべての動物種において、本薬の薬理作用に起因すると考えられるリンパ系組織の萎縮及び胸腺の髄質拡張、並びに末梢血リンパ球数の減少が認められた。フィンゴリモドの主要な毒性標的臓器は、肺（マウス、ラット、イヌ、及びサル）、心臓（ラット及びイヌ）、心臓の血管（ラット及びイヌ）、脳（イヌ及びサル）、肝臓（ラット及びイヌ）、血管（ラット）及び腎臓（マウス、ラット、及びイヌ）であった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

(3) 遺伝毒性試験

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験で、数的異常を誘発した。しかし、構造異常は誘発しなかったこと、他の遺伝毒性試験では遺伝毒性を示唆する結果は認められなかったことから、フィンゴリモドは遺伝毒性を有しないと考えられた。

(4) がん原性試験

マウスを用いた104週間のがん原性試験では、0.25及び2.5 mg/kg群で悪性リンパ腫の発現率の増加が認められた。悪性リンパ腫の由来細胞（B細胞及びT細胞）を免疫組織化学染色により検討した結果、対照群と比較してフィンゴリモド投与群に特異的な傾向は認められなかった。マウスの悪性リンパ腫は自然発生的に認められるが、全身性の免疫抑制によりその発現が増加することが知られている<sup>51)</sup>。したがって、フィンゴリモド投与群で認められた悪性リンパ腫の発現率の増加は、本薬の薬理作用に基づく全身性の免疫抑制作用に関連した変化と考えられた。0.25及び2.5 mg/kg群では、対照群と比較して組織球肉腫、血管腫、及び血管肉腫の発現率に統計学的に有意な増加が認められた。しかし、これらの腫瘍の発現率は低く、本系統のマウスにおける国際データベースであるRITAデータベース<sup>52、53)</sup>の背景値内であることから、本薬投与との関連はないものと判断した。その他のすべての前がん病変及び腫瘍性変化は、その発現率、分布及び形態学的特徴から、本薬投与による影響を示唆するものではないと判断した。なお、非腫瘍性変化として、肺、腎臓、胸腺、脾臓、骨髄、及びリンパ系組織などに変化が認められた。

ラットを用いた104週間のがん原性試験では、がん原性を示唆する変化は認め

られなかった。一部の腫瘍に統計学的に有意な増加がみられたが、いずれも散発的であり、その発現率は国際データベースである RITA データベース<sup>52, 53)</sup>で報告されている同系統のラットにおける背景値内の値であったことから、毒性的意義はないものと考えられた。なお、非腫瘍性変化として、血管、肺、腎臓、肝臓、心臓、脳、及びリンパ系組織などに変化が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	動物数	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	雌雄各 20	経口	0, 1, 3, 10*	・親動物の生殖機能 : 10 ・初期胚の発生 : 10
胚・胎児発生	ラット	雌各 20	経口	0, 1, 3, 10*	・母動物の一般毒性及び生殖機能 : 1 ・胚・胎児の発生 : <1
	ラット	雌各 20	経口	0, 0.03, 0.1, 0.3*	・母動物の一般毒性及び生殖機能 : 0.3 ・胚・胎児の発生 : 0.03
	ウサギ**	雌各 7	経口	0, 0.01, 0.03, 0.3, 3*	—
	ウサギ**	雌各 7	経口	0, 10, 30, 60*	—
	ウサギ	雌各 20	経口	0, 0.5, 1.5, 5	・母動物の一般毒性及び生殖機能 : 1.5 ・胚・胎児の発生 : 0.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット	雌各 25	経口	0, 0.05, 0.15, 0.5*	・母動物の一般毒性 : 0.15 ・胚・胎児の発生 : <0.05
幼若ラットを用いた反復投与毒性	幼若ラット	雌雄 10	経口	0, 0.5, 5	—

\*用量 : 塩酸塩量、\*\*用量設定試験、— : 算出せず

○ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

・ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験では、前立腺の萎縮が最高用量群である 10mg/kg/日群の少数例に認められたが、生殖パラメータ及び生存胎児数に本薬投与の影響はみられなかった。

○ 胚・胎児発生に関する試験

・ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚吸収及び着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少がみられ、10mg/kg/日群ではいずれの母動物においても生存胎児が認められなかった。胎児の外表検査では 1mg/kg/日以上群で全身浮腫がみられ、内臓検査では、0.1mg/kg/日以上群で総動脈幹遺残、胸腺頸部残留、及び心室中隔欠損などの内臓異常が認められた。骨格検査では、1mg/kg/日以上群で骨化遅延がみられたが、骨格異常の発現頻度の増加は認められなかった。

