

# 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（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	メーゼント錠 0.25mg : 1錠中シポニモド フマル酸 0.278mg (シポニモドとして 0.25mg) を含有 メーゼント錠 2mg : 1錠中シポニモド フマル酸 2.224mg (シポニモドとして 2mg) を含有
一般名	和名 : シポニモド フマル酸 洋名 : Siponimod Fumaric Acid
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 : 2020年6月29日 薬価基準収載年月日 : 2020年8月26日 販売開始年月日 : 2020年9月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社
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 2021 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 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）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）等に情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIF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IF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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、IF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「V.5 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

IFを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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などに

より、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 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	8
I-2 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	8
I-3 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	8
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	10
II-1 販売名	4	(1) 用法及び用量の解説	10
(1) 和名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(2) 洋名	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	11
(3) 名称の由来	4	V-5 臨床成績	12
II-2 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	12
(1) 和名(命名法)	4	(2) 臨床薬理試験	15
(2) 洋名(命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	21
(3) ステム	4	(4) 検証的試験	24
II-3 構造式又は示性式	4	1) 有効性検証試験	24
II-4 分子式及び分子量	4	2) 安全性試験	30
II-5 化学名(命名法)又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	32
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	32
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	32
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	32
(1) 外観・性状	5	(7) その他	32
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	33
(3) 吸湿性	5	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	33
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	VI-2 薬理作用	33
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	33
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	34
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	37
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	38
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	38
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 治療上有効な血中濃度	38
IV-1 剤形	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	38
(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	43
(4) 製剤の物性	6	(1) 解析方法	43
(5) その他	6	(2) 吸収速度定数	43
IV-2 製剤の組成	6	(3) 消失速度定数	43
(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	43
(2) 電解質等の濃度	6	(5) 分布容積	43
(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	44
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	7	VII-4 吸収	44
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-5	分布	45	IX. 非臨床試験に関する項目	63
	(1) 血液-脳関門通過性	45	IX-1 薬理試験	63
	(2) 血液-胎盤関門通過性	45	(1) 薬効薬理試験	63
	(3) 乳汁への移行性	45	(2) 安全性薬理試験	63
	(4) 髄液への移行性	45	(3) その他の薬理試験	64
	(5) その他の組織への移行性	45	IX-2 毒性試験	65
	(6) 血漿蛋白結合率	46	(1) 単回投与毒性試験	65
VII-6	代謝	46	(2) 反復投与毒性試験	65
	(1) 代謝部位及び代謝経路	46	(3) 遺伝毒性試験	67
	(2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	47	(4) がん原性試験	67
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	47	(5) 生殖発生毒性試験	67
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	47	(6) 局所刺激性試験	68
VII-7	排泄	47	(7) その他の特殊毒性	68
VII-8	トランスポーターに関する情報	48	X. 管理的事項に関する項目	69
VII-9	透析等による除去率	48	X-1 規制区分	69
VII-10	特定の背景を有する患者	48	X-2 有効期間	69
VII-11	その他	49	X-3 包装状態での貯法	69
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		50	X-4 取扱い上の注意	69
VIII-1	警告内容とその理由	50	X-5 患者向け資材	69
VIII-2	禁忌内容とその理由	50	X-6 同一成分・同効薬	69
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	51	X-7 国際誕生年月日	69
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	51	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	69
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	51	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	69
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	53	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	53	X-11 再審査期間	69
	(2) 腎機能障害患者	55	X-12 投薬期間制限に関する情報	69
	(3) 肝機能障害患者	55	X-13 各種コード	70
	(4) 生殖能を有する者	55	X-14 保険給付上の注意	70
	(5) 妊婦	55	XI. 文献	71
	(6) 授乳婦	55	XI-1 引用文献	71
	(7) 小児等	56	XI-2 その他の参考文献	72
	(8) 高齢者	56	XII. 参考資料	73
VIII-7	相互作用	56	XII-1 主な外国での発売状況	73
	(1) 併用禁忌とその理由	56	XII-2 海外における臨床支援情報	77
	(2) 併用注意とその理由	57	XIII. 備考	79
VIII-8	副作用	59	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	79
	(1) 重大な副作用と初期症状	59	(1) 粉碎	79
	(2) その他の副作用	61	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	79
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	61	XIII-2 その他の関連資料	79
VIII-10	過量投与	61		
VIII-11	適用上の注意	61		
VIII-12	その他の注意	62		
	(1) 臨床使用に基づく情報	62		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	62		

## 略語表

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
3mCDP	3-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行
6mCDP	6-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 6 ヶ月持続する障害進行
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収, 分布, 代謝, 及び排泄
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
AUCtau	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔 (tau) における血漿 (血清/血液) 中薬物濃度曲線下面積
AUCtau,ss	steady state area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve during a dosing interval	定常状態時の投与間隔における血漿 (血清/血液) 中薬物濃度曲線下面積
AUEC	area under the effect-curve	効果曲線下面積
BCRP	breast cancer resistant protein	乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg/(身長 m) <sup>2</sup> ]
BSEP	bile salt export pump	—
CFA	complete Freund's adjuvant	完全フロイントアジュバント
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CM	Meningitis cryptococcal	クリプトコッカス性髄膜炎
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CUAL	combined unique active lesion	—
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLco	carbon monoxide diffusing capacity of the lungs	肺の一酸化炭素拡散能
EAE	experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EC50	half maximum (50%) effective concentration	50%有効濃度
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
Emax	maximum effect	最大効果
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FMI	final market image	市販予定製剤
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
Gd	gadolinium	ガドリニウム
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
GFAP	glial fibrillary acidic protein	グリア線維酸性タンパク質
H&E	hematoxylin & eosin	ヘマトキシリン&エオジン
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	スカシガイヘモシアニン
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MABP	mean arterial blood pressure	平均動脈圧

MATE	multidrug and toxic extrusion	—
MCP-Mod	multiple comparison procedure -modeling	—
MF	market formulation	臨床試験製剤
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRP2	multidrug resistance associated protein 2	多剤耐性関連蛋白質 2
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
OAT1	organic anion transporter-1	有機アニオントランスポーター1
OAT3	organic anion transporter-3	有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide-1B1	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide-1B3	有機アニオントランスポーターポリペプチド 1B3
OC	oral contraceptive	経口避妊薬
OCT1	organic cation transporter-1	有機カチオントランスポーター1
OCT2	organic cation transporter-2	有機カチオントランスポーター2
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPMS	primary progressive multiple sclerosis	一次性進行型多発性硬化症
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcB	Bazett formula for QT interval corrected for heart rate	Bazett 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia formula for QT interval corrected for heart rate	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
S1P	sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン 1 リン酸
SD	standard deviation	標準偏差
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症
T1/2	elimination half life	消失半減期
T25W	Timed 25-Foot Walk Test	25 フィート時間制限性歩行試験
TDAR	T-cell dependent antibody response	T 細胞依存性抗体産生
TEmax	time to maximum effect	最大効果到達時間
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度到達時間
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
VZV	varicella-zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl-transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

本剤は、シポニモド フマル酸を有効成分とする多発性硬化症（MS）治療薬で、1日1回経口投与のフィルムコーティング錠である。シポニモド フマル酸はノバルティス社（スイス）が開発した新規のスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬である。

S1P受容体はG蛋白共役型受容体で、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>、S1P<sub>5</sub>受容体）が知られており、シポニモド フマル酸はS1P<sub>1</sub>及びS1P<sub>5</sub>受容体に対し優れた選択性を示す。

シポニモド フマル酸は、リンパ球上に発現するS1P<sub>1</sub>受容体の内在化を誘導し機能的アンタゴニストとして作用することで、自己免疫反応に関与するリンパ球の中核組織への浸潤を阻止しMSに対する治療効果を発揮する。また、中枢神経系へ移行し神経細胞に対して直接的な神経保護作用を示すことで、MSの神経変性に対してもその進行を抑制すると考えられている。本剤の非臨床試験成績から、シポニモドはS1P<sub>1</sub>受容体を介してアストロサイトの活性化を抑制し、S1P<sub>5</sub>受容体を介してオリゴデンドロサイトの再ミエリン化の促進に関与することが示唆されている。S1P<sub>5</sub>受容体に対して本剤はアゴニストとして作用し、その機能を抑制しない。

MSは、臨床経過に基づき再発寛解型（RRMS）、二次性進行型（SPMS）、一次性進行型（PPMS）の3病型に分類される。MS患者の約85%がRRMSで、そのうち約半数の患者が再発とは無関係に障害が進行するSPMSへ移行する。SPMSへはRRMS発症から15～20年で緩徐に進行するが、SPMSへ移行すると日常生活に影響を及ぼす不可逆的な身体的障害（歩行障害、視力障害、排尿・排便障害など）や認知機能障害がみられるようになり、患者のみならず患者をサポートする家族の社会生活への影響も大きくなる。また、SPMS移行後も頻度は減るものの再発が生じることがあり、再発すると身体的障害が増悪する可能性がある。日本でも複数のMS治療薬が使用できるようになったが、いずれも主にRRMSでの臨床成績に基づき承認されたもので、現在、SPMSに対して障害進行抑制効果を示し、管理可能な安全性プロファイルを有する治療薬は存在しない。

本剤は、SPMS患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験において、SPMS患者に対して身体的障害の進行抑制効果及び再発予防効果を示し、安全性プロファイルも良好で、管理可能であったことから、米国、EU及びスイスにおいて製造販売承認申請が行われ、2019年3月に米国で承認された。本邦では、2018年12月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け、2020年6月29日に「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能又は効果として、承認を取得した。



I-2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、5種類の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>）のうち、S1P<sub>1</sub>及びS1P<sub>5</sub>受容体に高い選択性を有するS1P受容体調節薬である。（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
2. リンパ球上のS1P<sub>1</sub>受容体に作用し、二次リンパ組織からリンパ球の移出を抑制し血中リンパ球数を減少することで、中枢神経系への細胞浸潤を抑制する。（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. 血液脳関門透過性を有し中枢神経系においてS1P<sub>1</sub>受容体を介してアストロサイト活性化を抑制、S1P<sub>5</sub>受容体を介してオリゴデンドロサイトの再ミエリン化を促進し、中枢神経系に対し直接的な神経保護作用を示す。（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
4. SPMS患者を対象とした国際共同臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果及び再発予防効果が示された。（「V-5（4）検証的試験」の項参照）
5. 重大な副作用として感染症、黄斑浮腫、徐脈性不整脈（徐脈、房室ブロック（第1度及び第2度））、QT間隔延長、悪性リンパ腫、末梢動脈閉塞性疾患、進行性多巣性白質脳症（PML）、可逆性後白質脳症症候群を設定している。（「VIII-8（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

- ・5日間の漸増期に使用する薬剤をスタート用パックとして専用の包装としている。（「IV-10（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」「IV-10（2）包装」「XIII.備考」の項参照）
- ・識別性を高めるため、0.25mg錠を薄い赤色、2mg錠を薄い黄色のフィルムコーティングとしている。（「IV-1（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

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)	有	「I-6. RMPの概要」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	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資料：     メーゼント®適正使用ガイド     （「XIII.備考」の項参照）</li> <li>・患者向け資料：     はじめてのメーゼント®     （「XIII.備考」の項参照）</li> </ul>
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	

本剤は、SPMSの再発予防及び身体的障害の進行抑制を予定効能・効果として、平成30年12月6日に厚生労働大臣により希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（30薬）第423号）。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

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

(2) 流通・使用上の制限事項

[施設要件]

以下のすべての要件を満たす施設であること。

- ①本剤の適正使用情報を企業より伝達できている施設であり、e-learning を受講して本剤の有効性および安全性について十分な知識を有することを確認された医師が在籍している施設であること。
- ②二次性進行型多発性硬化症（SPMS）の診断が可能で、十分な多発性硬化症（MS）治療の経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会のいずれかの学会に所属する医師が在籍している施設であること。
- ③本剤の重篤な副作用（徐脈性不整脈、感染症、黄斑浮腫 等）の発現時に、緊急の対応（処置）を行うことが可能な施設または連携が取れること。
- ④循環器を専門とする医師および眼科医が常勤または連携が取れること。
- ⑤全例調査への理解と協力が得られた施設であること。

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討項目		
<b>【重要な特定されたリスク】</b>	<b>【重要な潜在的リスク】</b>	<b>【重要な不足情報】</b>
リンパ球数減少、感染症 投与開始時の徐脈性不整脈（伝導障害含む） QT 延長 黄斑浮腫 血栓塞栓症 悪性腫瘍 可逆性後白質脳症症候群	生殖発生毒性	他の疾患修飾薬からの切替え後の安全性及び有効性
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

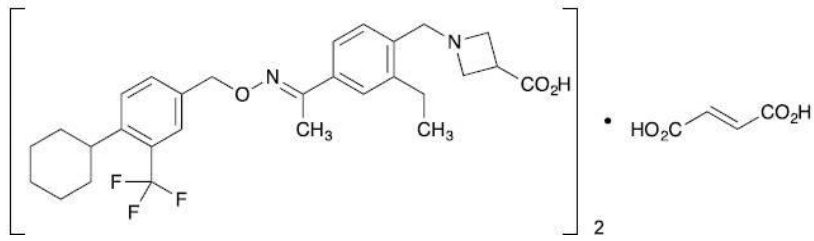
↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</li> <li>・特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査） 実施期間：2020 年 9 月に開始予定 （登録期間は承認条件が解除されるまで） 目標登録症例数：330 名 実施方法：全例調査方式 観察期間：24 ヶ月</li> <li>・SPMS 患者を対象とした製造販売後臨床試験（CBAF312A2304 試験） 実施期間：承認日～2023 年 9 月 試験デザイン：非盲検 登録例数：日本人 16 名を含む 1224 名</li> </ul>
3. 有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材（メーゼント®適正使用ガイド）の作成、提供</li> <li>・患者向け資材（はじめてのメーゼント®）の作成、提供</li> <li>・医薬品の使用条件の設定</li> <li>・企業ホームページ等による本剤の副作用発現状況の公表及び情報提供</li> </ul>

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	メーゼント錠 0.25mg、メーゼント錠 2mg
(2) 洋名	MAYZENT Tablets 0.25mg、MAYZENT Tablets 2mg
(3) 名称の由来	Amazing (驚くべき/素晴らしい) + zen (禅：平穩、平和な印象)
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	シポニモド フマル酸 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Siponimod Fumaric Acid (JAN) siponimod (r-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 <sub>29</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 分子量：1,149.26
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	1-({4-[(1 <i>E</i> )-1-({[4-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}imino)ethyl]-2-ethylphenyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid hemifumaric acid (IUPAC)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	記号番号 (開発コード) : BAF312

### 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

水にほとんど溶けず、エタノール（99.5）に溶けにくい。

シポニモド フマル酸の各種溶媒に対する溶解度（25℃）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	<0.0006	ほとんど溶けない
0.01 mol/L 塩酸	<0.0006	ほとんど溶けない
1-オクタノール	1.16	溶けにくい
エタノール（99.5）	4.09	溶けにくい
0.9%塩化ナトリウム溶液	<0.0006	ほとんど溶けない
pH1.0 緩衝液	<0.0006	ほとんど溶けない
pH4.0 緩衝液	<0.0006	ほとんど溶けない
pH6.8 緩衝液	0.04	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿を認めない

(4) 融点（分解点）、  
沸点、凝固点

約 149℃より融解が始まり、融解過程で分解する。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.6 及び pKa=3.3

(6) 分配係数

1.7 [1-オクタノール/ pH6.8 緩衝液]

(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

シポニモド フマル酸の安定性試験結果

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	30°C/75%RH	ポリエチレン袋＋ アルミニウム袋	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋＋ アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	50°C/<30%RH	無包装	1 ヶ月	規格内
	50°C/75%RH	無包装	1 ヶ月	規格内
	60°C/<30%RH	無包装	1 ヶ月	規格内
	60°C/75% RH	無包装	1 ヶ月	規格内
光安定性試験	-	無包装	120 万 lux・h, ≥200W・h/m <sup>2</sup>	規格内

測定項目:性状、確認試験、類縁物質、含量など

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：

- 1) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）
- 2) 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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

メーゼント錠 0.25mg：  T      メーゼント錠 2mg：  II

(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

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

(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、原薬製造工程中の副生成物及び製剤中の分解物などの類縁物質である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

メーゼント 0.25mg 錠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	5°C	ブリスター包装*	36 ヶ月	規格内
加速試験	25°C/60%RH	ブリスター包装*	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	-	無包装	120 万 lux・h, ≥200W・h/m <sup>2</sup>	規格内

\*：ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔  
測定項目：性状、類縁物質、含量、溶出性など

メーゼント 2mg 錠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	5°C	ブリスター包装*	36 ヶ月	規格内
加速試験	25°C/60%RH	ブリスター包装*	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	-	無包装	120 万 lux・h, ≥200W・h/m <sup>2</sup>	規格内

\*：ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔  
測定項目：性状、類縁物質、含量、溶出性など

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  
(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

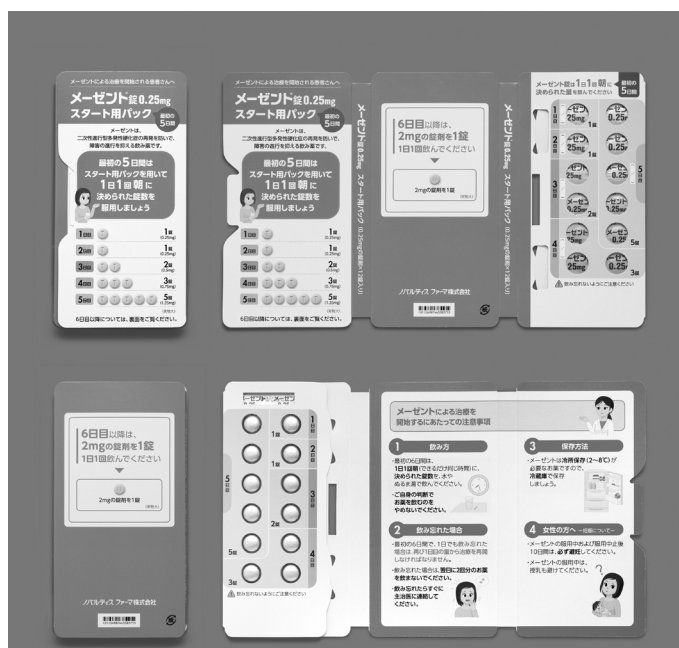
試験法：パドル法  
試験液：0.1%ポリソルベート 80 を含む pH6.8 のリン酸塩緩衝液  
回転数：50 回転/分

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

5 日間の漸増期に使用する薬剤をスタート用パックとして専用の包装としている。

(「XIII. 備考」の項参照)



(2) 包装	メーゼント錠スタート用パック：(0.25mg×12錠)×1パック メーゼント錠 0.25mg：14錠(PTP)×1シート メーゼント錠 2mg：14錠(PTP)×1シート
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP：ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔
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. 効能又は効果

##### 二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

#### (解説)

二次性進行型多発性硬化症 (SPMS) 患者を対象として実施した第Ⅲ相国際共同検証試験 (A2304 試験) において、本剤群はプラセボ群に比べ主要評価項目である 3 ヶ月持続する障害進行 (3-month confirmed disability progression based on EDSS, 3mCDP) が認められるリスクを 21.2% 減少 ( $p=0.0134$ , Cox 比例ハザードモデル) させ、さらにより厳格な評価指標である 6 ヶ月持続する障害進行 (6mCDP) が認められるリスクも 25.9% 減少 ( $p=0.0058$ , Cox 比例ハザードモデル) させたことから、本剤は SPMS での身体的障害に対して進行抑制効果を示すことが確認された。また、本剤はプラセボに比べ年間再発率 (ARR) を 55.5% 抑制 ( $p<0.0001$ , 負の二項回帰モデル) させたことから、SPMS で残存する再発についても予防効果が示された。以上より、本剤の効能又は効果を「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」と設定した。

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

#### (解説)

SPMS の診断が適切なタイミングで実施されなければ本剤による治療介入が遅れ、身体的障害 (神経変性) が不可逆的に進行する懸念がある。これまで SPMS 移行後の障害進行に対して抑制効果を示した治療薬は存在しなかったことから、SPMS の診断は積極的には行われず、SPMS への移行が疑われる患者に対しても、SPMS での障害進行抑制効果のエビデンスを有さない MS 治療薬の投与が継続されることも多いと推察される。実臨床下でも適切なタイミングで SPMS の診断が行われ本剤による治療介入が行えるようにするため、効能又は効果に関連する注意を設定した。

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

A2304 試験での SPMS の定義を参照することにより、再発がみられる場合でも、過去に、再発とは無関係に障害進行がみられた患者であれば、本剤の適応となることが周知できると考え、設定した。A2304 試験では、SPMS を「時折みられる再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す病型」と定義し、進行型の経過を「再発とは無関係な神経学的障害の増大 (6 ヶ月以上持続)」と規定した。

また、歩行又は認知機能に支障がみられた場合には、SPMS への移行を疑い、本剤の適応の有無を検討するよう注意喚起することとした。SPMS に移行すると、歩行への影響が顕著になり、やがて、歩行に補助具を要するようになる。また、SPMS では、RRMS に比べ、認知機能への影響も顕著になり、就労にも影響が生じてくる。これらの所見は、実臨床下でも SPMS への移行を疑うべき重要な所見と考えられている。



### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

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

#### (解説)

本剤投与開始時に漸増期を設けることで、本剤による心拍数減少作用は軽減される。漸増期中は、本剤投与後、心拍数が低下する可能性があり、本剤投与後 6 時間以内に心拍数は最も低くなる。一方、心拍数には日内変動がみられ、夜間から早朝にかけて最も低くなる。これらの心拍数の変動を考慮し、本剤の漸増期中の投与は朝に行うよう規定した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

#### 漸増期の設定根拠

外国人健康被験者を対象とした単回投与及び反復投与試験 (A2101 試験及び A2105 試験) において、5mg 未満の用量で一過性かつ用量依存的な心拍数減少が初回投与時に認められ、その低下は投与 2 時間後が最大であった。これらを踏まえ、外国人健康被験者を対象に漸増投与による心伝導への影響を検討する A2107 試験を行った結果、0.25 から 10mg に漸増投与することによりいずれも 10mg 固定用量投与時にみられた心拍数低下並びに房室ブロック及び洞停止の発現が低減することが確認された。そのため、A2107 試験以後に立案された臨床薬理試験、RRMS 患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (A2201 試験の第 2 期、A2201E 試験) 及び SPMS 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (A2304 試験) では、漸増投与法を適用した。

A2304 試験では、0.25mg 1 日 1 回経口投与より開始し 6 日間かけて 2mg まで漸増した結果、初回投与後 (1 日目) の脈拍数は、投与前から一時的に減少したものの 7 日目では投与前からの平均変化量に大きな変動は認められなかった。漸増期の有害事象として報告された徐脈、洞性徐脈及び第一度房室ブロックはほとんどが無症候性かつ一過性で、重篤又は投与中止に至った事象は限られた。また、投与再開時の漸増期中にみられた徐脈関連の心電図所見及び有害事象の発現率は投与開始時と比べ同程度か低かった。

上記のように、本剤は漸増投与法を用いて投与を開始することにより心伝導への影響は軽減されたことから、漸増期を設定した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

#### 維持期の用法及び用量の設定根拠

外国人健康被験者を対象とした単回投与試験 (A2101 試験) で確認された本剤の薬理作用に伴う血中リンパ球数減少の回復期間、及び本剤の見かけの消失半減期 (27~57 時間) に基づき、血中リンパ球数減少作用を維持させるためには、1 日 1 回投与の用法が適切と考えられた。また、RRMS 患者を対象とした海外第 II 相試験 (A2201 試験) において、本剤 2mg/日で活動性 MRI 病変数に対しほぼ最大効果を示すことが確認された。SPMS は RRMS から緩徐に進行していく疾患であること、SPMS の障害進行を評価する確立された MRI 画像所見やバイオマーカーは存在しないことから、本剤では SPMS 患者を対象とした A2304 試験の維持期の用法及び用量を、RRMS 患者を対象とした A2201 試験での活動性 MRI 病変に対する用量反応データに基づき、本剤 2mg 1 日 1 回投与と設定した。

SPMS 患者を対象とした A2304 試験の結果、本剤の SPMS に対する身体的障害の進行抑制効果がプラセボに比べて優れていることが検証され、試験に参加した日本人 SPMS 患者集団でも全体集団と同様の有効性及び安全性が認められた。以上より、本剤の維持期の用法及び用量は A2304 試験で用いた 1 日 1 回 2mg が妥当と考え設定した。また、A2304 試験では、血中リンパ球数が  $200/\text{mm}^3$  を下回った場合、再検査を実施し、連続して  $200/\text{mm}^3$  未満であった場合には、本剤の維持用量を半量に減量していた。市販後においても同様に、患者の状態により適宜減量することとした。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

（解説）

- 7.1 漸増開始からの6日間に本剤を1日以上休薬し、休薬後に0.25mgより高用量を投与した経験がない。休薬後に0.25mgより高用量から投与を再開した場合、投与初日の心拍数低下が懸念されることから、漸増投与1日目の0.25mgから本剤の投与を再開することとし、注意を設定した。  
外国人健康被験者を対象に本剤の投与休止後の再開時の心臓に対する負の変時作用（心拍数減少）の影響を検討したA2110試験の結果、休薬期間が120時間を上回った場合、30bpm超の心拍数減少が高頻度にもみられた。そのため、維持期に4日以上連続して本剤の投与を中断した場合には再度、漸増投与方法を適用することが適切であるため設定した。  
（「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）
- 7.2 健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（A1101、A2101及びA2105試験）において本剤投与後に心拍数の一過性かつ用量依存的な減少が認められ、本剤投与後6時間以内に心拍数は最も低くなることから設定した。  
（「V-5. (2) 臨床薬理試験」「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
- 7.3 本剤の主要代謝酵素はCYP2C9であり、本剤の曝露量はCYP2C9遺伝子多型の影響を受ける。国内でCYP2C9\*1/\*1以外の遺伝子多型を保有する患者数は諸外国に比べ少ないと考えられるが、CYP2C9の遺伝子型に応じた注意が必要であることから設定した。  
（「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項参照）
- 7.4 外国人健康被験者を対象としたA2128試験において、CYP2C9\*2/\*3保有者はCYP2C9\*1/\*1保有者と比較して本剤のAUCが約2倍に増加した。また、母集団薬物動態解析において、CYP2C9\*1/\*3又は\*2/\*3保有者はCYP2C9\*1/\*1保有者と比較して本剤のAUCがそれぞれ1.61倍及び1.91倍に増加した。そのため、CYP2C9\*1/\*3又はCYP2C9\*2/\*3を保有する患者には、CYP2C9\*1/\*1を保有する患者が1日1回2mgを投与した場合と同程度の曝露量が得られる1日1回1mgを維持用量として設定した。  
（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
- 7.5 2mg用量を投与する場合に、0.25mg錠を使用すると一度に8錠服用する必要が生じ、服用時の負担が大きくまた服薬管理も煩雑になる。このことから、0.25mg錠と2mg錠の互換使用については想定せず、生物学的同等性が示されていないことから、互換使用について推奨しない旨の注意を設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象・例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内第I相	A1101	日本人健康被験者 40例： 各群8例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増（コ ホート1~4）	安全性 薬物動態 薬力学	0.5、2.5、5、10mg 又はプラセボ 経口、単回投与	◎
海外第I相	A2101	健康被験者 98例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増（コ ホート0~9） 2パート	安全性 薬物動態 薬力学 パート1：MTD パート2：食事の 影響	0.1、0.3、1（経口溶液）、 2.5（経口溶液又はカプセル剤）、 5、10、17.5、25、75mg（カプ セル剤）、 又はプラセボ 経口、単回投与	○
	A2102	健康被験者 60例	ランダム化 並行群間 二重盲検 プラセボ対照 時間差 用量漸増（コ ホート1~5）	薬物動態 薬力学 安全性	0.3、1（経口溶液）、 2.5、10、20mg（カプセル剤） 又はプラセボ QD 経口、28日間投与	○
	A2104	健康被験者 4例	非盲検	[ <sup>14</sup> C] 標識シボ ニモドを用いた ADME	10mg（バイアル） 経口、単回投与	○
	A2105	健康被験者 50例	ランダム化 並行群間 二重盲検 プラセボ対照 時間差 用量漸増（コ ホート1~5）	薬物動態 薬力学 安全性	0.3、1（経口溶液）、 2.5、10、20mg（カプセル剤） 又はプラセボ QD 経口、28日間投与	○
	A2107	健康被験者 56例 各群14例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	心拍数低下に対 する用量漸増投 与の影響	漸増1群： 0.25mg(1~3日目)→0.5mg(4日目) →1mg(5日目)→2mg(6日目)→ 4mg(7日目)→8mg(8日目)→10mg (9~12日目)、QD 経口 漸増2群： 0.25mg(1~2日目)→0.5mg(3日目) →0.75mg(4日目)→1.25mg(5日目) →2mg(6日目)→3mg(7日目)→ 5mg(8日目)→8mg(9日目)→ 10mg(10~12日目)、QD 経口 固定用量群： 10mg(1~12日目)、QD 経口 プラセボ群： プラセボ(1~12日目)、QD 経口	◎
A2108	健康被験者 14例	非盲検 2期	フルコナゾール との薬物相互作 用 薬物動態	投与期1： 4mg（FMI錠）経口、単回（1日目） 投与期2： 4mg 経口、単回（投与期2の3日 目）+フルコナゾール200mg1日 目 BID、2~19日目 QD 経口	○	

