使用の制限あり

2022 年 6 月改訂（第 14 版）　　日本標準商品分類番号：873999

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

多発性硬化症治療剤
フィンゴリモド塩酸塩カプセル

イムセラ®カプセル0.5mg

IMUSERA® Capsules

剤形	硬カプセル剤
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	1 カプセル中フィンゴリモド塩酸塩 0.56 mg（フィンゴリモドとして 0.5 mg）含有
一般名	和名：フィンゴリモド塩酸塩 洋名：Fingolimod Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011 年 9 月 26 日 薬価基準収載年月日：2011 年 11 月 25 日 販売開始年月日：2011 年 11 月 28 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社くすり相談センター TEL：0120−753−280 受付時間：9 時〜17 時 30 分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2021 年 12 月改訂の電子化された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）等への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（https://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，「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の提供は電子データを基本とし，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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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ＩＦ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，ＩＦを利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……8
1．開発の経緯……8
2．製品の治療学的特性……8
3．製品の製剤学的特性……9
4．適正使用に関して周知すべき特性……9
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……9
6．ＲＭＰの概要……10

Ⅱ．名称に関する項目……11
1．販売名……11
2．一般名……11
3．構造式又は示性式……11
4．分子式及び分子量……11
5．化学名（命名法）又は本質……11
6．慣用名、別名、略号、記号番号……11

Ⅲ．有効成分に関する項目……12
1．物理化学的性質……12
2．有効成分の各種条件下における安定性……12
3．有効成分の確認試験法、定量法……13

Ⅳ．製剤に関する項目……14
1．剤形……14
2．製剤の組成……14
3．添付溶解液の組成及び容量……14
4．力価……14
5．混入する可能性のある夾雑物……15
6．製剤の各種条件下における安定性……15
7．調製法及び溶解後の安定性……15
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……15
9．溶出性……15
10．容器・包装……15
11．別途提供される資材類……16
12．その他……16

Ⅴ．治療に関する項目……17
1．効能又は効果……17
2．効能又は効果に関連する注意……17
3．用法及び用量……17
4．用法及び用量に関連する注意……18
5．臨床成績……18

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……39
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……39
2．薬理作用……39

Ⅶ．薬物動態に関する項目……47
1．血中濃度の推移……47
2．薬物速度論的パラメータ……50
3．母集団（ポピュレーション）解析……51
4．吸収……51
5．分布……52
6．代謝……54
7．排泄……56
8．トランスポーターに関する情報……56
9．透析等による除去率……56
10．特定の背景を有する患者……57
11．その他……58

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……59
1．警告内容とその理由……59
2．禁忌内容とその理由……59
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……60
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……60
5．重要な基本的注意とその理由……60
6．特定の背景を有する患者に関する注意……68
7．相互作用……72
8．副作用……73
9．臨床検査結果に及ぼす影響……90
10．過量投与……90
11．適用上の注意……91
12．その他の注意……91

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……95
1．薬理試験……95
2．毒性試験……97

Ⅹ．管理的事項に関する項目……101
1．規制区分……101
2．有効期間……101

3. 包装状態での貯法…… 101
4. 取扱い上の注意……101
5. 患者向け資材……101
6. 同一成分・同効薬…… 101
7. 国際誕生年月日……101
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… 101
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……101
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容……102
11. 再審査期間…… 102
12. 投薬期間制限に関する情報…… 102
13. 各種コード…… 102
14. 保険給付上の注意…… 102

ＸＩ．文献…… 103
1. 引用文献……103
2. その他の参考文献…… 104

ＸⅡ．参考資料…… 105
1. 主な外国での発売状況…… 105
2. 海外における臨床支援情報…… 106

ＸⅢ．備考……110
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…… 110
2. その他の関連資料……110

略語表

略語	略語内容
S1P	スフィンゴシン 1-リン酸
CNS	中枢神経系
MS	多発性硬化症（Multiple Sclerosis）
EAE	実験的自己免疫性脳脊髄炎
PML	進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephlopathy ）
Gd	ガドリニウム
MRI	磁気共鳴映像法
INF	インターフェロン
EDSS	総合障害度評価尺度（Expanded Disability Status Scale）
MSFC	Mutiple Sclerosis Functional Composite
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Th17	IL-17 産生性ヘルパー T 細胞
GTP[γ-35S]	グアノシン-γ-チオ（35S）三リン酸
EC_{50}	50%有効濃度
CFSE	カルボキシフルオレセインジアセテートサク シンイミジルエステル
CsA	シクロスポリン A
PLP	ミエリンプロテオリピッド蛋白質
VEP	視覚誘導電位
SEP	体性感覚誘導電位
Tmax	最高薬物濃度到達時間
Cmax	最高血中濃度
AUC last	薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
$T_{1/2}$	消失半減期
AUC tau	投与間隔（tau）における薬物濃度-時間曲線下面積
^{14}C	炭素-14 放射性同位元素
SD	標準偏差
CYP	チトクローム P450
Ki	阻害定数
IC_{50}	50%阻害する薬物濃度
AUC inf	薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula
QT	QT 間隔
FEV_1	1 秒量
D_LCO	一酸化炭素肺拡散能
γ-GTP	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCDS	Company Core Data Sheet 企業中核データシート
PPMS	一次性進行型多発性硬化症

T25W	Timed 25-foot walk test
9-HPT	9-Hole Peg Test
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
GPCR	G 蛋白質共役型受容体
LCMV	リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス
VSV	水疱性口内炎ウイルス

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

スフィンゴ脂質メディエーターである S1P は、スフィンゴミエリン由来のスフィンゴシンがスフィンゴシンキナーゼによってリン酸化されて生成され、S1P 受容体を介して多彩な生理活性を示す。S1P 受容体には 5 種類のサブタイプ（$S1P_1$、$S1P_2$、$S1P_3$、$S1P_4$ 及び $S1P_5$）が知られている。そのうち、$S1P_1$ 受容体はリンパ球において高発現しており、リンパ球がリンパ節等の二次リンパ組織から移出する過程で重要な役割を果たすことが示されている。

本剤はスフィンゴシンと類似した化学構造を有し、スフィンゴシンキナーゼによって生体内でリン酸化体に変換され、薬効を発揮すると考えられている。本剤のリン酸化体は $S1P_2$ 受容体を除く 4 種類の S1P 受容体サブタイプにアゴニストとして作用するが、特に $S1P_1$ 受容体に対しては、$S1P_1$ 受容体の内在化と分解を誘導し、機能的アンタゴニストとして作用する。その結果、$S1P_1$ 受容体を介した二次リンパ組織からのリンパ球の移出が抑制され、二次リンパ組織を経由するリンパ球の体内循環が低下する。本剤は抗原特異的 T 細胞に対しても同様の機序でリンパ節からの移出を抑制することによって免疫調節作用を発揮する。また本剤は、ヒト及び動物の中枢神経系（CNS）への移行性を有し、アストログリオーシス、脱髄、及び神経細胞の傷害を抑制する。

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

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

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

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤のリン酸化体が $S1P_1$ 受容体に作用し、リンパ節等の二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制することで免疫調節作用を発揮する新規の作用機序を有する MS 治療薬である。（「Ⅵ．2．薬理作用」の項参照）

(2) 既存の MS 治療薬は注射剤であるのに対し、本剤は１日１回の経口投与で MS の再発予防及び身体的障害の進行抑制を示す。（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

(3) 海外の再発寛解型 MS 患者を対象とした臨床試験では、既存の第一選択療法のひとつであるインターフェロンβ-1a による治療に対して、有意な年間再発率の抑制が示された。(「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照)
(4) 海外の臨床試験では、5 年間の使用経験において忍容性が確認されている。(「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照)
(5) 優れた治療効果が疾患活動性や前治療の有無に関わらず得られており、広く MS 患者に使用可能な薬剤である。(「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照)
(6) 重大な副作用として感染症、徐脈性不整脈、黄斑浮腫、悪性リンパ腫、可逆性後白質脳症症候群、虚血性及び出血性脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患、進行性多巣性白質脳症（PML)、血小板減少が報告されている。(「Ⅷ．8．副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

設定されていない
（理由）厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡（令和 2 年 8 月 27 日付）にて、本剤の承認条件は解除された。

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

(2) 流通・使用上の制限事項：

〔施設・医師要件〕
① 本剤の適正使用に関する説明を受けている施設であり、e-learning を受講して本剤の有効性及び安全性について十分な知識を有することを確認された医師が在籍している施設であること。(処方医師は e-learning を終了していること)
② MS の診断が可能で、十分な MS 治療経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会のいずれかの学会に所属する医師が在籍している施設であること。

③循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下での投与開始並びに心電図測定を含む観察が可能な診療体制が取られていること。
④本剤の重篤な副作用（感染症等）へ対応できる診療体制が取られている施設であること。
⑤眼科医との連携を取ることが可能な施設であること。

〔保険薬局〕
本剤の適正使用に関する説明を受けている薬局であること。

6. ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：
イムセラカプセル 0.5mg

(2) 洋名：
IMUSERA Capsules 0.5mg

(3) 名称の由来：
Immuno（免疫）、Therapy（治療）より

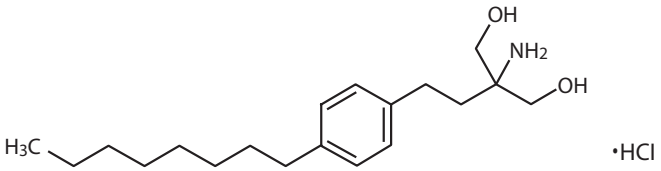
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：
フィンゴリモド塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）：
Fingolimod Hydrochloride（JAN）
fingolimod（INN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）：
immunomodulators, both stimulant/suppressive and stimulant：-imod

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{19}H_{33}NO_2$・HCl
分子量：343.93

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FTY720

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の粉末である。

(2) 溶解性：

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

フィンゴリモド塩酸塩の各種溶媒に対する溶解性（25℃）

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

(3) 吸湿性：

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

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

260℃で分解する。

(5) 酸塩基解離定数：

pKa ＝ 7.82

(6) 分配係数：

22.26（1-オクタノール／水、37℃）

(7) その他の主な示性値：

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間又は光照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミラミネート袋	60ヵ月	60ヵ月まで規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	アルミラミネート袋	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験	50℃/<30%RH	アルミラミネート袋	1ヵ月	1ヵ月まで規格内であった
	60℃/<30%RH		1ヵ月	1ヵ月まで規格内であった
光安定性試験	—	無包装	120万lux・h 200W・h/m²	光に対して規格内であった

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法

(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

有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状：

性状	外観	キャップが明るい黄色不透明、ボディが白色不透明の 3 号硬カプセル
	内容物	白色の粉末
外形		
大きさ（約）		長径 15.9mm　短径 5.8mm　重量 0.096g

(3) 識別コード：

FTY0.5mg

(4) 製剤の物性：

該当資料なし

(5) その他：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

有効成分の含量：

1 カプセル中フィンゴリモド塩酸塩 0.56mg（フィンゴリモドとして 0.5mg）を含有する。

添加剤：

D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム

カプセル本体にゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間又は光照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP	24 ヵ月	類縁物質の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。
中間的試験	30℃/65%RH	PTP	24 ヵ月	類縁物質（アセチルアミド体及び二量体）が増加し、規格値を上回る結果が認められた。
加速試験	40℃/75%RH	PTP	6 ヵ月	類縁物質の増加を認めた。また、定量値の低下が認められたが、規格の範囲内であった。
苛酷試験	50℃	PTP	1 ヵ月	類縁物質の増加傾向が認められたが、規格の範囲内であった。
光安定性試験	—	無包装	120 万 lux・h 200W・h/m^2	規格内であった。

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法（回転バスケット法）

試験液：ラウリル酸ナトリウム 0.1mol/L 塩酸溶液（1→500）500mL

回転数：100 回転/分

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

イムセラカプセル 0.5mg：14 カプセル（PTP）

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

PTP 包装：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

＜解説＞

本剤はスフィンゴシン 1−リン酸（S1P）受容体を標的として作用する。本剤は $S1P_1$ 受容体を介した二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制し、自己反応性 T 細胞の中枢神経系組織への浸潤を阻止することにより、MS の再発予防及び身体的障害の進行抑制に効果を発揮すると考えられている。

国内外の臨床試験において、ガドリニウム（Gd）造影病巣が認められなかった被験者の割合、年間再発率等を評価し、プラセボ群に比べ高い有効性が示された。（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」の項参照）

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 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 5.2 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある。［15.1.3 参照］

＜解説＞

国内外臨床試験は再発性の MS 患者を対象に実施されており、進行型 MS に対する有効性・安全性は確立されていないことから記載した。なお、国外臨床試験において、一次性進行型多発性硬化症を対象とした成績が得られている。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

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

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

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

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

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

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

	国内試験		海外試験
第Ⅰ相 臨床試験	＜臨床薬理試験＞		
	—		◎ 日本人及び白人健康成人での単回及び反復投与試験[2]（A2304 試験：単回・反復投与時の PK：日本人 35 例/白人 36 例の健康成人 71 例） ◎ 絶対バイオアベイラビリティの検討[3]（A0108 試験：ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 12 例） ◎ 食事の影響[4]（D2107 試験：ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 34 例） ◎ [^{14}C]フィンゴリモドを用いた単回投与時の吸収、代謝及び排泄の検討[5]（A2217 試験：単回投与時の PK：健康成人 4 例） ◎ QT 間隔に対する検討[6]（D2101 試験：ランダム化、二重盲検（対照薬は非盲検）、プラセボ対照、並行群間：健康成人 113 例）
	＜薬物間相互作用試験＞		
	—		○ ケトコナゾールとの薬物相互作用試験[7]（A2311 試験：非盲検、1 群 2 期クロスオーバー：健康成人 22 例） ○ シクロスポリンとの薬物相互作用試験[8]（A0107 試験：ランダム化、非盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー：乾癬患者 12 例） ◎ 経口避妊薬との薬物相互作用試験[9]（D2114 試験：非盲検、1 群 2 期：健康成人女性 31 例） ◎ アトロピンとの薬物動態学的相互作用[10]（A0118 試験：ランダム化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 22 例） ○ イソプロテレノールとの薬物動態学的相互作用[11]（A0119 試験：ランダム化、単盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー：健康成人 14 例） ○ アテノロール及びジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用[12]（A0114 試験：ランダム化、単盲検、プラセボ対照、2 群 3 期クロスオーバー：健康成人 12 例、13 例）
	＜特別な患者集団における薬物動態試験＞		
	—		◎ 肝機能障害者での薬物動態の検討[13, 14]（A0112 試験：単回投与時の PK：健康成人・軽度及び中等度肝機能障害者 32 例、A2204 試験：非盲検、並行群間：健康成人・重度肝機能障害者 12 例） ◎ 重度腎機能障害者での薬物動態の検討[15]（D2108 試験：単回投与時の PK：健康成人・重度腎機能障害者 18 例） ○ 腎機能障害及び血液透析検討試験[16]（A2202 試験：腎移植患者 52 例）
第Ⅱ相 臨床試験	◎ 国内第Ⅱ相試験[17~19]（D1201 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間：再発性 MS 171 例）	比較 ←→	◎ 海外第Ⅱ相試験[20]（D2201 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間：再発性 MS 281 例）
第Ⅲ相 臨床試験	—	使用 ←	◎ 海外第Ⅲ相プラセボ比較試験[21]（D2301 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間：再発寛解型 MS 1272 例） ◎ 海外第Ⅲ相 IFNβ-1a 比較試験[22]（D2302 試験：多施設共同、ランダム化、二重盲検〔ダブルダミー〕、実薬対照、並行群間：再発寛解型 MS 1292 例）

	国内試験		海外試験
長期投与試験	◎ 国内継続投与試験[23]（D1201E1 試験：多施設共同、非盲検、非対照：再発性 MS 171 例）	比較 ←→	◎ 海外継続投与試験[24, 25]（D2201E1 試験：再発性 MS 281 例、D2302E1 試験：多施設共同、非盲検、非対照：再発寛解型 MS 1292 例）

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験：

＜日本人及び外国人データ＞

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験：

該当資料なし

＜参考＞

国内第Ⅱ相試験では、MRI に基づく炎症性の疾患活動性だけでなく、年間再発率に関しても、プラセボ群に比べ本剤 1.25mg 群及び 0.5mg 群ともに統計学的に有意な有効性が示された。また、これらの評価指標において、本剤 1.25mg 群の有効性は 0.5mg 群に比べ優る可能性を示した。(「Ⅴ．5.（4）1）①国内第Ⅱ相試験（D1201 試験）」の項参照)

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

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

＜参考：評価基準＞

Expanded Disablitiy Status Scale（EDSS）

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

Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）

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

・Nine-hole peg test（上肢機能測定）：9 つの杭を穴に入れて出すのに要する秒数を測る。
・Timed 25-foot walk（下肢機能検査）：25 フィート歩行するのに要した秒数を測る。
・PASAT-3min（認知能力測定）：聴覚提示される数字について、前後の数字を順次足していくテストである。3 分間の正答数をスコアとする。