・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、1.5mg/kg/日以上群で着床後死亡率の増加、5 mg/kg/日群で生存胎児数の減少、及び胎児体重の減少、並びに 1.5mg/kg/日以上群で骨化遅延、5mg/kg/日群で胸骨分節癒合、及び腰椎過剰などの骨格変異が認められた。

○ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

・ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では出生児 (F1) の生存率の低下がみられたが、体重、発育、行動、及び生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。

○ 幼若ラットを用いた反復投与毒性試験

・ラットの新生児 (生後 7 日) を用いて 9 週間投与による毒性を検討した結果、免疫系への影響を含む毒性プロファイルに成熟動物との差異は認められなかった。

[ノバルティスファーマ社内資料]

(6) 局所刺激性試験

該当資料無し

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

マウス及びモルモットにおいて、フィンゴリモドの抗原性を示唆する反応は認められなかった。

2) 免疫毒性試験

フィンゴリモドはマウスにおいてジニトクロロベンゼンで誘発されたリンパ節の腫脹を抑制したが、抗原特異的 CD4<sup>+</sup>T 細胞の活性化、サイトカイン産生及び免疫記憶には影響を及ぼさなかった。ラットではフィンゴリモドの投与によって成熟型胸腺細胞の増加を伴う胸腺髄質の拡張と胸腺皮質の軽度な萎縮が観察された。また、脾臓の細動脈周囲リンパ鞘領域とリンパ節のリンパ濾胞及び傍皮質領域に萎縮がみられた。さらに、ラットでは T 細胞依存性抗原であるヒツジ赤血球に対する IgM 抗体産生の抑制が、幼若ラットではキーホールリンペットヘモシアニンに対する抗体産生の抑制がそれぞれ認められた。サルではフィンゴリモド投与により末梢血 T 細胞及び B 細胞のマイトジェン反応の低下がみられたが、末梢血及び脾臓中のナチュラルキラー活性に変化は認められなかった。また、複数のウイルスに対する血清中抗体価に対する影響も認められなかった。フィンゴリモド投与により発現したこれらの変化は、末梢血リンパ球数の減少に関連したものと考えられ、いずれも休薬による回復性が確認された。

[ノバルティスファーマ社内資料]

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	(1) 製剤：劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること (2) 有効成分：劇薬（フィンゴリモド塩酸塩）										
X-2. 有効期間	24 ヶ月（安定性試験結果に基づく） （包装に表示の使用期限内に使用すること）										
X-3. 包装状態での貯法	25℃以下に保存										
X-4. 取扱い上の注意	20 取扱い上の注意 凍結を避けること。										
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：イムセラカプセル 0.5mg 同効薬：インターフェロン ベータ - 1a（遺伝子組換え）、インターフェロン ベータ - 1b（遺伝子組換え）、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、ナタリズマブ（遺伝子組換え）										
X-7. 国際誕生年月日	2010 年 8 月 17 日（ロシア）										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011 年 9 月 26 日 承認番号：22300AMX01208000  2011 年 11 月 25 日										
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない										
X-11. 再審査期間	10 年：2011 年 9 月 26 日～2021 年 9 月 25 日										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない										
X-13. 各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価基準記載医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード（YJコード）</th> <th style="width: 15%;">HOT（13桁）番号</th> <th style="width: 30%;">レセプト電算処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジレニアカプセル 0.5mg</td> <td>3999029M1037</td> <td>3999029M1037</td> <td>121236501</td> <td>622123601</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード	ジレニアカプセル 0.5mg	3999029M1037	3999029M1037	121236501	622123601
販売名	厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード							
ジレニアカプセル 0.5mg	3999029M1037	3999029M1037	121236501	622123601							
X-14. 保険給付上の注意	多発性硬化症は指定難病であり、認定を受けた患者は、医療費の自己負担分の一部、または全額が公費負担される。										