海外 第I相	A2110	健康被験者 138例	ランダム化 部分的二重盲 検 プラセボ対照	心拍数低下に対 する休薬後投与 再開の影響	0.5、1、2、4mg 又はプラセボ QD 経口、10日間 →1、2、3、4 又は7日間の休薬 →0.5、1、2、4mg 又はプラセボ QD 経口、単回	◎
	A2111	健康被験者 62例	ランダム化 非盲検 6群3期クロス オーバー	ランダム化 非盲検 6群3期クロス オーバー	臨床試験 (MF) 錠と市販予定 (FMI) 錠の生物学的同等性 食事の影響	○
	A2116	健康被験者 76例 各群19例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	プロプラノロー ルとの薬物相互 作用 薬物動態 薬力学	A群： 0.25mg(1日目)から漸増、2mg 維持(6～20日目)、QD 経口+ プロプラノロール 80mg (11～ 20日目) B群： プロプラノロール 80mg (1～ 20日目)+0.25mg(11日目)から 漸増、2mg 維持(16～20日目) QD 経口 C群： プラセボ (1～20日目) 経口 D群： プロプラノロール 80mg (1～20 日目) 経口	○
	A2118	健康被験者 304例 シボニモド99例 プラセボ102例 モキシフロキサ シン103例	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ及び モキシフロキ サシン対照	QT 試験	投与群 A (シボニモド群)： 0.25mg(1日目)から漸増、2mg(6 ～10日目)→3mg→5mg→8mg→ 10mg 維持 (14～18日目) QD 経 口+モキシフロキサシン 400mg 経口、単回 (18日目) 投与群 B：プラセボ投与 投与群 C：10日目及び18日目に モキシフロキサシン 400mg 経口	◎
	A2119	健康被験者 60例 各群15例	ランダム化、 二重盲検、並 行群間、プラ セボ対照	臨床試験 (MF) 錠と徐放錠の相対 的バイオアベイラ ビリティ	4mg 単回経口投与 2種類の徐放錠 (F16 錠、F10 錠)、即放 (IR) 錠、プラセボ	○
	A2121	CYP2C9 遺伝子型 *1/*1 (野生 型)の女性健康 被験者 24例	非盲検 2期	経口避妊薬 (OC)との薬物 相互作用 薬物動態 薬力学	投与期1 (1～21日目)： OC QD 経口、反復 休薬・漸増期 (22日～28日目)： 0.25mg (23日目) から2mg (28日目) まで漸増 投与期2 (29～49日目)： 4mg QD 経口+OC QD 経口	○
	A2122	肝機能障害患者 24例 健康被験者 16例	非盲検 並行群間	肝機能障害患者 での薬物動態	0.25mg (FMI 錠) 又はプラセボ 経口、単回投与	◎
	A2124	CYP2C9 遺伝子型 *1/*2 及び*1/*3 の健康被験者 30例	非盲検 3期クロス オーバー	イトラコナゾー ルとの薬物相互 作用 薬物動態	投与期1 (1～14日目)： 0.25mg 経口、単回 (1日目) 投与期2 (15～18日目)： イトラコナゾール 100mg BID 経口、反復 投与期3 (19～31又は35日目)： 0.25mg 経口、単回 (19日目) +イトラコナゾール 100mg BID 経口、反復	◎

海外 第 I 相	A2125	CYP2C9 遺伝子型 *1/*1 (野生型) の健康被験者 16 例	非盲検 2 期	リファンピシンの薬物相互作用 薬物動態	投与期 1 (1~12 日目) : 0.25mg (1 日目) から漸増、2mg 維持 (6~12 日目)、QD 経口 投与期 2 (13~24 日目) : 2mg QD 経口、反復+リファン ピシン 600mg QD 経口、反復	○
	A2126	健康被験者 33 例 : パート 1/16 例 パート 2/17 例	ランダム化 非盲検 2 パート 2 期ク ロスオーバー (パート 1)	絶対的バイオア ベイラビリティ 安全性 薬物動態	パート 1 : 0.25mg (FMI 錠) 経口、単回投与 0.25mg 3 時間点滴静注、単回投与 パート 2 : 1.0mg 24 時間点滴静注、単回投与	○
	A2128	CYP2C9 遺伝子型 *1/*1 (野生型)、 *2/*3 及び*3/*3 の健康被験者 パート 1 : 24 例 パート 2 : 12 例	非盲検 2 パート	CYP2C9 表現型が Extensive Metabo- lizer (EM) 及び poor metabolizer (PM) の薬物動態 安全性	パート 1 : 0.25mg (FMI 錠) 経口、単回投与 パート 2 : 0.25mg (1 日目、2 日目) → 0.5mg (3 日目) QD 経口	◎
	A2129	腎機能障害患者 8 例 健康被験者 8 例	非盲検 並行群間	腎機能障害患者 での薬物動態	0.25mg (FMI 錠) 又はプラセボ 経口、単回投与	◎
	A2130	健康被験者 136 例 各群 30 例	ランダム化 二重盲検 並行群間 プラセボ対照	インフルエンザ ワクチン及び PPV-23 接種にお ける免疫応答の 調節作用に対す る影響	2mg 経口投与及び休薬 (プラセ ボ投与) の組み合わせ 4 パターン での免疫応答への影響を評価 投与群 1 : 投与中断による影響 投与群 2 : 先行投与による影響 投与群 3 : 同時投与による影響 投与群 4 : プラセボ	○
海外 第 II 相	A2201	RRMS 患者 297 例	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 アダプティブ 用量	用量設定 有効性 安全性	第 1 期 : 10mg、2mg、0.5mg 又はプラセ ボ、QD 経口、6 ヶ月間投与 第 2 期 : 1.25mg、0.25mg 又はプラセボ QD 経口、3 ヶ月間投与	◎
	A2201 E1	RRMS 患者 184 例	多施設共同 用量盲検期 : ランダム化、 用量盲検、実 薬対照、並行 群間比較 非盲検期 : 非 盲検、非対照	長期投与 安全性 有効性	用量盲検期 : 10mg、2mg、1.25mg、0.5mg 又は 0.25mg、QD 経口、2 年間投与 非盲検期 : 2mg、QD 経口、3 年超投与	◎
国際共同 第 III 相	A2304	SPMS 患者 1645 例 (日本人 23 例を含む) シポニモト群 : 1099 例 (日本人 15 例) プラセボ群 : 546 例 (日本人 8 例)	多施設共同 コアパート:ラン ダム化二重 盲検プラセボ 対照並行群間 比較 継続投与パー ト:非盲検、非 対照	有効性 安全性	コアパート : 2mg 又はプラセボ、QD 経口、 可変投与期間 (最大 37 ヶ月)  継続投与パート : 2mg、QD 経口、7 年 (実施中)	◎

◎ : 評価資料、○ : 参考資料

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ①国内第Ⅰ相臨床試験（単回投与試験） [A1101 試験] <sup>1)</sup>

<対 象>日本人健康男性被験者 40 例

<試験方法>シポニモド 0.5、2.5、5、10mg 又はプラセボ（各群 8 例）を単回経口投与した。

<試験結果>

- ・副作用は、シポニモド 0.5mg 群 1 例（12.5%）、2.5mg 群 3 例（37.5%）、5mg 群 3 例（37.5%）、10mg 群 7 例（87.5%）に発現し、プラセボ群では認められなかった。シポニモドのいずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は、頭痛（2.5mg 群 3 例、5mg 群 2 例、10mg 群 7 例）、第二度房室ブロック（10mg 群 2 例）であった。
- ・心臓障害の副作用として、第二度房室ブロックは上記 2 例のほかに 5mg 群で 1 例、徐脈及び結節性調律が 10mg 群で各 1 例認められた。これら 5 件の心臓障害の副作用はいずれも治験薬投与約 2～7 時間後（日中、非安静時）に発現し、自然消失した。
- ・死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。
- ・臨床検査では、リンパ球数及び白血球数を除き、血中トリグリセリド増加の副作用が 0.5mg 群で 1 例に認められた以外に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- ・シポニモド投与後、一過性の収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな低下が認められた。また、MABP (0-24h) (Day-1 及び Day1 の投与後 0～24 時間の最低平均動脈圧) の用量依存的な低下が認められた。
- ・シポニモド投与後、用量依存的及び一過性の心拍数低下が認められ、心拍数は治験薬投与 3～4 時間後に最小となった。シポニモド 2.5mg、5mg 及び 10mg 群で PR 間隔の延長が認められ、PR 間隔は治験薬投与 6 時間後に最長となった。QTc、QTcF、及び QTcB に臨床的に重要な変化は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

②海外第Ⅰ相臨床試験（反復投与試験） [A2105 試験、外国人データ] <sup>2)</sup>

<対 象>健康被験者 50 例（男性 43 例、女性 7 例）

<試験方法>シポニモド 0.3、1、2.5、10、20mg 又はプラセボ群にランダム化し、二重盲検法によりそれぞれ 1 日 1 回（10 時間以上絶食後、午前 9 時頃）、28 日間経口投与した。

<試験結果>

- ・副作用は、シポニモド 1mg 群 1 例（16.7%）、2.5mg 群 3 例（42.9%）、10mg 群 6 例（66.7%）、20mg 群 5 例（55.6%）、及びプラセボ群 3 例（23.1%）に発現した。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した副作用は、頭痛（2.5mg 群 2 例、10mg 群 5 例、20mg 群 3 例、プラセボ群 2 例）、ALT 増加（20mg 群 4 例）であった。
- ・心臓障害の副作用として、第一度房室ブロックが 2.5mg 群で 1 例に認められた。
- ・死亡、重篤な有害事象の報告はなかった。
- ・投与中止に至った有害事象は、2.5mg 群で 1 例（運動障害、認知障害）、プラセボ群で 1 例（血中 CPK 増加、AST 増加及び ALT 増加）報告されたが、いずれも治験薬との関連は否定された。
- ・臨床検査値の臨床的に重要な変化として、肝機能検査値異常（ALT 増加、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加）が報告されたが、基準範囲上限値の 3 倍を上回ったのは上記プラセボ群の 1 例のみであった。
- ・24 時間ホルター心電図による評価で、すべてのシポニモド投与群において投与 2 時間後に一過性の用量依存的な平均心拍数低下が最大となった。また、6 例（1mg 群 1 例、10mg 群 2 例、プラセボ群 3 例）に 1 回以上の第二度房室ブロックが認められたが、無症候性でいずれも持続期間は短く、臨床的に重要ではないと判断された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2) 薬力学的試験

### ①リンパ球に対する作用

#### i) 海外第 I 相臨床試験 (単回投与試験) [A2101 試験、外国人のデータ]<sup>3)</sup>

<対 象>健康被験者 98 例 (男性 73 例、女性 25 例)

<試験方法>シポニモド 0.1、0.3、1、2.5、5、10、17.5、25、75mg 又はプラセボを空腹時 (10 時間以上絶食後、午前 7 時 20 分～9 時の間) に単回経口投与した。なお、5mg 群の 8 例中 6 例およびプラセボ群の 2 例のみ、パート 2 として食後 (10 時間以上絶食後、高脂肪食の朝食摂取後 5 分以内) に単回経口投与も行った。

<試験結果>

- ・投与前日と比較しシポニモド投与後、血中リンパ球数は用量依存的に減少した。10.0mg 以上では、血中リンパ球数の減少率は 80%以上であった。
- ・2.5mg 以上の用量群において、投与直後より血中リンパ球数が減少し、投与後 24 時間以上持続した。投与後 48 時間では、2.5mg 群は血中リンパ球数平均値が正常値まで回復し、5～17.5mg 群でも回復傾向を示した。
- ・血中リンパ球数の AUEC (0-24h) \*1 平均値は、0.3～10.0mg までは用量依存的に減少した。10.0mg より高用量ではさらなる減少は認められなかった。
- ・同様の傾向が Emax (0-24h) \*2 でも認められた。
- ・5mg 以下の用量群と 17.5mg 群では、投与後 3～7 時間に血中リンパ球数が最も減少した。TEmax (0-24h) \*3 中央値は、10mg 群では 10.0 時間、25.0mg 群では 18.0 時間、75.0mg 群では 12.0 時間であった。
- ・5.0mg を単回経口投与したときの血中リンパ球数の推移 (AUEC (0-24h) 及び Emax (0-24h) ) は、空腹時投与と食後投与で同様であり、食事の影響は認められなかった。

\*1 AUEC (0-24h) : 投与前日及び 1 日目の投与後 0～24 時間の血中リンパ球数の効果曲線下面積

\*2 Emax (0-24h) : 投与前日及び 1 日目の投与後 0～24 時間の最小血中リンパ球数

\*3 TEmax (0-24h) : Emax (0-24h) に到達するまでの時間

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

#### ii) 海外第 I 相臨床試験 (反復投与試験) [A2105 試験、外国人のデータ]<sup>2)</sup>

<対 象>健康被験者 50 例 (男性 43 例、女性 7 例)

<試験方法>シポニモド 0.3、1、2.5、10、20mg 又はプラセボ群にランダム化し、二重盲検法によりそれぞれ 1 日 1 回 (10 時間以上絶食後、午前 9 時頃)、28 日間経口投与した。

<試験結果>

- ・1 日目にリンパ球数の用量依存的な減少が認められた。いずれの投与群においても、血中リンパ球数の減少は投与 4～6 時間後に最大となり、28 日間の投与期間を通して持続した。
- ・0.3～2.5mg 群では最終投与から 2 週間後、10mg 群では 3 週間後の試験終了時に、血中リンパ球数は投与前日の値まで回復した。20mg 群では試験終了時 (最終投与から 3 週間後) までに回復傾向は認められた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。



## ②心臓に対する作用

### i) 海外第 I 相臨床試験 (漸増投与試験) [A2107 試験、外国人データ]<sup>4)</sup>

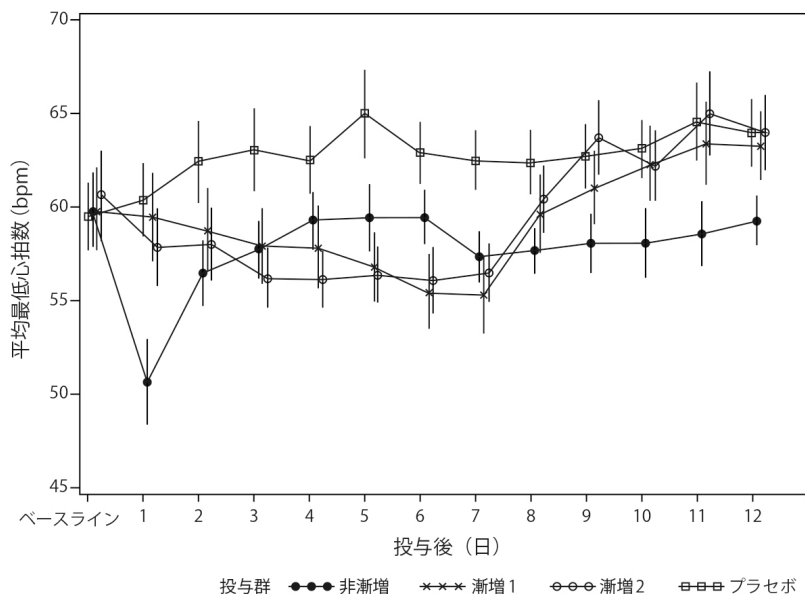
<対 象>健康被験者 56 例 (男性 51 例、女性 5 例)

<試験方法>漸増投与 1 群 (1~3 日目 0.25mg、4 日目 0.5mg、5 日目 1mg、6 日目 2mg、7 日目 4mg、8 日目 8mg、9~12 日目 10mg)、漸増投与 2 群 (1~2 日目 0.25mg、3 日目 0.5mg、4 日目 0.75mg、5 日目 1.25mg、6 日目 2mg、7 日目 3mg、8 日目 5mg、9 日目 8mg、10~12 日目 10mg)、固定用量群 (1~12 日目 10mg)、又はプラセボ群にランダム化して二重盲検法によりそれぞれ 1 日 1 回 (10 時間以上絶食後、午前 8~9 時) 反復経口投与し、24 時間ホルター心電図により変時作用を比較検討した。

#### <試験結果>

- 1 時間あたりの平均心拍数の 24 時間における最低値 (HRmin) は、1 日目において固定用量群で臨床的に重要な減少が認められた (図)。ベースライン及び 1 日目の HRmin 平均値はそれぞれプラセボ群 59.5bpm→60.4bpm、漸増投与 1 群 59.9 bpm→59.4bpm、漸増投与 2 群 60.7bpm→57.9bpm であったのに対し、固定用量群では 59.9bpm→50.6bpm であった。
- 1 時間あたりの平均心拍数のベースラインからの最大低下量 (Emax) は、1 日目の固定用量群が 26.1bpm で最も大きく、プラセボ群 (10.5bpm) と比較し有意差が認められた (群間差 15.64bpm、 $p<0.0001$ 、ANCOVA)。
- 固定用量群の HRmin 平均値は 2 日目には回復し (56.4bpm)、3 日目から試験終了時までには 57.3~59.5 bpm の範囲で推移した。
- 漸増投与群は 1 日目以降 7 日目まで心拍数の減少傾向が続き、HRmin 平均値は漸増投与 1 群が 2 日目 58.7bpm→7 日目 55.3bpm、漸増投与 2 群はそれぞれ 58.0bpm→56.5bpm であったが、いずれも 10 日目までにはプラセボ群と同程度になった (図)。Emax は、3~7 日目において両漸増投与群でプラセボと比較し統計学的な有意差が認められたが、その差は 4bpm 程度の低下であり临床上問題となるものではないと考えられた。
- 2 秒を超える洞停止が 1 回以上発現した被験者は、プラセボ群 0、漸増投与 2 群 1 例 (7.1%) に対し、漸増投与 1 群及び固定用量群は各 4 例 (28.6%) であった。また、第二度房室ブロック (モビッツ I 型) が、固定用量群 1 例、漸増投与 1 群 2 例及びプラセボ群 1 例の計 4 例、2:1 房室ブロックが固定用量群及び漸増投与 2 群で各 1 例の計 2 例報告された。
- 副作用は、漸増投与 1 群 2 例 (14.3%)、漸増投与 2 群 3 例 (21.4%)、固定用量群 9 例 (64.3%) に発現し、プラセボ群では認められなかった。主な副作用は頭痛 (漸増投与 2 群 1 例 7.1%、固定用量群 7 例 50.0%)、ALT 増加 (漸増投与 1 群 2 例 14.3%、漸増投与 2 群 2 例 14.3%、固定用量群 1 例 7.1%) であった。固定用量群でのみ、3 例で 1 日目の治験薬投与から約 2 時間後に軽度の徐脈が認められたが、自然消失した。
- 死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。
- いずれの投与群でも、血圧及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 以上より、漸増投与 2 群が負の変時作用 (心拍数減少) を緩和するのに有効であることが確認された。

健康被験者を対象にシポニモド又はプラセボを1日1回12日間反復経口投与したときの平均最低心拍数の推移 (A2107 試験、PD 解析対象集団)



ii) 海外第 I 相臨床試験 (休薬後の再投与試験) [A2110 試験、外国人データ]<sup>5)</sup>

<対象>健康被験者 138 例 (男性 81 例、女性 57 例)

(PD 解析対象集団 117 例)

<試験方法>投与第 1 期にシポニモド 0.5、1、2、4mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復投与した後、5 種類の休薬期間 (48、72、96、120 及び 192 時間) を設け、投与第 2 期に同用量のシポニモドで再投与 (単回) した時の負の変時作用への影響を検討した。

<試験結果>

- シポニモド投与再開時における心拍数減少の程度は、用量と休薬期間に依存すると考えられた。ベースラインからの心拍数の最大減少量 (治験薬投与前の平均心拍数から、投与後 6 時間までの 5 分間隔の平均心拍数を引いた値の最大値) が、プラセボ投与時と比較して最も大きかったのは、192 時間休薬 (1 日 1 回の投与を 7 日間中断) 後に 4mg を再投与した場合であった ( $14.53 \pm 1.664\text{bpm}$ 、調整済み平均値  $\pm$  標準誤差)。逆に、最も小さかったのは、48 時間休薬 (同 1 日間中断) 後に 0.5mg を再投与した場合 ( $2.67 \pm 1.584\text{bpm}$ )、次いで 72 時間休薬後 (同 2 日間中断) 後に 4mg を再投与した場合 ( $3.64 \pm 1.584\text{bpm}$ ) であった。
- 心拍数変化の外れ値の発現頻度は、投与再開時の用量よりも休薬期間に依存すると考えられた。30bpm 超の心拍数減少が高頻度に見られたのは、120 時間休薬 (1 日 1 回の投与を 4 日間中断) 後に 1mg 又は 2mg 再投与、並びに 192 時間休薬 (同 7 日間中断) 後に 2mg 再投与であった。
- 以上より、維持期に本剤を休薬後に再投与する際、4 日間以上休薬した場合には漸増投与による投与再開が必要と考えられた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

### 3) QT/QTc 評価試験

#### ①海外第 I 相臨床試験 (QT 試験) [A2118 試験、外国人データ]<sup>6)</sup>

<対 象>18~45 歳の健康被験者 304 例 (男性 272 例、女性 32 例)  
(PD 解析対象集団 281 例)

<試験方法>シポニモド 2、10mg 又はプラセボを、漸増期を設け 1 日 1 回 (毎朝空腹時)、18 日間反復投与した。すなわち、シポニモド群では 1~10 日目は臨床用量の 2mg まで漸増投与 (1 日目及び 2 日目は 0.25mg、3 日目 0.5mg、4 日目 0.75mg、5 日目 1.25mg、6 日目~10 日目までは 2mg) した後、11~18 日目は臨床用量を超える高用量の 10mg まで漸増投与 (11 日目 3mg、12 日目 5mg、13 日目 8mg、14~18 日目まで 10mg) した。主要評価項目は、10 日目 (臨床用量の 2mg) 及び 18 日目 (臨床用量を超える高用量の 10mg) の 8 評価時点 (治験薬投与後 0.5、1、2、3、4、6、12 及び 24 時間) の時間を一致させたベースラインからの QTcF 間隔の変化量 ( $\Delta$ QTcF) である。 $\Delta$ QTcF のシポニモドとプラセボの差 ( $\Delta\Delta$ QTcF) の平均値及び両側 90%信頼区間を算出し、すべての評価時点で 90%信頼区間の上限値が 10ms を下回る場合、シポニモド投与による QTc 間隔への影響はないと判定した。

#### <試験結果>

- 2mg 及び 10mg 投与時ともに  $\Delta\Delta$ QTcF の両側 90%信頼区間の上限はいずれの評価時点でも閾値である 10msec を下回った。
- 臨床用量 (2mg) では、投与 2~6 時間後の  $\Delta\Delta$ QTcF が 5ms を超え、最大値は投与 3 時間後の 7.83ms であった。
- 臨床用量を超える高用量 (10mg) では、投与 1~4 時間後の  $\Delta\Delta$ QTcF が 5ms を超え、最大値は投与 3 時間後の 7.20ms であった。
- $\Delta\Delta$ QTcF の時間プロファイルは、シポニモドの血漿中濃度-時間プロファイルと一致していた。
- シポニモドの投与により QT 延長に関連する催不整脈の可能性は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

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、アダプティブ用量設定試験
対象	再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) 患者 297 例 (第 1 期 188 例、第 2 期 109 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>McDonald 診断基準 2005 年改訂版により MS と診断された 18~55 歳の患者</li> <li>試験開始前 1 年間に 1 回以上の再発、試験開始前 2 年間に 2 回以上の再発、又はスクリーニング時に Gd 造影病変が 1 つ以上、のいずれかの疾患活動性を認めた患者</li> <li>ランダム化時の EDSS スコアが 0~5.0、かつ、ランダム化前 30 日以内に再発がなく副腎皮質ステロイド治療を受けていない神経学的に安定している患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>RRMS 以外の MS 患者</li> <li>MS 以外の免疫系の慢性疾患又は免疫不全症候群の既往がある患者</li> <li>黄斑浮腫と診断された患者</li> <li>肝炎ウイルス感染又は HIV ウイルス感染等の重大な感染症患者</li> <li>心血管機能に影響を及ぼす可能性のある病態を有する又は治療を受けている患者、CYP2C9*3/*3 を保有する患者、CYP2C9 の誘導薬を使用している患者</li> </ul>
試験方法	<p>第 1 期： 対象患者をシボニモド 0.5、2、10mg 又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付け、二重盲検下で 1 日 1 回、6 ヶ月間経口投与した (0.5mg43 例、2mg49 例、10mg50 例、プラセボ群 46 例)。</p> <p>第 2 期： 対象患者をシボニモド 0.25、1.25mg 又はプラセボ群のいずれかに 4 : 4 : 1 の比でランダムに割り付け、二重盲検下で 1 日 1 回、3 ヶ月間経口投与した (0.25mg51 例、1.25mg42 例、プラセボ群 16 例)。なお、第 2 期では 10 日間の漸増期を設け (1.25mg のみ漸増投与：1 日目及び 2 日目 0.25mg、3 日目 0.5mg、4 日目 0.75mg、5 日目~10 日目 1.25mg)、投与 1、2 及び 7 日目に少なくとも投与後 6 時間まで安全性モニタリングを実施し、漸増期の忍容性及び安全性を探索的に評価した。</p>
主要評価項目	<p>投与 3 ヶ月後まで*1 の CUAL*2 数を主要評価変数とした用量反応曲線の解析</p> <p>*1 シボニモド群は第 1 期 (6 ヶ月間) の 3 ヶ月後までのデータ及び第 2 期 (3 ヶ月間) のデータ、プラセボ群は第 1 期と第 2 期の併合データを用いる</p> <p>*2 CUAL (combined unique active lesion) : 新規のガドリニウム (Gd) 造影病変、及び新規又は新規拡大 T2 病変を重複なく集計した MRI 画像上の活動性病変</p>
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>EDSS で確認された確定再発 (投与 6 ヶ月後*3) <ul style="list-style-type: none"> <li>年間再発率</li> <li>無再発例の割合</li> </ul> </li> <li>MRI 画像に基づく評価 (投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後*3) <ul style="list-style-type: none"> <li>新規 Gd 造影病変数</li> <li>Gd 造影病変数 (新規 Gd 造影病変を含む)</li> <li>新規又は拡大 T2 病変数</li> <li>CUAL がみられなかった患者の割合</li> </ul> </li> </ul> <p>*3 シボニモド群及びプラセボ群ともに第 1 期のデータのみ (0.5、2、10mg 群及びプラセボ群) を用いる</p>