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

①国内第Ⅱ相試験[17, 19]（D1201 試験）

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	再発性 MS 患者
主な登録基準	・McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により MS と診断された、18～60 歳の男性又は女性の再発性 MS 患者 ・ランダム化前 1 年間に 1 回以上又は 2 年間に 2 回以上の再発があった患者、又はスクリーニング期の Gd 造影病巣が 1 つ以上認められた患者 ・EDSS スコアが 0～6.0 の患者 ・ランダム化前 30 日以内に再発がない神経学的に安定している患者
試験方法	フィンゴリモド 1.25mg、フィンゴリモド 0.5mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した。投与期間は 6 ヵ月間。
目的	フィンゴリモド 2 用量（1.25mg 群又は 0.5mg 群）のプラセボに対する有効性を、治験薬投与 3 ヵ月後及び 6 ヵ月後の両時点で、Gd 造影病巣がみられなかった患者の割合（無活動性病巣症例の割合）を指標として比較し、評価する。
主要評価項目	投与 3 ヵ月及び 6 ヵ月後の両時点で Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合
副次評価項目	・Gd 造影病巣数 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣 ・初回再発までの期間 ・年間再発率 ・EDSS スコア
結果	**〔主要評価項目〕** 投与 3 ヵ月後及び 6 ヵ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合

	1.25mg 群 N=50	0.5mg 群 N=50	プラセボ群 N=52
Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 （ベースライン）注）	50.9% （29/57 例）	57.9% （33/57 例）	57.9% （33/57 例）
投与 3 ヵ月後及び 6 ヵ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合（患者数）	86.0% （43/50 例）	70.0% （35/50 例）	40.4% （21/52 例）
フィンゴリモド vs. プラセボ			
オッズ比	15.238	3.628	—
（95%信頼区間）	（4.717, 49.222）	（1.504, 8.753）	—
p 値	<0.001*	0.004*	—

N=投与 3 ヵ月後又は 6 ヵ月後の MRI データを有する患者
注）ランダム化された患者
ステロイド治療後 14 日以内の MRI データ、及び 15 日以上休薬中の MRI データは除外した。
オッズ比、95%信頼区間、及び p 値は、投与群、スクリーニング時の Gd 造影病巣数で調整した logistic regression model を用いて算出した。
＊両側検定、有意水準、p=0.05

投与 3 ヵ月後及び 6 ヵ月後の両時点で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、プラセボ群に比し、フィンゴリモド投与両群で統計学的に有意に高かった（1.25mg 群 $p < 0.001$、0.5mg 群 p=0.004：logistic regression model）。また、この無活動性病巣症例の割合は、フィンゴリモド 0.5mg 群に比し、フィンゴリモド 1.25mg 群で統計学的に有意に高かった（p=0.015：logistic regression model）。

結果

〔副次的評価項目〕

＜ MRI に関する評価項目＞

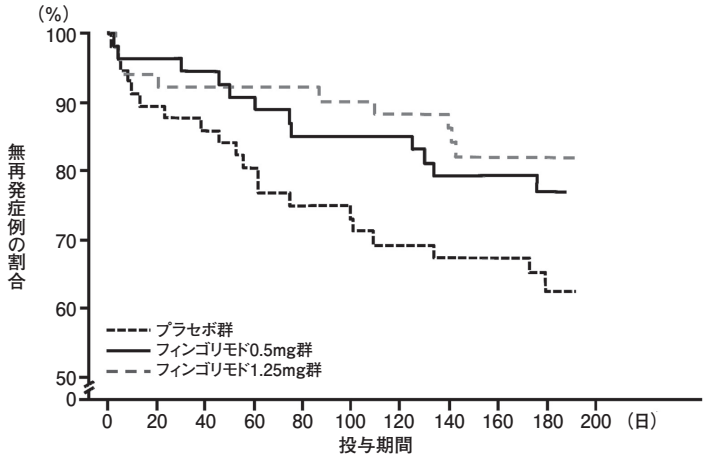
・Gd 造影病巣数

投与 6 ヵ月後の Gd 造影病巣数の平均値は、フィンゴリモド 1.25mg 群 0.1、フィンゴリモド 0.5mg 群 0.1、プラセボ群 1.4 であり、プラセボ群に比し、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に少なかった（共に $p < 0.001$：rank ANCOVA）。投与 3 ヵ月後も投与 6 ヵ月後と同様、Gd 造影病巣数の平均値はフィンゴリモド 1.25mg 群 0.5、フィンゴリモド 0.5mg 群 0.3、プラセボ群 2.0 であり、プラセボ群に比しフィンゴリモド両群で統計学的に有意に少なかった（1.25mg 群 $p < 0.001$、0.5mg 群 $p=0.001$：rank ANCOVA）。

・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣

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

＜臨床的再発に関する評価項目＞



初回確定再発までの期間に関する Kaplan-Meier プロット

Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合

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

a）p 値は Log-rank 検定によって算出した。
b）両側検定、有意水準、p 値=0.05
c）ハザード比、及び p 値は、投与群、直近 2 年間の再発回数、及びベースライン時の EDSS スコアによって調整された Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

結果	投与6ヵ月間のKaplan-Meier推定値による無再発例の割合は、フィンゴリモド両群で高かった。また、初回確定再発までの期間は、プラセボ群に比べフィンゴリモド両群とも延長していたが、プラセボ群との統計学的に有意な差は、フィンゴリモド1.25mg群でのみ認められた。投与6ヵ月間の再発リスクは、プラセボ群に対しフィンゴリモド1.25mg群で53%、フィンゴリモド0.5mg群で45%抑制した。 **・年間再発率** 年間再発率の推定値は、フィンゴリモド1.25mg群0.41、フィンゴリモド0.5mg群0.50、プラセボ群0.99であり、プラセボ群に比し、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に低かった。プラセボ群に対する再発率の低下率は、それぞれ、58%及び49%であった。 **＜その他の評価項目＞** **・EDSSスコア** 投与6ヵ月後のEDSSスコアのベースラインからの変化では、投与群間に有意差は認められなかったものの、投与6ヵ月後のEDSSスコアがベースラインから1ポイント以上悪化した患者の割合は、プラセボ群（13.7%）に比し、フィンゴリモド両群（1.25mg群2.1%、0.5mg群6.0%）で低かった。 **〔安全性〕** 副作用の発現率は1.25mg群で85.2%、0.5mg群で75.4%、プラセボ群で50.9%であり、用量依存的に高かった。主な副作用は、本剤0.5mg群で鼻咽頭炎26.3%（15/57例）、肝機能検査値異常21.1%（12/57例）等、本剤1.25mg群で肝機能検査値異常31.5%（17/54例）、鼻咽頭炎16.7%（9/54例）等であった。 プラセボ群と比較してフィンゴリモド群のいずれかで発現率が5%以上高かったPT別の副作用は、白血球減少症、リンパ球減少症、徐脈、第二度房室ブロック、下痢、胃炎、鼻咽頭炎、肝機能検査異常、頭痛であった。
まとめ	MRIに基づく炎症性の疾患活動性評価項目においてプラセボ群に比し、フィンゴリモド1.25mg、0.5mg両群で統計学的に有意な抑制効果が認められた。年間再発率では、プラセボ群に比し、フィンゴリモド両群で統計学的に有意な低下が認められた。フィンゴリモド1.25mg及び0.5mgの忍容性は良好であり、大部分の患者が治験を完了した。安全性プロファイルは、フィンゴリモド1.25mg群に比べ、フィンゴリモド0.5mg群で良好であった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

②海外第Ⅱ相試験（D2201試験）[20)]

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	再発性MS患者
主な登録基準	・McDonald診断基準によりMSと診断された、18～60歳の男性又は女性のMS患者 ・治験参加前の1年間に1回以上又は2年間に2回以上の再発があった患者、又はスクリーニング期のGd造影病巣が1つ以上認められた患者 ・スクリーニング前30日以内、及びスクリーニング期とベースライン期の期間中に再発がない神経学的に安定している患者 ・EDSSスコア0～6.0の患者
試験方法	フィンゴリモド5.0mg、フィンゴリモド1.25mg又はプラセボのいずれかを1日1回経口投与した。投与期間は6ヵ月間。
目的	ベースライン後から6ヵ月間、毎月実施するGd造影病巣の総数を指標として、フィンゴリモド2用量（5.0mg及び1.25mg）の有効性を評価する。
主要評価項目	Gd造影病巣の総数

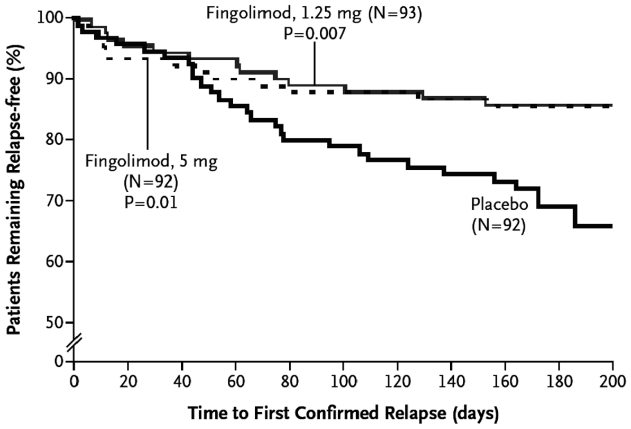
<table>
<tr><td>副次評価項目</td><td>・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合
・新規 T2 強調病巣数
・T2 強調病巣の総容積
・年間再発率
・初回確定再発までの期間（無再発例の割合）
・EDSS スコア
・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>〔主要評価項目〕
Gd 造影病巣の総数
<table>
<tr><td></td><td>5.0mg 群
N=77</td><td>1.25mg 群
N=83</td><td>プラセボ群
N=81</td></tr>
<tr><td>平均値（標準偏差）</td><td>5.7 (11.6)</td><td>8.4 (23.7)</td><td>14.8 (22.5)</td></tr>
<tr><td>中央値</td><td>3</td><td>1</td><td>5</td></tr>
<tr><td>範囲</td><td>0～91</td><td>0～182</td><td>0～114</td></tr>
<tr><td>vs プラセボ※</td><td>0.006</td><td>＜ 0.001</td><td>―</td></tr>
</table>
※ p 値は Wilcoxon 順位和検定を用いて算出した。

〔副次評価項目〕
・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合
投与 6 ヵ月後の Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合は、プラセボ群（47%）に比べ、フィンゴリモド両群（5.0mg 群：82%、1.25mg 群：77%）で高い割合を示した（共に p ＜ 0.001：Wilcoxon 順位和検定）。

・新規 T2 強調病巣数
6 ヵ月の投与期間中の新規 T2 強調病巣数の平均値は、フィンゴリモド 5.0mg 群で 1.9、フィンゴリモド 1.25mg 群で 3.0、プラセボ群で 6.4 であり、プラセボ群と比べ、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に少なかった（共に p ＜ 0.001: Wilcoxon 順位和検定）。

・T2 強調病巣の総容積
投与 6 ヵ月後の T2 強調病巣の総容積のベースラインからの変化量の平均は、フィンゴリモドのいずれの投与群でも少なかった（5.0mg 群：−627mm^3、1.25mg 群：−113mm^3、プラセボ群：+129mm^3）。フィンゴリモド 1.25mg 群に比べ、変化量が大きかったフィンゴリモド 5.0mg 群ではプラセボ群と比べ、統計学的に有意な T2 強調病巣の総容積の減少が認められた（p ＜ 0.001：Wilcoxon 順位和検定）。

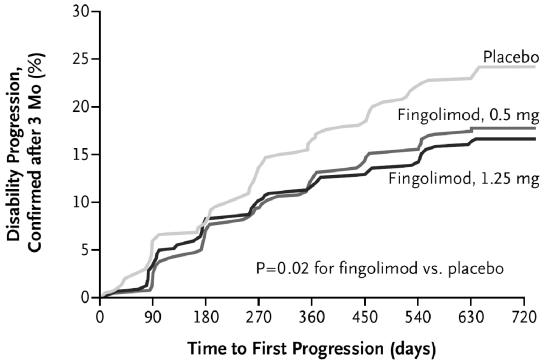
・年間再発率
6 ヵ月間の投与期間中の年間再発率は、フィンゴリモド両群（5.0mg 群：0.36、1.25mg 群：0.35）で、プラセボ群（0.77）に比べ、統計学的に有意に低かった（5.0mg 群：p=0.01、1.25mg 群：p=0.009、ポアソン回帰）。</td></tr>
</table>

結果	**・初回確定再発までの期間（無再発例の割合）**  初回確定再発までの期間に関する Kaplan-Meier プロット 初回確定再発までの期間（Kaplan-Meier 推定値）は、プラセボ群と比較してフィンゴリモド群で統計学的に有意に延長していた（5.0mg 群：p=0.01、1.25mg 群：p=0.007、log-rank 検定）。 投与 6 ヵ月間の無再発例の割合はプラセボ群 66%に対し、フィンゴリモド 5.0mg 群 86%、フィンゴリモド 1.25mg 群 86%であり、フィンゴリモド両群で高かった（5.0mg 群：p=0.004、1.25mg 群：p=0.003、z 検定）。 **・EDSS スコア** 投与 6 ヵ月後の EDSS スコアは、フィンゴリモド群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。 **・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）** ベースラインから 6 ヵ月後の脳容積の減少率（脳萎縮）の平均値±標準偏差は、フィンゴリモド 5.0mg 群で-0.40%、1.25mg 群で-0.22%、プラセボ群で-0.31%であり、6 ヵ月間の投与期間中には投与群間に差は認められなかった。 **〔安全性〕** 有害事象の発現率はプラセボ群及びフィンゴリモド 1.25mg 群と比較してフィンゴリモド 5.0mg 群で高かった（5.0mg 群：96%、1.25mg 群：84%、プラセボ群：82%）。プラセボ群と比べてフィンゴリモド 5.0mg 群及び 1.25mg 群で発現率が高かった事象は、悪心（フィンゴリモド 5.0mg 群 11%、フィンゴリモド 1.25mg 群 9%、プラセボ群 2%、以下同様）、白血球減少症（5%、2%、0%）、確定された ALT 上昇（12%、10%、1%）、傾眠（6%、3%、0%）、鼻咽頭炎（28%、17%、15%）及び呼吸困難（13%、4%、1%）などであった。
まとめ	MRI に基づく炎症性の疾患活動性評価項目においてプラセボ群に比し、フィンゴリモド 5.0mg、1.25mg 両群で統計学的に有意な抑制効果が認められた。臨床的再発に関するパラメータは、プラセボ群に比べフィンゴリモド両群で改善した。 フィンゴリモドは忍容であり、患者の大部分が試験を完了した。有害事象の発現率は、プラセボ群と比べて、フィンゴリモド 5.0mg 群で高かった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

比較試験

①海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照）[21]（D2301 試験）

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	再発寛解型 MS
主な登録基準	・McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により MS と診断された、18～55 歳の男性又は女性の再発寛解型 MS 患者 ・ランダム化前 1 年間に 1 回以上又は 2 年間に 2 回以上の再発があった患者 ・EDSS スコアが 0～5.5 の患者 ・ランダム化前 30 日以内に再発やステロイド治療がない神経学的に安定している患者
試験方法	フィンゴリモド 1.25mg、フィンゴリモド 0.5mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した。試験期間は 24 ヵ月。
目的	再発寛解型 MS の患者を対象とし、フィンゴリモド（1.25mg 及び 0.5mg）投与 24 ヵ月間の年間再発率に対する効果をプラセボと比較・検証する。
主要評価項目	年間再発率
副次評価項目	主要な副次評価項目 ・3 ヵ月持続する障害進行が発現するまでの期間 その他副次評価項目 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数 ・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 ・Gd 造影病巣数 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合 ・T2 強調病巣の総容積 ・T1 低信号病巣の総容積 ・初回確定再発までの期間（無再発例の割合） ・EDSS スコア ・MSFC z-スコア ・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）
結果	**〔主要評価項目〕** 年間再発率（確定再発） 1.25mg 群 N=429 / 0.5mg 群 N=425 / プラセボ群 N=418 年間再発率の推定値（95%信頼区間）: 0.16 (0.13, 0.19) / 0.18 (0.15, 0.22) / 0.40 (0.34, 0.47) p 値 vs. プラセボ: ＜ 0.001 / ＜ 0.001 / — 年間再発率の推定値（95%信頼区間）及び p 値は投与群、国、直近 2 年間の再発回数及びベースライン時の EDSS によって調整された negative binomial regression を用いて算出した。 投与 24 ヵ月までの年間再発率は、プラセボ群に対して、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に低かった。 **〔主要な副次評価項目〕**  3 ヵ月持続する障害進行が発現するまでの期間に関する Kaplan-Meier プロット

結果

3 ヵ月持続する障害進行が確認されなかった患者の割合は、フィンゴリモド群でプラセボ群より高く、24 ヵ月の投与期間中に 3 ヵ月間持続する障害進行のリスクを、プラセボ群に対し、フィンゴリモド 1.25mg 群で 32%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 30%抑制した。

〔その他副次評価項目〕

＜ MRI に関する評価項目＞

新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数

	1.25mg 群 N=337	0.5mg 群 N=370	プラセボ群 N=339
中央値（平均値）	0.0 (2.5)	0.0 (2.5)	5.0 (9.8)
p 値 vs. プラセボ	＜ 0.001	＜ 0.001	—

病巣数の p 値は投与群、及び国によって調整した negative binomial model を用いて算出した。

24 ヵ月の投与期間中に、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数は、フィンゴリモド両群で、プラセボ群に比べ、統計学的に有意に少なかった。