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- 1) Brinkmann V et al.: J Biol Chem. 277(24), 21453-7, 2002 [20114295]
- 2) 社内資料：日本人及び白人健康成人の薬物動態 (A2304 試験) [20114629]
- 3) 社内資料：経口バイオアベイラビリティ (A0108 試験) [20114633]
- 4) 社内資料：食事の影響 (D2107 試験) [20114631]
- 5) 社内資料：ヒト ADME 試験 (A2217 試験) [20114635]
- 6) 社内資料：QT 間隔 (D2101 試験) [20114641]
- 7) Kovarik JM et al. J Clin Pharmacol. 49(2), 212-8, 2009 [20113392]
- 8) Kovarik JM et al. Ann Pharmacother. 38(7-8), 1153-8, 2004 [20113391]
- 9) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用 (D2114 試験) [20114637]
- 10) Kovarik JM et al. Br J Clin Pharmacol. 66(2), 199-206, 2008 [20113394]
- 11) Kovarik JM et al. J Clin Pharmacol. 48(3), 303-10, 2008 [20113395]
- 12) Kovarik JM et al. Eur J Clin Pharmacol. 64(5), 457-63, 2008 [20113393]
- 13) Kovarik JM et al. J Clin Pharmacol. 45(4), 446-52, 2005 [20113389]
- 14) Kovarik JM et al. J Clin Pharmacol. 46(2), 149-56, 2006 [20113390]
- 15) David OJ et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 53(10), 847-54, 2015 [20160026]
- 16) Kovarik JM et al. Transplant Proc. 38(10), 3479-82, 2006 [20113396]
- 17) Saida, T. et al. : Mult. Scler. 18(9), 1269-1277, 2012 [20120868]
- 18) 社内資料：日本人多発性硬化症患者での薬物動態 (D1201 試験) [20114630]
- 19) Kappos L et al. N Engl J Med. 355(11), 1124-40, 2006 [20113585]
- 20) Kappos L et al. N Engl J Med. 362(5), 387-401, 2010 [20110569]
- 21) Cohen JA et al. N Engl J Med. 362(5), 402-15, 2010 [20110568]
- 22) Kira, J. et al. : BMC Neurol. 14, 21, 2014 [20140786]
- 23) 社内資料：再発性多発性硬化症患者を対象とした海外継続投与試験 (D2201E1 試験) [20114640]
- 24) Khatri B et al. Lancet Neurol. 10(6), 520-529, 2011 [20113586]
- 25) Brinkmann V. et al. Am. J. Transplant. 4(7), 1019-1025, 2004 [20113400]
- 26) 千葉健治：日本臨床免疫学会会誌 32(2), 92-101, 2009 [20104552]
- 27) Brinkmann, V. et al. : Br. J. Pharmacol. 158(5), 1173-1182, 2009 [20113921]
- 28) Albert R et al. : J Med Chem. 48(16), 5373-7, 2005 [20113399]
- 29) Pham T. H. M. et al. : Immunity 28(1) 122-133, 2008 [20114152]
- 30) Pinschewer D.D. et al. J. Immunol. 164(11), 5761-5770, 2000 [20114137]
- 31) Chiba K. et al. Int Immunopharmacol. 11(3), 366-372, 2011 [20113923]
- 32) Foster CA et al. Brain Pathol. 19(2), 254-66, 2009 [20114529]
- 33) Balatoni B et al. Brain Res Bull. 74(5), 307-16, 2007 [20114530]
- 34) 社内資料：In vitro 血球移行率及び蛋白結合率 [20114634]
- 35) 社内資料：ラットの血液-脳関門通過性に関する資料 [20114642]
- 36) 社内資料：妊娠ウサギにおける胎盤通過性に関する資料 [20114643]
- 37) 社内資料：ラットにおける乳汁移行性に関する資料 [20114644]
- 38) 社内資料：代謝に関与する CYP 分子種に関する資料 [20114645]
- 39) Allende ML et al. Biochim Biophys Acta. 1582(1-3), 222-7, 2002 [20114386]
- 40) Schwarz A et al. Neurology. 74(24), 2022-4, 2010 [20114385]
- 41) 社内資料：フィンゴリモド受容体結合試験 [20114646]
- 42) 社内資料：フィンゴリモドリン酸化体受容体結合試験 [20114647]
- 43) 社内資料：アセチルコリン／ヒスタミン誘発平滑筋収縮に対する影響 [20114648]
- 44) Brinkmann V. et al. Transplant. Proc. 33(1-2), 530-531, 2001 [20114140]
- 45) Brinkmann V. et al. Transplantation 72(5), 764-769, 2001 [20114141]