結果	有効性	<p><b>[主要評価項目]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 3 ヶ月後までの CUAL 数のプラセボに対する減少率（プラセボを 0%減少として算出）について、MCP-Mod（Multiple Comparison Procedure - Modelling）法を用いシポニモド 5 用量とプラセボの用量反応性を検定した結果、用量反応曲線のモデルの中で Emax モデル及び Hill-Emax モデル 1 において有意な用量反応性が認められた（それぞれ <math>p=0.0001</math> 及び <math>p=0.0115</math>、片側、有意水準 <math>p&lt;0.025</math>）。</li> <li>・より適合性の高い Bayesian longitudinal Emax モデルで推定した用量反応曲線から、シポニモドは CUAL 数をプラセボに対し最大 80%抑制し 2mg ではほぼ最大効果に達していたことから、シポニモドの維持用量を 2mg と設定した。</li> </ul> <p><b>[副次評価項目]</b></p> <p><b>&lt;EDSS で確認された確定再発&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・年間再発率（ARR） 投与 6 ヶ月後までの ARR は、シポニモド 0.5mg 群 0.61、2mg 群 0.20、10mg 群 0.30、プラセボ群 0.58 であり、プラセボ群に比しシポニモド 2mg 群で有意に低かった（<math>p=0.041</math>、負の二項分布 GEE 回帰モデル）</li> <li>・無再発例の割合 投与 6 ヶ月後までの無再発例の割合は、シポニモド 0.5mg 群 77%、2mg 群 92%、10mg 群 84%、プラセボ群 72%であり、プラセボ群に比しシポニモド 2mg 群で有意に高かった（<math>p=0.014</math>、ロジスティック回帰モデル）。</li> </ul> <p><b>&lt;MRI 画像に基づく評価&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Gd 造影病変数（新規 Gd 造影病変数を含む） 投与 3 ヶ月後の Gd 造影病変数は、シポニモド 0.25mg 群 0.96、0.5mg 群 0.79、1.25mg 群 0.27、2mg 群 0.69、10mg 群 0.48、プラセボ群 1.73 であり、プラセボ群に比し 0.5mg 以上で有意に減少した（0.5mg 群及び 2mg 群 <math>p&lt;0.05</math>、1.25mg 群 <math>p&lt;0.001</math>、10mg 群 <math>p=0.002</math>、負の二項分布 GEE 回帰モデル）。 投与 6 ヶ月後の Gd 造影病変数は、シポニモド 0.5mg 群 0.51、2mg 群 0.53、10mg 群 0.28、プラセボ群 2.94 であり、いずれのシポニモド群もプラセボ群に比し有意に減少した（いずれも <math>p&lt;0.001</math>、負の二項分布 GEE 回帰モデル）。</li> <li>・新規又は拡大 T2 病変数 投与 3 ヶ月後の新規又は拡大 T2 病変数は、シポニモド 0.25mg 群 0.87、0.5mg 群 1.00、1.25mg 群 0.17、2mg 群 0.40、10mg 群 0.38、プラセボ群 1.47 であり、プラセボ群に比し 1.25mg 以上で有意に減少した（1.25 mg 群 <math>p&lt;0.001</math>、2mg 群及び 10mg 群 <math>p=0.005</math>、負の二項分布 GEE 回帰モデル）。 投与 6 ヶ月後の新規又は拡大 T2 病変数は、シポニモド 0.5mg 群 0.87、2mg 群 0.41、10mg 群 0.34、プラセボ群 2.09 であり、プラセボ群に比し 2mg 以上で有意に減少した（2mg 群 <math>p=0.001</math>、10mg 群 <math>p&lt;0.001</math>、負の二項分布 GEE 回帰モデル）。</li> <li>・CUAL がみられなかった患者の割合 投与 3 ヶ月後に CUAL がみられなかった患者の割合は、シポニモド 0.25mg 群 39.2%、0.5mg 群 30.2%、1.25mg 群 47.6%、2mg 群 40.0%、10mg 群 34.1%、プラセボ群 18.0% であった（0.25mg 群 <math>p=0.034</math>、1.25mg 群 <math>p=0.001</math>、2mg 群 <math>p=0.020</math>、ロジスティック回帰モデル）。 投与 6 ヶ月後に CUAL がみられなかった患者の割合は、シポニモド 0.5mg 群 25.6%、2mg 群 35.6%、10mg 群 27.3%、プラセボ群 13.3%であり、プラセボ群に比し 2mg 群のみ有意に高かった（2mg 群 <math>p=0.022</math>、ロジスティック回帰モデル）。</li> </ul>
----	-----	--

安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用発現率は、第1期ではシボニモド 10mg 群 80.0% (40/50)、2mg 群 67.3% (33/49)、0.5mg 群 46.5% (20/43)、プラセボ群 41.0% (25/61)、第2期ではシボニモド 1.2mg 群 35.7% (15/42)、0.25mg 群 39.2% (20/51) であった。主な副作用 (発現率 10%以上) は、第1期のシボニモド群でリンパ球減少症、徐脈、回転性めまい、悪心、疲労、頭痛、浮動性めまいであった。プラセボ群と比べ、いずれかのシボニモド群で発現率が 10%以上高かったものは、第1期でリンパ球減少症、徐脈、回転性めまい、悪心、疲労、頭痛、浮動性めまいであり、第2期で該当事象はなかった。</li> <li>・重篤な有害事象の発現率は、第1期ではシボニモド 10mg 群 6.0% (3/50)、2mg 群 8.2% (4/49)、0.5mg 群 18.6% (8/43)、第2期ではシボニモド 1.25mg 群 4.8% (2/42) であり、0.25mg 群とプラセボ群では重篤な有害事象の報告はなかった。いずれかの投与群で2例以上に報告された重篤な有害事象は、二度房室ブロック (シボニモド 10mg 群 1例、2mg 群 3例) であった。二度房室ブロックはいずれも一過性で、1日目に発現した後、投与中止を含む処置により同日又は翌日に消失した。本事象はいずれも治験薬との関連は否定されなかった。</li> <li>・投与中止に至った有害事象の発現率は、第1期のシボニモド 10mg 群で 20.0% (10/50)、2mg 群で 12.2% (6/49)、0.5mg 群で 11.6% (5/43)、第2期のシボニモド 1.25mg 群で 2.4% (1/42)、0.25mg 群で 2.0% (1/51)、プラセボ群で 3.3% (2/61) であった。いずれかの投与群で2例以上に報告された投与中止に至った有害事象は、二度房室ブロック (シボニモド 10mg 群 2例、2mg 群 3例)、リンパ球減少症 (シボニモド 10mg 群 2例、2mg 群 1例)、リンパ球数減少、浮動性めまい (いずれもシボニモド 10mg 群各 2例) であった。</li> <li>・第2期に死亡が1例 (シボニモド 1.25 mg 群) 報告された。治験薬の投与中止から 27 日後で、死因は急性心筋不全と判定され、死亡と治験薬との関連を否定できないと判断された。</li> </ul>
-----	--

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシボニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2304 試験)<sup>9,10)</sup>

本試験は、コアパート (ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験) と継続投与パート (コアパート完了例に対する非盲検継続投与試験) からなり、継続投与パートは進行中である。本項では、主要評価時点であるコアパート完了までの臨床成績を示す (データカットオフ 2016 年 4 月 29 日)。

目的	二次性進行型多発性硬化症 (SPMS) 患者を対象に、シボニモド 2mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を、プラセボと比較検証する
試験デザイン	国際多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、event-driven
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、中国、チェコ、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、リトアニア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、英国、米国
対象	時折みられる再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す SPMS 患者 1,645 例* (日本人 23 例を含む) *ランダム化された 1,651 例 (シボニモド群 1,105 例、プラセボ群 546 例) のうち、治験薬が投与されなかった 5 例及び試験開始前に文書同意が得られなかった 1 例を除く全投与例数 (シボニモド群 1,099 例、プラセボ群 546 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>McDonald 診断基準 2010 年改訂版による RRMS の既往歴を有する 18~60 歳の患者</li> <li>再発とは無関係に 6 ヶ月以上持続する神経学的障害の増大がみられる患者</li> <li>スクリーニング時の EDSS スコアが 3.0~6.5 で、試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害進行 (スクリーニング時の EDSS スコアが、6.0 未満の場合は 1 ポイント以上、6.0 以上の場合 0.5 ポイントの進行) が認められ、かつ、ランダム化前 3 ヶ月以内に再発がなく、副腎皮質ステロイドの投与を受けていない患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>MS 以外の免疫系の活動性慢性疾患の合併がある又は免疫療法を受けている患者、もしくは、免疫不全症候群の合併がある患者</li> <li>黄斑浮腫と診断された患者</li> <li>肝炎ウイルス感染、HIV ウイルス感染等の重大な感染症患者</li> <li>心血管機能に影響を及ぼす可能性のある病態を有する又は治療を受けている患者、CYP2C9*3/*3 を保有する患者、CYP2C9 の誘導薬を使用している患者</li> </ul>
試験方法	対象患者をシボニモド 2mg 群又はプラセボ群に 2 : 1 の比で、地域を層別因子としてランダム化し、割り付けられた治験薬を二重盲検下で 1 日 1 回経口投与した。治験薬の投与は、0.25mg から開始し、6 日間かけて維持用量である 2mg まで漸増した。なお、本剤の投与開始時の心臓の影響を軽減させるため、1 及び 2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目以降は 2mg が 1 日 1 回経口投与され、漸増期間の 6 日間は朝に経口投与された。投与期間は最初の患者がランダム化されてから 3 年が経過した時点まで (投与期) である (したがって、投与期の期間は患者ごとに異なる)。投与群にかかわらず二重盲検投与期間に EDSS に基づく 6 ヶ月持続する障害進行 (6mCDP) が認められた場合、文書による再同意を取得の上、(a) 二重盲検投与継続、(b) シボニモドの非盲検投与、(c) 試験薬中止 (二重盲検投与を中止し、各国で承認された MS 治療薬もしくは無治療に切り替え試験を継続する) の 3 つの選択肢を提示して試験継続参加の可否を確認した後、いずれかの治療オプションで投与期間を完了した患者は継続投与パートに移行できることとした。なお、投与期にシボニモドの投与を中止し、試験継続参加を希望しない患者に対しては、試験終了来院 1 ヶ月後に追跡調査を実施した。
主要評価項目	EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行*1 (3-month confirmed disability progression based on EDSS ; 3mCDP) が認められるまでの期間 : 治験薬の投与開始日から、「EDSS に基づく障害進行」の開始が確認された日以降 3 ヶ月後にもその持続が確認された場合に、障害進行の開始が確認された日までの日数 *1 : EDSS に基づく障害進行 : ベースラインの EDSS スコアが 5.0 以下の患者はベースラインから 1 以上増加した場合、ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の患者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とした (A2304 試験での定義)

副次的評価項目	<p>[主要な副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T25W に基づく 3 ヶ月持続する障害進行*2 が認められるまでの期間</li> <li>*2 : T25WS に基づく障害進行 : T25W (25 フィート (7.62m) の歩行に要した時間 ; 秒) がベースラインから 20%以上増加 (悪化) した場合とした</li> <li>・ T2 病変容積のベースラインからの変化量 (投与 12 ヶ月後及び投与 24 ヶ月後)</li> </ul> <p>[その他の副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6mCDP が認められるまでの期間</li> <li>・ 年間再発率 (ARR)</li> </ul>
解析方法	<p>有効性評価項目は、最大の解析対象集団 (FAS) を主解析対象集団として解析した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ EDSS に基づく 3mCDP が認められるまでの期間</li> </ul> <p>投与群、国又は地域、スクリーニング前 2 年間の再発の有無、ベースラインの EDSS スコアを共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、治療効果 (プラセボ群に対するシボニモド群) のハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間、並びに相対リスク減少率 (以下、リスク減少率) を算出した。また、補助的解析として投与群別にイベント累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線を用いて示し、群間比較を log-rank 検定を用いて実施した。</p> <p>[主要な副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T25W に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が認められるまでの期間</li> </ul> <p>投与群、国又は地域、スクリーニング前 2 年間の再発の有無、ベースラインの EDSS スコア、及びベースラインの T25W を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、治療効果 (プラセボ群に対するシボニモド群) のハザード比の推定値及びその両側 95%信頼区間、並びにリスク減少率を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T2 病変容積のベースラインからの変化量</li> </ul> <p>反復測定混合効果モデルを用いてシボニモド群とプラセボ群を比較した。投与群、国又は地域、年齢、スクリーニング前 2 年間の再発の有無、ベースラインの T2 病変容積、及びベースラインの Gd 造影病変数を共変量とし、評価時点をカテゴリカル変数とした非構造化分散行列を用いた。</p> <p>主要評価項目及び主要な副次評価項目はいずれも、帰無仮説「評価項目にシボニモド群とプラセボ群で差はない」及び対立仮説「投与群間に差がある」を設定して検証した。コアパート終了時の主要評価項目及び主要な副次評価項目の仮説検定は、以下の順序で実施し、優先順位の高いすべての検定でシボニモド群のプラセボ群に対する有意な優越性が示されている場合のみ多重性で調整した優越性を裏付けられるとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 3mCDP が認められるまでの期間 (O'Brien-Fleming 型に従い両側有意水準を 0.0434 と設定)</li> <li>2. T25W に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が認められるまでの期間 (両側有意水準 0.05)</li> <li>3. T2 病変容積のベースラインからの変化量 (両側有意水準 0.05)</li> </ol> <p>上記 2 及び 3 以外の副次評価項目では多重性の調整は行わず、シボニモド群とプラセボ群の比較は両側有意水準 0.05 とした。</p> <p>なお、本試験では、盲検性を維持するために設定していたデータベースのアクセス権管理が不適切であったことから、盲検性が担保されていない可能性がある症例が存在した。そこで、医薬品医療機器総合機構の提言に基づいた事後解析として、盲検性が担保されていない可能性のある集団を除外した集団を用いて、主要評価項目である 3mCDP 及びその他の副次評価項目である年間再発率において、全体集団を用いた解析結果と同様の結果が得られるかどうかについて確認した。</p>
結果	<p>患者背景</p> <p>主な人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に関して投与群間でばらつきはみられなかった。ランダム化された患者の男女比は約 2 : 3、平均年齢は 48.0 歳で、ほとんどが白人 (94.7%) であった。初発からの MS 罹病期間平均値は 16.8 年、SPMS に移行してからの期間平均値は 3.8 年で、過去 2 年間に再発がない患者が 63.9%、過去 1 年間に再発がない患者が 78.4%、Gd 造影病変がみられなかった患者が 75.6% であった。EDSS スコア中央値 (範囲) は 6.0 (2.0~7.0)、EDSS6.0 以上の患者の割合が 55.6%、T25W 中央値 (範囲) は 10.05 (2.9~290.9) 秒であった。また、MS の疾患修飾薬の治療歴ありの患者が 78.3% で、いずれの群も最もよく使われていた疾患修飾薬は IFN β-1a、ついで IFN β-1b、グラチラマー酢酸塩であり、いずれの治療薬も約半数の患者が効果不十分により中止していた。</p>



有効性

FAS (1,651 例) での二重盲検投与期間平均値はシポニモド群 18.1 ヶ月、プラセボ群 18.0 ヶ月、二重盲検投与期間の最長期間はそれぞれ 36.8 ヶ月及び 36.1 ヶ月であった。

[主要評価項目]

・ EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行 (3mCDP)

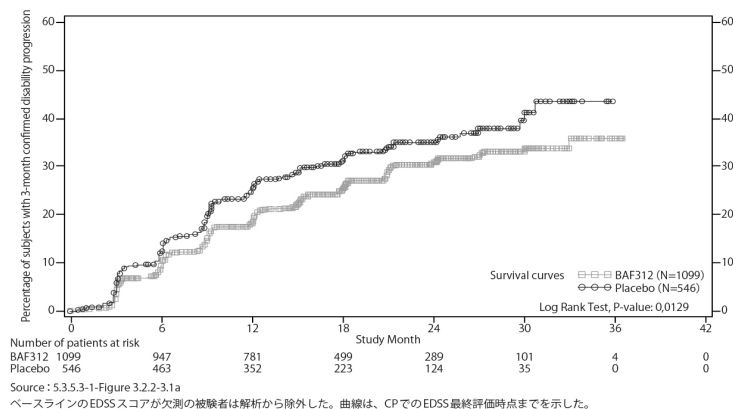
3mCDP はシポニモド群の 26.3%、プラセボ群の 31.7% に認められた。プラセボ群に対するシポニモド群のハザード比は 0.79 (95%信頼区間: 0.65, 0.95)、リスク減少率は 21.2% であった (p=0.0134)。

3mCDP の群間比較

投与群	評価例数	3mCDP が認められた例数	3mCDP 発現率	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
シポニモド 2mg/日群	1,096	288	26.3%	0.79 (0.65, 0.95)	0.0134
プラセボ群	545	173	31.7%	-	-

Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率は、投与 6 ヶ月以降、シポニモド群がプラセボ群に比べ低値で推移し、シポニモドはプラセボに比べて 3mCDP の発現を有意に遅延させることが示された (p=0.0129、log-rank 検定)。

Kaplan-Meier 法で推定した 3mCDP の累積発現率 (A2304 試験 CP、FAS)



[主要な副次評価項目]

・ T25W に基づく 3 ヶ月持続する障害進行

T25W に基づく 3 ヶ月持続する障害進行はシポニモド群の 39.7% (432/1,087)、プラセボ群の 41.4% (225/543) に認められた。プラセボ群に対するシポニモド群のハザード比は 0.94 (95%信頼区間: 0.80, 1.10)、リスク減少率は 6.2% で、投与群間に有意差は認められなかった (p=0.4398)。本試験ではベースラインの EDSS が 6.0 以上 (片側補助具が必要な歩行レベル) の患者が 55.6% で、半数以上に歩行障害がみられていたため、歩行速度を測定する T25W を指標とした評価は困難であることが示唆された。

・ T2 病変容積のベースラインからの変化量

T2 病変容積のベースラインからの変化量は、投与 12 ヶ月後、投与 24 ヶ月後及び両評価時点の平均のいずれもシポニモド群でプラセボ群に比べ有意に小さかった (いずれも p<0.0001、反復測定混合効果モデル)。

T2 病変容積のベースラインからの変化量 (A2304 試験、FAS)

	投与 12 ヶ月後	投与 24 ヶ月後	2 評価時点の平均
シポニモド群 (n)	(n=997)	(n=614)	(n=995)
変化量 (mm <sup>3</sup> ) *1	204.9	162.9	183.9
プラセボ群 (n)	(n=497)	(n=299)	(n=495)
変化量 (mm <sup>3</sup> ) *1	818.0	940.4	879.2
群間差 (95%信頼区間)	-613.1 (-800.2, -426.0)	-777.5 (-990.6, -564.4)	-695.3 (-877.3 ~ -513.3)
p 値 *2	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

\*1 調整平均値

\*2 反復測定混合効果モデル (投与群、国または地域、年齢、スクリーニング前 2 年間の再発の有無、ベースラインの T2 病変容積、ベースラインの Gd 造影病変数を共変量とした)

**【その他の副次評価項目】**

・ EDSS に基づく 6 ヶ月持続する障害進行 (6mCDP)

6mCDP はシボニモド群の 19.9% (218/1,096)、プラセボ群の 25.5% (139/545) に認められた。プラセボ群に対するシボニモド群のハザード比は 0.74 (95%信頼区間: 0.60, 0.92)、リスク減少率は 25.9%であった (p=0.0058)。

Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP の累積発現率は、投与 6 ヶ月以降、シボニモド群がプラセボ群に比べ低値で推移し、シボニモドはプラセボに比べて 6mCDP の発現を有意に遅延させることが示された (p=0.0068、log-rank 検定)。

・ 年間再発率 (ARR)

負の二項回帰モデルで推定した ARR は、シボニモド群 0.071(0.055,0.092)、プラセボ群 0.160(0.123,0.207)であった。プラセボ群に対するシボニモド群の ARR 比は 0.445 (95%信頼区間: 0.337, 0.587) で、シボニモド群ではプラセボ群に比べて ARR が 55.5%低下した (p<0.0001)。

投与群	年間再発率の推定値	年間再発率の低下率	年間再発率比 (95%信頼区間)	p 値
本剤 2mg/日群	0.071 (0.055, 0.092)	55.5%	0.445 (0.337, 0.587)	<0.0001
プラセボ群	0.160 (0.123, 0.207)	—	—	—

**【事後解析 感度分析】**

・ 盲検性が担保されていない可能性のある被験者での 3mCDP が認められるまでの期間の評価の比較

		イベント発現割合 (n/ N')	リスク減少率	ハザード比 (95%信頼区間)
FAS	本剤群	26.3% (288/1096)	21.2%	0.79 (0.65~0.95)
	プラセボ群	31.7% (173/545)		
盲検性が担保されていない可能性のある集団 ①を除外した集団	本剤群	26.5% (280/1056)	20.7%	0.79 (0.65~0.96)
	プラセボ群	31.9% (167/523)		
盲検性が担保されていない可能性のある集団 ②を除外した集団	本剤群	26.7% (254/953)	15.3%	0.85 (0.69~1.04)
	プラセボ群	30.4% (143/471)		

N' = 共変量データに欠測のない被験者数, n = イベント発現被験者数

集団①: EDSS 評価者が本来アクセスできない他のデータベースにアクセスしたことにより、盲検性が担保されていない可能性のある症例

集団②: a) ~c) のいずれかの症例

a) EDSS 評価者または治療担当医師が本来アクセスできないデータベースにアクセスし、盲検性が担保されていない可能性のある症例

b) 治験実施計画書からの逸脱事例のうち、治療担当医師が投与群の割り付け内容を予測できる情報を得た可能性のある症例

c) 初回投与担当者が本来アクセスできないメインデータベースにアクセスし、かつ修正を行った症例

集団①を除外した集団, 集団②を除外した集団での EDSS に基づく 3mCDP のリスク減少率は FAS での結果と大きく異ならなかった。

・盲検性が担保されていない可能性のある被験者での ARR の比較

		N	ARR (95%信頼区間)	ARR 低下率	ARR比 (95%信頼区間)
FAS	本剤群	1099	0.071 (0.055~0.092)	55.5%	0.445 (0.337~0.587)
	プラセボ群	546	0.160 (0.123~0.207)		
盲検性が担保されていない可能性のある集団③を除外した集団	本剤群	994	0.060 (0.049~0.075)	58.6%	0.414 (0.303~0.566)
	プラセボ群	489	0.146 (0.116~0.182)		
盲検性が担保されていない可能性のある集団②を除外した集団	本剤群	956	0.058 (0.046~0.072)	59.0%	0.410 (0.299~0.563)
	プラセボ群	472	0.141 (0.112~0.176)		

集団③：EDSS 評価者及び治療担当医師が本来アクセスできないデータベースにアクセスし、かつ修正を行ったことにより、盲検性が担保されていない可能性がある症例

集団②：a)～c)のいずれかの症例

- a) EDSS 評価者または治療担当医師が本来アクセスできないデータベースにアクセスし、盲検性が担保されていない可能性のある症例
- b) 治験実施計画書からの逸脱事例のうち、治療担当医師が投与群の割り付け内容を予測できる情報を得た可能性のある症例
- c) 初回投与担当者が本来アクセスできないメインデータベースにアクセスし、かつ修正を行った症例

集団③を除外した集団、集団②を除外した集団での EDSS の増悪を伴う確定再発を用いた年間再発率の低下率は FAS での結果と大きく異ならなかった。

A2304 試験で用いた評価者別のデータベースと各データベースで取り扱ったデータ項目

データベース (DB) の種類	初回投与 DB	メイン DB	EDSS DB
アクセスできるユーザー	初回投与担当者及びその補助スタッフ	治療担当医師及びその補助スタッフ	EDSS 評価者
主なデータ項目	漸増投与期 <sup>a)</sup> の以下のデータ ・バイタルサイン、有害事象	漸増投与期 <sup>a)</sup> 以降の以下のデータ ・バイタルサイン、有害事象 ・その他の安全性データ（肺機能検査、皮膚検査、眼科検査等） ・副次的又は探索的な有効性評価項目（EDSS と MRI を除く）	EDSS スコア <sup>b)</sup>

a) 漸増投与期：治験薬投与開始又は休薬中断後の再開から 7 日間

b) EDSS スコア：主要評価項目の 3 ヶ月持続する障害進行 (3mCDP) は、治療担当医師とは異なる EDSS 評価者による EDSS スコアに基づき評価された。また、副次評価項目の年間再発率 (ARR) は、治療担当医師が再発を疑った際に実施された EDSS 評価者による EDSS スコアで増悪を認めた場合の再発 (確定再発)に基づき評価された。

安全性

・副作用発現率は、シポニモド群 47.7% (524/1,099)、プラセボ群 36.3% (198/546) であった。主な副作用は、両群とも頭痛であり、次いでシポニモド群では徐脈、高血圧、プラセボ群では高血圧、疲労の順であった。プラセボ群に比べてシポニモド群で 2%以上発現率が高かった副作用は、悪心及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。また、2%以上の差はなかったものの、徐脈の発現率はシポニモド群がプラセボ群より高かった。

PT 別副作用発現率 (いずれかの群で発現率 1%以上) (A2304 試験 CP、SAF)

	シポニモド群 N=1099		プラセボ群 N=546	
	n	(%)	n	(%)
合計	524	(47.7)	198	(36.3)
頭痛	58	(5.3)	30	(5.5)
高血圧	50	(4.5)	22	(4.0)
徐脈	49	(4.5)	14	(2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42	(3.8)	3	(0.5)
疲労	36	(3.3)	19	(3.5)
悪心	35	(3.2)	6	(1.1)
浮動性めまい	32	(2.9)	15	(2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26	(2.4)	5	(0.9)
尿路感染	25	(2.3)	17	(3.1)
上咽頭炎	21	(1.9)	10	(1.8)
下痢	18	(1.6)	5	(0.9)
帯状疱疹	17	(1.5)	1	(0.2)
第一度房室ブロック	15	(1.4)	3	(0.5)
黄斑浮腫	15	(1.4)	0	(0.0)
末梢性浮腫	14	(1.3)	3	(0.5)
上気道感染	14	(1.3)	16	(2.9)
血圧上昇	14	(1.3)	3	(0.5)
洞性徐脈	13	(1.2)	4	(0.7)
肝酵素上昇	13	(1.2)	1	(0.2)
動悸	11	(1.0)	4	(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	(1.0)	2	(0.4)
メラノサイト性母斑	8	(0.7)	9	(1.6)
インフルエンザ	7	(0.6)	7	(1.3)
発疹	5	(0.5)	7	(1.3)
体重増加	4	(0.4)	6	(1.1)

・重篤な有害事象の発現率は、シポニモド群 16.9% (186/1,099)、プラセボ群 13.6% (74/546) であった。主な事象 (いずれかの群で 1%以上に発現) は、尿路感染 (それぞれ 1.2%、1.1%)、基底細胞癌 (1.0%、1.1%)、多発性硬化症再発 (0.2%、1.3%) であった。

・投与中止に至った有害事象の発現率は、シポニモド群 7.8% (86/1,099)、プラセボ群 5.1% (28/546) であった。主な事象 (いずれかの群で 1%以上に発現) は、黄斑浮腫 (それぞれ 1.0%、0.2%) のみであった。

・コアパート期間中に死亡はシポニモド群 4 例 (0.4%)、プラセボ 4 例 (0.7%) が報告された。死因は、シポニモド群が自殺既遂、尿路性敗血症、敗血症性ショック、悪性黒色腫、プラセボ群が出血性脳卒中、肺腺癌、胃癌、不明であった。このうち、シポニモド群の敗血症性ショック、悪性黒色腫、及びプラセボ群の肺腺癌が治験薬との関連ありと判断された。