・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合、Gd 造影病巣数

投与 24 ヵ月後の Gd 造影病巣数の平均値は、フィンゴリモド 1.25mg 群（0.2）及びフィンゴリモド 0.5mg 群（0.2）ともに、プラセボ群（1.1）に比べ、統計学的に有意に少なかった（共に $p < 0.001$、rank ANCOVA）。Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 1.25mg 群（89.8%）及びフィンゴリモド 0.5mg 群（89.7%）ともに、プラセボ群（65.1%）に比べ、統計学的に有意に高かった（共に $p < 0.001$：logistic regression model）。

・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合

24 ヵ月の投与期間中に、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 1.25mg 群（51.9%）及びフィンゴリモド 0.5mg 群（50.5%）で、プラセボ群（21.2%）であり、プラセボ群に比べ、統計学的に有意に高かった（共に $p < 0.001$：logistic regression model）。

・T2 強調病巣の総容積

T2 強調病巣の総容積のベースラインから投与 24 ヵ月後までの変化率では、プラセボ群と比較し、フィンゴリモド群で統計学的に有意な差が認められた（全て $p < 0.001$：rank ANCOVA）。

・T1 低信号病巣の総容積

投与 24 ヵ月後の T1 低信号病巣の総容積のベースラインからの変化は、フィンゴリモド群ではプラセボ群に比べ、低い値を示し統計学的に有意な差が認められた（vs. 1.25mg 群 p=0.02、vs. 0.5mg 群 p=0.01：rank ANCOVA）。

＜臨床的再発に関する評価項目＞

・初回確定再発までの期間（無再発例の割合）

投与 24 ヵ月間の初回確定再発までの期間は、プラセボ群と比較してフィンゴリモド群で統計学的に有意に延長した。投与 24 ヵ月間の再発リスクは、プラセボ群に対し、フィンゴリモド 1.25mg 群で 62%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 52%抑制した。

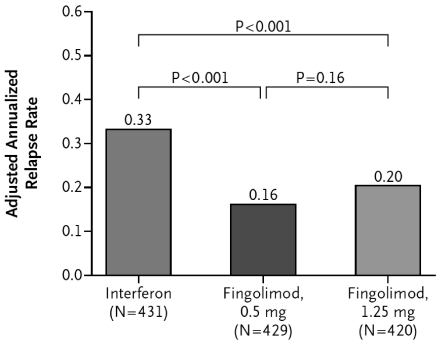
また、投与 24 ヵ月間の Kaplan-Meier 推定値による無再発例の割合は、プラセボ群 45.6%に対し、フィンゴリモド 1.25mg 群 74.7%、フィンゴリモド 0.5mg 群 70.4%であり、フィンゴリモド両群で高かった。

結果	**＜その他の評価項目＞** **・EDSS スコア、MSFC z-スコア** EDSS スコアのベースラインからの変化は、フィンゴリモド両群（変化量の平均値：1.25mg 群-0.03、0.5mg 群 0.00）でプラセボ群（0.13）より良好な結果が得られ、プラセボ群に比べ、フィンゴリモド両群で統計学的に有意な差が認められた（共に p=0.002：rank ANCOVA）。MSFC z-スコアのベースラインからの変化でも、フィンゴリモド両群（変化量の平均値：1.25mg 群 0.01、0.5mg 群 0.03）でプラセボ群（-0.06）より良好な結果が得られ、フィンゴリモド両群でプラセボ群と比較し、統計学的に有意な差が認められた（1.25mg 群 p=0.02、0.5mg 群 p=0.01：rank ANCOVA）。 **・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）** 24 ヵ月の投与期間中の脳萎縮は、フィンゴリモド 1.25mg 群（減少率の平均値 -0.89%）及びフィンゴリモド 0.5mg 群（-0.84%）でプラセボ群（-1.31%）よりも統計学的に有意に小さかった（共に $p < 0.001$：rank ANCOVA）。 **〔安全性〕** 投与群別の有害事象発現率は、フィンゴリモド 1.25mg 群で 94.2%（404 例/429 例）、フィンゴリモド 0.5mg 群で 94.4%（401 例/425 例）、プラセボ群で 92.6%（387 例/418 例）であった。フィンゴリモド両群で発現率が高かった有害事象は、主に肝機能検査異常値（1.25mg 群：18.6%、0.5mg 群：15.8%、プラセボ群：5.0%、以下同順）、血液およびリンパ系障害[リンパ球減少症（5.4%、3.5%、0.5%）と白血球減少症（6.3%、2.8%、0.2%）を含む]、高血圧（6.3%、6.1%、3.8%）、頭痛（26.6%、25.2%、23.0%）であった。鼻咽頭炎（26.1%、27.1%、27.5%）、鼻炎（4.2%、5.9%、6.0%）、副鼻腔炎（6.3%、6.6%、4.5%）及び尿路感染（4.9%、8.0%、11.2%）の有害事象発現率は、各群とも同程度であった。 副作用発現率は、本剤 0.5mg 群で 61.9%（263/425 例）であった。本剤 0.5mg 群における主な副作用は、ALT 増加 9.2%（39/425 例）、鼻咽頭炎 7.3%（31/425 例）、上気道感染 6.8%（29/425 例）等であった。
まとめ	再発寛解型 MS 患者を対象とした 24 ヵ月間の試験において、フィンゴリモドの効果は、プラセボに比べて優れていることが示された。再発率、臨床的障害の進行、炎症性病変の活動性および組織破壊の MRI 上のエビデンスは全て、フィンゴリモド投与により有意に減少した。フィンゴリモドの 2 用量は有効性が同等で、有害事象の発現頻度は 0.5mg 用量で 1.25mg 用量より低かった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

②海外第Ⅲ相試験（実薬対照）[22]（D2302 試験）

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照（IFNβ-1a）、並行群間比較試験
対象	再発寛解型 MS 患者
主な登録基準	・McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により MS と診断された、18～55 歳の男性又は女性の再発寛解型 MS 患者 ・ランダム化前 1 年間に 1 回以上又は 2 年間に 2 回以上の再発があった患者 ・EDSS スコアが 0～5.5 の患者 ・ランダム化前 30 日以内に再発やステロイド治療がない神経学的に安定している患者
試験方法	フィンゴリモド 1.25mg 又はフィンゴリモド 0.5mg を 1 日 1 回、経口投与する。または、IFNβ-1a 30μg を 1 週間 1 回筋肉内注射する。投与期間は 12 ヵ月間。
目的	再発寛解型 MS 患者を対象とし、フィンゴリモド（1.25mg 及び 0.5mg）投与 12 ヵ月間の年間再発率に対する効果を IFNβ-1a と比較・検証する。少なくともフィンゴリモド 1.25mg での有効性が IFNβ-1a よりも優れることを検証する。
主要評価項目	年間再発率

<table>
<tr><td>副次評価項目</td><td>主要な副次評価項目
・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数
・3 ヵ月以上持続する障害進行
その他副次評価項目
・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合
・Gd 造影病巣数
・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合
・T2 強調病巣の総容積
・T1 低信号病巣の総容積
・無再発例の割合
・EDSS スコア
・MSFC z-スコア
・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>〔主要評価項目〕
 

年間再発率（確定再発）

<table>
<tr><td></td><td>IFNβ-1a 群
N=431</td><td>0.5mg 群
N=429</td><td>1.25mg 群
N=420</td></tr>
<tr><td>年間再発率の推定値
（95%信頼区間）</td><td>0.33
(0.26, 0.42)</td><td>0.16
(0.12, 0.21)</td><td>0.20
(0.16, 0.26)</td></tr>
<tr><td>p 値 vs. IFNβ-1a</td><td>－</td><td>＜ 0.001</td><td>＜ 0.001</td></tr>
</table>
年間再発率の推定値（95%信頼区間）、年間再発率の IFNβ-1a 群に対する割合、及び p 値は投与群、国、直近 2 年間の再発回数及びベースライン時の EDSS によって調整された negative binomial regression を用いて算出した。

投与 12 ヵ月までの年間再発率は、IFNβ-1a 群に対して、フィンゴリモド両群で統計学的に有意に低かった。

〔主要な副次評価項目〕
新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数
<table>
<tr><td></td><td>IFNβ-1a 群</td><td>0.5mg 群</td><td>1.25mg 群</td></tr>
<tr><td>中央値（平均値）</td><td>1.0 (2.6)</td><td>0.0 (1.7)</td><td>1.0 (1.5)</td></tr>
<tr><td>p 値 vs. IFNβ-1a</td><td>—</td><td>0.004</td><td>＜ 0.001</td></tr>
</table>
p 値は、投与群、国、ベースライン時の直近 2 年間の再発回数、ベースライン時の EDSS スコアによって調整した negative binomial model を用いて算出した。

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

結果	・3ヵ月持続する障害進行 障害進行が確認された患者は、全投与群においてまれであった。障害進行が確認されるまでの期間、および障害進行が確認された患者の割合について、3投与群間で有意差は見られなかった。 〔その他副次評価項目〕 ＜MRIに関する評価項目＞ ・Gd造影病巣の認められなかった患者の割合、Gd造影病巣数 Gd造影病巣が認められなかった患者の割合は、IFNβ-1a群（80.8%）に比べ、フィンゴリモド群（1.25mg群91.2%、0.5mg群90.1%）で有意に高かった（共に $p < 0.001$：logistic regression model）。投与12ヵ月後のGd造影病巣数は、IFNβ-1a群（平均値：0.51）に比べ、フィンゴリモド1.25mg群（0.14）及びフィンゴリモド0.5mg群（0.23）ともに、統計学的に有意に少なかった（共に $p < 0.001$：rank ANCOVA）。 ・新規又は新規に拡大したT2強調病巣が認められなかった患者の割合 12ヵ月間の投与期間中に新規又は新規に拡大したT2強調病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド1.25mg群（48.0%）及びフィンゴリモド0.5mg群（54.8%）で、IFNβ-1a群（45.7%）に比べて高い割合を示し、フィンゴリモド0.5mg群のみで統計学的な有意差が認められた（$p=0.01$：logistic regression model）。 ・T2強調病巣の総容積 投与12ヵ月後のT2強調病巣の総容積は、各投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（rank ANCOVA）。 ・T1低信号病巣の総容積 T1低信号病巣の総容積は、各投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（rank ANCOVA）。 ＜臨床的再発に関する評価項目＞ ・無再発例の割合 投与12ヵ月間のKaplan-Meier推定値による無再発例の割合は、IFNβ-1a群69.3%に対し、フィンゴリモド1.25mg群79.8%、フィンゴリモド0.5mg群82.6%でありフィンゴリモド両群で高かった（共に $p < 0.001$、log-rank検定）。 ＜その他の評価項目＞ ・EDSSスコア、MSFC z-スコア EDSSスコアのベースラインからの変化は、フィンゴリモド両群（変化量の平均値：1.25mg群-0.11、0.5mg群-0.08）でIFNβ-1a群（0.01）より良好な結果が得られ、IFNβ-1a群と比べ、フィンゴリモド1.25mg群では統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.02$：rank ANCOVA）。MSFC z-スコアのベースラインからの変化は、フィンゴリモド両群（変化量の平均値：1.25mg群0.08、0.5mg群0.04）でIFNβ-1a群（-0.03）より良好な結果が得られ、フィンゴリモド群で、IFNβ-1a群と比較し、統計学的に有意な差（1.25mg群 $p < 0.001$、0.5mg群 $p=0.02$：rank ANCOVA）が認められ、障害に対する有効性は投与12ヵ月後には認められた。

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

2）安全性試験：

①国内継続投与試験[23, 26]（D1201E1 試験）

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	再発性 MS 患者
主な登録基準	D1201 試験で 6 ヵ月間の治験期間を完了した患者を対象とした。
試験方法	用量盲検期とオープン期から成り、用量盲検期にはフィンゴリモド 1.25mg 又は 0.5mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与し、オープン期にはフィンゴリモド 0.5mg を 1 日 1 回投与した。 用量盲検期には、D1201 試験でフィンゴリモド（0.5mg 又は 1.25mg）を投与されていた患者には、盲検下で同用量の治験薬を割り付けた。D1201 試験でプラセボを投与されていた患者には、盲検下でフィンゴリモド 0.5mg 又は 1.25mg のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。 本試験途中で、D2301 試験及び D2302 試験の結果を受けて、すべての患者の投与量を 0.5mg とし（1.25mg 投与していた患者を 0.5mg に切替え）、以降をオープン期とした。試験期間は D1201 試験を合わせて 12 ヵ月間。
目的	フィンゴリモドの長期安全性及び有効性データを収集する。
評価項目	・安全性 ・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 ・Gd 造影病巣数 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合 ・年間再発率 ・初回確定再発までの期間（無再発例の割合） ・EDSS スコア

結果

〔安全性〕

有害事象及び副作用発現率

	1.25mg 群 N=54	0.5mg 群 N=57	プラセボ-フィンゴリモド群 N=57
有害事象発現例数（%）	54（100.0）	54（94.7）	54（94.7）
副作用発現例数（%）	50（92.6）	47（82.5）	47（82.5）
死亡（%）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重篤な有害事象（%）	11（20.4）	5（8.8）	8（14.0）
投与中止に至った有害事象（%）	6（11.1）	8（14.0）	11（19.3）

投与中止に至った有害事象の発現率は、フィンゴリモド継続投与群（フィンゴリモド 1.25mg 群 11.1%、フィンゴリモド 0.5mg 群 14.0%）に比し、プラセボ-フィンゴリモド群（19.3%）で高かった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は肝機能検査異常であり、フィンゴリモド 1.25mg 群（3.7%）に比し、フィンゴリモド 0.5mg 群（7.0%）及びプラセボ-フィンゴリモド群（7.0%）で多く認められた。投与中止に至った徐脈は D1201 試験の初回投与時のもので、フィンゴリモド 1.25mg 群のみで 2 例に認められた。その他の投与中止に至った有害事象は、いずれも 1 例のみであった。

本継続投与試験移行後に認められた投与中止に至った有害事象の発現率は、フィンゴリモド継続投与群（フィンゴリモド 1.25mg 群で 0%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 4.3%）に比し、プラセボ-フィンゴリモド群（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 13.0%、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 18.5%）で高かった。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は肝機能検査異常であり、フィンゴリモド 0.5mg 群、プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群、及びプラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で各 1 例に認められた。

本試験の期間中副作用発現率は、プラセボ -0.5mg 群で 74.1%（20/27 例）、0.5mg -0.5mg 群で 57.4%（27/47 例）であった。主な副作用は、プラセボ -0.5mg 群で鼻咽頭炎 22.2%（6/27 例）、肝機能検査値異常 14.8%（4/27 例）等、0.5mg -0.5mg 群で鼻咽頭炎 21.3%（10/47 例）、肝機能検査値異常 6.4%（3/47 例）等であった。

〔有効性〕

＜ MRI に関する評価項目＞

・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合

フィンゴリモド継続投与群において、Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、投与 12 ヵ月後ではフィンゴリモド 1.25mg 群 97.6%、フィンゴリモド 0.5mg 群 97.7%となり、両群間で違いはみられなかった。

プラセボ-フィンゴリモド群において、Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、プラセボを投与していた 6 ヵ月後（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群：63.2%、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群：52.2%、以下同順）に比し、9 ヵ月後で増加し（94.7%、90.9%）、12 ヵ月後でもその割合は高いまま維持された（87.5%、90.0%）。

Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合（Ex-mFAS[c]）

	投与 3 及び 6 ヵ月後の両時点	投与 9 及び 12 ヵ月後の両時点
プラセボ-0.5mg 群 [a]	26.1%（6/23 例）	69.6%（16/23 例）
0.5mg-0.5mg 群 [b]	77.8%（35/45 例）	84.4%（38/45 例）

a）第Ⅱ相試験ではプラセボを投与し、継続投与試験移行後は本剤 0.5mg を投与した群
b）第Ⅱ相試験から本剤 0.5mg を投与し、継続投与試験移行後も本剤 0.5mg を投与した群
c）継続投与試験移行後に有効性評価用の MRI データが 1 つ以上ある患者

結果	・Gd 造影病巣数 フィンゴリモド継続投与群では、Gd 造影病巣数の平均値は両群とも、投与 3 ヵ月後にはベースライン時に比して減少し、その後も少ないまま維持され、投与 12 ヵ月後には平均値及び中央値ともに 0.0 となった。 プラセボ-フィンゴリモド群では、プラセボを投与した 6 ヵ月後まで Gd 造影病巣数の平均値はベースラインと同程度であった（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 1.2、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 1.3）。フィンゴリモドへの切替え後 3 ヵ月目になる 9 ヵ月後のデータでは、Gd 造影病巣数の平均値は両群とも 0.1 まで減少し、12 ヵ月後まで少ないまま維持された（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.2、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.1）。 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合 フィンゴリモド継続投与群では、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、投与 0～6 ヵ月後に比し、投与 6～12 ヵ月後で増加した（フィンゴリモド 1.25mg 群で 57.1%から 88.1%、フィンゴリモド 0.5mg 群で 66.7%から 86.7%）。プラセボ-フィンゴリモド群でも、新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、プラセボ投与期（投与 0～6 ヵ月後）に比し、フィンゴリモドへの切替え後の D1201 試験の投与 6 ヵ月間（投与 6～12 ヵ月後）で増加した（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 52.6%から 64.7%、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 21.7%から 61.9%）。 ＜臨床的再発に関する評価項目＞ ・年間再発率 フィンゴリモド継続投与群における年間再発率は、D1201 試験期間に比し、D1201E1 試験期間でさらに低下した（フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.39 から 0.28、フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.47 から 0.23）。一方、プラセボ-フィンゴリモド群における年間再発率は、D1201 試験期間に比し、フィンゴリモドへの切替え後の D1201E1 試験期間で明らかな低下が認められた（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 1.22 から 0.21、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.97 から 0.26）。 ・初回確定再発までの期間（無再発例の割合） フィンゴリモド継続投与群では、12 ヵ月の投与期間中の無再発例の割合はほぼ一定であった。プラセボ-フィンゴリモド群では、D1201 試験期間中（D1201 試験投与開始日～D1201E1 試験投与開始日前日）に認められた無再発例の割合の低下が、フィンゴリモド投与後の D1201E1 試験期間中［D1201E1 試験投与開始日～投与 12 ヵ月後（D1201E1 試験投与開始から 6 ヵ月後）の評価完了又は投与中止 3 ヵ月後の後観察完了］に抑制された。 ＜その他の評価項目＞ ・EDSS スコア 投与 6 ヵ月後には、EDSS スコアはベースラインに比し、フィンゴリモド 1.25mg 群でやや低下（改善）したものの（0.21）、フィンゴリモド 0.5mg 群では変化なく、プラセボ群ではやや上昇（悪化）した。投与 12 ヵ月後には全群で EDSS の平均スコアがやや低下（改善）し、その平均変化量は、フィンゴリモド継続投与群（フィンゴリモド 1.25mg 群、フィンゴリモド 0.5mg 群とも 0.02）に比し、プラセボ-フィンゴリモド群（プラセボ-フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.11、プラセボ-フィンゴリモド 0.5mg 群で 0.32）で大きかった。