- 46) 社内資料：リンパ球の免疫学的機能に対する作用 [20114649]
- 47) Matloubian M. et al. Nature 427(6972), 355-360, 2004 [20114138]
- 48) Kursar M. et al. Eur. J. Immunol. 38(1), 127-138, 2008 [20113922]
- 49) 社内資料：破傷風トキソイド接種に対する免疫記憶への影響 [20114650]
- 50) Mehling M. et al. Neurology 71(16), 1261-1267, 2008 [20114139]
- 51) Andreone, P. et al. Arch. Intern. Med. 163(17), 1997-2004, 2003 [20115136]
- 52) Morawietz, G. et al. Exp. Toxicopl. Pathol. 44(6), 301-309, 1992 [20115137]
- 53) Deschl, U. et al. Toxicologic Pathology 30(1), 80-87, 2002 [20115138]
- 54) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験 再発性多発性硬化症患者を対象とした国内6ヵ月間二重盲検比較試験(第Ⅱ相, 国内D1201試験) [20114638]
- 55) Espinosa P. S. et al. : Mult. Scler. 17(11), 1387, 2011 [20114734]
- 56) Choi, J. W. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108 (2) , 751, 2011 [20142313]
- 57) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用 [20142314]
- 58) Calabresi PA. et al. : Lancet Neurol. 13(6), 545, 2014 [20160031]
- 59) Lublin, F. et al. : Lancet 387, 1075-1084, 2016 [20160315]
- 60) 社内資料：国内長期投与試験 再発性多発性硬化症患者を対象とした国内継続投与試験(国内 D1201E1 12M 試験:D1201 試験を含めた12ヵ月) [20114639]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

本剤は、アメリカ、EU（欧州連合、中央審査方式）、ロシア等 90 カ国以上の国又は地域にて承認されている。（2019 年 11 月現在）

#### 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月	剤型・含量
ロシア	GILENYA	2010 年 8 月	カプセル剤 0.5mg
アメリカ	GILENYA	2010 年 9 月	カプセル剤 0.5mg
		2018 年 5 月	カプセル剤 0.25mg
EU	GILENYA	2011 年 3 月	カプセル剤 0.5mg
		2018 年 11 月	カプセル剤 0.25mg

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

#### 4. 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

#### 6. 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。

#### アメリカ添付文書（2019 年 8 月改訂）の概略

販売名	0.25 mg GILENYA capsules 0.5 mg GILENYA capsules
剤形・含量	Each 0.25 mg capsule contains 0.28 mg of fingolimod hydrochloride, equivalent to 0.25 mg fingolimod. Each 0.5 mg capsule contains 0.56 mg of fingolimod hydrochloride, equivalent to 0.5 mg of fingolimod.
効能・効果	GILENYA is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in patients 10 years of age and older.
用法・用量	2.2 Important Administration Instructions Patients who initiate GILENYA, and those who reinitiate treatment after discontinuation for longer than 14 days, require first-dose monitoring. This monitoring is also recommended when the dose is increased in pediatric patients.  GILENYA can be taken with or without food.  2.3 Recommended Dosage In adults and pediatric patients 10 years of age and older weighing more than 40 kg, the recommended dosage of GILENYA is 0.5 mg orally once-daily.  In pediatric patients 10 years of age and older weighing less than or equal to 40 kg, the recommended dosage of GILENYA is 0.25 mg orally once daily. Fingolimod doses higher than 0.5 mg are associated with a greater incidence of adverse reactions without additional benefit.

EU 共通の添付文書（2019年9月）の概略

販売名	Gilenya 0.25 mg hard capsules Gilenya 0.5mg hard capsules
剤形・含量	Gilenya 0.25 mg hard capsules Each 0.25 mg capsule contains 0.25 mg fingolimod (as hydrochloride). Gilenya 0.5 mg hard capsules Each 0.5 mg capsule contains 0.5 mg fingolimod (as hydrochloride).
効能・効果	Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older:  - Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy. or - Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.
用法・用量	In adults, the recommended dose of Gilenya is one 0.5 mg capsule taken orally once daily.  In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight: - Paediatric patients with body weight ≤40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. - Paediatric patients with body weight >40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily.  Paediatric patients who start on 0.25 mg capsules and subsequently reach a stable body weight above 40 kg should be switched to 0.5 mg capsules.  When switching from a 0.25 mg to a 0.5 mg daily dose, it is recommended to repeat the same first dose monitoring as for treatment initiation.  Gilenya can be taken with or without food.  The capsules should always be swallowed intact, without opening them. The same first dose monitoring as for treatment initiation is recommended when treatment is interrupted for: - 1 day or more during the first 2 weeks of treatment. - more than 7 days during weeks 3 and 4 of treatment. - more than 2 weeks after one month of treatment. If the treatment interruption is of shorter duration than the above, the treatment should be continued with the next dose as planned.