2) 安全性試験

海外第 II 相臨床試験 (A2201E1 試験、外国人のデータ) <sup>11)</sup>

本試験は、RRMS 患者を対象とした A2201 試験からの継続投与試験である。RRMS 患者を対象にシポニモドの長期投与時の安全性及び忍容性を評価した。

試験デザイン	多施設共同、非対照							
対象	A2201 試験から移行した RRMS 患者 184 例							
主な登録基準	A2201 試験を完了し、本試験前に文書により同意が得られた患者							
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ A2201 試験の治験薬投与を中止した患者</li> <li>・ 免疫抑制療法を要する可能性のある MS 以外の全身性疾患と新たに診断された患者</li> <li>・ 黄斑浮腫と診断された患者</li> <li>・ 肝炎ウイルス感染又は HIV ウイルス感染等の重大な感染症患者</li> <li>・ 心血管機能に影響を及ぼす可能性のある病態を有する又は治療を受けている患者</li> </ul>							
試験方法	<p>A2201 試験の最終解析前に本試験の患者組入れが開始されたことから、A2201 試験の盲検性を維持するための用量盲検期と、A2201 試験の解析結果に基づき決定された至適用量 2mg を長期投与する非盲検期を設定した。</p> <p>用量盲検期： A2201 試験のシポニモド群 (0.25、0.5、1.25、2、10mg) はそのまま同じ投与群に再割り付け、A2201 試験のプラセボ群では、第 1 期から移行した患者はシポニモド 0.5mg、2mg、10mg 群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で、第 2 期から移行した患者はシポニモド 0.25mg 又は 1.25mg 群に 1 : 1 の比で、それぞれ再ランダム化し、割り付けられた投与群の漸増投与スケジュールに基づき、治験薬を盲検下で 1 日 1 回 2 年間経口投与した。</p> <p>非盲検期： すべての患者にシポニモド 2mg を非盲検下で 1 日 1 回、約 3 年間経口投与した。用量盲検期でシポニモド 0.25mg 又は 0.5mg 群の患者に対しては、0.25mg から投与を開始し 6 日間かけて 2mg まで漸増することとした。</p>							
主要評価項目	安全性							
副次的評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 確定再発：年間再発率、無再発例の割合</li> <li>・ 身体的障害度：EDSS スコア平均値の推移、EDSS に基づく 6 ヶ月持続する障害進行</li> <li>・ MRI 画像に基づく評価：Gd 造影病変数、新規又は拡大 T2 病変数など</li> </ul>							
結果	安全性	有害事象及び副作用発現率						
		投与群	0.25/2mg (n=50)	0.5/2mg (n=29)	1.25/2mg (n=43)	2/2mg (n=29)	10/2mg (n=33)	合計 (n=184)
		有害事象	44 (88.0)	29 (100)	43 (100)	27 (93.1)	31 (93.9)	174 (94.6)
		副作用	22 (44.0)	20 (69.0)	24 (55.8)	17 (58.6)	23 (69.7)	106 (57.0)
		死亡	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (0.5)
		重篤な有害事象	8 (16.0)	6 (20.7)	6 (14.0)	7 (24.1)	4 (12.1)	31 (16.8)
		投与中止に至った有害事象	5 (10.0)	2 (6.9)	2 (4.7)	5 (17.2)	3 (9.1)	17 (9.2)
		<p>例数 (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用発現率は 57.6% (106/184) で、主な副作用はリンパ球減少症 (13.0%)、鼻咽頭炎 (8.2%)、リンパ球数減少 (7.6%)、口腔ヘルペス (5.4%)、頭痛 (5.4%)、副鼻腔炎 (4.9%)、ALT 増加 (4.9%)、<math>\gamma</math>-GTP 増加 (4.3%)、高コレステロール血症 (4.3%)、尿路感染 (3.8%)、インフルエンザ (3.8%)、気管支炎 (3.8%)、高血圧 (3.8%)、疲労 (3.3%)、帯状疱疹 (3.3%)、上気道感染 (3.3%) であった。</li> <li>・ 重篤な有害事象の発現率は 16.8% (31/184) で、2 例以上に発現した重篤な有害事象は多発性硬化症再発 (3 例、1.6%)、基底細胞癌及び乳癌 (各 2 例、1.1%) であった。乳癌 (2 例) 及び多発性硬化症再発 (1 例) を除き、治験薬との関連は否定された。</li> <li>・ 投与中止に至った有害事象の発現率 9.2% (17/184 例) で、2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、乳癌、頭痛、中枢神経系病変、及び多発性硬化症再発 (各 2 例、1.1%) であった。これらのうち、中枢神経系病変 (2 例) 及び多発性硬化症再発 (1 例) を除き、治験薬との関連は否定できないと判定された。</li> <li>・ 死亡は非盲検期に 1 例報告された。主たる死因は、複数回の痙攣発作の発現に伴う転倒による頭蓋脳損傷 (外傷) で、治験薬との関連は否定された。</li> </ul>						

結果	有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全投与期の治験薬投与期間の中央値は 63.6 ヶ月（範囲 0.3～69.7 ヶ月）で、全体の 67.9%（125/184）が投与 5 年後（非盲検期終了時点）まで試験を継続していた。</li> </ul> <p><b>[副次評価項目]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>年間再発率（ARR）</b>  試験全体の ARR（負の二項分布回帰モデルに基づく推定）は、シポニモド 0.25mg/2mg 群 0.22、0.5mg/2mg 群 0.19、1.25mg/2mg 群 0.16、2mg/2mg 群 0.15、10mg/2mg 群 0.18 であった。また、2mg を投与した非盲検期（184 例）の ARR は、実測値及びモデル推定ともに 0.13 であった。</li> <li>・ <b>無再発例の割合</b>  全患者（184 例）での Kaplan-Meier 法で推定した無再発例の割合は、投与 3 ヶ月後で 89.1%（95%信頼区間：84.6, 93.6）、投与 2 年後で 66.5%（95%信頼区間：59.5, 73.5）、投与 5 年後で 52.6%（95%信頼区間：45.0, 60.1）であった。</li> <li>・ <b>EDSS スコアの平均値の推移</b>  EDSS スコアの平均値は、A2201 試験のベースラインで 2.11、A2201E1 試験のベースラインで 2.07、A2201E1 試験非盲検期のベースラインで 2.18 であり、A2201E1 試験の治験薬投与開始後、EDSS スコアの平均値は各投与群で試験期間を通して安定していた。</li> <li>・ <b>EDSS に基づく 6 ヶ月持続する障害進行（6mCDP）</b>  全患者（184 例）での Kaplan-Meier 法で推定した 6mCDP が認められなかった患者の割合は、用量盲検期終了時点（投与 2 年後）で 92.1%（95%信頼区間：88.0, 96.2）であり、その後も投与 4.5 年後まで 80%以上で推移し、非盲検期終了時点（投与 5 年後）で 79.7%（95%信頼区間：73.2, 86.1）であった。</li> <li>・ <b>Gd 造影病変数</b>  全患者（184 例）での Gd 造影病変数の平均値（±標準偏差）は、A2201E1 試験のベースラインが 1.6±3.82、投与 2 年後（用量盲検期終了時点）が 0.3±0.73 であり、その後も低値で推移し、投与 5 年後（非盲検期終了時点）は 0.2±0.57 であった。  1 回以上の MRI 画像を有する患者のうち、Gd 造影病変がみられなかった患者の割合は、用量盲検期が 67.0%（118/176）、非盲検期が 72.3%（112/15）で、両投与期に大きな違いはなかった。</li> <li>・ <b>新規又は拡大 T2 病変数</b>  全患者（184 例）での 1 スキャンあたりの新規又は拡大 T2 病変数の平均値（±標準偏差）は 6.9±15.16 であり、各投与群ではシポニモド 0.25/2mg 群及び 0.5/2mg 群を除き（それぞれ 11.6±19.35、8.6±19.72）、投与群間で大きな違いはなかった。  1 回以上の MRI 画像を有する患者のうち、新規又は拡大 T2 病変がみられなかった患者の割合は、用量盲検期が 48.9%（86/176）、非盲検期が 52.9%（82/155）で、両投与期に大きな違いはなかった。</li> </ul>
----	-----	---

(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

SPMS 患者を対象とした製造販売後臨床試験（CBAF312A2304 試験）（実施中）

目的	長期投与時の安全性、忍容性、及び有効性の検討
実施期間	承認日～2023年9月
試験デザイン	非盲検
登録例数	日本人16名を含む1224名

- 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：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施中の試験：特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）

特定使用成績調査（CBAF312A1401 調査）（実施中）

目的	二次性進行型多発性硬化症患者を対象に、メーゼント錠を使用実態下で投与したときの長期の安全性及び有効性を検討する。
実施期間	2020年9月～承認条件解除日
調査方法	全例調査方式
目標登録例数	330名

(7) その他

該当資料なし

## 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

フィンゴリモド塩酸塩（一般名）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

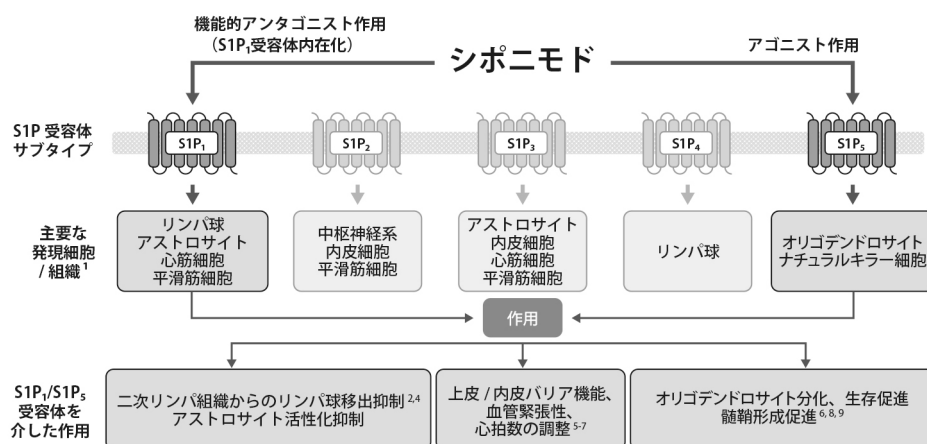
シポニモドはスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬で、5種類のS1P受容体サブタイプのうちS1P<sub>1</sub>及びS1P<sub>5</sub>受容体に選択的に作用する。シポニモドは、S1P<sub>1</sub>受容体に作用し内在化を誘導することでその機能を抑制する（機能的アンタゴニスト作用）<sup>12)</sup>。S1P<sub>5</sub>受容体に対してはアゴニストとして作用するものの、内在化は誘導せず、その機能は抑制しない<sup>13)</sup>。

シポニモドは、S1P<sub>1</sub>受容体を介した機能的アンタゴニスト作用により、リンパ球の二次リンパ組織からリンパ液中への移出を抑制し、血中リンパ球数を減少させる。MSの炎症形成に重要な役割を担う自己反応性Th1/Th17細胞も同様に二次リンパ組織からの移出が抑制されるため、中枢神経系（CNS）への自己反応性リンパ球の浸潤並びに炎症が抑制される<sup>12,14)</sup>。

また、シポニモドは血液脳関門透過性を有し<sup>15)</sup>、神経系の細胞に対し直接的な作用を示すと考えられる。シポニモドは、オリゴデンドロサイトのS1P<sub>5</sub>受容体に作用し、オリゴデンドロサイトによる軸索の再ミエリン化を促進することが示唆されている<sup>16~18)</sup>。また、シポニモドは、アストロサイトのS1P<sub>1</sub>受容体に作用し、アストロサイトからのIL-6の分泌を抑制する<sup>17)</sup>。その他、MSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）において、シポニモドはアストロサイト及びミクログリアのグリオーシスを抑制し、シナプス電流異常を改善することや、マウス由来ミクログリア細胞株においてサイトカイン並びにケモカイン分泌を抑制する等、神経保護的に作用することが報告されている<sup>19)</sup>。

以上のことから、シポニモドは血中リンパ球数減少作用による炎症反応の抑制のみならず、CNSに対し直接的な神経保護作用を示すことで、二次性進行型多発性硬化症（SPMS）の主要な病態である神経変性の進行を抑制すると考えられる。このことから、シポニモドはSPMSに対し再発を予防し身体的障害の進行を抑制すると期待できる。

S1P受容体の生理機能及びシポニモドの作用



1 Chun and Hartung 2010, 2 Mandala et al. 2002, 3 Matloubian et al. 2004, 4 Gergely et al. 2012, 5 Brinkmann 2007, 6 Mizugishi et al. 2005, 7 Rosen and Goetzl 2005, 8 Jaillard et al. 2005, 9 Kimura et al. 2007



(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*)

シポニモドのヒト S1P 受容体サブタイプに対するアゴニスト作用を GTP $\gamma$ [<sup>35</sup>S]を用いた結合試験で評価した。

その結果、シポニモドは S1P<sub>1</sub> 及び S1P<sub>5</sub> 受容体に高い選択性を示し、他の S1P 受容体サブタイプと比較し 750 倍以上のアゴニスト活性を示した<sup>20)</sup>。

シポニモドの S1P 受容体サブタイプに対する EC<sub>50</sub> 値

	hS1P <sub>1</sub>	hS1P <sub>2</sub>	hS1P <sub>3</sub>	hS1P <sub>4</sub>	hS1P <sub>5</sub>
EC <sub>50</sub> (nM)	0.39±0.07	>10000	>1000	750±487	0.98±0.43
E <sub>max</sub> (%) *	91±6	3±3	61±11	90±9	112±20

平均値±標準偏差、n=7 (hS1P<sub>2</sub> 群のみ n=3)

\* 受容体刺激時における最大反応 (E<sub>max</sub>) の対照化合物との比較。対照化合物は、S1P [hS1P<sub>4</sub> 群は NVP-AFD298 (フィンゴリモドの構造類似化合物)] を用いた。

方法: CHO 細胞に発現させた 5 種類のヒト S1P 受容体サブタイプに対する EC<sub>50</sub> 値を GTP $\gamma$ [<sup>35</sup>S]結合試験で評価した。

2) S1P<sub>1</sub> 受容体の内在化誘導作用 (*in vitro*)

①S1P<sub>1</sub> 受容体 (*in vitro*)<sup>12)</sup>

シポニモドの S1P<sub>1</sub> 受容体内在化誘導作用についてエピトープタグ法で検討した結果、シポニモド (1 $\mu$ M) は、細胞表面に発現する S1P<sub>1</sub> 受容体受容体数を約 90%減少させ、S1P<sub>1</sub> 受容体の内在化の誘導が示された。シポニモド除去後 3 時間の時点においても S1P<sub>1</sub> 受容体の再発現はほとんど認められず、作用の持続が示唆された<sup>12)</sup>。

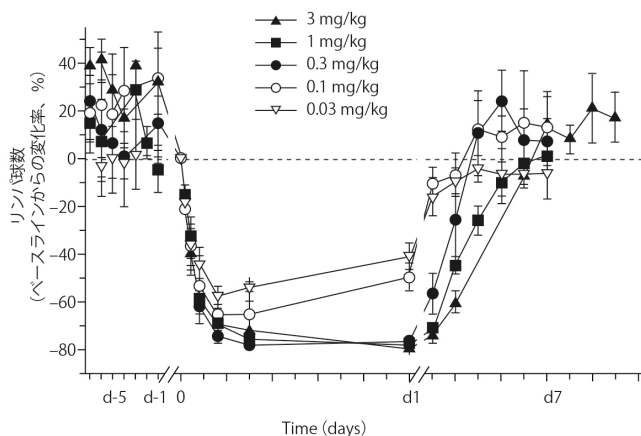
②S1P<sub>5</sub> 受容体 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

シポニモドによる S1P<sub>5</sub> 受容体の内在化誘導作用について、S1P<sub>1</sub> 受容体と同様の評価方法で検討した結果、シポニモドおよびフィンゴリモドリン酸化体は、いずれも 1 $\mu$ M までの濃度で内在化誘導作用を示さなかった。したがってシポニモドは、S1P<sub>1</sub> 受容体に対する作用とは異なり、S1P<sub>5</sub> 受容体に作用してもその機能を抑制しないと考えられた。

3) 血中リンパ球数減少作用 (カニクイザル)<sup>21)</sup>

シポニモド 0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0mg/kg をカニクイザルに単回経口投与し末梢血中のリンパ球数を測定した結果、概ね用量依存的なリンパ球数減少作用が示された。最大効果 (約 80%の血中リンパ球数減少) は、0.3mg/kg 以上で認められ、0.3mg/kg 群における C<sub>max</sub> は 99±13ng/mL であった。血中リンパ球数は、0.3mg/kg 群で投与後 96 時間以内、その他の投与群においても投与後 72~168 時間以内にベースライン値まで回復した。

シポニモドによる血中リンパ球数減少作用の経時変化 (カニクイザル)



グラフは各測定時点におけるベースライン (投与直前値) からの変化率 (%) の推移を示す。平均値±標準誤差、各群につき n=4。

方法: シポニモド 0.03、0.1、0.3、1.0 及び 3.0mg/kg をカニクイザルにクロスオーバー法にて単回経口投与し、経時的に採血して末梢血中のリンパ球数を測定した。

#### 4) 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)

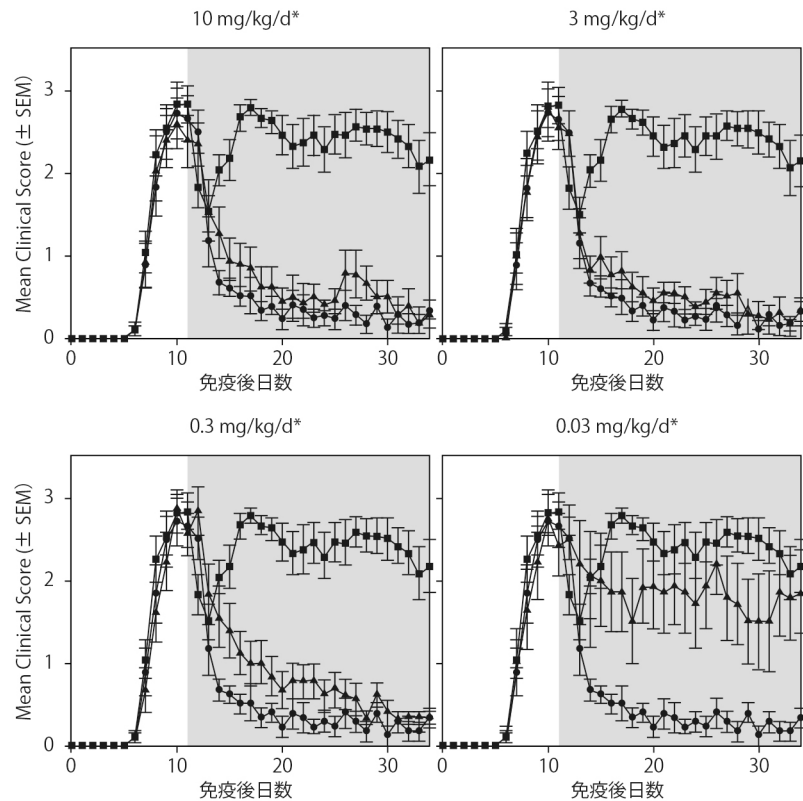
##### ①ラット慢性型 EAE に対する急性期投与 (経口) での効果<sup>22)</sup>

ラットにラット脳脊髄抽出物とウシ脊髄を免疫することで慢性型 EAE を惹起し、免疫 11 日後から 24 日間、シポニモド (0.03、0.3、3 及び 10 mg/kg/日)、フィンゴリモド (0.3mg/kg/日) 又は溶媒を 1 日 1 回経口投与した。

EAE スコア\*は免疫 11 日後までに最大値に達した。シポニモド群では 0.3mg/kg/日以上で投与開始後に EAE スコアが著明に低下し、その後持続的に低値を示した。

また、試験終了時 (免疫 35 日後) の脊髄の病理組織学的評価において、溶媒対照群にみられた脱髄並びにミクログリアの浸潤及び活性化が、シポニモド投与により軽減した。

ラット EAE 慢性期の神経症状に対するシポニモドの効果



※EAE に伴う神経症状の重症度は、10 段階 (0=異常なし、0.5=尾の部分下垂、1=尾の完全下垂、1.5=後肢の衰弱、2=片側後肢の部分麻痺、2.5=両後肢の部分麻痺、3=両後肢の完全麻痺、3.5=前肢の衰弱及び両後肢の完全麻痺、4=四肢麻痺もしくは瀕死状態、5=死亡) の EAE スコアで評価した

▲:シポニモド群 ●:フィンゴリモド群 ■:溶媒対照群 n=7~12

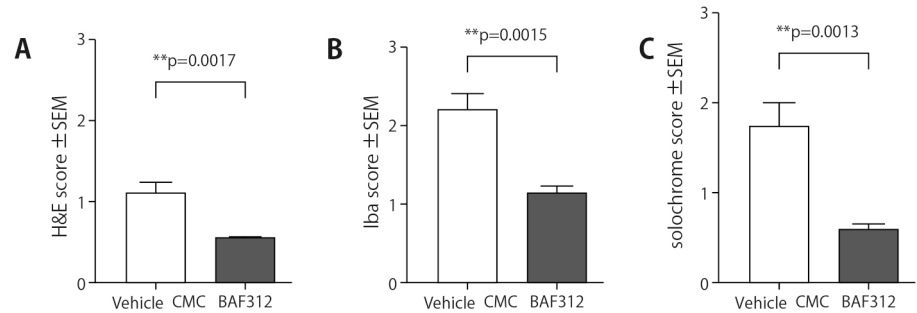
\* : p<0.05、シポニモド投与群と溶媒対照との免疫 25 日後におけるスコア比較 (Dunn の多重比較)

## ②マウス慢性型 EAE に対する急性期投与（経口）での効果<sup>14)</sup>

マウスに慢性型 EAE を惹起し、EAE 急性期（EAE スコア 2.5 到達時）から試験終了（投与開始後 25～27 日）まで、シポニモド 3 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回経口投与した。

試験終了時の脊髄の病理組織学的評価において、溶媒対照群では炎症性細胞浸潤、ミクログリアの浸潤と活性化及び脱髄がみられたが、シポニモド投与によりこれらの変化が抑制され、いずれの病変スコア<sup>\*</sup>も溶媒対照群と比較し有意な低下が示された。また、軸索変性の評価においても、シポニモド投与によりミエリン密度の質的な改善が認められた<sup>23)</sup>。

### マウス EAE 慢性期の脊髄病変に対するシポニモドの作用



<sup>\*</sup>各病変部位における炎症性細胞浸潤、ミクログリアの浸潤と活性化、並びに脱髄性変化の程度を盲検下で評価し、4 段階のスコア（0=変化なし、1=軽度、2=中等度、3=重度、4=最重症）で判定した。

平均値±標準誤差, n=7~10, Mann-Whitney 検定。

(A) ヘマトキシリン&エオジン（H&E）染色（核と細胞質を染色）

(B) 抗 Iba ウサギポリクローナル抗体を用いた染色（ミクログリアを染色）

(C) ソロクローム染色（ミエリンを染色）

## 5) 中枢神経系に対する保護作用

### ①培養アストロサイトへの作用（*in vitro*）<sup>17)</sup>

シポニモドは、マウス由来の初代培養アストロサイトにおいて、S1P<sub>1</sub> 受容体シグナルを介してリポポリサッカライド（LPS）で誘導される IL-6 分泌を抑制した。

### ②再ミエリン化モデルでの作用

#### i) 終脳細胞スフェロイドを用いた再ミエリン化モデル（*in vitro*）<sup>16)</sup>

ラット終脳細胞のスフェロイドを用いてリゾフォスファチジルコリンにより脱髄を惹起し、その後の再ミエリン化に対するシポニモドの影響を検討したところ、再ミエリン化の促進がみられた。ニューロフィラメント H 量には変化が認められなかったことから、本作用は軸索発芽に伴うものではなく、髄鞘保護によるものであることが示唆された。なお、選択的 S1P<sub>1</sub> 受容体アゴニストの AUY9S4 では再ミエリン化の促進はみられなかったことから、本作用には S1P<sub>5</sub> 受容体関与していることが示唆された。

#### ii) オタマジヤクシを用いた再ミエリン化モデル（*in vivo*）<sup>18)</sup>

アフリカツメガエルのおタマジヤクシを用いた検討において、シポニモド及びフィンゴリモドはメトロニタゾールにより誘発した脱髄後のオリゴデンドロサイトによるミエリンの再生を促進した。再ミエリン化作用に関しては、選択的 S1P<sub>5</sub> 受容体アゴニストで再ミエリン化促進作用がみられたこと、S1P<sub>5</sub> 受容体をノックアウトした場合はシポニモドの再ミエリン化に対する作用が消失したこと、選択的 S1P<sub>1</sub> 受容体アゴニストでは再ミエリン化促進作用がみられなかったことから、シポニモドの作用は S1P<sub>5</sub> 受容体を介したものであることが示唆された。

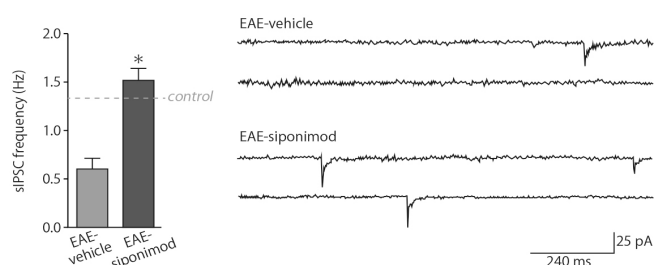
### ③マウス EAE モデルにおける神経保護作用（脳室内投与）<sup>19)</sup>

マウス慢性型 EAE モデルにシポニモドを脳室内投与することで、シポニモドの神経保護作用を検討した。シポニモド投与開始 7 日後に EAE を惹起し、シポニモドの脳室内投与は 28 日間継続した。

シポニモド 0.45 $\mu$ g/日投与群において、血中リンパ球数が有意に減少しなかったにもかかわらず神経症状の改善が認められた。また、同群マウスの線条体において EAE で典型的にみられるシナプス電流異常の改善が認められた（図）。シポニモドにより、GABA 作動性ニューロンの減少の減少が有意に抑制されていたことから、シポニモドは EAE における GABA 作動性ニューロンの減少を抑制することで、シナプス伝達の異常を改善するものと考えられた。またシポニモドはマウス EAE 線条体におけるアストロサイト及びミクログリアのグリオーシスを抑制した。

以上のことから、シポニモドは神経系へ直接的に作用し神経保護効果を示すと考えられた。

マウス EAE 脳を用いたシナプス伝導に対する  
シポニモド（脳室内投与）の作用



sIPSCs (右) 及びその発生頻度 (左, Hz)

(左) 点線は EAE を惹起していないマウス (control) で認められた sIPSC の発生頻度  
平均値 $\pm$ 標準誤差, n=8~10 \* : p<0.05 vs 対照群, Student の t 検定

sIPSCs: 自発性抑制性シナプス電流

### (3) 作用発現時間・持続時間

血中リンパ球数の減少は投与 4~6 時間後に最大となり、投与期間を通して持続した。（「V.5. (2) 臨床薬理試験 2) 薬力学的試験 ①リンパ球に対する作用」参照）

## 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

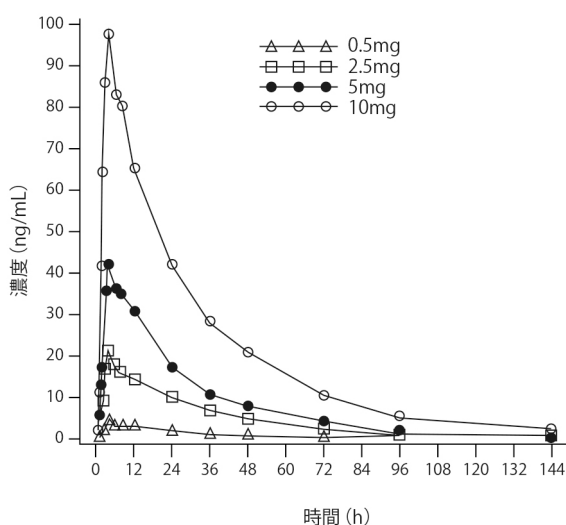
(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度

#### 1) 単回投与

##### ①国内第 I 相臨床試験 (A1101 試験) <sup>1)</sup>

日本人健康成人 40 例にシポニモド 0.5、2.5、5、10mg を単回経口投与したとき、血漿中シポニモドは投与約 4 時間後 (中央値) に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に到達した。消失半減期は 28.5~39.7 時間であった。C<sub>max</sub> 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は用量に比例して増加した。

シポニモド 0.5、2.5、5、10mg を単回経口投与したときの  
血漿中シポニモド濃度推移 (幾何平均値)