まとめ	フィンゴリモド 1.25mg 及び 0.5mg の忍容性は良好であり、大部分の患者が 12 ヵ月の投与を完了した。安全性プロファイルは、フィンゴリモド 1.25mg 群に比べ、フィンゴリモド 0.5mg 群で良好であった。有害事象は対象集団や薬剤の特性から予測できた範囲のものであり、有害事象の大部分は軽度から中等度であった。プラセボ-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド投与開始後、肝機能検査異常やリンパ球減少症の有害事象の発現率が増加した。他の外国試験と同様、徐脈、第一度及び第二度房室ブロックのような心臓障害、及び肝酵素上昇が認められた。 すべての MRI に基づく炎症性の疾患活動性評価項目で、フィンゴリモド継続投与群では D1201 試験で認められた抑制効果が維持され、プラセボ-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド投与後に抑制効果が認められた。年間再発率や無再発例の割合において、フィンゴリモド継続投与群では D1201 試験でプラセボ群に比べて改善が認められており、本継続投与試験移行後、さらに改善が認められた。プラセボ-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド投与後に明らかな改善が認められた。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

②海外継続投与試験[24]（D2201E1 試験）

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	再発性 MS 患者
主な登録基準	D2201 試験で 6 ヵ月間の治療期間を完了した患者を対象とした。
試験方法	継続投与試験は用量盲検期（6～24 ヵ月）とオープン期（24～60 ヵ月）から成り、用量盲検期にはフィンゴリモド 1.25mg 又は 5.0mg のいずれかを 1 日 1 回経口投与し、オープン期にはフィンゴリモド 5.0mg を 1 日 1 回投与した。 用量盲検期には、D2201 試験でフィンゴリモド（1.25mg 又は 5.0mg）を投与されていた患者には、盲検下で同用量の治験薬を割り付けた。D2201 試験でプラセボを投与されていた患者には、盲検下でフィンゴリモド 1.25mg 又は 5.0mg のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。 本試験途中で、D2301 試験及び D2302 試験の結果を受けて、すべての患者の投与量を 1.25mg とし（5.0mg 投与していた患者を 1.25mg に切替え）、以降をオープン期とした。試験期間は D2201 試験を合わせて 60 ヵ月間。
目的	・フィンゴリモドの長期の有効性を評価する。 ・フィンゴリモドの安全性及び忍容性の長期データを収集する。
評価項目	・安全性 ・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合 ・新規の T2 強調病巣数 ・T2 強調病巣の総容積 ・初回確定再発までの期間（無再発例の割合） ・年間再発率 ・EDSS スコア ・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）
結果	**〔安全性〕** 有害事象及び副作用発現率

	5.0mg-1.25mg 群 N=94	1.25mg 群 N=94	プラセボ-フィンゴリモド群 N=93	合計 N=281
有害事象発現例数（%）	93（98.9）	92（97.9）	89（95.7）	274（97.5）
副作用発現例数（%）	78（83.0）	73（77.7）	67（72.0）	218（77.6）
死亡（%）	0	1（1.1）	0	1（0.4）
重篤な有害事象（%）	25（26.6）	15（16.0）	19（20.4）	59（21.0）
投与中止に至った有害事象（%）	21（22.3）	23（24.5）	20（21.5）	64（22.8）

投与中止に至った有害事象の発現率は、フィンゴリモド 5.0−1.25mg 群で 22.3%、フィンゴリモド 1.25mg 群で 24.5%、プラセボ-フィンゴリモド群で 21.5%であった。

全体で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、リンパ球減少症（4 例、1.4%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（4 例、1.4%）、徐脈（3 例、1.1%）、及び黄斑浮腫（3 例、1.1%）であった。

結果	〔有効性〕 ＜ MRI に関する評価項目＞ ・Gd 造影病巣の認められなかった患者の割合 投与 24、36、48、及び 60 ヵ月後の Gd 造影病巣が認められなかった全体の割合は、それぞれ 84.6%、88.8%、96.0%、及び 91.9%であり、フィンゴリモドの Gd 造影病巣の抑制効果は投与 5 年後の長期にわたり、持続していた。 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合 60 ヵ月後において MRI で新規の T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フィンゴリモド 5.0−1.25mg 群で 83.3%、フィンゴリモド 1.25mg 群で 87.8%、プラセボ−フィンゴリモド群で 88.9%であり、全投与群で高く維持されていた。 ・新規の T2 強調病巣数 投与 6 ヵ月から 12 ヵ月後の新規 T2 強調病巣数の低下幅はプラセボ−フィンゴリモド群で最も大きく、投与 12 ヵ月後の疾患活動性はフィンゴリモド 1.25mg 群及びフィンゴリモド 5.0−1.25mg 群と同程度まで低下した。 継続投与試験中の新規 T2 強調病巣数の全体の平均値は、投与 12～24 ヵ月後で 0.6、投与 24～36 ヵ月後で 0.7、投与 36～48 ヵ月後で 0.5、投与 48～60 ヵ月後で 0.4 であった。 ・T2 強調病巣の総容積 投与 60 ヵ月後の T2 強調病巣の総容積は、いずれの群もベースラインからから減少した。 ＜臨床的再発に関する評価項目＞ ・初回確定再発までの期間（無再発例の割合） 投与開始後の数ヵ月間に、フィンゴリモド群よりもプラセボ群で無再発症例の割合に大きな低下が認められた。投与 6 ヵ月後にプラセボ群からフィンゴリモド投与に切替え以降、再発例の割合が低下した。フィンゴリモド継続投与群では、投与 60 ヵ月間の再発率はほぼ変わらず、長期投与でも再発に対する有効性は維持されることが示された。 投与 60 ヵ月間の Kaplan−Meier 推定値による無再発例の割合は、フィンゴリモド 5.0−1.25mg 群、フィンゴリモド 1.25mg 群、プラセボ−フィンゴリモド群でそれぞれ 68%、61%、51%であった。 ・年間再発率 D2201 試験のベースラインから治験薬投与 60 ヵ月後までの確定再発の年間再発率は、フィンゴリモド 5.0−1.25mg 群で 0.19、フィンゴリモド 1.25mg 群で 0.17、プラセボ−フィンゴリモド群で 0.23 であった。投与群間の差はほとんどなく、全体の年間再発率は 0.20 であった。 プラセボ−フィンゴリモド群では、最初の 6 ヵ月間のプラセボ投与期間での再発率が高かったが、60 ヵ月後には他投与群との差は小さくなった。 ＜その他の評価項目＞ ・EDSS スコア 投与 54 ヵ月及び 60 ヵ月後の EDSS 評価で、投与 60 ヵ月を完了した患者 140 例のうち、ベースラインからの EDSS スコアの悪化（ベースラインからの変化が≥+1）が 23%に認められた。60 ヵ月の投与期間中に、EDSS により 6 ヵ月間持続する MS 障害の進行が認められなかった患者の割合（Kaplan−Meier 推定値）は、各投与群で 60%～71%であった。

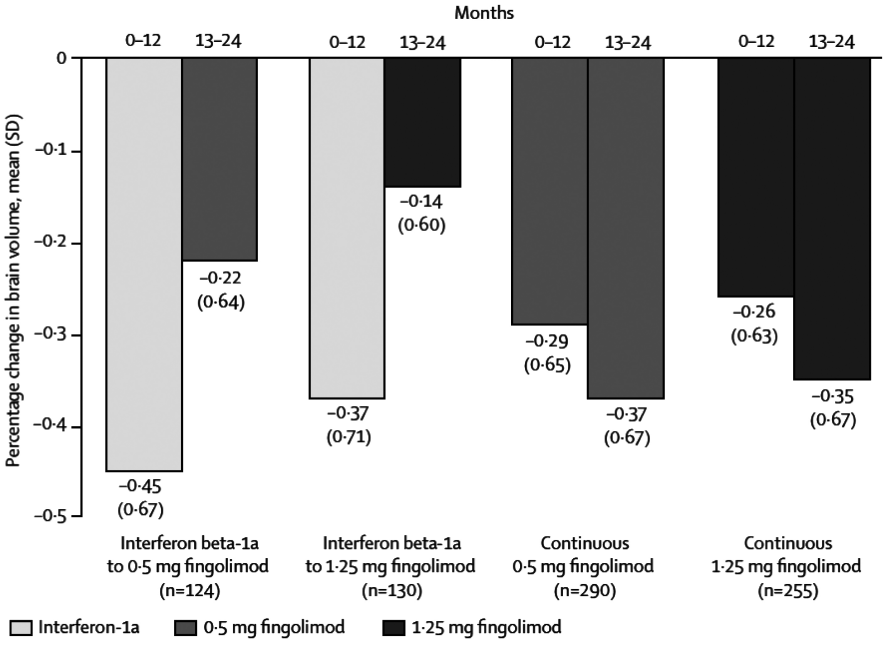
結果	**・脳容積のベースラインからの変化率（減少率）** 60 ヵ月の投与期間中の脳容積の減少率の平均（標準偏差）は、全投与群（n=129）で−2.32%（2.61%）であった。
まとめ	D2201 試験でランダム化された患者の 50%は治験薬の 5 年間投与を完了した。重篤な感染症（6 例、2.1%）、又は高度の感染症（8 例、2.8%）の発現は少なかった。未知で重篤な感染症は認められなかった。投与 60 ヵ月後までに、フィンゴリモドの心拍数、房室伝導、又は心機能への慢性的な影響を示唆する事象は起こらなかった。基準値上限の 3 倍以上の ALT 上昇が 16.5%の患者に発現したが、投与 60 ヵ月後までに肝毒性の関連を示唆する肝酵素の上昇は認められなかった。 治験薬投与 60 ヵ月後まで 1 年ごとに実施した MRI にて、炎症性の病巣が認められなかった患者は 70%以上であった。さらに、臨床的再発の結果からも、フィンゴリモドは MS 疾患の活動性を低く抑えることが示された。投与 60 ヵ月後までの無再発例（確定再発）は 65.8%、投与 60 ヵ月後までの年間再発率は 0.20 であった。投与 60 ヵ月後までに 6 ヵ月以上持続する障害進行が認められなかった患者はフィンゴリモドを投与した患者の 60%〜71%であった。ベースラインと比較し、投与 60 ヵ月後の T2 強調 MRI 画像では疾患の負荷（病巣容積）の増加は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

③海外継続投与試験[25]（D2302E1 試験）

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照並行群間比較試験
対象	再発寛解型 MS 患者
主な登録基準	D2302 試験で 12 ヵ月間の治療期間を完了した患者を対象とした。
試験方法	D2302 試験を完了した患者を対象とし、フィンゴリモド（1.25mg 又は 0.5mg）を投与されていた患者には、同用量の治験薬を割り付けた。 D2302 試験で IFNβ-1a を投与されていた患者には、フィンゴリモド 1.25mg 又は 0.5mg のいずれかに 1:1 の比でランダムに割り付けた。 試験期間は D2302 試験を合わせて 24 ヵ月間。
目的	・D2302 試験での IFNβ-1a による治療から、本継続投与試験でフィンゴリモドの治療に切り替えた患者の臨床的有効性安全性及び MRI に関する有効性への影響を検討する。 ・24 ヵ月投与時のフィンゴリモド群と IFNβ-1a-フィンゴリモド群の効果を検討する。
評価項目	・安全性 ・Gd 造影病巣数 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合 ・新規又は新規に拡大した T2 強調病巣数 ・年間再発率 ・無再発例の割合 ・EDSS に基づく 3 ヵ月持続する障害進行が確認されるまでの期間 ・脳容積の変化 ・EDSS スコア及び MSFC z-スコア
結果	**〔安全性〕** **・フィンゴリモド継続投与群** 2 年間のプラセボ対照試験である D2301 試験でみられた有害事象に関する所見と一致していた。概して、その発現率はフィンゴリモド 0.5mg 群に比べフィンゴリモド 1.25mg 群で若干高かった。また、大部分の有害事象は継続投与試験移行後に減少した。

結果	・IFNβ-1a-フィンゴリモド群 IFNβ-1a-フィンゴリモド群における有害事象の発現率はIFNβ-1a投与期（91～94%）に比べフィンゴリモド投与期（86～91%）でわずかに低かった。 IFNβ-1a投与期で最も発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎で、続いて頭痛の発現率が高かったが、鼻咽頭炎の発現率はIFNβ-1a投与期とフィンゴリモド投与期で同程度であった。IFNβ-1aからフィンゴリモドに切替え後に発現率がいずれの投与群も5%以上上昇した有害事象はリンパ球数減少とリンパ球減少症であった。一方、IFNβ-1aからフィンゴリモドに切替え後に発現率がいずれの投与群も5%以上低下した有害事象は、インフルエンザ様疾患、発熱、筋肉痛であった。 IFNβ-1aからフィンゴリモドへの切替え後に予期せぬ安全性の懸念は認められなかった。IFNβ-1aからフィンゴリモドへの切替え後の安全性プロファイルはD2302試験でのフィンゴリモド投与群でみられたものと同様で、今までに行われた臨床試験でみられた安全性プロファイルと一致していた。 〔有効性〕 ＜MRIに関する評価項目＞ ・Gd造影病巣数 Gd造影病巣数は、24ヵ月後においてフィンゴリモド継続投与群[フィンゴリモド1.25mg群（0.2）、フィンゴリモド0.5mg群（0.1)]とIFNβ-1a-フィンゴリモド群[IFNβ-1a-フィンゴリモド1.25mg群（0.2）、IFNβ-1a-フィンゴリモド0.5mg群（0.1)]の間に、有意な差は認められなかった（rank ANCOVA)。 ・新規又は新規に拡大したT2強調病巣が認められなかった患者の割合 フィンゴリモド0.5mg継続投与群では、切り替え群に比べて、T2強調画像上の新規病変・拡大病変数が有意に少なく、T2強調画像上の新規病変・拡大病変が認められなかった患者数が多かった（継続投与群：316例中134例［42%]、切り替え群：279例中93例［33%]、p=0.016：Logistic regression)。 ・新規又は新規に拡大したT2強調病巣数 新規又は新規に拡大したT2強調病巣数の平均は、フィンゴリモド1.25mg群2.4個、フィンゴリモド0.5mg群2.5個、IFNβ-1a-フィンゴリモド群3.3個であった。フィンゴリモド0.5mg群は、IFNβ-1a-フィンゴリモド群に比して有意に少なかった（p=0.035：Negative binomial)。 ＜臨床的再発に関する評価項目＞ ・年間再発率 投与24ヵ月間の各投与群での年間再発率の推定値は、フィンゴリモド1.25mg群0.20、フィンゴリモド0.5mg群0.18、IFNβ-1a-フィンゴリモド群0.33であった。 ・無再発例の割合 Kaplan-Meier推定値による無再発例の割合は、フィンゴリモド1.25mg群71%、フィンゴリモド0.5mg群73%、IFNβ-1a-フィンゴリモド群60%であった。 ・EDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行が確認されるまでの期間 3ヵ月間持続する障害進行が最初に確定診断されるまでの期間については、フィンゴリモド継続投与群と切り替え群との間に差は認められなかった（log-rank検定)。