X II-2. 海外における臨床  
支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、アメリカ添付文書、オーストラリア分類方法とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後 2 ヶ月間は適切な避妊を徹底するよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）、内臓異常（ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等）及び骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている。 [2.3、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。

出典	分類
アメリカ添付文書 (2019年8月改訂)	<p>8.1 Pregnancy Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to GILENYA during pregnancy. Physicians are encouraged to enroll pregnant patients, or pregnant women may register themselves in the GILENYA pregnancy registry by calling 1-877-598-7237, sending an email to gpr@quintiles.com, or visiting www.gilenyapregnancyregistry.com.</p> <p>Risk Summary There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of GILENYA in pregnant women. In oral studies conducted in rats and rabbits, fingolimod demonstrated developmental toxicity, including an increase in malformations (rats) and embryoletality, when given to pregnant animals. In rats, the highest no-effect dose was less than the recommended human dose of 0.5 mg/day on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis. The most common fetal visceral malformations in rats were persistent truncus arteriosus and ventricular septal defect. The receptor affected by fingolimod (sphingosine 1-phosphate receptor) is known to be involved in vascular formation during embryogenesis. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p>Clinical Considerations The possibility of severe increase in</p>

disability should be considered in women who discontinue or are considering discontinuation of GILENYA because of pregnancy or planned pregnancy. In many of the cases in which increase in disability was reported after stopping GILENYA, patients had stopped GILENYA because of pregnancy or planned pregnancy [see Warnings and Precautions (5.9)]. For females planning to become pregnant, GILENYA should be stopped 2 months before conception [See Pregnancy (8.1)]

#### Data

##### Animal Data

When fingolimod was orally administered to pregnant rats during the period of organogenesis (0, 0.03, 0.1, and 0.3 mg/kg/day or 0, 1, 3, and 10 mg/kg/day), increased incidences of fetal malformations and embryo-fetal deaths were observed at all but the lowest dose tested (0.03 mg/kg/day), which is less than the recommended human dose (RHD) on a mg/m<sup>2</sup> basis. Oral administration to pregnant rabbits during organogenesis (0, 0.5, 1.5, and 5 mg/kg/day) resulted in increased incidences of embryo-fetal mortality and fetal growth retardation at the mid and high doses. The no-effect dose for these effects in rabbits (0.5 mg/kg/day) is approximately 20 times the RHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

When fingolimod was orally administered to female rats during pregnancy and lactation (0, 0.05, 0.15, and 0.5 mg/kg/day), pup survival was decreased at all doses and a neurobehavioral (learning) deficit was seen in offspring at the high dose. The low-effect dose of 0.05 mg/kg/day is similar to the RHD on a mg/m<sup>2</sup> basis

#### 8.2 Lactation

##### Risk Summary

There are no data on the presence of fingolimod in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Fingolimod is excreted in the milk of treated rats. The developmental and health benefits of

breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GILENYA and any potential adverse effects on the breastfed infant from GILENYA or from the underlying maternal condition.

#### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

##### Contraception

Before initiation of GILENYA treatment, women of childbearing potential should be counseled on the potential for a serious risk to the fetus and the need for effective contraception

	during treatment with GILENYA [see Use in Specific Populations (8.1)]. Since it takes approximately 2 months to eliminate the compound from the body after stopping treatment, the potential risk to the fetus may persist and women should use effective contraception during this period [see Warnings and Precautions (5.8, 5.12)].
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2019年11月)*

\*: Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) より

<参考>分類の概要

オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)
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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年8月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of GILENYA for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in pediatric patients 10 to less than 18 years of age were established in one randomized, double-blind clinical study in 215 patients (GILENYA n = 107; intramuscular interferon (IFN) beta-1a n = 108) [see Clinical Studies (14.2)]. In the controlled pediatric study, the safety profile in pediatric patients (10 to less than 18 years of age) receiving GILENYA 0.25 mg or 0.5 mg daily was similar to that seen in adult patients. In the pediatric study, cases of seizures were reported in 5.6% of GILENYA-treated patients and 0.9% of interferon beta-1a-treated patients. It is recommended that pediatric patients, if possible, complete all immunizations in accordance with current immunization guidelines prior to initiating GILENYA therapy. Safety and effectiveness of GILENYA in pediatric patients below the age of 10 years have not been established.

## XIII. 備考

XIII. その他の関連資料

該当資料なし