シポニモド 0.5、2.5、5、10mg を単回経口投与したときの  
血漿中薬物動態パラメータ

	0.5mg (n=8)	2.5mg (n=8)	5mg (n=8)	10mg (n=8)
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	4 (3~6)	4 (3~4)	3.5 (2~12)	4 (3~6)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	4.55 ± 0.712 [4.5]	21.5 ± 2.73 [21.3]	46.1 ± 9.96 [45.2]	102 ± 18.1 [100]
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL) <sup>b)</sup>	162 ± 47.5 [156]	686 ± 60.5 [684]	1290 ± 262 [1270]	3330 ± 1000 [3200]
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	30.2 ± 9.23 [29.0]	28.6 ± 2.20 [28.5]	29.9 ± 7.16 [29.1]	42.2 ± 14.3 [39.7]
CL/F (L/h) <sup>b)</sup>	3.32 ± 0.892 [3.21]	3.67 ± 0.311 [3.66]	4.03 ± 0.819 [3.95]	3.25 ± 0.958 [3.13]
V <sub>z</sub> /F (L) <sup>b)</sup>	135 ± 20.8 [134]	150 ± 9.02 [150]	167 ± 17.0 [166]	183 ± 39.1 [179]

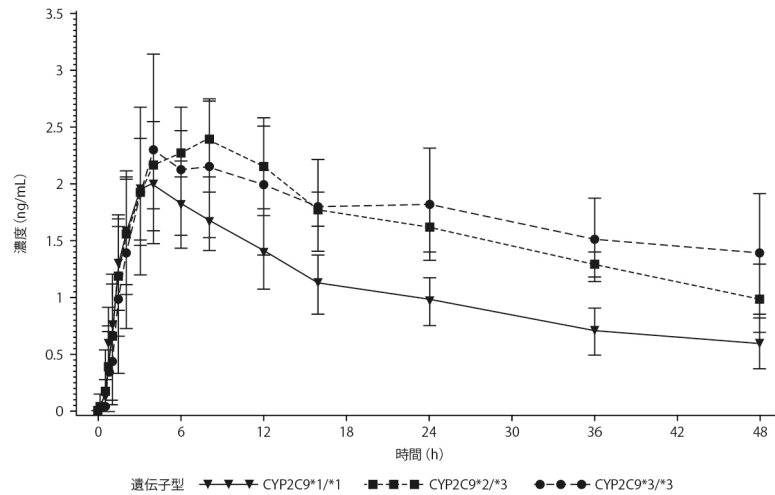
a) 中央値 (最小値~最大値)

b) 平均値 ± 標準偏差 [幾何平均値]

②海外第 I 相臨床試験 (A2128 試験) <sup>23)</sup>

CYP2C9\*1/\*1、\*2/\*3、及び\*3/\*3 を保有する外国人被験者にシポニモド 0.25mg を単回経口投与したとき、CYP2C9\*1/\*1 保有者と比較し CYP2C9\*2/\*3 及び CYP2C9\*3/\*3 保有者におけるシポニモドの C<sub>max</sub> はそれぞれ 1.21 倍及び 1.16 倍であったが、AUC はそれぞれ約 2 倍及び約 4 倍に増加した。

CYP2C9\*1/\*1、\*2/\*3、及び\*3/\*3 を保有する外国人被験者にシポニモド 0.25mg を単回経口投与したときの血漿中シポニモド濃度推移 (A2128 試験、パート 1)



平均値±標準偏差

CYP2C9\*1/\*1 (n=12) , CYP2C9\*2/\*3 (n=6) , CYP2C9\*3/\*3 (n=6)

CYP2C9\*1/\*1、\*2/\*3、及び\*3/\*3 を保有する外国人被験者にシポニモド 0.25mg を単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	CYP2C9*1/*1 (n=12)	CYP2C9*2/*3 (n=6)	CYP2C9*3/*3 (n=6)
T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	4 (2~6)	5 (4~8)	4 (4~16)
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	2.06±0.375 [2.03]	2.47±0.320 [2.45]	2.43±0.704 [2.35]
AUC <sub>inf</sub> (ng h/mL) <sup>b)</sup>	71.9±15.8 [70.5]	146±22.1 [144]	277±66.9 [271]
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>	28.6±5.40 [28.1]	53.0±16.6 [50.9]	127±15.9 [126]
CL/F (L/h) <sup>b)</sup>	3.62±0.724 [3.55]	1.75±0.279 [1.73]	0.941±0.190 [0.923]
V <sub>z</sub> /F (L) <sup>b)</sup>	146±28.6 [144]	130±26.3 [127]	171±41.6 [167]

a) 中央値 (最小値~最大値)

b) 平均値±標準偏差 [幾何平均値]

## 2) 反復投与

### ①海外第 I 相臨床試験 (A2105 試験、外国人データ) <sup>2)</sup>

健康成人 50 例にシポニモド 0.3mg~20mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与 3~4 時間後 (中央値) に C<sub>max</sub> に到達した。血漿中シポニモドトランプ濃度は約 6 日で定常状態に達し、累積係数 (Racc) は、28 日目で 1.88~2.72 であった。C<sub>max</sub> 及び AUC は用量に比例して増加した。

シポニモド 0.3、1、2.5、10mg 及び 20mg を反復経口投与したときの  
血漿中薬物動態パラメータ (投与 28 日目)

	0.3mg	1mg	2.5mg	10mg	20mg
n	6	6	5	9	8
T <sub>max,ss</sub> (h) <sup>a)</sup>	3.50 (3~12)	3 (2~8)	4 (3~8)	3 (2~6)	3 (3~4)
C <sub>max,ss</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	5.36±0.815 [5.31]	15.0±1.45 [14.9]	40.1±12.5 [38.3]	151±38.5 [147]	364±59.3 [359]
AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL) <sup>b)</sup>	99.3±17.6 [97.9]	285±43.9 [282]	739±266 [692]	2640±656 [2580]	6520±1470 [6370]
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b),c)</sup>	73.5±18.4 [71.5]	93.1±24.4 [90.4]	70.9±18.6 [68.8]	96.7±26.1 [93.6]	110±10.1 [110]
CL <sub>ss</sub> /F (L/h) <sup>b)</sup>	3.11±0.64 [3.06]	3.59±0.60 [3.55]	3.91±1.90 [3.61]	3.98±0.89 [3.89]	3.21±0.71 [3.14]
V <sub>z</sub> /F (L) <sup>b)</sup>	327±79.2 [321]	491±17.7 [463]	417±285 [358]	561±230 [529]	515±148 [497]
累積率 <sup>b)</sup>	2.75±0.50 [2.70]	2.08±0.26 [2.07]	2.99±1.68 [2.72]	1.92±0.39 [1.88]	2.33 ±0.54 [2.28]

a) 中央値 (最小値~最大値) b) 平均値±標準偏差 [幾何平均値]

c) T<sub>1/2</sub> は終末相半減期に相当。有効半減期 (定常状態時の累積係数に基づく) は 22~36 時間であった。

### ②海外第 I 相臨床試験 (A2118 試験、外国人データ) <sup>6,24)</sup>

健康成人 304 例にシポニモド 2mg を 6 日間の漸増期を設け 1 日 1 回反復経口投与したとき (1 日目及び 2 日目は 0.25mg、3 日目 0.5mg、4 日目 0.75mg、5 日目 1.25mg、6 日目~10 日目まで 2mg)、投与 10 日目には定常状態に到達し、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>tau</sub> (幾何平均値) はそれぞれ 30.4ng/mL 及び 558 h ng/mL であった。

シポニモド 2mg (維持期) を反復経口投与したときの  
血漿中薬物動態パラメータ

	10 日目 (2mg)	
	n	
T <sub>max,ss</sub> (h) <sup>a)</sup>	92	4.03 (2.02~12.1)
C <sub>max,ss</sub> (ng/mL) <sup>b)</sup>	92	31.5 ± 8.89 [30.4 ; 27.6]
AUC <sub>tau,ss</sub> (ng·h/mL) <sup>b)</sup>	75	577 ± 159 [558 ; 26.7]

a) 中央値 (最小値~最大値)

b) 平均値±標準偏差 [幾何平均値 ; %CV 幾何平均値]

③国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2304 試験）<sup>9)</sup>

二次性進行型多発性硬化症（SPMS）患者（シボニモド群 1,099 例）に、6 日間の漸増期を設けシボニモド 2mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中シボニモドトラフ濃度は下表のとおりであった。

SPMS 患者にシボニモド 2mg（維持期）を反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度

評価時期	28 日目 投与前	12 ヶ月目 投与前	試験終了時 最終投与 24 時間後
n	1,011	775	488
血漿中シボニモド 濃度、ng/mL [%CV]	23.2 [51.0]	23.6 [53.7]	20.1 [66.5]

幾何平均値 [%CV 幾何平均値]

(3) 中毒域

過量投与により徐脈があらわれるおそれがある。

外国人健康被験者を対象に、シボニモドを単回投与（0.1、0.3、1、2.5、5、10、17.5、25 又は 75mg：A2101 試験）及び反復投与（0.3、1、2.5、10 又は 20mg、28 日間：A2105 試験）したとき、用量依存的な一過性の負の変時作用が認められている。75mg 単回投与時に症候性の徐脈が発現したことから、単回投与時の最大耐量は 25mg とされた。

外国人健康被験者を対象とした反復投与試験（A2102、A2105、A2107、A2116、A2118、A2128 のパート 2 試験）において得られたホルター心電図の結果を用い、心拍数への影響について評価した併合解析の結果を下表に示す。

心拍数のカテゴリカル解析（反復投与試験併合解析）

	心拍数のベースライン からの変化率			ベースラインと比較した 心拍数の減少			ベースラ インから 25%超の 減少かつ 50bpm 未満
	25%超 35%以下	35%超 50%以下	50%超	30bpm 以上 40bpm 未満	40bpm 以上 45bpm 未満	45bpm 以上 50bpm 未満	
0.3mg (N=15)	11 (73.3)	8 (53.3)	4 (26.7)	0	0	1 (6.7)	0
1mg (N=15)	9 (60.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	0	2 (13.3)	2 (13.3)	3 (20.0)
2.5mg (N=16)	13 (81.3)	8 (50.0)	3 (18.8)	0	3 (18.8)	8 (50.0)	8 (50.0)
10mg (N=32)	18 (56.3)	7 (21.9)	3 (9.4)	3 (9.4)	6 (18.8)	16 (50.0)	14 (43.8)
20mg (N=18)	11 (61.1)	6 (33.3)	3 (16.7)	4 (22.2)	7 (38.9)	10 (55.6)	12 (66.7)
漸増投与後 に 2mg (N=118)	22 (18.6)	8 (6.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	16 (13.6)	2 (1.7)
漸増投与後 に 10mg (N=120)	75 (62.5)	47 (39.2)	6 (5.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	8 (6.7)	2 (1.7)

カテゴリー基準に合致した被験者数 (%)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシボニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。



#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響 (A2111 試験、外国人データ)<sup>25)</sup>

外国人健康被験者 60 例を対象に、シポニモドの薬物動態に対する食事の影響を検討した (A2111 試験)。シポニモド 0.25 又は 4mg を空腹時及び食後 (高脂肪食摂取開始から 30 分後) に単回経口投与したとき、C<sub>max</sub> 及び AUC はともに、幾何平均値の比 (食後投与/空腹時投与) とその 90%信頼区間が生物学的同等性の基準 (0.80~1.25) の範囲内であり、食事の影響は認められなかった。T<sub>max</sub> は空腹時投与では 4 時間、食後投与では 6~7 時間であり、食後投与で延長する傾向がみられた。

##### 2) 併用薬の影響

###### ①フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (A2108 試験、外国人データ)<sup>26)</sup>

CYP2C9\*1/\*1 を保有する外国人健康被験者 (14 例) を対象に、フルコナゾール 200mg を 19 日間 1 日 1 回反復経口投与し (1 日目は 1 日 2 回投与)、3 日目にシポニモド 4mg を併用単回経口投与したところ、血漿中シポニモドの C<sub>max</sub> はフルコナゾールの影響を受けなかったが、AUC は約 2 倍に増加した。T<sub>max</sub> に変化はなく、T<sub>1/2</sub> は 1.5 倍に延長した。

###### ②イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (A2124 試験、外国人データ)<sup>27)</sup>

CYP2C9\*1/\*2 及び\*1/\*3 を保有する外国人健康被験者 (それぞれ 17 例及び 13 例) を対象に、イトラコナゾール 100mg を 1 日 2 回反復経口投与し、5 日目にシポニモド 0.25mg を併用単回経口投与した。いずれの遺伝子型でも血漿中シポニモドの C<sub>max</sub> はイトラコナゾールの影響を受けず、CYP2C9\*1/\*2 保有者では AUC も併用による影響はみられなかったが、CYP2C9\*1/\*3 保有者では併用により血漿中シポニモドの AUC が 24%減少した。T<sub>max</sub> はイトラコナゾールとの併用投与で変化はみられなかった。

###### ③リファンピシンとの薬物相互作用試験 (A2125 試験、外国人データ)<sup>28)</sup>

CYP2C9\*1/\*1 を保有する外国人健康被験者 (16 例) に、シポニモド 2mg を 5 日間の漸増期を設け 24 日間 (漸増期を含む) 1 日 1 回反復経口投与し、13 日目から リファンピシン 600mg を 1 日 1 回 12 日間併用反復経口投与した。シポニモド投与 12 日目と 24 日目の薬物動態を評価したところ、リファンピシンとの併用投与により血漿中シポニモドの C<sub>max,ss</sub> 及び AUC<sub>tau,ss</sub> がそれぞれ 45%及び 57%減少した。

###### ④ 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (A2121 試験、外国人データ)<sup>29)</sup>

外国人健康女性被験者 (24 例) に、CYP3A4 の基質である経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30µg 及びレボノルゲストレル 150µg の配合剤) を 21 日間反復投与した後 (投与第 1 期)、投与第 2 期でシポニモドを 0.25mg 1 日 1 回から投与を開始し 7 日間かけて 4mg 1 日 1 回に漸増した後、4mg を 1 日 1 回で反復経口投与し、7 日目から経口避妊薬を 21 日間併用反復投与した。シポニモドが経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を評価したところ、シポニモドと併用投与した時のエチニルエストラジオールの C<sub>max,ss</sub> 及び AUC<sub>tau,ss</sub> は単独投与時と同程度 (それぞれ 1.02 倍及び 1.00 倍)、レボノルゲストレルの C<sub>max,ss</sub> 及び AUC<sub>tau,ss</sub> は単独投与時のそれぞれ 1.18 倍及び 1.29 倍であり、経口避妊薬の薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。また、シポニモドと経口避妊薬を併用投与したとき、プロゲステロン濃度は全例 5nmol/L 未満を維持しており、エストラジオール、FSH、LH 濃度、卵胞サイズ、Hoogland スコア及び SHBG のいずれの項目でも排卵抑制が認められ、経口避妊薬の効果はシポニモド併用下でも保たれた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目を以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

⑤プロプラノロールとの薬物相互作用試験 (A2116 試験、外国人データ) <sup>30)</sup>

外国人健康被験者 (76 例) を対象に、負の変時作用を持つことが知られているβ遮断薬プロプラノロールを併用反復投与し、定常状態のプロプラノロールがシポニモドの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響、並びにシポニモドがプロプラノロールの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した。シポニモド 2mg を 5 日間の漸増期を設け 20 日間 (漸増期を含む) 1 日 1 回反復経口投与下に 11 日目～20 日目の 10 日間プロプラノロール 80mg を 1 日 1 回併用反復投与 (A 群)、プロプラノロール 80mg を 20 日間 1 日 1 回反復経口投与下に 11 日目からシポニモド 2mg を 5 日間の漸増期を設け 10 日間 (漸増期含む) 1 日 1 回反復経口投与 (B 群)、並びにプラセボ投与 (C 群)、プロプラノロール 80mg 単独反復投与 (D 群) の 4 つの投与群で評価した。

その結果、薬物動態については、シポニモドの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{tau,ss}$  はプロプラノロールの影響を受けず、プロプラノロールの  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{tau,ss}$  へのシポニモドの影響も認められなかった。

一方、薬力学については、治験薬投与後 24 時間までの時間を一致させたベースラインからの 1 時間あたりの平均心拍数の最大減少量 ( $E_{max}$ ) を評価した結果、20 日目の  $E_{max}$  は、プロプラノロール単独投与 (D 群) と比較し、シポニモド定常状態時にプロプラノロール併用投与 (A 群) では 5.04bpm (95%信頼区間: 0.52～9.56、 $p=0.0292$ )、プロプラノロール定常状態時にシポニモド追加併用投与 (B 群) では 7.39bpm (95%信頼区間: 2.87～11.90、 $p=0.0016$ ) 大きかった。A 群及び B 群において  $E_{max}$  平均値 (範囲) が最大となったのは 16 日目で、それぞれ 21.34bpm (10.5～40.6bpm) 及び 28.14 bpm (15.9～37.7bpm) であった。16 日目の C 群及び D 群の  $E_{max}$  平均値はそれぞれ 9.99bpm (-0.3～46.0 bpm) 及び 17.96bpm (2.1～31.8bpm) であった。シポニモドとプロプラノロールを併用投与した時の心拍数減少は、シポニモド定常状態時へのプロプラノロール併用投与より、プロプラノロール定常状態時でのシポニモド併用投与のほうが相加的であった。

⑥エファビレンツとの併用 (生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション)

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、シポニモド 2mg を単独で 12 日間 1 日 1 回反復経口投与したときと、エファビレンツ 600mg を 1 日 1 回併用投与したときで、シポニモドの曝露量は  $CYP2C9^*1/*3$  及び  $*2/*3$  を保有する患者でそれぞれ 51%及び 44%低下すると予測された。(「VIII-7.相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」、用法及び用量は、「通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25mg から開始し、2 日目に 0.25mg、3 日目に 0.5mg、4 日目に 0.75mg、5 日目に 1.25mg、6 日目に 2mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(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

「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与、及び 2) 反復投与」参照

(5) 分布容積

「VII.薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与、及び 2) 反復投与」参照

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

一次の消失過程及び0次と一次の混合吸収過程を含む2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

1) 第 I 相及び第 II 相試験結果を用いた母集団薬物動態<sup>31)</sup>

健康被験者を対象とした第 I 相試験（A2101 試験、A2105 試験、A2107 試験及び A1101 試験）の 190 例、及び RRMS 患者を対象とした第 II 相試験（A2201 試験）の 216 例について母集団薬物動態解析を行った。

最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値は、CL/F が 3.15L/h、Vc/F が 115L、Vp/F（末梢コンパートメント）が 27.9L、一次吸収速度定数（ka）が 0.687 h<sup>-1</sup>、0 次投与時間（D1）が 1.73 h であった。

共変量の影響を検討した結果、CL/F に対する CYP2C9 遺伝子型、CL/F 及び Vc/F に対する体重は、有意かつ影響の大きい予測因子とされた。食事の有無は 0 次投与時間に影響したが、全身曝露に及ぼす影響は小さいと考えられた。その他の共変量（性別、年齢、BMI、人種、健康被験者又は RRMS 患者、クレアチニンクリアランス、ビリルビン、AST 及び ALT）の影響は認められなかった。

2) 第 III 相試験結果を用いた母集団薬物動態<sup>32)</sup>

SPMS 患者を対象とした第 III 相試験（A2304 試験）における 1045 例から採取した 3454 のシボニモド血漿中薬物濃度データ（1 例あたり平均 3 点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値は、CL/F が 3.11L/h、Vc/F が 126L、Vp/F（末梢コンパートメント）が 27.9L、一次吸収速度定数（ka）が 0.685 h<sup>-1</sup>、0 次投与時間（D1）が 1.72 h であった。

共変量の影響を検討した結果、CL/F に対する CYP2C9 遺伝子型、CL/F 及び Vc/F に対する体重は、有意かつ影響の大きい予測因子とされた。その他の共変量（性別、年齢、CYP2C9 又は CYP3A4 に影響を及ぼす併用薬及び民族（日本人、中国人及びそれ以外））の影響は認められなかった。

CL/F 及び Vc/F の推定値、CL/F に対する CYP2C9 の影響、CL/F 及び Vc/F に対する体重の影響の大きさは、第 I 相及び第 II 相試験の母集団薬物動態解析結果と同様であった。

VII-4. 吸収

1) 絶対的バイオアベイラビリティ（A2126 試験、外国人のデータ）<sup>33)</sup>

外国人健康被験者 16 例にシボニモド 0.25mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 84%であった。

2) 吸収部位

該当資料なし

3) 吸収率（A2104 試験、外国人のデータ）<sup>34)</sup>

外国人健康男性被験者 4 例に、<sup>14</sup>C 標識シボニモド 10mg を単回経口投与したときの尿中及び糞中の放射能回収率より、経口吸収率は 70%以上と推定された。

4) 腸肝循環

該当資料なし

## VII-5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：サル、ラット><sup>35)</sup>

サルにシポニモド 10～200mg/kg/日を 2、4、26 及び 52 週間反復経口投与したとき、未変化体の投与後 24 時間の脳/血漿中濃度比は、6.1～9.6 (2 週間)、6.6～7.6 (4 週間)、11.3～14.8 (26 週間) 及び 8.6～12.4 (52 週間) であった。

有色ラットに <sup>14</sup>C-シポニモド 3mg/kg を 7 日間反復経口投与したとき、脳内組織/血液の AUClast 比は小脳白質 (15.1)、脳梁 (12.9) 及び延髄 (12.4) で高かった。

シポニモドは血液脳関門を通過し、高い中枢移行性を示した。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ウサギ>

妊娠ウサギに、シポニモド 0.1、1 及び 5mg/kg/日を 2 週間 (妊娠 7 日から 20 日まで) 経口投与したとき、胎児への移行が認められた。

1mg/kg/日及び 5mg/kg/日群の胎児/血漿中濃度比はそれぞれ 2.6 及び 1.6 であった。

### (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>14</sup>C-シポニモド 10mg/kg を単回経口投与したとき、シポニモド及びその代謝物は乳汁中に移行することが認められた。

総放射能は、投与後 8 時間に Cmax に達し、血漿中及び乳汁中の放射能濃度はそれぞれ 2.31 µgEq/mL 及び 1.15 µgEq/mL であった。又、血漿中及び乳汁中の総放射能の AUClast はそれぞれ 89.4 µgEq h/mL 及び 50.5 µgEq h/mL であった。

未変化体も投与後 8 時間に Cmax に達し、血漿中及び乳汁中の未変化体濃度はそれぞれ 2.58 µg/mL 及び 1.05 µg/mL であった。血漿中及び乳汁中の未変化体の AUClast はそれぞれ 94.5 µg h/mL 及び 46.5 µg h/mL であり、乳汁中/血漿中未変化体濃度比は約 0.5 であった。

### (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

シポニモドの全血における *in vitro* 血漿中分布率は 68% であった。

<参考：in vitro>

シポニモドの血液/血漿中濃度比 (Cb/Cp) は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びサルで、それぞれ 1.06、1.21、1.11、0.74、及び 1.01 で、薬物濃度 (最終濃度はマウス及びウサギで 10～70000 ng/mL、ラット、イヌ及びサルで 10～10000ng/mL) に依存しなかった。

<参考：動物>

アルビノマウスに <sup>14</sup>C-シポニモド 8mg/kg を単回経口投与したとき、シポニモド及びその代謝物は全身に分布し、涙腺、肝臓、腎臓 (皮質) 及びリンパ節で高い放射能が認められた。

有色及びアルビノラットに <sup>14</sup>C-シポニモドを単回静脈内投与 (1mg/kg) 並びに単回経口投与 (3mg/kg) したとき、シポニモド及びその代謝物は全身に分布した。静脈内投与後 15 分で全身に広く分布し、副腎皮質に高い放射能が認められた。経口投与では、消化管への分布以外は静脈内投与後の放射能分布パターンと類似していた。有色ラットの組織内放射能分布はアルビノラットと類似しており、メラニン含有組織である眼 (脈絡膜) から放射能が比較的早く消失することから、メラニンへの親和性は強くないと考える<sup>35)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

シポニモドの *ex vivo* 血漿蛋白結合率は 99.9%を上回った<sup>36)</sup>。

<参考: *in vitro* >

4 又は 40 ng/mL (ラット、イヌ及びサル)、1~100ng/mL の濃度範囲 (マウス及びウサギ) で 99%超 (薬物濃度に依存せず)。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

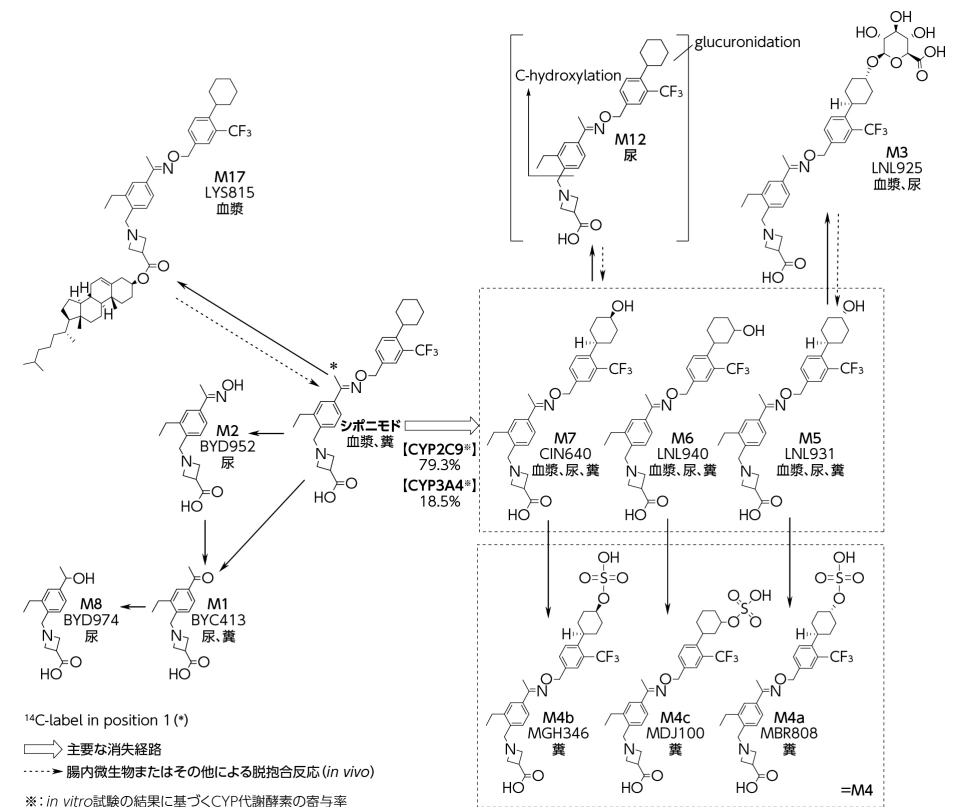
1) 代謝部位

主として肝臓と考えられる。

2) 代謝経路

外国人健康男性被験者 4 例に <sup>14</sup>C 標識シポニモド 10mg を単回経口投与したとき、主要な代謝経路は、C-水酸化 (M5、M6、M7)、オキシムエーテル結合の開裂及び水酸化 (M1、M2)、その後の還元 (M8)、並びに水酸化代謝物の硫酸抱合 (M4a、M4b、M4c) 及びグルクロン酸抱合 (M3、M12) であった。血漿中総放射能に占める割合は、未変化体 (シポニモド) が最も大きく、血漿中総放射能 (AUC0-120h) の 57.1%を占めた。血漿中の主要な代謝物は M3 (水酸化代謝物 M5 のグルクロン酸抱合体) で、血漿中総放射能の 18.4%を占め、その他の代謝物 (M5、M6、M7、P29.6、及び P30.5) の割合はそれぞれ血漿中総放射能の 1.51%~3.72%の範囲 (合わせて 11.43%) であった (A2104 試験)<sup>34)</sup>。

また、外国人健康男性被験者 15 例にシポニモド 0.25mg/kg を単回経口投与し、未変化体及び代謝物 M17 (コレステロールエステル代謝物) の薬物動態を検討した結果、M17 の T<sub>max</sub> (中央値) は 96 時間、T<sub>1/2</sub> は 155 時間で、未変化体に対する M17 の薬物動態パラメータの比 (幾何平均値) は C<sub>max</sub> が 0.122、AUC<sub>last</sub> が 0.627、AUC<sub>inf</sub> が 0.974 であり、シポニモドは大部分が M17 に代謝されることが示された<sup>33)</sup>。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

1) 代謝酵素及び寄与率<sup>37)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験の結果、シポニモドの酸化的代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP2C9 及び CYP3A4 と考えられ、寄与率はそれぞれ 79.3%及び 18.5%と推定された。