結果	**＜その他の評価項目＞** **・脳容積の変化** IFNβ-1a-フィンゴリモド群では、フィンゴリモド 0.5mg または 1.25mg へ切り替え後には、IFNβ-1a 投与期に比べて、脳容積の減少率が低下した。  **・EDSS スコア及び MSFC z-スコア** D2302 試験のベースラインから投与 24 ヵ月後の EDSS スコアの変化の平均は、フィンゴリモド 1.25mg 群 -0.08（改善）、フィンゴリモド 0.5mg 群 -0.01（改善）、IFNβ-1a-フィンゴリモド群 0.02（悪化）であった。各群間で、有意な差は認められなかった（rank ANCOVA）。MSFC z-スコアの平均値は、フィンゴリモド 1.25mg 群 0.042、フィンゴリモド 0.5mg 群 0.044、IFNβ-1a-フィンゴリモド群 0.024 であった。
まとめ	**フィンゴリモド継続投与群** 他の試験と同様に有害事象の発現率はフィンゴリモド 0.5mg 群に比べフィンゴリモド 1.25mg 群で若干高かった。また、ほとんどの有害事象は継続投与試験移行後に減少した。 フィンゴリモドによる投与 12 ヵ月間でみられた IFNβ-1a に対する年間再発率の抑制効果は投与 24 ヵ月後まで持続していた。炎症性の疾患活動性、疾患負荷、脳容積に関する MRI データについても、投与 12 ヵ月間でみられた有効性が継続投与試験移行後も投与 24 ヵ月後まで持続していた。 **IFNβ-1a-フィンゴリモド群** 肝酵素異常、リンパ球数の減少、感染症を除き、IFNβ-1a 投与期にみられた有害事象のほとんどはフィンゴリモドへの切替え後に減少した。さらに、切替え後に予期せぬ安全性の懸念は認められなかった。IFNβ-1a からフィンゴリモドへの切替え後の安全性プロファイルは D2302 試験でのフィンゴリモド投与群でみられたものと同様で、他の試験の結果とも一致していた。概して、フィンゴリモドの忍容性は良好で、継続投与試験に移行した患者の大多数は投与 24 ヵ月後までの投与期間を完了した。 フィンゴリモドへの切替え後、年間再発率が低下し、他の有効性評価項目にも改善がみられた。これにより IFNβ-1a 投与期でみられた有効性はフィンゴリモドに切替え後、さらに改善することが示唆された。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

(5) 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：

承認日以降に国内継続投与試験（D1201E1 試験）を製造販売後臨床試験に切り替え継続し、試験実施施設での市販薬の使用開始に伴い終了した。

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：

使用成績調査（全例調査）を実施した。

(7) その他：

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

スフィンゴシン 1-リン酸、マイリオシン

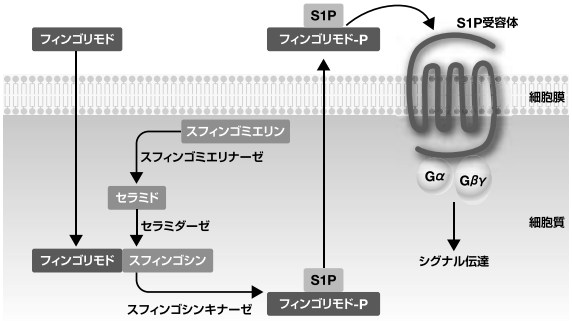
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

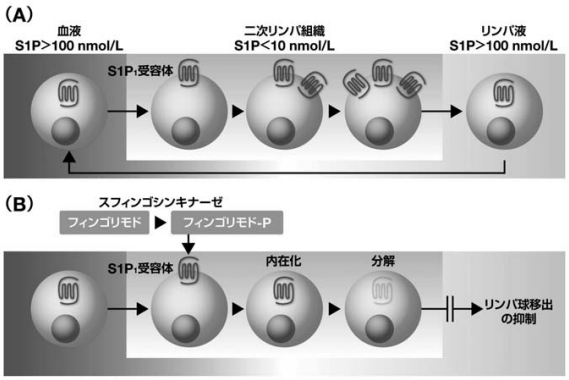
(1) 作用部位・作用機序：

フィンゴリモドは、スフインゴシンキナーゼにより生体内で活性代謝物のリン酸化体に代謝される[27]。リン酸化体は、スフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体 1（$S1P_1$ 受容体）と結合し、その内在化と分解を誘導することで機能的な $S1P_1$ 受容体アンタゴニストとして作用する。そのためリンパ節などの二次リンパ組織からの $S1P_1$ 受容体を介したリンパ球の移出が抑制される。ミエリン抗原特異的な Th17 細胞を含む自己反応性 T 細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制され、その結果中枢神経系組織への浸潤が阻止される[28, 29]。一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリー T 細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリー T 細胞に対しほとんど影響しない。

また、フィンゴリモドは、ヒト及び動物の中枢神経系（CNS）への移行性を有し、アストログリオーシス、脱髄、及び神経細胞の傷害を抑制することが明らかにされている[30]。



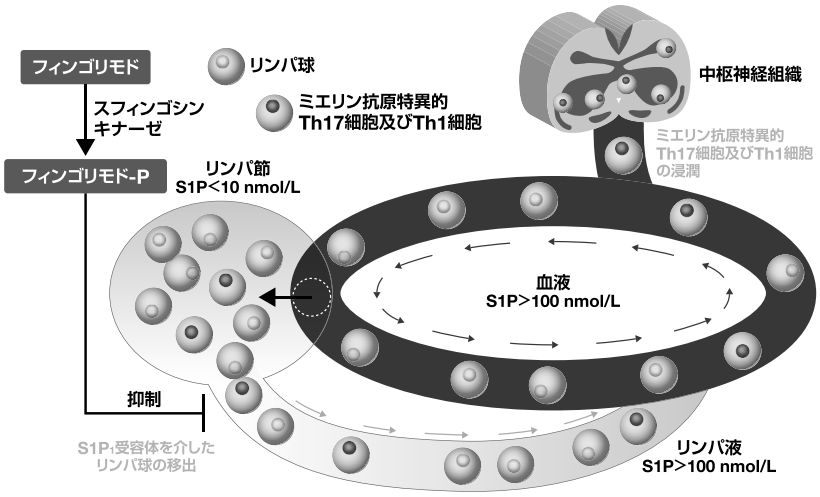
フィンゴリモドのリン酸化体への変換と S1P 受容体への作用



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

MS の動物モデルとして広く用いられている EAE では、発症及び進行に伴って中枢神経系組織へのリンパ球、特に CD4 抗原陽性（$CD4^+$）のヘルパー T 細胞（Th 細胞）を含む炎症性細胞の浸潤と脱髄病変が認められ、MS の病理組織像との類似性が高い。Th 細胞は、抗

原刺激後のサイトカイン産生能によって幾つかのサブセットに分類される。EAE の発症、再発、及び進行には、インターロイキン 17（IL-17）産生能を有する Th17 細胞と IFNγ 産生能を有する Th1 細胞が、ミエリン抗原特異的な自己反応性 T 細胞として重要と考えられている。マウスの再発寛解型 EAE では、再発に伴ってミエリン抗原特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞の 脊髄中への浸潤が認められる。フィンゴリモドを治療的に投与すると、顕著な再発抑制効果の発現と並行して、ミエリン抗原特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞の脊髄中への浸潤が著しく減少した。フィンゴリモドはミエリン抗原特異的（自己反応性）Th17 細胞及び Th1 細胞のリンパ節からの移出を抑制し、中枢神経系組織への浸潤を阻止することで、EAE に対して予防効果、再発抑制効果及び治療効果を発揮すると考えられる。



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

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) S1P 受容体に対する作用（*in vitro*）

フィンゴリモドは、生体内ではスフィンゴシンキナーゼによって活性本体であるリン酸化体の(S)-エナンチオマーに変換される[27] が、(R)-エナンチオマーは生成されない[31]。フィンゴリモド、(S)-フィンゴリモド リン酸化体及び(R)-フィンゴリモド リン酸化体について 5 種類のヒト S1P 受容体サブタイプに対するアゴニスト作用を GTP[γ-35S] を用いた結合試験で評価した。フィンゴリモドの EC_{50} 値はいずれの S1P 受容体サブタイプにおいても 10000nmol/L 以上であった。(S)-フィンゴリモド リン酸化体の $S1P_1$、$S1P_3$、$S1P_4$、及び $S1P_5$ 受容体に対する EC_{50} 値は、それぞれ 0.3nmol/L、3.1nmol/L、0.6nmol/L 、及び 0.3nmol/L であったが、$S1P_2$ 受容体に対する EC_{50} 値は 10000nmol/L 以上であった。一方、(R)-フィンゴリモド リン酸化体の $S1P_1$、$S1P_3$、$S1P_4$、及び $S1P_5$ 受容体に対する作用は、(S)-フィンゴリモド リン酸化体に比べて弱かった[31]。

フィンゴリモド、(S)-フィンゴリモド リン酸化体、及び(R)-フィンゴリモド リン酸化体の S1P 受容体サブタイプに対する EC_{50} 値

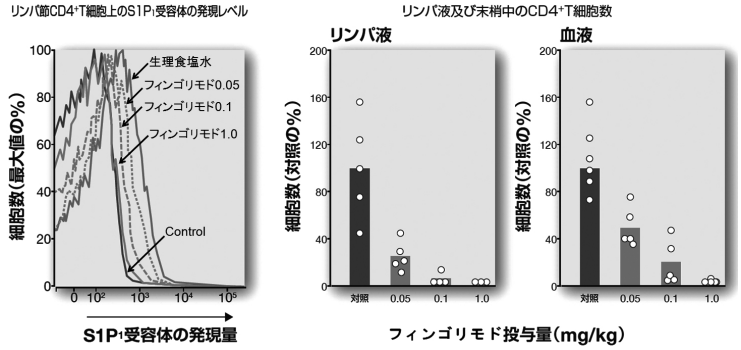
	S1P 受容体サブタイプ				
	$S1P_1$	$S1P_2$	$S1P_3$	$S1P_4$	$S1P_5$
フィンゴリモド	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
(S)-フィンゴリモド リン酸化体	0.3	>10000	3.1	0.6	0.3
(R)-フィンゴリモド リン酸化体	218	>10000	28.9	80.1	>10000

（nmol/L）

2) $S1P_1$ 受容体の内在化誘導作用と末梢血リンパ球減少作用

①T 細胞上の $S1P_1$ 受容体の内在化誘導作用とリンパ液及び末梢血 T 細胞減少作用（マウス）

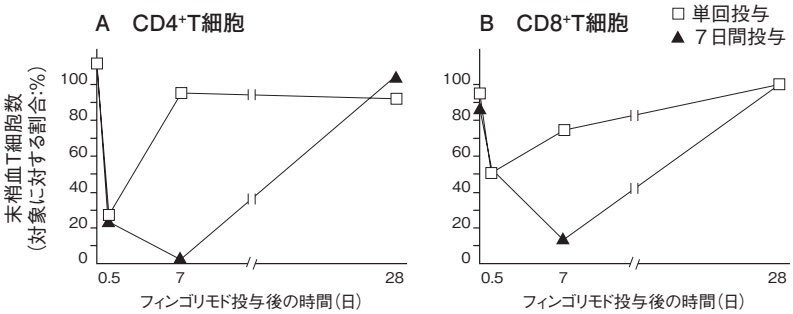
フィンゴリモド塩酸塩を 0.05、0.1、及び 1mg/kg の用量でマウスに腹腔内投与した 4.5 時間後、リンパ節内の $CD4^+T$ 細胞上の $S1P_1$ 受容体発現をフローサイトメトリーで測定した。$S1P_1$ 受容体の発現レベルはフィンゴリモド塩酸塩の用量に応じて低下し、$S1P_1$ 受容体の内在化の誘導が示された。同時点において、リンパ液及び末梢血中の $CD4^+T$ 細胞数はフィンゴリモド塩酸塩の用量に応じて減少した[32]。



$S1P_1$ 受容体の内在化誘導作用とリンパ液及び末梢血 T 細胞数減少作用

②末梢血リンパ球減少作用の経時変化と回復性（マウス）

C57BL/6 マウスの静脈内に蛍光色素（CFSE）で標識した同系マウスのリンパ球を移入し、フィンゴリモド塩酸塩を 0.3mg/kg で単回経口投与又は 7 日間反復経口投与した場合（各群 4 例）の末梢血中の $CD4^+T$ 細胞、及び $CD8^+T$ 細胞をフローサイトメトリーで測定した。フィンゴリモド塩酸塩を単回経口投与した場合、$CD4^+T$ 細胞及び $CD8^+T$ 細胞は、投与 12 時間後に顕著に減少したが、7 日以内に対照群とほぼ同程度の値に回復した。フィンゴリモド塩酸塩を 7 日間反復経口投与した場合、末梢血リンパ球の減少は 7 日目で顕著であったが、28 日目（投与終了の 21 日後）には対照群とほぼ同程度まで回復した。末梢血 B 細胞もほぼ同様の結果であった[33]。

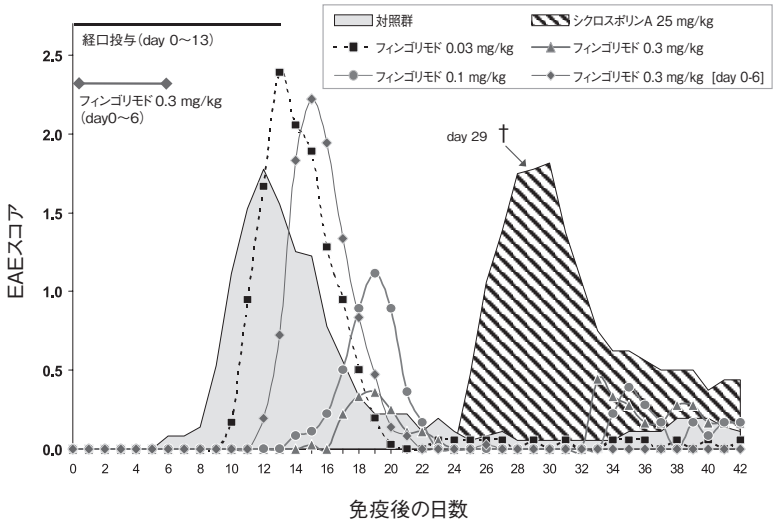


3) 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）

①ラットの急性型 EAE における予防効果

雌性 Lewis ラットの尾根部皮内にモルモット脊髄の抽出物をアジュバントとともに免疫することによって急性型 EAE を発症させ、フィンゴリモド塩酸塩（0.03、0.1、及び 0.3mg/kg）あるいはシクロスポリン A（CsA、25mg/kg）を免疫当日から 2 週間反復経口投与し、予防効果を比較した。神経症状の重症度は、5 段階の EAE スコア（0=異常なし、0.5=尾部衰弱、1=尾部完全麻痺、2=後肢の衰弱若しくはアタキシ

ア、3=尿失禁を伴う両後肢完全麻痺）で判定した。対照群では免疫の約 10 日後に EAE が発症し、症状は尾部、及び後肢の衰弱から始まり、後肢完全麻痺へと進行したが、これらの症状は約 10 日間持続した後に回復した。フィンゴリモド塩酸塩を 0.1 及び 0.3mg/kg で予防的に投与した期間中、EAE の発症はほぼ完全に阻止され、0.3mg/kg 群では投与終了後も 1 ヵ月以上 EAE の発症が抑制された。CsA の 25mg/kg でも投与期間中に EAE は抑制されたが、投与終了後に重度の再発を認めた。

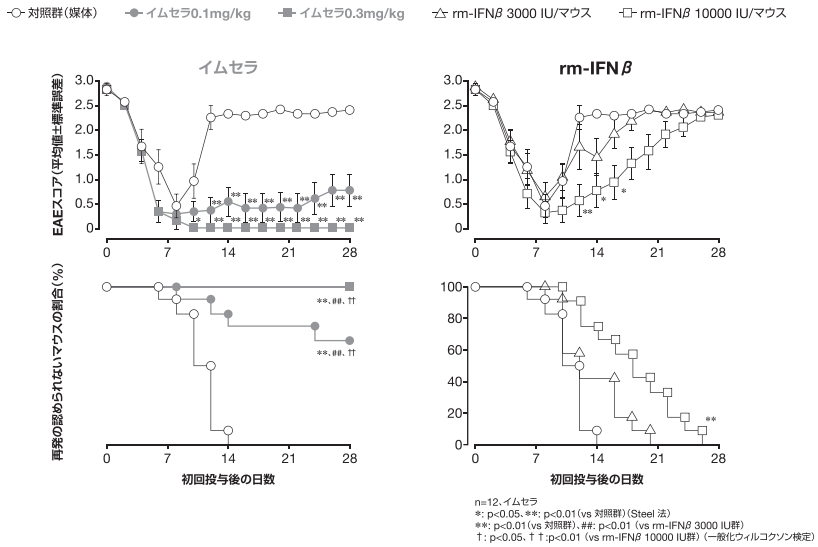


（承認時評価資料）

②マウスの再発寛解型 EAE における再発抑制効果

雌性 SLJ/J マウスにミエリンプロテオリピッド蛋白質（PLP）をミエリン抗原としてアジュバントとともに免疫し、免疫の 15 日後に EAE を発症したマウスを対象に、フィンゴリモド塩酸塩（0.1 又は 0.3mg/kg の反復経口投与）及び rm-IFNβ（3000 又は 10000IU/マウスの隔日皮下投与）を治療的に 28 日間投与した。各群の例数は 12 匹とした。神経症状の重症度は、9 段階の EAE スコア（0=異状なし、0.5=尾の硬直、1=尾の弱り、1.5=尾の弱りと無力化、2=一肢の麻痺、2.5=一肢の麻痺とその他の一肢の弱り、3=両後肢の完全な麻痺、4=瀕死の状態、5=死亡）で判定した。

薬物投与 28 日間の EAE スコアの経時変化において、フィンゴリモド塩酸塩（0.1 又は 0.3mg/kg）は著しい抑制効果を示したが、rm-IFNβ の抑制効果は軽度であった。また、EAE の再発までの期間においても、フィンゴリモド塩酸塩群では投与期間中の再発の頻度が著しく低く、再発までの期間を rm-IFNβ 群に比べて有意に延長した[34]。