2) 代謝酵素阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP に対するシポニモド、M3 及び M17 の CYP 阻害活性を検討した結果、いずれも CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 の基質の代謝を可逆的に阻害せず、また、CYP1A2 及び CYP2D6 の基質の代謝を不可逆的に阻害しなかった。CYP2C9 及び CYP3A4 に対するシポニモド、並びに CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対する M3 の弱い阻害が認められたが、維持用量の定常状態における肝臓での蛋白非結合型シポニモド濃度 (0.001µmol/L) は、非結合型の阻害定数 (0.26µmol/L) の 1/200 未満であったことから、維持用量においてシポニモド、M3 及び M17 は CYP 酵素の阻害はしないと考えられる。

3) 代謝酵素誘導

ヒト肝細胞を用いてシポニモド、M3 及び M17 の CYP (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5) の誘導について検討した結果、誘導効果は陽性対照の 20%未満であり、これらの代謝酵素を誘導する可能性は低いと考えられた。

4) 遺伝子多型

CYP2C9 の遺伝子型はシポニモドの消失過程における CYP2C9 及び CYP3A4 による酸化的代謝経路の寄与に影響を及ぼす。肝代謝における CYP2C9 の寄与率は、CYP2C9\*1/\*1 及び CYP2C9\*3/\*3 保有者でそれぞれ 80.4%及び 7.4%、CYP3A4 の寄与率は、CYP2C9\*1/\*1 及び CYP2C9\*3/\*3 保有者でそれぞれ 17.5%及び 82.2%と予測された。

したがって、シポニモドを CYP3A4 又は CYP2C9 に作用する薬剤と併用した場合、CYP2C9 の遺伝子型により薬物相互作用が起こる可能性があり、その影響にはばらつきが予想される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

シポニモドの全身クリアランスは小さく (3.11~3.15 L/hr<sup>32,33)</sup>、CYP3A4 の寄与も小さい<sup>37)</sup>ことから、腸管内代謝及び肝臓での初回通過効果は大きくないと予想される。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

シポニモドのヒト代謝物である M3、M5 及び M17 について、ヒト S1P 受容体サブタイプに対するアゴニスト作用を GTPγ[<sup>35</sup>S]を用いた結合試験で評価した。その結果、M5 の S1P<sub>1</sub> 受容体に対する EC<sub>50</sub> 値が 470±91nM、M17 の S1P<sub>1</sub> 受容体及び S1P<sub>5</sub> 受容体に対する EC<sub>50</sub> 値がそれぞれ 341±86nM 及び 159±9nM で、M5 は S1P<sub>1</sub> 受容体に、M17 は S1P<sub>1</sub> 及び S1P<sub>5</sub> 受容体に対する作用を示した。しかし、その活性は弱く、いずれもシポニモドの 1/850 (S1P<sub>1</sub> 受容体) 及び 1/150 (S1P<sub>5</sub> 受容体) 以下であった。M3 は S1P<sub>1</sub> 受容体に対する活性を示さなかった (EC<sub>50</sub> 値>10000nM)<sup>20)</sup>。

VII-7. 排泄

外国人健康男性被験者 4 例に <sup>14</sup>C 標識シポニモド 10mg を単回経口投与したとき、投与後 13 日目までに投与放射能の 88.2%~93.3%が糞中及び尿中に排泄され、糞中には 86.7%回収された。糞中に回収された主成分は代謝物 M5 (水酸化代謝物) で、投与放射能の 45.1%であり、未変化体は投与放射能の 9.2%であった。水酸化代謝物の硫酸抱合 (M4a、M4b 及び M4c)、及び水酸化代謝物 M6 及び M7 の糞中排泄率は 3.2%~12.6%の範囲であった。尿中にはシポニモドの未変化体は検出されず、尿中に排泄された主代謝物は M3 で、投与量の 2.1%であった。その他、M1、M2 及び M8 は投与された放射能の 0.2%~0.5%、M5、M6 及び M7 はそれぞれ 0.1%未満とわずかであった。(A2104 試験)<sup>34)</sup>。シポニモドの消失経路は主として代謝であり、シポニモド由来物質の体外への排泄経路は主に胆汁中及び糞中排泄であると考えられた。

VII-8. トランスポーターに関する情報

シポニモド、M3及びM17はP-gp、BCRP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2Kの基質の輸送を、それぞれ24、100及び4µmol/L(MRP2は2.5µmol/L)まで阻害しなかった。OATP1B1、OATP1B3、OCT1に対するシポニモド及びM3、並びにBSEPに対するM3の弱い阻害が認められたが、維持用量(2mg)でのシポニモドのCh,in,u(0.001µmol/L)及びM3のCmax,uはKi値より低かった(1/1000未満)。  
Caco-2単層膜を用いた*in vitro*試験において、シポニモドは主に受動拡散によって腸管から吸収され、排出トランスポーター(P-gp、BCRP及びMRP2)の基質ではないことが示された。また、ヒト肝細胞を用いた検討の結果、シポニモドは肝取り込みトランスポーター(OATP、OCT及びOAT)の基質ではないことが示された。

VII-9. 透析等による除去率

透析又は血漿交換でほとんど除去されない。

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者(A2122試験、外国人のデータ)<sup>38)</sup>  
軽度(Child-Pughスコア5~6)、中等度(Child-Pughスコア7~9)及び高度(Child-Pughスコア10~15)の肝機能障害患者(24例)並びに健康成人(14例)に本剤0.25mgを単回経口投与したとき、肝機能障害による総シポニモドの薬物動態への影響は認められなかった。非結合型シポニモドのAUCは、軽度の肝機能障害による影響は認められなかったが、中等度及び重度の肝機能障害患者では、健康成人よりもAUCがそれぞれ1.15倍(90%信頼区間:1.05,1.27)及び1.50倍(90%信頼区間:0.968,2.33)高かった。Cmaxは軽度、中等度、高度でそれぞれ1.22倍(90%信頼区間:0.953,1.57)、1.17倍(90%信頼区間:1.08,1.27)及び1.11倍(90%信頼区間:0.878,1.40)高かった。消失半減期は肝障害者と健康成人で同程度であった。

肝機能障害者及び健康被験者にシポニモド0.25mgを単回経口投与したときの総シポニモド(非結合型+結合型)のPKパラメータの幾何平均値の比(A2122試験)

PKパラメータ	投与群	n	幾何平均値	幾何平均値の比(90%信頼区間)
Cmax (ng/mL)	軽度肝機能障害者	8	1.96	1.16(0.942、1.42)
	健康被験者	8	1.69	—
	中等度肝機能障害者	7	1.53	0.868(0.720、1.05)
	健康被験者	8	1.76	—
AUCinf (ng·h/mL)	軽度肝機能障害者	8	64.3	1.05(0.768、1.43)
	健康被験者	8	61.4	—
	中等度肝機能障害者	7	54.7	0.895(0.781、1.03)
	健康被験者	8	61.1	—
AUClast (ng·h/mL)	軽度肝機能障害者	8	62.8	1.05(0.768、1.45)
	健康被験者	8	59.6	—
	中等度肝機能障害者	7	53.2	0.893(0.773、1.03)
	健康被験者	8	59.6	—
高度肝機能障害者	健康被験者	8	68.2	1.15(0.831、1.60)
	健康被験者	8	59.1	—

2) 腎機能障害患者 (A2129 試験、外国人のデータ)<sup>39)</sup>

高度 (eGFR が 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満) の腎機能障害者 (8 例) 並びに健康成人 (8 例) に本剤 0.25mg を単回経口投与したとき、高度の腎機能障害者の総シポニモド (血漿蛋白非結合型+血漿蛋白結合型) 及び非結合型シポニモドの C<sub>max</sub> は、健康成人と同程度であったが、AUC は 1.24 倍 (90%信頼区間:0.90,1.72) 及び 1.33 倍(90%信頼区間:1.02,1.75)高かった。健康成人及び高度の腎機能障害者の総シポニモドの t<sub>1/2</sub> はそれぞれ、25.4 及び 36.2 時間であった。

高度腎機能障害者及び健康被験者にシポニモド 0.25 mg を単回経口投与したときの総シポニモド (非結合型+結合型) の PK パラメータの幾何平均値の比 (A2129 試験)

PK パラメータ	投与群	n	幾何平均値	幾何平均値の比 (90%信頼区間)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	高度腎機能障害者	8	2.04	0.92 (0.79、 1.08)
	健康被験者	8	2.21	
AUC <sub>inf</sub> (ng·h /mL)	高度腎機能障害者	8	93.65	1.24 (0.90、 1.72)
	健康被験者	8	75.40	
AUC <sub>clast</sub> (ng·h /mL)	高度腎機能障害者	8	91.02	1.23 (0.89、 1.71)
	健康被験者	8	73.76	

3) CYP2C9 遺伝子型

CYP2C9 の遺伝子型\*1/\*1、\*2/\*3 及び\*3/\*3 を保有する健康成人 (24 例) に本剤 0.25mg を単回経口投与したとき、\*2/\*3 及び\*3/\*3 を保有する健康成人のシポニモドの AUC は、\*1/\*1 を保有する健康成人に比べて、それぞれ 2.05 倍 (90%信頼区間 : 1.71,2.45) 及び 3.84 倍 (90%信頼区間 : 3.22,4.59) 高かった (C<sub>max</sub> はそれぞれ 1.21 倍[90%信頼区間 : 1.02,1.44]及び 1.16 倍[90%信頼区間 : 0.98,1.37]高かった)。\*1/\*1、\*2/\*3 及び\*3/\*3 を保有する健康成人におけるシポニモドの t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 28、51 及び 126 時間であった (A2128 試験)<sup>26)</sup>。

二次性進行型多発性硬化症患者を対象とした母集団薬物動態解析から、CYP2C9\*1/\*1 及び\*1/\*2 を保有する被験者の CL/F が 3.11L/h と推定されたのに対し、\*2/\*2、\*1/\*3、\*2/\*3 を保有する被験者ではそれぞれ 2.5、1.9 及び 1.6L/h と推定された。AUC はそれぞれ 1.25、1.61、1.91 倍に増加すると予測された<sup>32,40)</sup>。

また、第 I 相及び第 II 相試験結果を用いた母集団薬物動態解析から、\*3/\*3 を保有する被験者の CL/F は 0.9L/h と推定され、AUC は 3.84 倍に増加すると予測された<sup>31,40)</sup>。

(「VII-1 (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

VII-11. その他

該当資料なし



## 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。[8.2、11.1.2 参照]
- 1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[8.1.1-8.1.4、8.6、11.1.1 参照]
- 1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で本剤の投与を開始すること。[7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 参照]

#### （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、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、本剤では無症候性も含め、副作用として黄斑浮腫が認められており、投与開始3~4ヵ月後に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 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されていることから設定した。
- 1.3 本剤は S1P 受容体への作用から一過性の心拍数減少及び房室伝導異常を引き起こす。漸増投与法を適用することで心伝導への影響を軽減することができるが、本剤の漸増期間中は心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがある。このため、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始し、初回投与日の投与前及び投与後 6 時間は継続して、バイタルサイン及び心電図を測定することとした。

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

#### （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、本剤の成分に対して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。重篤な感染症のある患者には投与しないこと。
- 2.3 本剤の投与開始 6 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA 分類 III 度又は IV 度の心不全を発症した患者では、本剤投与開始時にみられる一過性の徐脈性作用に対する忍容性に懸念がある

- ため、投与しないこと。
- 2.4 本剤は漸増投与中に心拍数が低下することがある。
- 2.5 本剤の投与により、心拍数が減少し間接的に QT 間隔が延長するおそれがある。500msec を超える著明な QT 延長のある患者には投与しないこと。
- 2.6 ラット及びウサギにおける胚・胎児の死亡率の増加や催奇形性が認められていることに加え、臨床使用においても S1P 受容体を標的とする類薬（フィンゴリモド）で催奇形性が認められていること、本剤は緊急的に生命の維持等を目的として用いられる薬剤ではないことを踏まえて設定した。
- 2.7、2.8 「VIII-7.相互作用」の項参照。
- 2.9 外国人健康被験者を対象とした A2128 試験において、CYP2C9\*3/\*3 を保有する被験者に本剤 0.25mg を単回経口投与したとき、CYP2C9\*1/\*1 を保有する被験者と比較して、AUC<sub>0-∞</sub>が 3.84 倍に増加した。これらの患者に本剤を投与した場合、慢性的に曝露量が増加した状態で投与が長期間継続することになるため投与しないこと。なお、国際共同第Ⅲ相試験（A2304 試験）では CYP2C9\*3/\*3 の患者は除外基準に設定されていた。

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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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 感染症のリスクが増大するおそれがあるので、本剤投与開始前及び投与中は以下の 8.1.1-8.1.4 に注意すること。
- 8.1.1 本剤投与開始前（投与開始前 6 ヶ月以内又は前治療から切り替える場合には前治療中止後）に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup>を下回った場合には、再検査を実施し、連続して 200/mm<sup>3</sup>未満であった場合には、本剤の維持用量を半量に減量すること。半量に減量後も、連続して 200/mm<sup>3</sup>未満であった場合には、本剤を休薬し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意すること。投与再開及び減量後の再増量については、リンパ球数が 600/mm<sup>3</sup>以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.1.2 重篤な感染症のある患者では、感染症が回復するまで本剤の投与を開始しないこと。本剤投与中に感染症の症状があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。重篤な感染症が発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。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.1.3 クリプトコッカス性髄膜炎があらわれることがあるため、患者の状態を十分に観察し、クリプトコッカス性髄膜炎の臨床症状又は徴候に注意すること。クリプトコッカス性髄膜炎の症状及び徴候が認められた場合は、本剤を休薬し、速やかに診断を行うこと。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.1.4 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。接種する場合はワクチンの効果が十分に得られるまで本剤投与開始を延期すること。[1.2、10.1、10.2、11.1.1 参照]
- 8.2 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始 3～4 ヶ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。また、本剤投与期間中には定期的に眼科学的検査を実施するとともに、患者が視覚障害を訴えた場合に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、9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤の投与開始前及び漸増期間中は以下の 8.3.1、8.3.2 に注

意すること。

- 8.3.1 初回投与日の投与前及び投与後 6 時間は継続して、バイタルサイン及び心電図を測定すること。本剤投与後 6 時間以内に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が認められた場合、第 2 度以上の房室ブロックや著明な QTc 間隔の延長が認められた場合、又は心拍数減少の最低値からの回復が認められていない場合は、さらに継続して心電図を測定すること。なお、4 日以上連続して本剤を休薬した場合の投与再開日についても、初回投与日と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。また初回投与後の経過に応じて、漸増期間（6 日間）中は連続的に心電図を測定することを検討すること。〔1.3、7.1、7.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照〕
- 8.3.2 漸増期間中は心拍数が減少するため、患者又はその家族等に対し、失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。また、少なくとも投与開始 7 日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が 50 bpm 未満を示した場合にも主治医に連絡するよう指導すること。  
臨床試験において、漸増時の初回投与日に、投与後 1 時間以内に脈拍数が減少し、約 4 時間後に最も低下し、投与 6 時間後までに回復傾向が認められた。投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は 1 日目に最も減少し、投与 5～6 日目にベースラインから最も減少するが、6 日目以降に心拍数は増加し始め、投与後 10 日以内にプラセボと同程度に回復が認められた。〔1.3、7.1、7.2、9.1.4、9.1.6、9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照〕
- 8.4 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。〔11.1.3 参照〕
- 8.5 肝機能検査値異常がみられることがあるので、本剤の投与開始前に肝機能検査（トランスアミナーゼ及びビリルビン等）を行うとともに、本剤投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。〔9.3 参照〕
- 8.6 本剤投与中止後に、本剤が血中から消失するには最長で 10 日間かかる場合があり、末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用は、最終投与後から最長で 3～4 週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。〔1.2、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2 参照〕
- 8.7 血圧上昇があらわれることがあるので、定期的に血圧測定等を実施すること。
- 8.8 本剤投与中に 1 秒努力呼気量（FEV<sub>1</sub>）及び肺の一酸化炭素拡散能（DL<sub>co</sub>）の減少が認められることがあるので、呼吸器疾患の症状がみられた場合には呼吸機能検査を行うこと。〔9.1.8 参照〕

#### （解説）

- 8.1 本剤は末梢血リンパ球数を減少させる作用を有することから、本剤投与中及び投与中止後に感染症のリスクが増大するおそれがあるため記載した。
- 8.1.1 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に末梢血リンパ球数等を確認する必要がある。また、リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup>を下回った場合には再検査し、連続して 200/mm<sup>3</sup>未満を示した場合には、本剤の維持用量を半量に減量し、投与を継続する。さらに、リンパ球数が 200/mm<sup>3</sup>を連続して下回った場合には、投与を中断し、リンパ球数が 600/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意するよう規定した。
- 8.1.2 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、重篤な感染症のある患者では感染症の回復を確認するまで本剤投与開始を遅らせること。また、感染症を早期に発見するための患者への指導を記載した。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。
- 8.1.3 本剤を投与された患者でクリプトコッカス性髄膜炎があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、クリプトコッカス性髄膜炎の臨床症状又は徴候に注意するとともに、クリプトコッカス性髄膜炎の症状及び徴候が認められた場合は本剤を休薬し、速やかに診断を行う必要があるため記載した。
- 8.1.4 本剤の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

ることから、水痘又は帯状疱疹の既往歴や予防接種の実施状況を確認する必要がある。また、必要に応じて本剤の投与前に予防接種を行うことが推奨されるため記載した。

- 8.2 本剤の投与中に黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3~4カ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を行うよう規定した。また、本剤投与中は定期的に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検査を実施するよう記載した。
- 8.3 「VIII-1.警告内容とその理由」の項参照。
- 8.4 本剤の投与初期に、めまい、ふらつきがあらわれることがあることから、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が必要であるため記載した。
- 8.5 肝機能検査値異常がみられることがあるため、本剤投与開始前及び投与開始後も定期的に肝機能検査を実施すること。
- 8.6 本剤の投与中止後の血液中に残存する期間と薬力学作用の持続期間を考慮して他の薬剤を投与する必要があることから記載した。
- 8.7 記載どおり
- 8.8 記載どおり

#### 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 CYP2C9\*1/\*3 又は\*2/\*3 を保有する患者

本剤の血中濃度が上昇する。 [7.3、7.4、10.2、16.6.3 参照]

###### (解説)

「V-4.用法及び用量に関連する注意 7.4」 「VII-1.血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」及び「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照

###### 9.1.2 感染症のある患者

重度の活動性感染症のある患者では、感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期すること。 [8.1.1-8.1.3、11.1.1 参照]

###### (解説)

本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有するため、感染症が増悪する恐れがある。

###### 9.1.3 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者又はこれらの既往歴のある患者

黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な眼科学的検査を実施すること。 [8.2、11.1.2 参照]

###### (解説)

本剤の臨床試験で、黄斑浮腫が認められており、これらの患者では、黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため設定した。

#### 9.1.4 心拍数低下又は房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者

- ・心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症又は重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
- ・洞性徐脈（心拍数 55bpm 未満）のある患者
- ・第 1 度又はウェンケバッハ型（モビッツ I 型）第 2 度房室ブロックのある患者
- ・心筋梗塞又は心不全の既往歴がある患者
- ・再発性の失神又は症候性の徐脈の既往歴がある患者

本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。〔7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 参照〕

#### （解説）

本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。これらの患者では、本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討する必要がある。

#### 9.1.5 QT 延長がある患者又は不整脈原性を有することが知られている QT 延長作用のある薬剤を投与中の患者

本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。QT 間隔が延長するおそれがある。〔10.2、11.1.4、17.3.1 参照〕

#### （解説）

本剤の投与開始により、心拍数が減少し間接的に QT 間隔が延長する可能性がある。480msec を超える QT 延長がある患者への投与にあたっては、循環器を専門とする医師と相談し、投与の可否を慎重に検討する必要がある。

#### 9.1.6 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者

これらの薬剤を投与中の患者には、本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切替え又は投与開始時の患者の状態に応じた適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。〔7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3 参照〕

#### （解説）

本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。これらの薬剤を投与中の患者では、相加的に心拍数が減少する可能性があり、本剤の投与を開始しないことが望ましいことから設定した。

#### 9.1.7 β 遮断薬を投与中の患者

長期に β 遮断薬が投与されており、安静時心拍数が 50bpm を超える場合は、本剤の投与を開始してもよい。安静時心拍数が 50bpm 以下の場合、β 遮断薬を休薬し、ベースラインの心拍数が 50bpm を超えた後に本剤の投与を開始してもよい。β 遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増後に再開してもよい。〔7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3、16.7.4 参照〕

#### （解説）

本剤の投与開始時に一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。β 遮断薬を投与中の患者に本剤を投与すると、徐脈性不整脈の作用が増強される可能性があるため、慎重に投与する必要があることから設定した。なお、β 遮断薬には点眼薬を含む。

### 9.1.8 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が悪化するおそれがある。 [8.8 参照]

#### (解説)

A2304 試験での呼吸機能検査において、本剤投与後に 1 秒努力呼気量 (FEV1) 及び一酸化炭素拡散能 (DLCO) の軽微な減少が認められており、ヒトにおいて呼吸器に悪影響を及ぼす可能性が否定できないことから設定した。

### 9.1.9 痙攣発作又はその既往歴のある患者

痙攣をおこすおそれがある。

#### (解説)

A2304 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、また本剤群でのみ重篤な有害事象が認められ、因果関係が否定されていない事象も認められていることを踏まえ設定した。

(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

肝機能障害が悪化するおそれがある。 [8.5、16.6.2 参照]

#### (解説)

本剤の臨床試験で肝機能検査値上昇が認められていることから設定した。

(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、動物実験で本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。本剤の投与中及び投与中止後少なくとも 10 日間は適切な避妊法 (妊娠率が 1%未満の方法) を行うよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。 [9.5 参照]

#### (解説)

動物実験において、「9.5 妊婦」に記載した胚・胎児毒性 (ラット及びウサギ) 及び催奇形性 (ラット) が認められていることから設定した。避妊を行う期間は、本剤は投与中止後最長で 10 日間血液中に残存していることから設定した。

(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。動物実験において、胚・胎児毒性 (ラット及びウサギ) 及び催奇形性 (ラット) が認められている。ラットでは吸収胚数の増加、外表異常 (異常回転肢及び口蓋裂)、内臓異常 (巨心及び雄生殖器異常) 並びに骨格異常 (鎖骨形態異常) が、ウサギでは母動物で流産、胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加がみられている。これらの変化は、臨床用量 (2 mg) 投与時のヒト曝露量の約 2 倍以上の曝露量で認められている。 [2.6、9.4 参照]

#### (解説)

動物実験において、胚・胎児毒性 (ラット及びウサギ) 及び催奇形性 (ラット) が認められていることから設定した。

(6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットに本剤 10mg/kg を単回経口投与したとき、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行した。

#### (解説)

ラットで、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行したことから設定した。

(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)  
記載どおり。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用  
本剤の主代謝酵素は CYP2C9 (79.3%) であり、CYP3A4 (18.5%) も寄与する。 [16.4 参照]

(解説)  
本剤の代謝酵素に関する情報を記載した。

(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 (乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥 BCG 等) [2.7、8.1.4 参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低 4 週間は接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラス Ia 抗不整脈剤 キニジン (硫酸キニジン) プロカインアミド (アミサリン) ジソピラミド (リスモダン) シベンズリン (シベノール) ピルメノール (ピメノール) クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン (アンカロン) ソタロール (ソタコール) ニフェカラント (シンビット) ベプリジル塩酸塩 (ベプリコール) [2.8 参照]	Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

(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おそれがあるため、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。臨床試験ではクラス Ia 又はクラス III 抗不整脈剤が投与されている患者への本剤の投与経験はなく、また、クラス Ia 又は III 抗不整脈薬と併用した場合、特に投与開始時の心拍数低下により Torsades de pointes が発現する可能性が否定できないことから設定した。  
(「VIII-2.禁忌内容とその理由」の参照)

## (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
抗腫瘍薬、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [8.6、11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、及びこれらの薬剤の投与中止後数週間以内に本剤を投与する場合は注意すること。 本剤の最終投与後 3～4 週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と抗腫瘍薬又は免疫抑制剤との併用の試験は行われていない。
多発性硬化症治療剤 インターフェロンβ グラチラマー酢酸塩 フマル酸ジメチル フィンゴリモド塩酸塩 ナタリズマブ等 [8.6、11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。 インターフェロンβ又はグラチラマー酢酸塩であれば、通常、これらの薬剤の投与中止直後に本剤の投与を開始してもよい。また、他の薬剤から本剤に切り替える場合は、他の薬剤の消失半減期及び作用機序を考慮すること。 本剤の最終投与後 3～4 週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と他の多発性硬化症治療剤との併用の試験は行われていない。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 心拍数減少作用のあるカルシウムチャンネル拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 不整脈原性を有することが知られているQT延長作用のある薬剤 [9.1.5、9.1.6、11.1.3、11.1.4 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT 延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [ 9.1.7 、 11.1.3 、 11.1.4、16.7.4 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT 延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。β遮断薬を投与中の患者に、本剤の投与を開始する場合は注意すること。 なお、本剤の維持用量を投与されている患者には、β遮断薬の投与を開始してもよい。	心拍数減少に相加的な作用がある。
不活化ワクチン [8.1.4 参照]	ワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低 4 週間は不活化ワクチンの接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。ワクチンの接種前 1 週間及び接種後 4 週間本剤を休薬した場合、ワクチン接種の効果は損なわれまいと考えられる。



<p>中程度の CYP2C9 阻害作用かつ中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等 [ 15.1.1 、 16.6.3 、 16.7.1 参照]</p>	<p>本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。</p>	<p>本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。</p>
<p>中程度の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 ブコローム等 [15.1.1、16.6.3 参照]</p>	<p>本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。</p>	<p>本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。</p>
<p>中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等 [ 15.1.1 、 16.6.3 、 16.7.2 参照]</p>	<p>本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。</p>	<p>本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。</p>
<p>中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 エファビレンツ等 [ 9.1.1 、 15.1.1 、 16.6.3、16.7.5 参照]</p>	<p>本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。CYP2C9*1/*3 又は*2/*3 を保有する患者では、これらの薬剤と併用する際には注意すること。</p>	<p>本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。</p>

(解説)

本剤との併用により相加的に薬理作用が増強され副作用が発現するおそれのある薬剤、ワクチン、及び代謝酵素を介した相互作用の可能性のある薬剤を記載し、それらの各「臨床症状・措置方法」、「機序・危険因子」を記載した。なお、β遮断薬には点眼薬を含む。

(「VII-1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

## VIII-8. 副作用

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 感染症

带状疱疹（2.6%）、クリプトコッカス性髄膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれることがある。感染症の症状がみられた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、適切な診断及び処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、2.2、8.1.1-8.1.4、8.6、9.1.2、10.2 参照]

###### 11.1.2 黄斑浮腫（1.3%）

異常が認められた場合には眼科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。ほとんどの黄斑浮腫が、本剤の投与開始後 3～4 ヶ月以内にみられたが、6 ヶ月以上投与された患者でも報告されている。[1.1、8.2、9.1.3 参照]

###### 11.1.3 徐脈性不整脈（徐脈：5.5%、房室ブロック（第1度及び第2度）：1.6%）

本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。[1.3、2.3、2.4、7.1、7.2、8.3.1、8.3.2、8.4、9.1.4、9.1.6、9.1.7、10.2、17.3.2 参照]

###### 11.1.4 QT 間隔延長（0.2%）

[2.5、9.1.5、10.2、17.3.1 参照]

###### 11.1.5 悪性リンパ腫（頻度不明）

###### 11.1.6 末梢動脈閉塞性疾患（頻度不明）

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

###### 11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

他のスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬で、進行性多巣性白質脳症が報告されているため、本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

###### 11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

他の S1P 受容体調節薬で、可逆性後白質脳症症候群が報告されているため、本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。頭痛、意識障害、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。

(解説)

11.1.1 感染症、11.1.2 黄斑浮腫、11.1.3 徐脈性不整脈

本剤の Company Core Data Sheet (CCDS) 「6 Adverse drug reactions」の項に記載されている副作用のうち、潜在的に重篤性を有していると考えられるものを、「重大な副作用」の項に記載した。

\*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。

(「VIII-5 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意」)

11.1.4 QT 間隔延長

国際共同第 III 相試験 (A2304 試験) において、本剤投与後に QTcF が 500msec を超えた又はベースラインから 60msec を超えて延長した患者が、それぞれ漸増期間で 0.1%及び 0.3%、維持期間では 0%及び 0.3%認められた。また、本剤投与により心拍数が減少することで間接的に QT 間隔が延長する可能性があることも踏まえ設定した。

11.1.5 悪性リンパ腫

本剤の臨床試験では悪性リンパ腫の発現リスクが高くなる傾向は認められていないが、S1P 受容体を標的とする類薬 (フィンゴリモド) では、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ったため、設定した。

11.1.6 末梢動脈閉塞性疾患

国際共同第 III 相試験 (A2304 試験) のコアパートにおいて、本剤群のみ有害事象が認められていること、継続投与パートで重篤な有害事象が認められていること、血栓塞栓症関連の重篤な有害事象が本剤群で認められていることから設定した。

11.1.7 進行性多巣性白質脳症 (PML) 、11.1.8 可逆性後白質脳症症候群

本剤の臨床試験において、これらの副作用は認められていないが、類薬 (フィンゴリモド) の添付文書記載を参考に設定した。

なお、各発現頻度は、二次性進行型多発性硬化症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (A2304 試験) での副作用の集計に基づき記載した。

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

(解説)

本剤の CCDS「6 Adverse drug reactions」の項に記載されている副作用のうち、「重大な副作用」の項に記載した以外のものを記載した。各発現頻度は、「重大な副作用」と同様に、A2304 試験での副作用の集計に基づき記載した。

◆国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2304 試験）における副作用発現頻度一覧表別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 処置</p> <p>本剤の初回投与時又は漸増期間中に過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、脈拍数及び血圧を定期的に測定し、心電図も測定すること。</p> <p>なお、本剤は透析又は血漿交換でほとんど除去されない。</p>
---

(解説)

本剤の過量投与で、徐脈があらわれるおそれがあることから設定した。

VIII-11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p> <p>14.1.2 貯法は 2～8℃であるが、薬剤交付後は 25℃以下で保存可能である。8℃を超え 25℃以下で保存する場合には、3 ヶ月以内に使用するよう指導すること。</p>
---

(解説)

14.1.1 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、緊急処置を要する事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となっている。

14.1.2 安定性試験結果を踏まえ、本剤交付後の患者の利便性を考慮して設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 遺伝子型 CYP2C9\*3/\*3 の頻度は、白人では約 0.3～0.4%で、他の人種ではそれより少ない。日本人における CYP2C9 遺伝子型の頻度は、それぞれ、CYP2C9\*1/\*1：95～96%、CYP2C9\*1/\*3：4～5%、CYP2C9\*3/\*3：0～0.1%、CYP2C9\*1/\*2、CYP2C9\*2/\*2 及び CYP2C9\*2/\*3：0%である。[7.3、7.4、10.2、16.6.3 参照]

15.1.2 他の S1P 受容体調節薬で、投与中止後に重度の疾患増悪が報告されている。

(解説)

15.1.1 本剤の主な代謝酵素は CYP2C9 であり、その遺伝子型が本剤の体内からの消失速度に影響を及ぼすことから、白人及び日本人における CYP2C9 遺伝子型の頻度を情報として記載した。

15.1.2 類薬（フィンゴリモド）の米国添付文書において、投与中止後に重度の疾患増悪が注意喚起されていることを踏まえ設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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

試験項目	試験系	投与経路	投与量等
		試験結果	
＜心血管系に及ぼす影響＞			
hERG*1 電流	hERG チャネル発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	10、25 $\mu$ M
		hERG 電流阻害作用は認められなかった。	
活動電位	ウサギ摘出心臓	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3、10 $\mu$ M
		活動電位パラメータの変化は認められなかった。	
自動能	ウサギ摘出心臓	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3、10 $\mu$ M
		3及び10 $\mu$ Mで軽度の心周期長の延長が認められたが、冠動脈血流量に影響は認められなかった。	
血管収縮	ウサギ摘出大動脈及び冠動脈	<i>in vitro</i>	0.5 $\mu$ M～100mM
		血管収縮作用は認められなかった。	
GIRK*2 電流	モルモット心房筋細胞	<i>in vitro</i>	0.1、1、3、10 $\mu$ M
		3及び10 $\mu$ MでGIRK電流活性化が認められた。また、シポニモド(1 $\mu$ M)の前処理によりGIRK電流活性化作用の減弱が認められた。	
	ヒト心房筋細胞	<i>in vitro</i>	0.01、0.1、1、10、100、1000 nM
		GIRK電流の活性化が認められ、EC50値は15.8 nMと算出された。	
心電図、心拍数、血圧等	ラット、雄	静注	0、10mg/kg 単回
		心拍数低下及び等頻度房室解離がみられた。	
	モルモット、雄	静注	0、0.3 $\mu$ g/kg、0.03、0.3、1mg/kg
		0.03mg/kg以上で血圧低下、心拍数低下、房室解離、第二度房室ブロック、PR間隔延長が認められた。	
	モルモット、雄	経口	0、0.03、0.3、1mg/kg
0.03mg/kg以上で血圧低下、心拍数低下、QTcB間隔短縮、PR間隔及びRR間隔延長、第二度房室ブロックが認められた。			

試験項目	試験系	投与経路	投与量等
		試験結果	
心電図、心拍数、血圧等	モルモット、雄	経口	0.3mg/kg
		アトロピン前処置により、シポニモドの心拍数低下作用の軽減が認められた。	
	ウサギ	持続静注	0、3.15mg/kg (累積)
		心拍数低下、不整脈及び平均動脈血圧の上昇傾向が認められた。	
		静注	0、0.3、1.0mg/kg
			1.0mg/kgで心拍数低下が認められた。
カニクイザル、雄		経口	100mg/kg (2日目) 60mg/kg (8日目)
		100mg/kgの2例中1例で心拍数低下、QT間隔(補正なし)延長、第二度房室ブロックが認められた。	

	カニクイザル、雄	経口	0、50、150mg/kg (用量漸増法)
<中枢神経系に及ぼす影響>			
一般行動観察、体温	ラット、雄	経口	0、100、200mg/kg 単回
<呼吸系に及ぼす影響>			
呼吸パラメータ	ラット、雄	経口	0、100、200mg/kg 単回
1 回換気量の増加及び呼吸数の減少 (いずれも軽微な変化) を除き、呼吸系への影響は認められなかった。			
気道過敏性	ラット、雄	経口	0、30mg/kg 単回
	ラット、雄	経口	0、30mg/kg/日 4 週間
軽度の気道抵抗増大、メタコリン投与による気道抵抗増大の軽度の増加がみられた。			

- \*1 hERG : human ether-a-go-go related gene (ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子)
- \*2 GIRK : G protein-coupled inwardly rectifying K+channel (G 蛋白質共役型内向き整流カリウムチャンネル)

以上のように複数の動物種において一過性の心拍数の減少及び房室伝導異常が認められた。 *In vitro* 試験の結果から、心拍数の減少は S1P<sub>1</sub> 受容体介在性 GIRK チャンネル活性化に関連した変化であり、S1P<sub>1</sub> 受容体の脱感作により作用が減弱することが示唆された。

### (3) その他の薬理試験

シポニモドはサルにおいて T 細胞依存性の一次免疫応答を抑制したが、二次免疫応答及び免疫記憶には影響を及ぼさなかったエフェクターメモリー T 細胞は二次リンパ組織循環能を有さず、S1P 受容体調節薬の影響を受けないため、シポニモドの臨床使用時においてもエフェクターメモリー T 細胞は正常に機能し、免疫記憶及び免疫監視機構が維持・制御されるものと考えられる。

## IX-2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験

動物種/系統	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス/CDI	静脈内	雌雄各 3	0、50、100、150、200	>200
ラット/WistarHannover 系	経口	雌雄各 3~5	0、250、500、1000、2000	>2000
カニクイザル	経口	雄 2	10、30、60	>60

## (2) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、いずれの動物種においても末梢血中リンパ球数の減少及びリンパ系組織の萎縮性変化（脾臓、リンパ節または胸腺のリンパ球枯渇またはリンパ組織萎縮）がみられ、シポニモドの薬理作用に関連した変化と考えられた。また、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化（マウス、ラット、カニクイザル）、並びに肺（マウス、ラット）、腎臓（マウス、ラット）、肝臓（マウス、ラット）、甲状腺（ラット）、涙腺（マウス）、消化管（カニクイザル）、骨格筋（カニクイザル）及び皮膚（カニクイザル）に病理組織学的変化が認められた。

動物種	投与期間 (週)	投与経路	動物数/群	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	13 週間	経口	雌雄各 10	0、5、15、35、80	—	体重増加、摂餌量増加 白血球数・リンパ球数減少、総タンパク質・アルブミン減少、ALT増加 肝臓重量増加 肺にフィブリン/硝子物質の沈着巣・炎症・線維化・泡沫マクロファージ増加・肺胞内マクロファージ増加、脾臓にリンパ組織萎縮（辺縁帯）又は過形成（PALS）・髓外造血増加、胸腺にリンパ組織過形成（髓質）、リンパ節に組織球症（髓質）・リンパ組織過形成（傍皮質）、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大・組織球症、涙腺に空胞変性・萎縮・腺房細胞の細胞質好酸性低下
ラット	4 週間	経口	雌雄各 10	雄：0、10、50、200 雌：0、10、50、200→100 <sup>a)</sup>	10	糞便減少・下腹部の汚れ・易刺激性・異常発声・脱水・被毛の汚れ・粗毛、体重減少、摂餌量減少 リンパ球数・好酸球数・好塩基球数・LUC数減少、血小板数・網赤血球数増加、カリウム・無機リン増加 脾臓・下垂体・子宮重量減少、肝臓・副腎・胸腺・心臓重量増加 胸腺に髓質拡大、脾臓にリンパ組織萎縮（PALS）、リンパ節に組織球症・リンパ球枯渇（リンパ洞）、腎臓に硝子滴（近位尿細管）、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、肺に肺肺炎・泡沫マクロファージ集簇・細気管支炎、子宮の萎縮、膈上皮の粘液産生
	26 週間	経口	雌雄各 20	雄：0、15、50、150 雌：0、5、15、50	雄：50 雌：15	体重減少、摂餌量減少 白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、総タンパク・アルブミン・グロブリン減少、無機リン増加 脾臓・下垂体重量減少、肝臓・甲状



						<p>腺・胸腺・副腎重量増加  胸腺に髄質縮小、脾臓にリンパ組織萎縮（PALS）又は過形成（辺縁帯）、甲状腺に濾胞上皮細胞肥大、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大、リンパ節にリンパ組織萎縮</p>
カニクイザル	4週間	経口	雌雄各3	0、10、50、200→150 <sup>b)</sup>	10	<p>切迫殺（200→150 mg/kg/日群）  軟便・下痢・運動失調・自発運動の減少・間代性痙攣・振戦・眼瞼下垂・タール状便・嘔吐、摂餌量減少  白血球数・リンパ球数減少  胸腺重量減少、胸腺の小型化  胸腺にリンパ球枯渇</p>
	26週間	経口	雌雄各4	0、10、50、100	雄：10 雌：-	<p>切迫殺（50及び100mg/kg/日群）  水様便・被毛の汚れ・背骨の突出・腹部膨満・削瘦・過敏反応・振戦、体重減少  白血球数・リンパ球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、血小板数・RDW・網赤血球数増加、総タンパク・アルブミン・ALP減少  末梢血T細胞数・B細胞数・NK細胞数減少、抗KLHIgM及びIgG 抗体価の低下  十二指腸・空腸・回腸の壁の肥厚、胸腺・脾臓の小型化  胸腺・脾臓重量減少、肝臓重量増加  脾臓にリンパ組織萎縮（PALS）、複数臓器（胃、十二指腸、空腸、盲腸、結腸、皮膚/皮下組織、腎臓）に血管障害、消化管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）に陰窩の過形成・びらん・杯細胞の増加を伴う炎症、リンパ節にリンパ組織萎縮（傍皮質）、胸腺にリンパ組織萎縮</p>
	52週間	経口	雌雄各4	0、10、30、100	10	<p>死亡及び切迫殺（100 mg/kg/日群）  振戦、痙攣、水様便、腹部膨満、嘔吐、体重減少、摂餌量減少  白血球数・リンパ球数・好塩基球数・LUC数減少、RDW増加、グロブリン・アルブミン・総タンパク・ALP減少  末梢血中B細胞・T細胞・ヘルパーT細胞・細胞傷害性T細胞減少  脾臓・胸腺重量減少、胸腺の小型化、皮膚に色素沈着・過角化症、陰嚢に膿瘍  胸腺に細胞密度の減少（皮質）又は増加（髄質）、脾臓に胚中心の減少、リンパ節に髄外造血の増加・胚中心の減少・細胞密度の減少（傍皮質）、GALTに胚中心の減少、骨髄に骨髄球系細胞の過形成・リンパ濾胞・リンパ球集簇、骨格筋（大腿二頭筋）の変性/再生、皮膚に毛包の萎縮・皮膚炎</p>

PALS =動脈周囲鞘、LUC= 大型非染色細胞、RDW= 赤血球容積粒度分布幅、KLH = スカシガイヘモシアニン、GALT= 腸管関連リンパ組織

a) 雌動物では試験 13 日に 200 から 100 mg/kg/ 日に減量      b) 試験 8 日に 200 から 150 mg/kg/日に減量

(3) 遺伝毒性試験

遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性並びに小核誘発性のいずれも認められなかった。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いた 104 週間がん原性試験を実施した。

- マウスでは全ての投与群 (2 mg/kg/日以上) で血管肉腫/血管腫の発現頻度増加が認められたが、ラットでは血管肉腫は認められなかった。In vivo 毒性発現機序検討試験の結果、マウスでは血管内皮細胞の活性化、細胞分裂及び血管新生因子 PLGF2 濃度の増加が持続的に認められたが、ラットでは血管内皮細胞の分裂及び PLGF2 濃度の持続的な増加は認められなかった。また、In vitro 毒性発現機序検討試験では、マウス血管内皮細胞において細胞分裂促進及び PLGF2 産生の増加が認められたが、ラット及びヒト血管内皮細胞では同様の変化は認められなかった。自然発生性の血管肉腫の発現率はヒトと比較してマウスで高く、薬剤誘発性血管肉腫にもマウス特異的な発現機序が報告されている。したがって、シポニモド投与による血管肉腫の誘発はマウスにおける感受性の高さを反映した変化であり、ヒトで投薬に関連した血管肉腫が発現する可能性は低いと考えられた。
- 雌マウスでは全ての投与群 (2 mg/kg/日以上) で悪性リンパ腫の発現頻度が増加したが、雄マウス及びラットでは、同様の変化は認められなかった。雌マウスは自然発生性のリンパ腫の発現頻度が高いことから、本変化はシポニモドの薬理作用である免疫調節作用に関連して自然発生性の悪性リンパ腫が増加した可能性が考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	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に関する試験	ラット	雄 25	経口	0、2、20、200	雄動物の一般毒性：20 受胎能及び初期胚発生：200
	ラット	雌 24	経口	0、0.1、0.3、1	雌動物の一般毒性：0.1 雌受胎能及び初期胚発生：1
胚・胎児発生に関する試験	ラット	雌 25	経口	0、1、5、40	母動物の一般毒性：5 母動物の生殖能及び胚・胎児の発生：規定されず
	ウサギ	雌3又は6	経口	0、5、10、50、100、150	母動物の一般毒性並びに生殖能及び胚・胎児の発生：規定されず
	ウサギ	雌 20	経口	0、0.1、1、5	母動物の一般毒性及び生殖機能：1 胚・胎児の発生：0.1
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	雌 24	経口	0、0.05、0.15、0.5	母動物の一般毒性及び生殖機能：0.05 胚・胎児の発生：0.05

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットの授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、200 mg/kg/日までの用量で精子及び生殖能に影響は認められなかった。雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、1 mg/kg/日までの用量で受胎能及び初期胚発生に対する影響はみられなかった。

2) 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、1mg/kg/日から吸収胚数の増加、外表異常 (異常回転肢及び口蓋裂)、内臓異常 (巨心) 及び骨格異常 (鎖骨形態異常) が認められ、シポニモドはラットに対して催奇形性を示すと考え

られた。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、5mg/kg/日群で母動物流産、1mg/kg/日以上の投与群で胎児の吸収胚数及び骨格変異増加、5mg/kg/日群で内蔵変異の増加が認められた。

### 3) 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動物の機能に関する試験において、0.15 mg/kg/日以上の投与群で母動物の妊娠期間の延長、出生児の生存率の減少及び異常/変異の増加（雄生殖器異常など）がみられた。0.5 mg/kg/日群の出生児では膈開口及び包皮分離の遅延がみられたが、行動発達及び生殖機能への影響は認められなかった。出生児の免疫毒性検査の結果、リンパ球フェノタイピングでは、0.05 mg/kg/日以上の投与群で末梢血中のリンパ球サブセットの変化がみられたが、TDAR 検査には変化は認められなかった。

## (6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験において、シポニモドは皮膚適用、並びに静脈内投与、動脈内投与及び静脈周囲投与時に刺激性を示さなかった。眼刺激性試験において結膜に発赤、浮腫及び分泌物、並びに虹彩に軽度の刺激性が認められたが、重篤な眼刺激性はみられなかった。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 免疫毒性試験

ラットを用いた 4 週間経口投与免疫毒性試験では、リンパ球サブタイプへの影響がみられた（末梢血：総 T 細胞数、ヘルパー T 細胞数、細胞障害性 T 細胞数及び B 細胞数の減少。脾臓：リンパ球数、総 T 細胞数、ヘルパー T 細胞数、細胞障害性 T 細胞数及び B 細胞数の減少。胸腺：リンパ球、総 T 細胞数、ヘルパー T 細胞数及び細胞障害性 T 細胞数の増加）。TDAR 検査では、抗 KLH IgM 抗体及び抗 KLH IgG 抗体の抗体価の低下が認められた。これらの変化には休薬による回復性が認められた。

### 2) 光毒性試験 (*in vitro*)

Balb/c 3T3 線維芽細胞を用いた試験において、シポニモドは光毒性を示さなかった。

### 3) 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験において、シポニモドは皮膚感作性を示さなかった。

### 4) 依存性試験

Lister Fooled 系ラットを用いた身体依存性試験、薬物弁別法及び自己投与方法による依存性試験において、シポニモドは休薬時の退薬症候、強化効果または薬物弁別作用を示さなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：メーゼント錠 0.25mg 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> メーゼント錠 2mg 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 有効成分：シポニモド フマル酸 劇薬
X-2. 有効期間	36 ヶ月
X-3. 包装状態での貯法	2～8℃で保存
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない 薬剤交付後の保管については「Ⅷ－11. 適用上の注意」の項参照のこと。
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 その他の患者向け資材： はじめてのメーゼント® (RMP のリスク最小化活動のために作成された資材) 「I－4. 適正使用に関して周知すべき特性」 「XIII.備考 その他の参考資料」 の項参照
X-6. 同一成分・同効薬	該当しない
X-7. 国際誕生年月日	2019 年 3 月 26 日 (米国)
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 メーゼント錠 0.25mg：2020 年 6 月 29 日 メーゼント錠 2mg：2020 年 6 月 29 日 承認番号 メーゼント錠 0.25mg：30200AMX00496000 メーゼント錠 2mg：30200AMX00497000 薬価基準記載年月日 メーゼント錠 0.25mg：2020 年 8 月 26 日 メーゼント錠 2mg：2020 年 8 月 26 日 販売開始年月日 メーゼント錠 0.25mg：2020 年 9 月 14 日 メーゼント錠 2mg：2020 年 9 月 14 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：2020 年 6 月 29 日～2030 年 6 月 28 日 (希少疾病用医薬品)
X-12. 投薬期間制限に関す る情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 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
メーゼント錠 0.25mg	3999051F1024	3999051F1024	PTP12錠 (スター ート用パック) :	622821401
			1282146010101	
メーゼント錠 2mg	3999051F2020	3999051F2020	PTP14錠 :	622821501
			1282146010201	
			PTP14錠 :	
			1282153010101	

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) 社内資料：日本人健康被験者を対象とした単回投与試験 (A1101 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.1.1) [20200203]
- 2) 社内資料：外国人健康被験者を対象とした反復投与試験 (A2105 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.1.4) [20200204]
- 3) 社内資料：海外第I相試験 (A2101 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.1.2) [20200255]
- 4) 社内資料：海外第I相試験 (A2107 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-3.1.3) [20200256]
- 5) 社内資料：海外第I相試験 (A2110 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-3.1.2) [20200257]
- 6) 社内資料：外国人健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験 (A2118 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-3.1.1) [20200258]
- 7) 社内資料：海外第II相用量設定試験 (A2201 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20200259]
- 8) Selmaj K, et al. : Lancet Neurol. 2013; 12(8): 756-767  
(PMID : 23764350) [20200260]
- 9) 社内資料：国際共同第III相検証試験 (A2304 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.1) [20200206]
- 10) Kappos L, et al. : Lancet. 2018; 391(10127): 1263-1273  
(PMID : 29576505) [20200261]
- 11) 社内資料：海外第II相試験 (A2201E1 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.2.1) [20200262]
- 12) Gergely, P. et al. : Br. J. Pharmacol. 2012; 167(5): 1035-1047  
(PMID: 22646698) [20200229]
- 13) Bigaud M, et al. : Neurology. 2018; 90(Suppl. 15): P3. 404 [20200222]
- 14) 社内資料：マウスEAEに対する急性期投与での効果(経口)  
(2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.3.2.2) [20200223]
- 15) Briard, E. et al. : ChemMedChem. 2015; 10(6): 1008-1018  
(PMID: 25924727) [20200224]
- 16) Jackson, S.J. et al. : J. Neuroinflammation 2011; 8: 76  
(PMID: 21729281) [20200226]
- 17) O'Sullivan, C. et al. : J. Neuroinflammation 2016; 13: 31  
(PMID: 26856814) [20200225]
- 18) Mannioui, A. et al. : Mult. Scler. 2018; 24(11): 1421-1432  
(PMID: 28752787) [20200227]
- 19) Gentile, A. et al. : J. Neuroinflammation 2016; 13(1): 207  
(PMID: 27566665) [20200228]
- 20) 社内資料：S1P受容体に対する作用  
(2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.1) [20200263]
- 21) 社内資料：血中リンパ球数減少作用  
(2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.3.1) [20200264]
- 22) 社内資料：ラットEAEに対する急性期投与での効果(経口)  
(2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.3.2.1) [20200265]
- 23) 社内資料：CYP2C9の遺伝子多型を保有する健康被験者の薬物動態の評価  
(A2128 試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.3.2) [20200266]
- 24) Shakeri-Nejad, K. et al. : Clin. Ther. 2015; 37(11): 2489-2505  
(PMID: 26519230) [20200205]
- 25) 社内資料：生物学的同等性及び食事の影響 (A2111 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-1.2.2) [20200208]
- 26) Gardin, A. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2019; 58(3): 349-361  
(PMID: 30088221) [20200215]
- 27) Gardin, A. et al. : Eur. J. Clin Pharmacol. 2019; 75(11): 1565-1574  
(PMID: 31392364) [20200267]
- 28) Gardin, A. et al. : Eur. J. Clin Pharmacol. 2018; 74(12): 1593-1604  
(PMID: 30105453) [20200217]
- 29) Biswal S, et al. : Int. J. Clin Pharmacol. Ther. 2014; 52(11): 996-1004  
(PMID: 25161159) [20200218]
- 30) Biswal S, et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015; 53(10): 855-865  
(PMID: 26308174) [20200219]

- 31) 社内資料：第 I 相及び第 II 相試験結果を用いた母集団薬物動態  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.1.8.1) [20200216]
- 32) 社内資料：第 III 相試験結果を用いた母集団薬物動態  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.1.8.2) [20200211]
- 33) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験 (A2126 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-1.1.1) [20200207]
- 34) 社内資料：マスバランスの検討 (A2104 試験)  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.1.5) [20200212]
- 35) 社内資料：組織及び臓器分布  
(2020年6月29日承認、CTD2.6.4-4.2) [20200268]
- 36) 社内資料：血球移行の評価試験  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1) [20200209]
- 37) Glaenzel, U. et al. : Drug Metab. Dispos. 2018; 46(7): 1001-1013  
(PMID: 29735753) [20200210]
- 38) Shakeri-Nejad, K. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2017; 55(1): 41-53  
(PMID: 27443658) [20200214]
- 39) Gardin, A. et al. Int. J. : Clin. Pharmacol. Ther. 2017; 55(1): 54-65  
(PMID: 27841151) [20200213]
- 40) 社内資料：特別な患者集団での薬物動態  
(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-1.2.1.3) [20200220]

## X I -2. その他の参考文献

- 「I. 1.開発の経緯」に関する参考資料
- ・多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン (2017) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 東京:医学書院.
  - ・ European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP) (2015),  
Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.

## XII. 参考資料

### XII-1. 主な外国での発売状況

2021年8月現在、メーゼントは米国、欧州など世界60カ国で承認されている。

主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月	剤型・含量
アメリカ	MAYZENT	2019年3月	フィルムコート錠 0.25mg、2mg
EU	MAYZENT	2020年1月	フィルムコート錠 0.25mg、2mg

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**  
二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

#### 6. 用法及び用量

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

米国の添付文書（2021年1月改訂）の概略

販売名	MAYZENT® tablets 0.25mg・2mg																		
剤形・含量	MAYZENT is provided as 0.25 mg and 2 mg film-coated tablets for oral use. Each tablet contains 0.25 mg or 2 mg siponimod, equivalent to 0.28 mg or 2.22 mg as 2:1 co-crystal of siponimod and fumaric acid, respectively.																		
効能・効果	MAYZENT 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 adults.																		
用法・用量	<p><b>2.2 Recommended Dosage in Patients With CYP2C9 Genotypes *1/*1, *1/*2, or *2/*2</b></p> <p><u>Maintenance Dosage</u></p> <p>After treatment titration (<i>see Treatment Initiation</i>), the recommended maintenance dosage of MAYZENT is 2 mg taken orally once daily starting on Day 6. Dosage adjustment is required in patients with a CYP2C9*1/*3 or *2/*3 genotype [<i>see Dosage and Administration (2.3)</i>]. Administer tablets whole; do not split, crush, or chew MAYZENT tablets.</p> <p><u>Treatment Initiation</u></p> <p>Initiate MAYZENT with a 5-day titration, as shown in Table 1 [<i>see Warnings and Precautions (5.3)</i>]. A starter pack should be used for patients who will be titrated to the 2-mg maintenance dosage [<i>see How Supplied/Storage and Handling (16.1, 16.2)</i>].</p> <p><b>Table 1 Dose Titration Regimen to Reach MAYZENT 2 mg Maintenance Dosage</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Titration</th> <th>Titration Dose</th> <th>Titration Regimen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Day 1</td> <td>0.25 mg</td> <td>1x0.25mg</td> </tr> <tr> <td>Day 2</td> <td>0.25 mg</td> <td>1x0.25mg</td> </tr> <tr> <td>Day 3</td> <td>0.50 mg</td> <td>2x0.25mg</td> </tr> <tr> <td>Day 4</td> <td>0.75 mg</td> <td>3x0.25mg</td> </tr> <tr> <td>Day 5</td> <td>1.25 mg</td> <td>5x0.25mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>If one titration dose is missed for more than 24 hours, treat-</p>	Titration	Titration Dose	Titration Regimen	Day 1	0.25 mg	1x0.25mg	Day 2	0.25 mg	1x0.25mg	Day 3	0.50 mg	2x0.25mg	Day 4	0.75 mg	3x0.25mg	Day 5	1.25 mg	5x0.25mg
Titration	Titration Dose	Titration Regimen																	
Day 1	0.25 mg	1x0.25mg																	
Day 2	0.25 mg	1x0.25mg																	
Day 3	0.50 mg	2x0.25mg																	
Day 4	0.75 mg	3x0.25mg																	
Day 5	1.25 mg	5x0.25mg																	



ment needs to be reinitiated with Day 1 of the titration regimen.