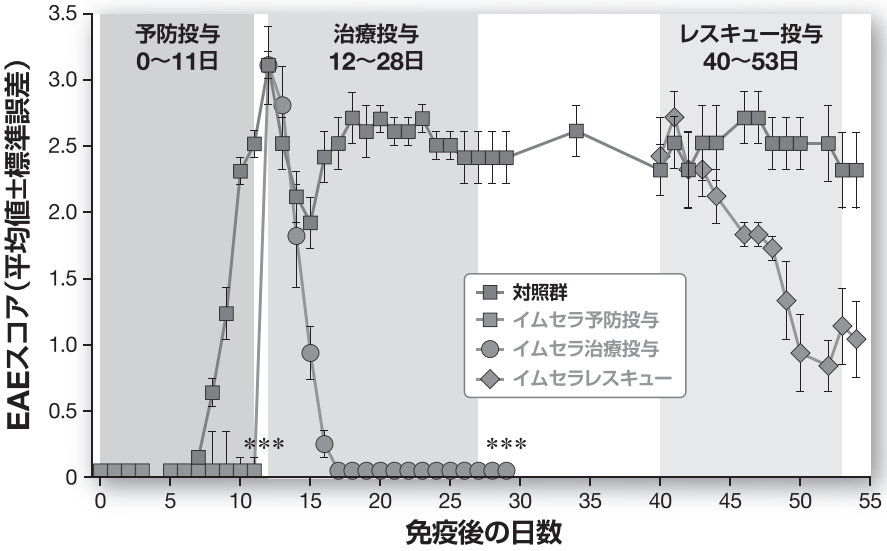


マウスの再発寛解型 EAE における再発抑制効果

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

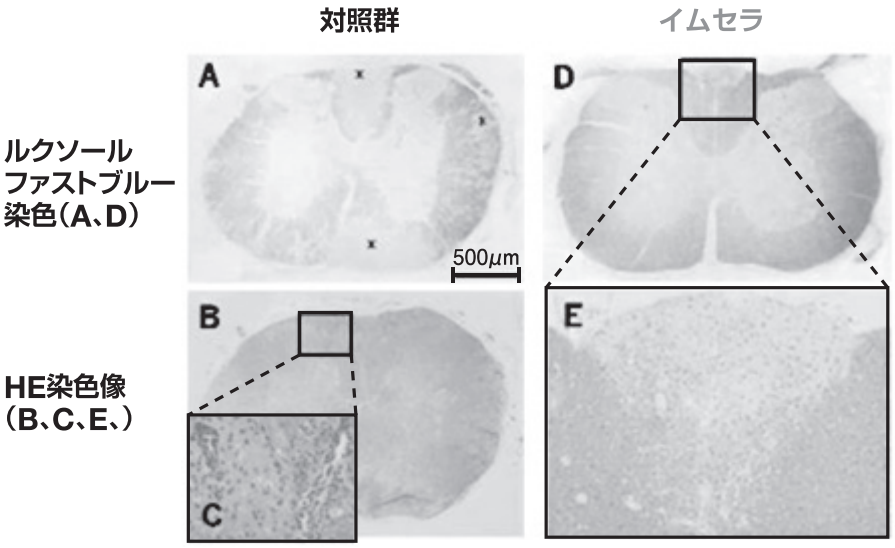
雌性 DA ラットの尾根部皮内に同系ラットの中枢神経系抽出物をアジュバントとともに免疫した。神経症状の重症度は 5 段階の EAE スコア（0、1、2、3、4）で判定した。フィンゴリモド塩酸塩（0.3mg/kg、経口投与）は、予防投与（免疫後の 0～11 日）、治療投与（免疫後の 12～28 日）又は治療的レスキュー投与（免疫後の 40～53 日）を実施した。免疫後 40～53 日目に脊髄の病理組織標本を作製し、ルクソールファストブルー染色と HE 染色を実施した。

予防投与群では神経症状の発症はほぼ完全に阻止された。治療投与群では発症した神経症状は速やかに消失した。レスキュー的治療投与群でも EAE スコアは有意に低下した。対照群の脊髄では比較的大きな脱髄性病変が観察され、その領域では T 細胞とマクロファージの顕著な浸潤がみられた。フィンゴリモド塩酸塩を 2 週間レスキュー的に治療投与した群では、対照群と比較すると脱髄性病変は軽度であり、炎症性細胞の浸潤も顕著に減少した[35]。



***：p<0.001（一元配置分散分析及びTukey test）

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

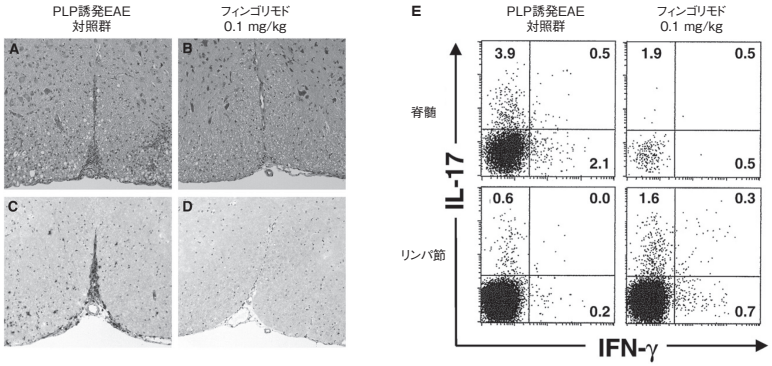


ラットの慢性型 EAE における脱髄及び炎症性細胞の
脊髄中への浸潤に対する作用

④マウス EAE における自己反応性 T 細胞の脊髄への浸潤に対する作用

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

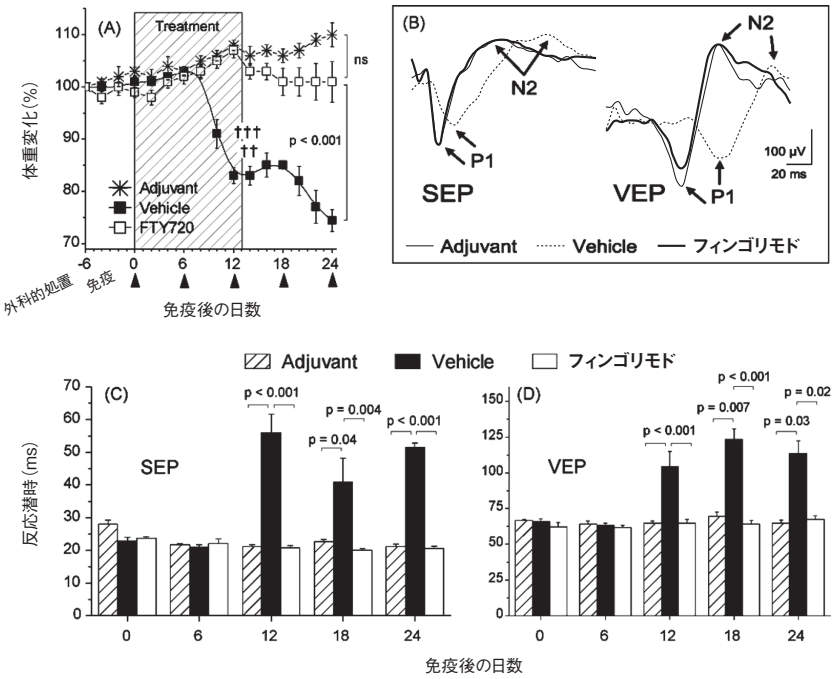
球は *in vitro* において PLP で再刺激した後に細胞内サイトカイン染色を実施し、PLP 特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞をフローサイトメトリーで解析した。
対照群のマウスの脊髄では、脱髄とともに白質や血管周囲／軟膜下に $CD4^+$ T 細胞の浸潤が認められた。これに対して、フィンゴリモド塩酸塩 0.1mg/kg 投与群では、脱髄の軽減化と脊髄への $CD4^+$ T 細胞の浸潤の減少が認められた。また、対照群の脊髄では、PLP 特異的な h17 細胞及び Th1 細胞が浸潤していることが示された。フィンゴリモド塩酸塩 0.1mg/kg を治療的に経口投与した場合、対照群と比較して PLP 特異的な Th17 細胞及び Th1 細胞の脊髄への浸潤は著しく減少した。一方フィンゴリモド塩酸塩の投与でリンパ節内の PLP 特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞の増加が認められた。以上より、フィンゴリモド塩酸塩はミエリン抗原特異的な自己反応性 T 細胞のリンパ節からの移出を抑制し、その結果、中枢神経系組織への自己反応性 T 細胞の浸潤が減少することで EAE の再発抑制効果を示すと推察される [34]。



左図：HE 染色像（A、B）及び抗マウス CD4 モノクロナール抗体を用いた $CD4^+$T 細胞の免疫組織化学染色像（C、D）
右図：PLP 特異的 Th17 細胞及び Th1 細胞のフローサイトメトリー解析

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

⑤ラット EAE における神経伝導機能に対する作用
雌性 DA ラットの尾根部皮内に、同系ラットの中枢神経系抽出物をアジュバントとともに免疫して EAE を発症させた。脳内に埋め込んだ電極から視覚誘発電位（VEP）と体性感覚誘発電位（SEP）を記録し、P1 ピークが出現するまでの時間（反応潜時、単位：ms）及び P1 ピークと N2 ピークの電位差（振幅、単位：μV）を指標として神経伝導機能を評価した。フィンゴリモド塩酸塩（0.4mg/kg、経口）は、免疫当日から 2 週間の予防的投与（day 0～13）と免疫 25 日目から 3 週間の治療的投与（day 25～45）を実施した。
対照群の体重は EAE の発症に伴い免疫後 6 日目以降低下したが、フィンゴリモド塩酸塩投与群の体重は、アジュバントのみを投与した群との間に著しい違いは見られなかった。SEP 及び VEP の反応潜時は、溶媒投与群の場合、免疫後 12、18、24 日で有意に延長したのに対し、フィンゴリモド塩酸塩投与群ではそれら反応潜時の延長が阻止された。免疫後 25 日目から 3 週間（day 25～45）溶媒を投与した動物では、SEP に関する反応潜時の延長と振幅の低下が見られた。一方、フィンゴリモド塩酸塩を 3 週間治療的に投与した場合、反応潜時の延長と振幅の縮小はともに正常化した [36]。



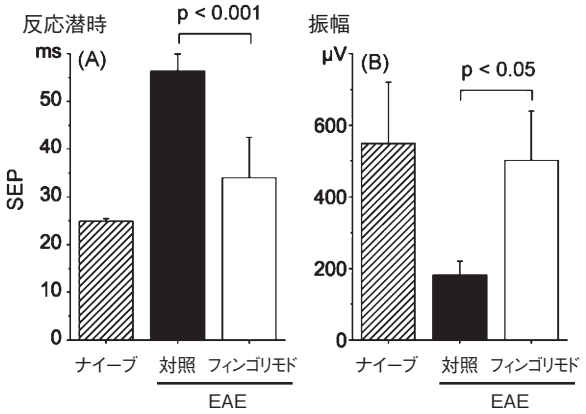
A：動物の体重変化と死亡（†）

B：非免疫対照（実線）、免疫処置及び溶媒投与（破線）、並びに免疫処置及びフィンゴリモド投与（太線）の SEP（左）及び VEP（右）の典型例

C：SEP の反応潜時の経時的変化とフィンゴリモドの効果

D：VEP の反応潜時の経時的変化とフィンゴリモドの効果

ラット EAE における神経伝達機能に対する予防効果



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

ラット EAE における神経伝達機能に対する治療的効果

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

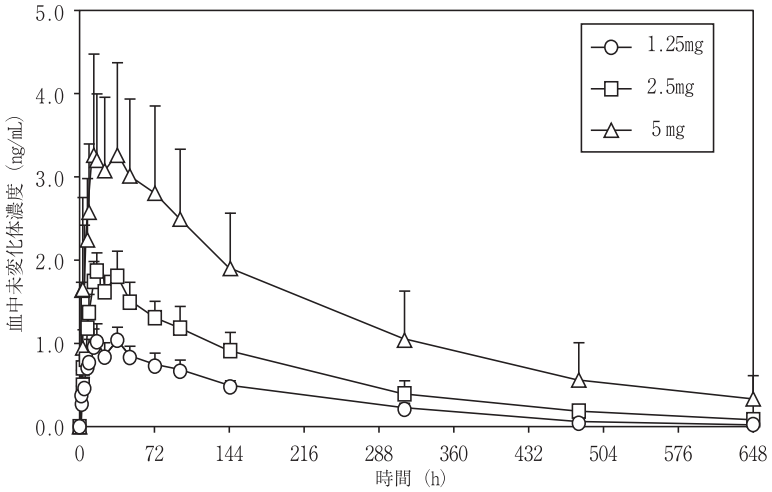
(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回投与

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



フィンゴリモド 1.25、2.5、5mg を単回経口投与したときの血中未変化体濃度推移（平均値+標準偏差）

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

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

平均値±標準偏差、※中央値（最小値～最大値）

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

2) 反復投与

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

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

平均値±標準偏差、※中央値（最小値～最大値）

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

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

ng/mL（例数）

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

1) 食事の影響

＜外国人データ＞

健康成人29例を対象に、フィンゴリモドの薬物動態に対する食事の影響を検討した（D2107試験）。フィンゴリモド1.25mgを空腹時及び高脂肪食（約50%のカロリーが脂肪由来）を摂食後30分に経口投与したとき、高脂肪食投与時のフィンゴリモドの未変化体のCmax及びAUC並びにリン酸化体のAUCの幾何平均値の比（食後／空腹時）の90%信頼区間は生物学的同等性の基準0.80～1.25を満たしたが、リン酸化体のCmaxは摂食時に34%低下した[4]。しかし、未変化体のCmax及びAUC並びにリン酸

化体の AUC は同等であったことから、食事が本剤の臨床上の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

2) 併用薬の影響

①ケトコナゾールとの薬物動態学的相互作用試験[7]（A2311 試験）

＜外国人データ＞

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

②シクロスポリンとの薬物動態学的相互作用試験[8]（A0107 試験）

＜外国人データ＞

乾癬患者（12 例）にシクロスポリン 200mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、5 日目にフィンゴリモド 1mg を単回経口投与したとき、未変化体の Cmax 及び AUC に影響は認められなかった。また、シクロスポリンの Cmax 及び AUC に影響は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

③経口避妊薬との薬物動態学的相互作用試験[9]（D2114 試験）

＜外国人データ＞

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

④アトロピンとの薬物動態学的相互作用[10]（A0118 試験）

＜外国人データ＞

健康成人（22 例）にアトロピン（初回に 0.25mg を静脈内投与し、心拍数 110～120bpm 又は総投与量 2mg に達するまで 0.25mg を追加投与）とフィンゴリモド 5mg を併用投与したとき、未変化体及びリン酸化体の Cmax 及び AUC に影響は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

⑤イソプロテレノールとの薬物動態学的相互作用[11]（A0119 試験）

＜外国人データ＞

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

⑥アテノロールとの薬物動態学的相互作用[12]（A0114試験）

＜外国人データ＞

健康成人（12例）にアテノロール50mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、アテノロールのCmax及びAUCに影響は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

⑦ジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用[12]（A0114試験）

＜外国人データ＞

健康成人（13例）にジルチアゼム240mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目にフィンゴリモド5mgを単回経口投与したとき、未変化体及びリン酸化体のCmax及びAUCに影響は認められなかった。また、ジルチアゼムのCmax及びAUCに影響は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

⑧カルバマゼピンとの薬物動態学的相互作用[37]

＜外国人データ＞

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

＜外国人データ＞

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。」である。

(5) 分布容積：

＜外国人データ＞

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

＜参考＞

＜外国人データ＞

・性別について

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

・体重について

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

・人種について

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

（承認時評価資料）

4. 吸収

吸収部位：該当資料なし

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

腸肝循環：該当資料なし

＜参考：ラット＞

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

（承認時評価資料）

バイオアベイラビリティ

＜外国人データ＞

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

＜参考：ラット＞

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

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

＜参考：ウサギ＞

ウサギを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠ウサギにフィンゴリモドを 0.5、1.5 及び 5mg/kg の用量で、妊娠 7 日目から 20 日目にかけて 14 日間反復投与した。フィンゴリモドは胎盤関門を通過し、反復投与終了後 24 時間の胎児／母動物血中フィンゴリモド濃度比は 17～23 に達した。フィンゴリモドを 5mg/kg の用量で反復経口投与したときの 24 時間後の胎児中フィンゴリモド濃度は、単回投与したときと比較して、約 30 倍に上昇した [39)]。

(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[^{14}C]フィンゴリモドを 7.5mg/kg の用量で単回経口投与したところ、放射能は乳汁中に移行し、投与後 24 時間で最高放射能濃度（3.91μmol/L）に到達した。乳汁中の放射能は、主にフィンゴリモドの未変化体及びリン酸化体であった。乳汁中フィンゴリモド及びリン酸化体濃度は、母動物の血中濃度と比較して、最大でそれぞれ 2.7 倍及び 1.8 倍に到達した[40)]。