### **2.3 Recommended Dosage in Patients With CYP2C9 Genotypes \*1/\*3 or \*2/\*3**

#### **Maintenance Dosage**

In patients with a CYP2C9\*1/\*3 or \*2/\*3 genotype, after treatment titration (*see Treatment Initiation*), the recommended maintenance dosage of MAYZENT is 1 mg taken orally once daily starting on Day 5.

Administer tablets whole; do not split, crush, or chew MAYZENT tablets.

#### **Treatment Initiation**

Initiate MAYZENT with a 4-day titration, as shown in Table 2 [*see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.6)*]. Do not use the starter pack for patients who will be titrated to the 1-mg maintenance dosage.

**Table 2 Dose Titration Regimen to Reach MAYZENT 1 mg Maintenance Dosage**

Titration	Titration Dose	Titration Regimen
Day 1	0.25 mg	1x0.25mg
Day 2	0.25 mg	1x0.25mg
Day 3	0.50 mg	2x0.25mg
Day 4	0.75 mg	3x0.25mg

If one titration dose is missed for more than 24 hours, treatment needs to be reinitiated with Day 1 of the titration regimen.

### **2.4 First Dose Monitoring in Patients With Certain Preexisting Cardiac Conditions**

Because initiation of MAYZENT treatment results in a decrease in heart rate (HR), first-dose 6 hour monitoring is recommended for patients with sinus bradycardia [HR less than 55 beats per minute (bpm)], first- or second-degree [Mobitz type I] AV block, or a history of myocardial infarction or heart failure [*see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.2)*].

#### **First Dose 6-Hour Monitoring**

Administer the first dose of MAYZENT in a setting where resources to appropriately manage symptomatic bradycardia are available. Monitor patients for 6 hours after the first dose for signs and symptoms of bradycardia with hourly pulse and blood pressure measurement. Obtain an ECG in these patients at the end of the Day 1 observation period.

#### **Additional Monitoring After 6-Hour Monitoring**

If any of the following abnormalities are present after 6 hours (even in the absence of symptoms), continue monitoring until the abnormality resolves:

- The heart rate 6 hours postdose is less than 45 bpm
- The heart rate 6 hours postdose is at the lowest value postdose, suggesting that the maximum pharmacodynamic effect on the heart may not have occurred
- The ECG 6 hours postdose shows new onset second-degree or higher AV block

	<p>If postdose symptomatic bradycardia, bradyarrhythmia, or conduction related symptoms occur, or if ECG 6 hours post-dose shows new onset second degree or higher AV block or QTc greater than or equal to 500 msec, initiate appropriate management, begin continuous ECG monitoring, and continue monitoring until the symptoms have resolved if no pharmacological treatment is required. If pharmacological treatment is required, continue monitoring overnight and repeat 6-hour monitoring after the second dose.</p> <p>Advice from a cardiologist should be sought to determine the most appropriate monitoring strategy (which may include overnight monitoring) during treatment initiation, if treatment with MAYZENT is considered in patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• With some preexisting heart and cerebrovascular conditions [<i>see Warnings and Precautions (5.3)</i>]</li> <li>• With a prolonged QTc interval before dosing or during the 6-hour observation, or at additional risk for QT prolongation, or on concurrent therapy with QT prolonging drugs with a known risk of torsades de pointes [<i>see Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7.2)</i>]</li> <li>• Receiving concurrent therapy with drugs that slow heart rate or AV conduction [<i>see Drug Interactions (7.2, 7.3)</i>]</li> </ul> <p><b>2.5 Reinitiation of MAYZENT After Treatment Interruption</b></p> <p>After the initial titration is complete, if MAYZENT treatment is interrupted for 4 or more consecutive daily doses, reinitiate treatment with Day 1 of the titration regimen [<i>see Dosage and Administration (2.2, 2.3)</i>]; also complete firstdose monitoring in patients for whom it is recommended [<i>see Dosage and Administration (2.4)</i>].</p>
--	--

EU 共通の添付文書（2021年1月改訂）の概略

販売名	Mayzent 0.25 mg film-coated tablets Mayzent 2 mg film-coated tablets
剤形・含量	<p><u>Mayzent 0.25 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains siponimod fumaric acid equivalent to 0.25 mg siponimod. <i>Excipient with known effect</i> Each tablet contains 59.1 mg lactose (as monohydrate) and 0.092 mg soya lecithin.</p> <p><u>Mayzent 2 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains siponimod fumaric acid equivalent to 2 mg siponimod. <i>Excipient with known effect</i> Each tablet contains 57.3 mg lactose (as monohydrate) and 0.092 mg soya lecithin. For the full list of excipients, see section 6.1.</p>
効能・効果	Mayzent is indicated for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity (see section 5.1).
用法・用量	<p><u>Treatment initiation</u> Treatment has to be started with a titration pack that lasts for 5 days. Treatment starts with 0.25 mg once daily on days 1 and 2, followed by once-daily doses of 0.5 mg on day 3, 0.75 mg on day 4, and 1.25 mg on day 5, to reach the patient's prescribed maintenance dose of siponimod starting on day 6 (see Table 1).</p>

During the first 6 days of treatment initiation the recommended daily dose should be taken once daily in the morning with or without food.

**Table 1 Dose titration regimen to reach maintenance dose**

Titration	Titration dose	Titration regimen	Dose
Day 1	0.25 mg	1x0.25mg	<b>TITRATION</b>
Day 2	0.25 mg	1x0.25mg	
Day 3	0.50 mg	2x0.25mg	
Day 4	0.75 mg	3x0.25mg	
Day 5	1.25 mg	5x0.25mg	
Day 6	2mg <sup>1</sup>	1x2mg <sup>1</sup>	<b>MAINTENANCE</b>

1 In patients with CYP2C9\*2\*3 or \*1\*3 genotype, the recommended maintenance dose is 1 mg taken once daily (4 x 0.25 mg) (see above and sections 4.4 and 5.2). Additional exposure of 0.25 mg on day 5 does not compromise patient safety.

*Missed dose(s) during treatment initiation*

During the first 6 days of treatment, if a titration dose is missed on one day treatment needs to be re-initiated with a new titration pack.

*Missed dose after day 6*

If a dose is missed, the prescribed dose should be taken at the next scheduled time; the next dose should not be doubled.

*Re-initiation of maintenance therapy after treatment interruption*

If maintenance treatment is interrupted for 4 or more consecutive daily doses, siponimod needs to be re-initiated with a new titration pack.

*Special populations*

**Elderly**

Siponimod has not been studied in patients aged 65 years and above. Clinical studies included patients up to the age of 61 years. Siponimod should be used with caution in the elderly due to insufficient data on safety and efficacy (see section 5.2).

**Renal impairment**

Based on clinical pharmacology studies, no dose adjustment is needed in patients with renal impairment (see section 5.2).

**Hepatic impairment**

Siponimod must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 4.3). Although no dose adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment, caution should be exercised when initiating treatment in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

**Paediatric population**

The safety and efficacy of siponimod in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use. Siponimod is taken with or without food.

The film-coated tablets should be swallowed whole with water.

X II-2. 海外における臨床  
支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

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、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、動物実験で本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。本剤の投与中及び投与中止後少なくとも 10 日間は適切な避妊法（妊娠率が 1%未満の方法）を行うよう指導すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。動物実験において、胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められている。ラットでは吸収胚数の増加、外表異常（異常回転肢及び口蓋裂）、内臓異常（巨心及び雄生殖器異常）並びに骨格異常（鎖骨形態異常）が、ウサギでは母動物で流産、胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加がみられている。これらの変化は、臨床用量（2 mg）投与時のヒト曝露量の約 2 倍以上の曝露量で認められている。[2.6、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットに本剤 10mg/kg を単回経口投与したとき、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行した。

出典	記載内容／分類
米国の添付文書 (2021 年 1 月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of MAYZENT in pregnant women. Based on animal data and its mechanism of action, MAYZENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman (<i>see Data</i>). Reproductive and developmental studies in pregnant rats and rabbits have demonstrated MAYZENT-induced embryotoxicity and fetotoxicity in rats and rabbits and teratogenicity in rats. Increased incidences of post-implantation loss and fetal abnormalities (external, urogenital and skeletal) in rat and of embryo-fetal deaths, abortions and fetal variations (skeletal and visceral) in rabbit were observed following prenatal exposure to siponimod starting at a dose 2 times the exposure in humans at the highest recommended dose of 2 mg/day.</p> <p>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><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p>

	<p>When siponimod (0, 1, 5, or 40 mg/kg) was orally administered to pregnant rats during the period of organogenesis, post implantation loss and fetal malformations (visceral and skeletal) were increased at the lowest dose tested, the only dose with fetuses available for evaluation. A no-effect dose for adverse effects on embryo-fetal development in rats was not identified. Plasma exposure AUC at the lowest dose tested was approximately 18 times that in humans at the recommended human dose (RHD) of 2 mg/day.</p> <p>When siponimod (0, 0.1, 1, or 5 mg/kg) was orally administered to pregnant rabbits during the period of organogenesis, embryoletality and increased incidences of fetal skeletal variations were observed at all but the lowest dose tested. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (0.1 mg/kg) for adverse effects on embryo-fetal development in rabbits is less than that in humans at the RHD.</p> <p>When siponimod (0, 0.05, 0.15, or 0.5 mg/kg) was orally administered to female rats throughout pregnancy and lactation, increased mortality, decreased body weight, and delayed sexual maturation were observed in the offspring at all but the lowest dose tested. An increase in malformations was observed at all doses. A no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats was not identified. The lowest dose tested (0.05 mg/kg) is less than the RHD, on a mg/m<sup>2</sup> basis.</p>
オーストラリアの分類	D (2019年11月)

参考：分類の概要

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

Category 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。

### 9.7 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 (2021年1月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に 際して臨床判断を行う にあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### XIII-2. その他の関連資料

1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

#### ① 医療関係者向け資料

- ・「メーゼント®適正使用ガイド」

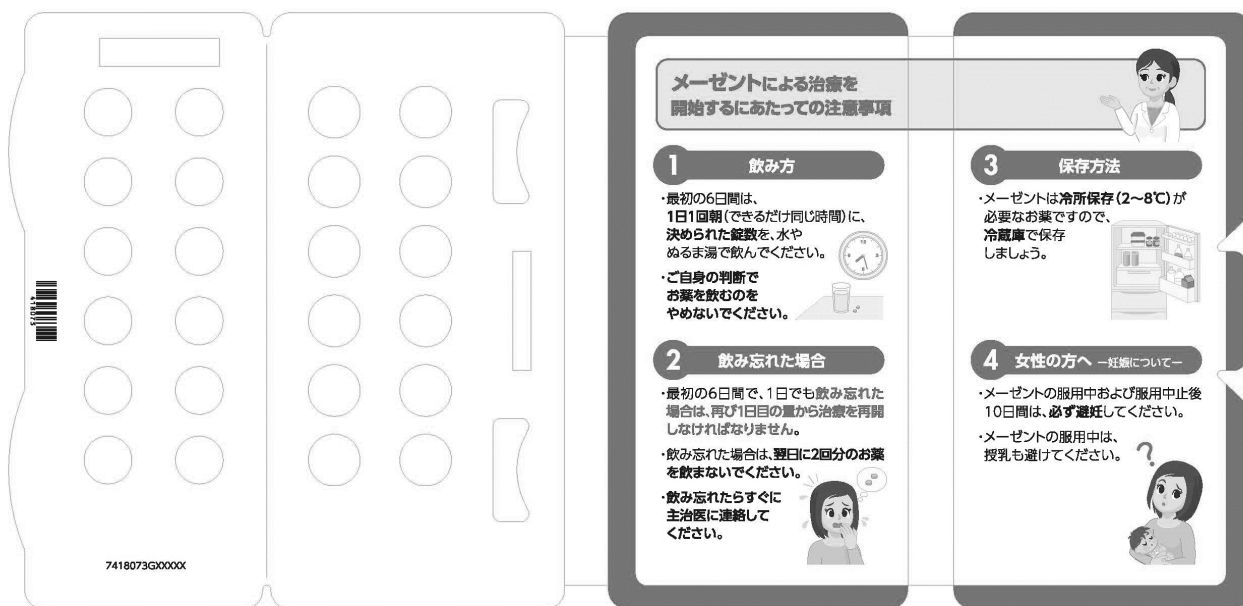
URL : <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/mayzent/point/>

#### ② 患者向け資料

- ・「はじめてのメーゼント®」

URL: <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/mayzent/material/>

- 2) スタート用パック (展開図)  
 (「IV-10. (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」の項参照)



<別紙> 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (A2304 試験) における副作用発現頻度一覧表 (コアパート+継続投与)

		n=1517			
		発現例数 (%)			
合計		802	(52.9)	乾性加齢黄斑変性	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害		124	(8.2)	眼の炎症	1 (0.1)
リンパ球減少症		102	(6.7)	眼刺激	1 (0.1)
白血球減少症		15	(1.0)	眼瞼嚢胞	1 (0.1)
血小板減少症		5	(0.3)	眼充血	1 (0.1)
大赤血球症		4	(0.3)	羞明	1 (0.1)
貧血		2	(0.1)	網膜滲出斑	1 (0.1)
大球性貧血		1	(0.1)	高血圧性網膜症	1 (0.1)
リンパ節症		1	(0.1)	視力低下	1 (0.1)
単球増加症		1	(0.1)	視力障害	1 (0.1)
好中球増加症		1	(0.1)	硝子体浮遊物	1 (0.1)
汎血球減少症		1	(0.1)	胃腸障害	94 (6.2)
血小板増加症		1	(0.1)	悪心	42 (2.8)
心臓障害		135	(8.9)	下痢	21 (1.4)
徐脈		61	(4.0)	口内乾燥	5 (0.3)
洞性徐脈		22	(1.5)	上腹部痛	4 (0.3)
第一度房室ブロック		21	(1.4)	アフタ性潰瘍	3 (0.2)
動悸		16	(1.1)	便秘	3 (0.2)
左脚ブロック		6	(0.4)	消化不良	3 (0.2)
第二度房室ブロック		5	(0.3)	腹部不快感	2 (0.1)
心室性期外収縮		5	(0.3)	腹痛	2 (0.1)
頻脈		4	(0.3)	心窩部不快感	2 (0.1)
狭心症		3	(0.2)	鼓腸	2 (0.1)
上室性頻脈		3	(0.2)	胃食道逆流性疾患	2 (0.1)
不整脈		2	(0.1)	嘔吐	2 (0.1)
心房細動		2	(0.1)	腹部膨満	1 (0.1)
期外収縮		2	(0.1)	肛門錯感覚	1 (0.1)
洞性頻脈		2	(0.1)	呼気臭	1 (0.1)
上室性期外収縮		2	(0.1)	便習慣変化	1 (0.1)
心房粗動		1	(0.1)	十二指腸潰瘍	1 (0.1)
右脚ブロック		1	(0.1)	小腸炎	1 (0.1)
心粗動		1	(0.1)	軟便	1 (0.1)
心室内伝導障害		1	(0.1)	胃障害	1 (0.1)
耳および迷路障害		15	(1.0)	胃炎	1 (0.1)
回転性めまい		12	(0.8)	口腔扁平苔癬	1 (0.1)
頭位性回転性めまい		2	(0.1)	肛門周囲痛	1 (0.1)
耳痛		1	(0.1)	唾液腺腫瘍	1 (0.1)
聴力低下		1	(0.1)	舌苔	1 (0.1)
耳鳴		1	(0.1)	歯痛	1 (0.1)
内分泌障害		1	(0.1)	一般・全身障害および投与部位の状態	105 (6.9)
甲状腺腫		1	(0.1)	疲労	46 (3.0)
眼障害		47	(3.1)	末梢性浮腫	18 (1.2)
黄斑浮腫		18	(1.2)	末梢腫脹	9 (0.6)
霧視		5	(0.3)	無力症	8 (0.5)
眼瞼浮腫		4	(0.3)	インフルエンザ様疾患	8 (0.5)
眼乾燥		2	(0.1)	非心臓性胸痛	6 (0.4)
眼痛		2	(0.1)	胸部不快感	5 (0.3)
緑内障		2	(0.1)	歩行障害	5 (0.3)
加齢黄斑変性		1	(0.1)	発熱	5 (0.3)
眼瞼炎		1	(0.1)	倦怠感	3 (0.2)
失明		1	(0.1)	悪寒	2 (0.1)
白内障		1	(0.1)	疼痛	2 (0.1)
網脈絡膜症		1	(0.1)	不快感	1 (0.1)
結膜出血		1	(0.1)	冷感	1 (0.1)
嚢胞様黄斑浮腫		1	(0.1)	酩酊感	1 (0.1)
				熱感	1 (0.1)



歩行不能	1 (0.1)
全身健康状態低下	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)
肝胆道系障害	16 (1.1)
肝機能異常	6 (0.4)
脂肪肝	5 (0.3)
肝細胞損傷	3 (0.2)
胆管嚢胞	1 (0.1)
肝毒性	1 (0.1)
免疫系障害	3 (0.2)
アレルギー性浮腫	1 (0.1)
過敏症	1 (0.1)
季節性アレルギー	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	239 (15.8)
尿路感染	47 (3.1)
上咽頭炎	41 (2.7)
帯状疱疹	35 (2.3)
上気道感染	23 (1.5)
気管支炎	16 (1.1)
膀胱炎	13 (0.9)
インフルエンザ	13 (0.9)
口腔ヘルペス	13 (0.9)
副鼻腔炎	10 (0.7)
咽頭炎	7 (0.5)
癩風	6 (0.4)
皮膚真菌感染	5 (0.3)
気道感染	5 (0.3)
結膜炎	4 (0.3)
下気道感染	4 (0.3)
爪真菌症	4 (0.3)
口腔カンジダ症	4 (0.3)
鼻炎	4 (0.3)
真菌感染	3 (0.2)
胃腸炎	3 (0.2)
単純ヘルペス	3 (0.2)
中耳炎	3 (0.2)
歯膿瘍	3 (0.2)
体部白癬	2 (0.1)
消化管感染	2 (0.1)
ヘルペスウイルス感染	2 (0.1)
迷路炎	2 (0.1)
鼻ヘルペス	2 (0.1)
眼帯状疱疹	2 (0.1)
精巣炎	2 (0.1)
歯周炎	2 (0.1)
肺炎	2 (0.1)
腎盂腎炎	2 (0.1)
気管炎	2 (0.1)
尿路性敗血症	2 (0.1)
外陰部腔カンジダ症	2 (0.1)
急性副鼻腔炎	1 (0.1)
虫垂膿瘍	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.1)
細菌感染	1 (0.1)
ブルセラ症	1 (0.1)
感染性滑液包炎	1 (0.1)
よう	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)
子宮頸管炎	1 (0.1)

脈絡網膜炎	1 (0.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.1)
感染性皮膚炎	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)
感染性湿疹	1 (0.1)
ウイルス性脳炎	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)
陰部ヘルペス	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)
兎径部膿瘍	1 (0.1)
帯状疱疹性髄膜炎	1 (0.1)
耳帯状疱疹	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)
感染性嚢腫	1 (0.1)
感染性舌炎	1 (0.1)
限局性感染	1 (0.1)
リンパ管炎	1 (0.1)
伝染性軟属腫	1 (0.1)
爪感染	1 (0.1)
中咽頭カンジダ症	1 (0.1)
外耳炎	1 (0.1)
細菌性咽頭炎	1 (0.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.1)
肺結核	1 (0.1)
細菌性気道感染	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	1 (0.1)
敗血症	1 (0.1)
敗血症性ショック	1 (0.1)
皮膚感染	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)
白癬感染	1 (0.1)
足部白癬	1 (0.1)
歯感染	1 (0.1)
細菌性上気道感染	1 (0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.1)
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.1)
外陰腔真菌感染	1 (0.1)
外陰腔炎	1 (0.1)
傷害, 中毒および処置合併症	16 (1.1)
転倒	7 (0.5)
偶発的過量投与	5 (0.3)
裂傷	2 (0.1)
歯牙損傷	2 (0.1)
臨床検査	237 (15.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (3.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	47 (3.1)
リンパ球数減少	44 (2.9)
CD4 リンパ球減少	23 (1.5)
肝酵素上昇	19 (1.3)
血圧上昇	16 (1.1)
CD8 リンパ球減少	14 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (0.8)
血中コレステロール増加	10 (0.7)

血中ビリルビン増加	9 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	8 (0.5)
平均赤血球容積増加	8 (0.5)
肝機能検査値上昇	7 (0.5)
肺機能検査値低下	7 (0.5)
一酸化炭素拡散能減少	6 (0.4)
体重減少	5 (0.3)
体重増加	5 (0.3)
CD4/CD8 比減少	4 (0.3)
白血球数減少	4 (0.3)
心電図 QT 延長	3 (0.2)
心拍数減少	3 (0.2)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	3 (0.2)
単球数増加	3 (0.2)
好中球数増加	3 (0.2)
アミラーゼ増加	2 (0.1)
収縮期血圧上昇	2 (0.1)
C-反応性蛋白増加	2 (0.1)
CD8 リンパ球増加	2 (0.1)
努力呼吸量減少	2 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.1)
血小板数減少	2 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.1)
抱合ビリルビン増加	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
拡張期血圧低下	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
CD8 リンパ球百分率増加	1 (0.1)
胸部 X 線異常	1 (0.1)
心電図 QT 間隔正常	1 (0.1)
心電図 ST 部分下降	1 (0.1)
努力肺活量減少	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.1)
ヘマトクリット増加	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.1)
肝酵素異常	1 (0.1)
国際標準比増加	1 (0.1)
肝スキャン異常	1 (0.1)
リンパ球数異常	1 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)
T リンパ球数増加	1 (0.1)
白血球数異常	1 (0.1)
代謝および栄養障害	33 (2.2)
高コレステロール血症	15 (1.0)
食欲減退	6 (0.4)
高脂血症	3 (0.2)
脂質異常症	2 (0.1)
高トリグリセリド血症	2 (0.1)
異常体重減少	1 (0.1)
糖尿病	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)
脂質代謝障害	1 (0.1)

2 型糖尿病	1 (0.1)
過少体重	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	42 (2.8)
背部痛	12 (0.8)
四肢痛	6 (0.4)
筋痙縮	5 (0.3)
筋肉痛	5 (0.3)
関節痛	4 (0.3)
関節腫脹	3 (0.2)
筋骨格硬直	2 (0.1)
尾骨痛	1 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)
運動性低下	1 (0.1)
筋固縮	1 (0.1)
筋力低下	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)
ミオキミア	1 (0.1)
頸部痛	1 (0.1)
関節周囲炎	1 (0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1)
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)	53 (3.5)
メラノサイト性母斑	13 (0.9)
基底細胞癌	11 (0.7)
異形成母斑	3 (0.2)
皮膚乳頭腫	3 (0.2)
肛門性器疣贅	2 (0.1)
乳癌	2 (0.1)
乳頭腫	2 (0.1)
ボーエン病	1 (0.1)
中枢神経系リンパ腫	1 (0.1)
遠隔転移を伴う結腸癌	1 (0.1)
結腸癌第 4 期	1 (0.1)
結腸直腸癌	1 (0.1)
子宮内膜癌	1 (0.1)
消化器黒色腫	1 (0.1)
神経膠腫	1 (0.1)
肝臓血管腫	1 (0.1)
皮膚血管腫	1 (0.1)
乳管内増殖性病変	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	1 (0.1)
肺腺癌	1 (0.1)
表皮内悪性黒色腫	1 (0.1)
神経線維腫	1 (0.1)
腎細胞癌	1 (0.1)
セミノーマ	1 (0.1)
精巣癌	1 (0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.1)
神経系障害	162 (10.7)
頭痛	69 (4.5)
浮動性めまい	49 (3.2)
傾眠	8 (0.5)
多発性硬化症	5 (0.3)
味覚異常	4 (0.3)
筋痙直	4 (0.3)
錯感覚	4 (0.3)
失神	4 (0.3)
緊張性頭痛	4 (0.3)
振戦	3 (0.2)

平衡障害	2 (0.1)
灼熱感	2 (0.1)
中枢神経系病変	2 (0.1)
認知障害	2 (0.1)
注意力障害	2 (0.1)
片頭痛	2 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	2 (0.1)
視神経炎	2 (0.1)
失神寸前の状態	2 (0.1)
アカシジア	1 (0.1)
失語症	1 (0.1)
運動失調	1 (0.1)
前兆	1 (0.1)
体位性めまい	1 (0.1)
よだれ	1 (0.1)
構語障害	1 (0.1)
てんかん	1 (0.1)
全身性强直性間代性発作	1 (0.1)
頭部不快感	1 (0.1)
頭部動揺	1 (0.1)
筋緊張亢進	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
企図振戦	1 (0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.1)
ラクナ脳卒中	1 (0.1)
レルミット徴候	1 (0.1)
運動機能障害	1 (0.1)
多発性硬化症再発	1 (0.1)
ミオクロニーてんかん	1 (0.1)
ミオクローヌス	1 (0.1)
神経痛	1 (0.1)
眼振	1 (0.1)
末梢神経病変	1 (0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.1)
四肢不全麻痺	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	1 (0.1)
痙攣発作	1 (0.1)
感覚障害	1 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.1)
一過性脳虚血発作	1 (0.1)
三叉神経痛	1 (0.1)
精神障害	40 (2.6)
不眠症	10 (0.7)
うつ病	6 (0.4)
睡眠障害	4 (0.3)
不安	3 (0.2)
抑うつ気分	3 (0.2)
失見当識	2 (0.1)
自殺念慮	2 (0.1)
異常な夢	1 (0.1)
感情不安定	1 (0.1)
攻撃性	1 (0.1)
激越	1 (0.1)
現実感消失	1 (0.1)
せっかち	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.1)
易刺激性	1 (0.1)
リビド一減退	1 (0.1)
大うつ病	1 (0.1)

躁病	1 (0.1)
精神状態変化	1 (0.1)
悪夢	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.1)
腎および尿路障害	8 (0.5)
急性腎障害	1 (0.1)
膀胱機能障害	1 (0.1)
膀胱壁肥厚	1 (0.1)
水腎症	1 (0.1)
尿意切迫	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)
腎臓痛	1 (0.1)
切迫性尿失禁	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	7 (0.5)
無月経	2 (0.1)
乳房腫瘍	1 (0.1)
子宮内膜増殖症	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)
外陰腔不快感	1 (0.1)
外陰腔乾燥	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (3.3)
呼吸困難	14 (0.9)
咳嗽	13 (0.9)
口腔咽頭痛	6 (0.4)
喘息	2 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.1)
鼻乾燥	2 (0.1)
閉塞性気道障害	2 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)
過換気	1 (0.1)
低換気	1 (0.1)
喉頭痙攣	1 (0.1)
肺障害	1 (0.1)
誤嚥性肺炎	1 (0.1)
湿性咳嗽	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)
気道うっ血	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	67 (4.4)
湿疹	8 (0.5)
発疹	6 (0.4)
脱毛症	5 (0.3)
多汗症	5 (0.3)
皮膚病変	4 (0.3)
爪破損	3 (0.2)
酒さ	3 (0.2)
脂漏性皮膚炎	3 (0.2)
皮膚変色	3 (0.2)
光線角化症	2 (0.1)
接触皮膚炎	2 (0.1)
皮膚乾燥	2 (0.1)
紅斑	2 (0.1)
過角化	2 (0.1)
寝汗	2 (0.1)
そう痒症	2 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.1)
顔面腫脹	2 (0.1)

ざ瘡	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
異汗性湿疹	1 (0.1)
貨幣状湿疹	1 (0.1)
結節性紅斑	1 (0.1)
毛髪成長異常	1 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)
掌蹠角皮症	1 (0.1)
光線過敏性反応	1 (0.1)
色素沈着障害	1 (0.1)
乾癬	1 (0.1)
紅斑性皮疹	1 (0.1)
斑状皮疹	1 (0.1)
丘疹性皮疹	1 (0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)
皮膚剥脱	1 (0.1)
皮膚腫瘍	1 (0.1)
毛細血管拡張症	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)
血管障害	77 (5.1)
高血圧	64 (4.2)
ほてり	3 (0.2)
低血圧	3 (0.2)
血腫	2 (0.1)
起立性低血圧	2 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.1)
潮紅	1 (0.1)
リンパ嚢腫	1 (0.1)
末梢冷感	1 (0.1)
末梢血管障害	1 (0.1)



**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1