(4) 髄液への移行性：
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：
該当資料なし
＜参考：*in vitro*＞
フィンゴリモドは血球への分布が高く、4.5～45ng/mL の濃度範囲でフィンゴリモドの血球移行率は 85%～87%であった。リン酸化体は、血球への分布は低く、血球移行率は 3～3000ng/mL で 14%～18%、0.3 及び 1ng/mL で 2%～9%であった[41)]。
＜参考：ラット＞
雄性アルビノラットに[^{14}C]フィンゴリモドを 1mg/kg の用量で単回経口投与したときの、投与後 168 時間までの臓器・組織内放射能濃度を示す。経口投与後 6 時間では、全身に広範な放射能分布を示し、消化管以外では肝臓で最も高い放射能が認められた（血中濃度（0.136μg-eq/g）の 28 倍）。次いで、肺、副腎、脾臓、及び腎臓では血中濃度の 10～14 倍の放射能が認められた。経口投与後 168 時間では、多くの臓器・組織中の放射能濃度は最高値の 1/6 以下、脳、精巣、及び精巣上体では最高値の 1/2 程度まで低下し、臓器・組織中放射能は経時的な消失を示した。

臓器・組織	放射能濃度（μg-eq./g）			
	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液	0.136±0.026	0.068±0.005	0.015±0.001	nd
血漿	0.156±0.043	0.049±0.004	0.008±0.002	nd
脳	0.058±0.010	0.160±0.042	0.209±0.022	0.110±0.006
下垂体	0.801±0.079	1.395±0.395	0.575±0.040	0.081±0.025
眼球	0.057±0.008	0.083±0.021	0.041±0.003	0.005±0.001
ハーダー腺	0.229±0.029	0.544±0.163	0.419±0.051	0.059±0.014
唾液腺	0.592±0.086	0.785±0.226	0.183±0.034	0.019±0.003
顎下リンパ節	0.296±0.038	0.509±0.140	0.198±0.039	0.018±0.004
甲状腺	0.866±0.068	0.534±0.089	0.117±0.032	nd
気管	0.216±0.032	0.287±0.081	0.111±0.009	0.021±0.012
胸腺	0.163±0.020	0.337±0.093	0.211±0.021	0.022±0.005
肺	1.865±0.097	1.326±0.198	0.275±0.063	0.024±0.005
心臓	0.651±0.068	0.493±0.085	0.099±0.018	0.011±0.002
肝臓	3.764±0.216	1.226±0.116	0.289±0.079	0.022±0.003
副腎	1.644±0.185	1.427±0.235	0.306±0.060	0.029±0.004
腎臓	1.336±0.133	0.997±0.153	0.217±0.038	0.031±0.004
脾臓	1.467±0.107	1.201±0.211	0.242±0.039	0.018±0.003
膵臓	0.604±0.093	0.621±0.065	0.178±0.022	0.046±0.005
精のう	0.177±0.039	0.325±0.061	0.142±0.008	0.018±0.002
精巣	0.055±0.010	0.107±0.029	0.143±0.012	0.093±0.009
精巣上体	0.111±0.015	0.181±0.041	0.184±0.012	0.075±0.004

臓器・組織	放射能濃度（μg-eq./g）			
	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
脂肪	0.090±0.010	0.099±0.021	0.035±0.003	0.013±0.002
腸間膜リンパ節	0.666±0.268	0.883±0.217	0.206±0.046	0.018±0.004
前立腺	0.167±0.025	0.448±0.147	0.314±0.008	0.073±0.005
筋肉	0.179±0.017	0.154±0.037	0.031±0.007	0.003±0.000
褐色脂肪	0.371±0.064	0.506±0.104	0.145±0.036	0.026±0.004
皮膚	0.142±0.026	0.195±0.047	0.082±0.007	0.015±0.001
骨髄	0.511±0.061	0.605±0.150	0.147±0.026	0.010±0.002
胃	0.722±0.093	1.235±0.180	0.331±0.049	0.018±0.004
十二指腸	4.149±1.770	0.400±0.027	0.089±0.013	0.012±0.002
空腸	4.828±1.462	0.682±0.206	0.097±0.013	0.010±0.003
回腸	1.322±0.620	0.424±0.065	0.094±0.016	0.010±0.004
結腸	0.279±0.147	0.361±0.060	0.146±0.037	0.012±0.002
膀胱	0.180±0.069	0.200±0.048	0.070±0.003	0.009±0.002

平均値±SD（n=4）
nd：検出限界未満
（承認時評価資料）

(6) 血漿蛋白結合率：

＜参考：*in vitro*＞

フィンゴリモド及びリン酸化体の血漿蛋白結合率は高く、0.1～100ng/g 及び 30～3000ng/mL の濃度範囲で、それぞれ 99.85%及び 99.7%～99.9%であった[41]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

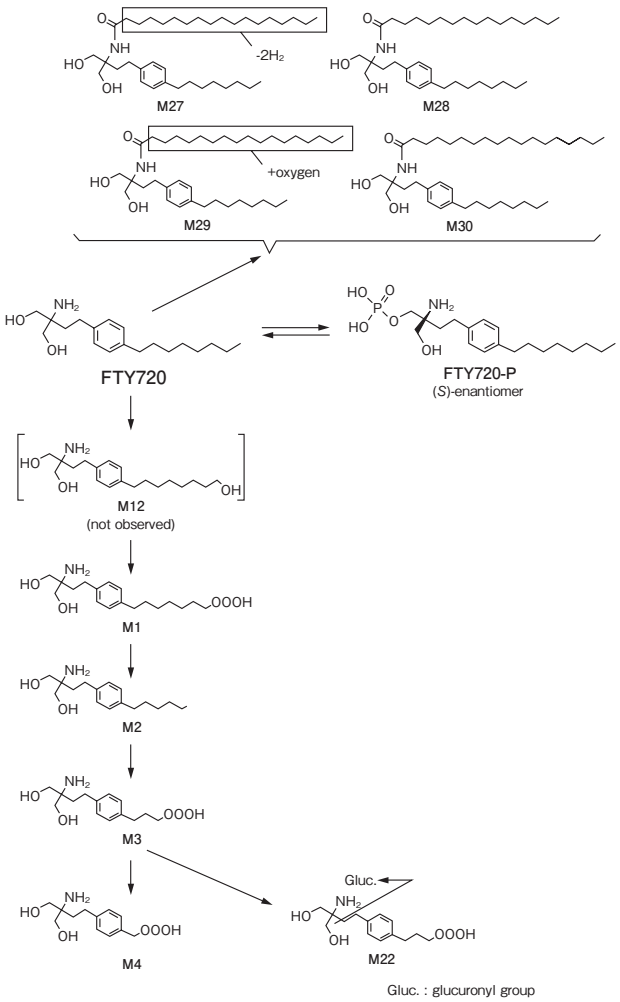
代謝部位：肝臓

代謝経路：＜外国人データ＞

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

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。



ヒトにおけるフィンゴリモドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率：

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

＜参考：*in vitro*＞

ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、CYP3A4 及び CYP4F の阻害剤であるケトコナゾールはフィンゴリモド代謝を阻害した（Ki 0.74μmol/L）が、CYP3A4 選択的阻害物質であるアザムリン及びその他 CYP 分子種の阻害物質はフィンゴリモド代謝をほとんど阻害しなかった。ケトコナゾールは、CYP4F2 及び CYP4F12 発現ミクロソームにおけるフィンゴリモドの代謝も阻害し、IC_{50} はそれぞれ 1.6 及び 0.6μmol/L であった。また、ヒト肝ミクロソーム反応溶液中に抗 CYP4F2 抗体をヒト肝ミクロソーム蛋白量の最大 5 倍まで添加した際、フィンゴリモドから M1 等酸化代謝物の生成は、添加した抗体の濃度依存的に阻害された[42)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

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

フィンゴリモド リン酸化体]は生成されない。フィンゴリモド、(S)-フィンゴリモド リン酸化体、(R)-フィンゴリモド リン酸化体について 5 種類のヒト S1P 受容体サブタイプに対するアゴニスト作用を評価した。
(S)-フィンゴリモド リン酸化体以外の代謝物である M1、M2、M3、M4、M29、及び M30 について、S1P 受容体サブタイプに対する作用を評価したが、いずれの代謝物も作用を示さなかった。

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

	S1P 受容体サブタイプ				
	$S1P_1$	$S1P_2$	$S1P_3$	$S1P_4$	$S1P_5$
フィンゴリモド	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
(S)-フィンゴリモドリン酸化体	0.3	>10000	3.1	0.6	0.3
(R)-フィンゴリモドリン酸化体	218	>10000	28.9	80.1	>10000

（nmol/L）

7. 排泄

＜外国人データ＞
健康成人に[^{14}C]フィンゴリモドを経口投与したとき、投与した放射能の回収率は投与後 10 日間及び 34 日間で投与量のそれぞれ 62%及び 89%であった（A2217 試験）。無限大までの外挿から、尿中への排泄は 81%、糞中への排泄は 11%と推定された。尿中に排泄された放射能の主要な画分は代謝物 M3 であり、投与量の 36.6%であった。代謝物 M2、M4、及び M22 の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 7.1%、3.1%、及び 1.3%であり、フィンゴリモドの未変化体及びリン酸化体は尿中に検出されなかった。
糞中への排泄は未変化体及びリン酸化体が主であり、それぞれ投与量の 2.4%及び 1.7%であった。その他の糞中の代謝物は M1、M2、及び M3 であった [5)]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者

・軽度及び中等度肝機能障害

＜外国人データ＞

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

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

・高度肝機能障害

＜外国人データ＞

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

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

(2) 腎機能障害患者

＜外国人データ＞

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

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

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

11. 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

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識と多発性硬化症の治療経験をもつ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、黄斑浮腫等の重篤な眼疾患が発現することがあるので、十分に対応できる眼科医と連携がとれる場合にのみ使用すること。[8.3、9.1.8、9.1.9、11.1.3 参照]

1.2 本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。[8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照]

1.3 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barr ウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[2.2、8.2.1-8.2.3、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

＜解説＞

1.1　本剤は国内外での使用経験が限られており、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、MS の十分な治療経験があり、本剤について十分な知識のある医師が本剤を使用すること。

また、本剤では黄斑浮腫が認められており、無症状であっても投与 3～4 ヵ月後には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とした。

1.2　本剤投与開始後には大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理の下で投与を開始すること。

医療施設の「施設要件」

- 本剤の適正使用情報を伝達できている施設であり、e-learning を受講して本剤の有効性及び安全性について十分な知識を有することを確認された医師が在籍している施設であること。
- MS の診断が可能で、十分な MS 治療経験を有する医師であり、原則として日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会のいずれかの学会に所属する医師が在籍している施設であること。
- 循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下での投与開始並びに心電図測定を含む観察が可能な診療体制が取られていること。
- 本剤の重篤な副作用（感染症等）へ対応できる診療体制が取られている施設であること。
- 眼科医との連携を取ることが可能な施設であること。

1.3　海外臨床試験において、本剤 1.25mg/日※を投与した患者で死亡に至った重篤な播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎が報告されている。また、国内臨床試験においては悪性リンパ腫の死亡例が報告されている。本剤との関連性が否定できない死亡症例が国内外で報告されていることから、本剤を投与する際は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症のある患者［1.3 参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.4 生ワクチンを接種しないこと。［10.1 参照］
2.5 クラスⅠa（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）抗不整脈剤を投与中の患者［10.1 参照］

＜解説＞

2.1 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性があることから禁忌とした。

2.2 本剤は末梢血中のリンパ球を減少させることから、感染が増悪するおそれがある。また、海外臨床試験において、本剤 1.25mg/日※を投与した患者で死亡に至った重篤な播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎が報告されているため禁忌とした。

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

2.3 動物実験（ラット、ウサギ）において、本剤投与による発生毒性が認められている。また、臨床試験において、本剤を服用した妊婦が奇形を有する児を出産したとの報告があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないよう禁忌とした。（「Ⅷ. 6.（5）妊婦」の項参照）

2.4 本剤は末梢リンパ球を減少させて免疫抑制作用を発揮することから、生ワクチンを接種すると発症する恐れがあるため、本剤投与中及び中止後リンパ球数が回復するまでは、生ワクチンを投与しないこと。（「Ⅷ. 7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

2.5 本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがあるため禁忌とした。（「Ⅷ. 7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）

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。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始時には心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。

8.1.1 初回投与後少なくとも 6 時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前及び初回投与 6 時間後に 12 誘導心電図を測定すること。また、初回投与後 24 時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照］

8.1.2 本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照］

8.1.3 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照］

8.1.4 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に 2 週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。なお、休薬期間が 2 週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意すること。また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し、投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。［1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照］

8.2 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。

8.2.1 本剤投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が 200/mm^3 を下回った場合には、2 週後を目処に再検査を実施し、連続して 200/mm^3 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が 600/mm^3 以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。［1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照］

8.2.2 本剤投与中に水痘又は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。［1.3、9.1.2、10.1、10.2、11.1.1 参照］

8.2.3 患者に対し、感染症状（発熱、けん怠感等）があらわれた場合には直ちに主治医に連絡するよう指導すること。重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。投与再開については、感染症の回復を確認し、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。［1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照］

8.3 無症候性も含め、特に投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始 3～4 ヵ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施し、患者が視覚障害を訴えた場合にも眼科学的検査を実施すること。黄斑浮腫が確認された場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。回復後の投与再開については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。［1.1、9.1.8、9.1.9、11.1.3 参照］

8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査（トランスアミナーゼ、ビリルビン等）を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。［9.3.1、11.2 参照］

8.5 血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定等を行うこと。［9.1.7、11.2 参照］

8.6 血小板減少があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。［11.1.9 参照］

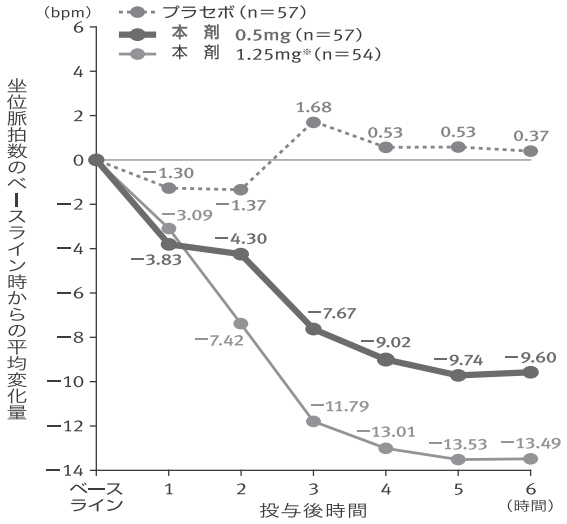
8.7 本剤は消失半減期が長く（6～9 日間）、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で 2 ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。［1.3、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2 参照］

8.8 本剤の投与中止後に、投与開始前より重度の疾患増悪が報告されており、投与中止後概ね 24 週までに認められている。投与を中止する場合には、重度の疾患増悪に留意すること。

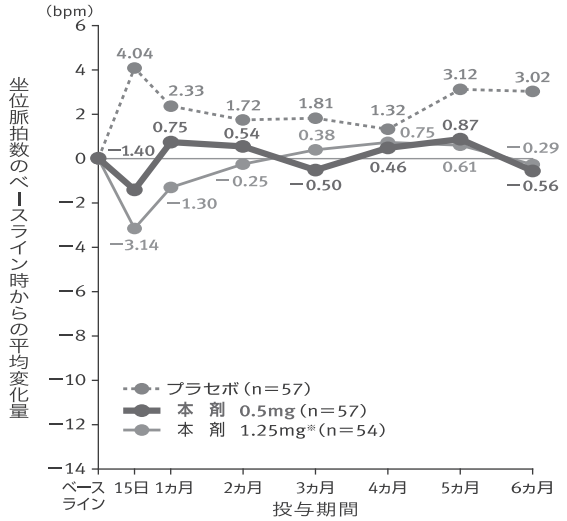
＜解説＞

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

しかし、海外市販後に、初回投与後6時間の観察期間には異常を認めず、投与21時間後に心停止を発現した患者[43]と24時間以内に死亡した状態で発見された患者（死因は不明）が報告されている。これらの症例と本剤との関連性は明らかではないが、いずれも本剤投与24時間以内の発現であることから、本剤投与開始にあたっては、全ての患者で24時間のモニタリングが推奨される。



初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移〔国内第Ⅱ相試験〕

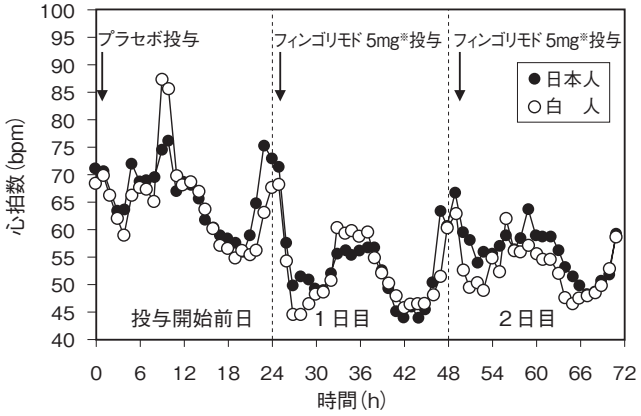


6ヵ月間の坐位脈拍数の変化量推移〔国内第Ⅱ相試験〕

臨床薬理試験(心拍数に対する作用、海外データ)

対象：健康被検者 12 例（日本人 6 例、白人 6 例）

方法：フィンゴリモド投与前日（プラセボ投与）からフィンゴリモド 5mg※を 1 日 1 回午前 7～8 時に反復経口投与後の心拍数の推移を、ホルター心電図を用いて測定した。



反復経口投与の際の心拍数変化〔海外臨床試験〕

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

8.1.1 、8.1.2

モニタリング方法

①循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置を行える管理の下で投与開始すること。

②副作用発現の場合に備え、直ちに処置が行えるよう、薬剤などの準備を行うこと。特に以下のような患者では、慎重に観察すること。

・第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者

・心拍数の低い患者、β遮断薬を投与中の患者、カルシウム拮抗薬を投与中の患者又は失神の既往歴のある患者

・低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群又は QT 延長のある患者

③本剤開始前及び初回投与 6 時間後には 12 誘導心電図を測定すること。

④少なくとも本剤開始後 6 時間は 1 時間毎に心拍数と血圧を測定すること。

⑤全患者に対して、24 時間の観察においては、心拍数と血圧を測定するとともに、連続的な心電図モニタリングの実施が推奨される。

⑥モニタリング中に徐脈性不整脈の徴候又は症状が認められた場合は、必要に応じて適切な処置（アトロピン又はβ刺激薬等の投与）を行い、その徴候又は症状が消失し、安定化するまで観察を継続すること。また、次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。

帰宅可能基準

観察期間終了時（24 時間が推奨される）に、以下の 3 項目が全て満たされたことを確認した上で、帰宅可能か否か判断すること。

・帰宅時の心拍数が、投与前の心拍数の 80%を超えている（45bpm を超えていることが望ましい)。

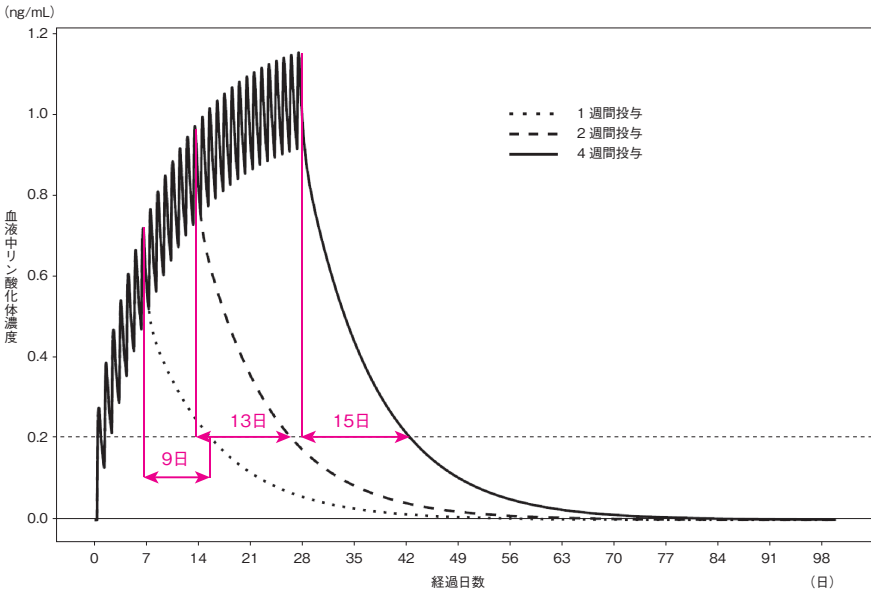
・帰宅時の心拍数が、投与 6 時間後までに認められた最低値を上回る。
・帰宅時に、徐脈性不整脈に関連する徴候・症状（浮動性めまい、疲労、動悸等）及び心電図異常所見がみられない（安定している）。

8.1.3 投与後に徐脈性不整脈に関連する臨床症状（浮動性めまい、全身けん怠感、動悸等）が生じた場合には、必要に応じて適切な処置（アトロピン又はβ刺激薬等の投与）を行い、それらの症状が消失するまで患者を観察すること。また、心拍数がベースラインに戻る 1 ヵ月後までは自動車等の運転に注意するよう指導すること（めまい等があらわれる可能性がある）。

8.1.4 本剤は投与開始時に心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがある。通常、反復投与によりその作用は減弱するが、休薬期間によっては本剤の血中濃度が低下し、初回投与時と同様に心拍数低下、房室伝導の遅延を生じる可能性がある。
したがって、休薬後に投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。

臨床薬理試験データを基にしたシミュレーション

臨床薬理試験の結果から、休薬後にフィンゴリモドの活性代謝物である血液中リン酸化体濃度が 0.2ng/mL を下回った場合には、本剤の投与再開時に初回投与時と同様の心拍数低下が認められることが示唆された。
複数の臨床薬理試験のデータに基づき、初回投与後 1、2、及び 4 週間で休薬したときの被験者の血液中リン酸化体濃度をシミュレーションしたところ、休薬後に血液中リン酸化体濃度が 0.2ng/mL に達する平均日数は以下のとおりであった。
・初回投与後 1 週間で休薬した場合、休薬から 9 日間
・初回投与後 2 週間で休薬した場合、休薬から 13 日間
・初回投与後 4 週間で休薬した場合、休薬から 15 日間



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

参考：欧州における添付文書記載状況

以下の場合に、初回投与時と同様の注意、観察を行うことが推奨される。

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

8.2 国内外の臨床試験において、プラセボと比較して感染症全体としての発現率に差はなかった。

国内臨床試験において発現率が高かった感染症は鼻咽頭炎、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎等であった。海外臨床試験においてプラセボ群と比較して発現率が高かった感染症は細気管支炎等の下気道感染であった。

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

8.2.1 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有している。本剤の国内臨床試験では投与後のリンパ球数は、本剤 0.5mg 投与群で、投与 15 日後に約 70%減少し、その後はベースライン値の約 22%（平均約 450/mm^3）で推移した。投与 6 ヵ月でリンパ球数が 200/mm^3 を下回った症例は 5 例/56 例（8.9%）あり、このような著明なリンパ球数の減少が認められた場合には、2 週後を目処に再検査を実施し、連続して 200/mm^3 未満であった場合には、リンパ球数が 600/mm^3 に回復するまで投与を中断することとしていた。本剤のリンパ球数の減少と感染症発現との関連性は明らかではないが、海外臨床試験において、本剤投与中に重篤な感染症により死亡した症例が報告されるなど感染症が重篤化する恐れがあることから、リンパ球数が 200/mm^3 を下回るような著明な減少が連続で認められた場合は、投与を中断して患者の状態を十分に観察すること。

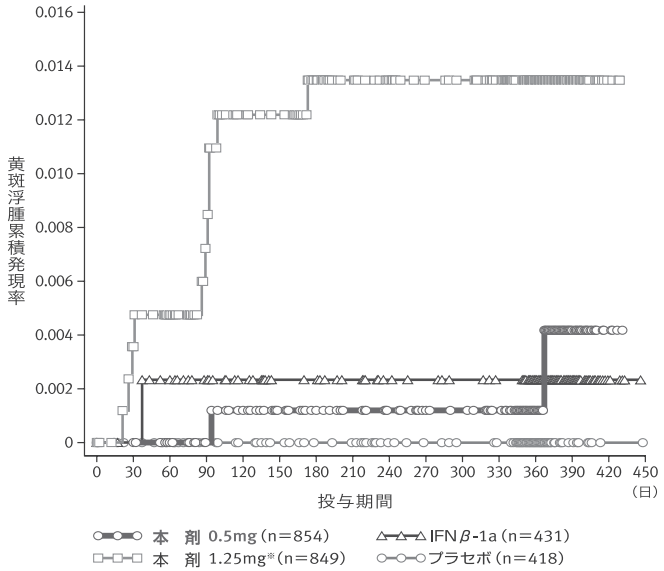
〔血液検査のタイミングの目安〕
投与開始 15 日後、1 ヵ月後、2 ヵ月後、3 ヵ月後、それ以降は 3 ヵ月ごと

8.2.2 海外臨床試験で本剤 1.25mg※/日を投与された患者において、死亡に至った重篤な播種性帯状疱疹が報告されている。水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者では、本剤投与中に水痘・帯状疱疹ウイルスに初感染すると重症化することがあることから、必要に応じて本剤投与前にワクチン接種を考慮すること。ワクチンを接種する場合は、本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンの効果が減弱する可能性があることから、ワクチンによる免疫が獲得されてから本剤投与を開始すること。

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

8.2.3 本剤は末梢血中のリンパ球を減少させることから、感染が増悪するおそれがある。感染症の早期発見のため、患者に感染症状が現れた場合には連絡するよう指導すること。また、感染症が発現した場合は、重症化する可能性があるため、本剤中止も含め、早期に適切な処置を行うこと。

8.3　外国臨床試験において、本剤の副作用として黄斑浮腫が認められており、多くは、投与開始3〜4ヵ月までに発現している。臨床試験においては黄斑浮腫が認められた場合には投与を中止しており、継続投与の経験がないことから、黄斑浮腫が発現した場合は本剤投与を中断することとした。また、糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では黄斑浮腫が発現するリスクが増大するとの報告があるため、注意喚起するとともに、回復後の投与再開については、有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。



黄斑浮腫の累積発現率の推移〔海外第Ⅲ相試験併合解析〕海外データ

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

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

〔検査のタイミングの目安〕
投与開始1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、それ以降は6ヵ月ごと

8.4　本剤では肝機能検査値異常が高頻度で認められており、発現例の多くは本剤投与開始後3〜4ヵ月以内に認められているが、その後も認められることがある。本剤を投与する際は、本剤開始前に肝機能検査値を確認し、投与開始後も定期的に肝機能検査を行うこと。また、本剤投与中に肝機能障害が発現した場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。

〔血液検査のタイミングの目安〕
投与開始15日後、1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、それ以降は3ヵ月ごと

8.5 本剤投与後に高血圧が認められているため、本剤投与中は定期的に血圧測定を行うこと。血圧の上昇傾向は投与 15 日後より認められ、投与 2 ヵ月後から顕著であった。
〔血圧測定のタイミングの目安〕
投与開始 15 日後、1 ヵ月後、2 ヵ月後、3 ヵ月後、それ以降は 3 ヵ月ごと

8.6 臨床試験成績、自発報告から得られたデータを解析した結果、血小板減少との因果関係を否定することはできない。本剤を投与する際は、本剤開始前に血液検査（血球数算定等）を実施し、投与開始後も定期的に血液検査を行うこと。

8.7 本剤は消失半減期が長く（6〜9 日間）、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で 2 ヵ月かかる場合があると考えられ、その間本剤のリンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、本剤中止後も 2 ヵ月間は副作用の発現に注意すること。
＜参考＞
単回投与
健康成人（19 例）に本剤 1.25※、2.5※、5mg※を単回経口投与したとき、投与 16 時間後（中央値）に最高血中薬物濃度（Cmax）に到達し、消失半減期は 5.8〜7.6 日間であった[2)]。（「Ⅶ. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）
※本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

8.8 国内においても多発性硬化症の重度の疾患増悪に関する報告が集積していることから、「投与中止後の重度の疾患増悪」に関する注意喚起を追記した。なお、投与中止後に重度の疾患増悪が発現した症例における、中止から発現までの期間は、投与中止後 12 週以内が 64.5%、12 週経過〜24 週以内が 31.2%、24 週経過後が 4.3%であった（国内外の市販後データ）。

＜投与中止後の重度の疾患増悪の症例概要＞

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・ 年齢	使用理由 （合併症）		経過及び処置	
女 40 代	多発性硬化症 （合併症なし）	0.5mg 615 日	副作用　多発性硬化症再発	
			投与前	右手の使いにくさ、下肢深部覚低下。 症状：感覚器系あり
			投与開始日	投与開始
			投与 615 日目 （投与中止日）	PML の不安等にて本剤中止。
			中止 36 日後	フマル酸ジメチル投与開始。
			中止 91 日後	MRI にて再発病巣多数確認しステロイドパルス療法施行。 症状：不全麻痺/完全麻痺、しびれ感
			中止 173 日後	MRI にて再発病巣多数確認しステロイドパルス療法施行。
			中止 301 日後	MRI にて再発病巣多数確認しステロイドパルス療法施行。
			中止 419 日後	MRI にて再発病巣多数確認しステロイドパルス療法施行。
			中止 465 日後 〜 中止 525 日後	免疫吸着×7 施行
			中止 525 日後	最終診断：多発性硬化症再発。多発性硬化症未回復

臨床検査値

	投与開始前	投与中止日	中止 28 日後	副作用発現後
MRI	側脳室 周囲白質、頸髄、胸髄に多発病変。 大脳病巣：あり 小脳病巣：なし 脳幹病巣：なし 視神経病巣:なし 脊髄病巣：あり	－	－	本剤投与中止から 28 日後の脳 MRI 所見は落ち着いていた。本剤中止 91 日後の MRI では、多巣性腫瘤様脱髄病変を示した。フマル酸ジメチル治療にもかかわらず、本剤投与中止から 119 日後と 173 日後に、脳 MRI で増強された新規病変を認めた。 大脳病巣：あり 小脳病巣：なし 脳幹病巣：なし 視神経病巣：なし 脊髄病巣：あり
EDSS	1.5	－	－	1.5
リンパ球数（/μL）	－	479	1191	－

併用被疑薬：フマル酸ジメチル
併用薬：ウラピジル、プレガバリン、ファモチジン、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、ポリカルボフィルカルシウム、酪酸菌製剤

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪するおそれがある。［1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1 参照］

9.1.2 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者

本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがある。［1.3、8.2.1-8.2.3、11.1.1 参照］

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。［1.3、8.2.1、8.2.3、11.1.1 参照］

9.1.4 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者

投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。［1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2 参照］

9.1.5 心拍数の低い患者又は失神の既往歴のある患者

投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。［1.2、8.1.1-8.1.4、11.1.2、17.3.2 参照］

9.1.6 低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群又は QT 延長のある患者

QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。［17.3.1 参照］

9.1.7 高血圧の患者

症状が増悪するおそれがある。［8.5 参照］

9.1.8 黄斑浮腫のある患者

黄斑浮腫が増悪するおそれがある。［1.1、8.3、11.1.3 参照］

9.1.9 糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者

黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な検査を実施すること。［1.1、8.3、11.1.3 参照］

9.1.10 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が増悪するおそれがある。

＜解説＞

9.1.1 本剤は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ため、慎重に投与すること。

9.1.2 海外臨床試験で本剤 1.25mg/日※を投与された患者において、死亡に至った重篤な播種性帯状疱疹が報告されている。水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者では、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ことから慎重に投与すること。

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

9.1.3 本剤は末梢血中のリンパ球を減少させることから、感染症が発現しやすくなる可能性があるため、慎重に投与すること。

9.1.4 本剤投与開始時に心拍数低下や房室伝導の遅延が生じることがあるため、第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者では、心拍数に対する相加的な影響が生じ、症状が悪化する可能性が考えられることから慎重に投与すること。

9.1.5 本剤投与開始時に心拍数低下や房室伝導の遅延が生じることがある。心拍数の低い患者（55bpm 未満）又は失神の既往歴のある患者では、本剤投与開始時に心拍数に対する相加的な影響が生じる又は心拍数低下の影響を受けやすいと考えられることから慎重に投与すること。

9.1.6 海外健康成人に本剤 1.25mg※及び 2.5mg※を 1 日 1 回 7 日間用量漸増法で反復経口投与したとき、QTcF は延長し、90％信頼区間の上限は 14msec 以下であった[6)]。MS 患者での臨床試験では、QT 延長のリスクを有する患者は含まれておらず、安全性について十分な検討が行われていないため、QT 延長のリスクを有する低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群又は QT 延長のある患者への本剤投与について、特に注意が必要と考えられることから慎重に投与すること。

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

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

a：12 誘導心電図は投与 7 日目の投与後（プラセボ群及び本剤投与群は 0、1.5、3、6、8 及び 12 時間、モキシフロキサシン投与群は 1.5、3 及び 6 時間）に測定した。
b：本剤は 90%信頼区間、モキシフロキサシンは 96%信頼区間を示す。
※本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

9.1.7 本剤投与後に高血圧が認められることがあり、高血圧を合併している患者では、症状が悪化する恐れがあるため、慎重に投与すること。

9.1.8 、9.1.9 MS 患者を対象とした海外臨床試験において、黄斑浮腫の発現率は、ブドウ膜炎の既往がない患者で 0.6％であったのに対し、ブドウ膜炎の既往がある

患者では約 20%であった。また、糖尿病患者も組入れた腎移植の海外臨床試験では、本剤 2.5mg/日※及び 5mg/日※の投与により黄斑浮腫の発現率が対照群（ミコフェノル酸モフェチル）に比べ 2 倍に増加した。このため、糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では、黄斑浮腫の発現リスクが高いことが予測されることから慎重に投与すること。

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

9.1.10 海外臨床試験において肺機能検査値の低下（FEV_1 又は D_LCO の軽微な減少）が認められたとの報告がある。重度の呼吸器疾患を有する患者は臨床試験に組みまれておらず、安全性については十分な検討が行われていないため、これらの患者では、症状が悪化する可能性が考えられることから、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者

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

＜解説＞

軽度（Child−Pugh 分類クラス A）、中等度（Child−Pugh 分類クラス B）及び重度（Child−Pugh 分類クラス C）の肝機能障害者（22 例）に本剤（1※又は 5mg※）を単回経口投与したとき、健康成人に比べて、未変化体の Cmax に変化はみられなかったが、AUC がそれぞれ 12%、44%及び 103%増加した。軽度の肝機能障害者では消失半減期に変化はみられなかったが、中等度及び重度の肝機能障害者では消失半減期がそれぞれ 49 及び 50%延長した。リン酸化体は重度の肝機能障害においてのみ測定し、健康成人に比べて Cmax 及び AUC がそれぞれ 22%及び 29%減少した[13, 14]。

これらの海外臨床試験の結果より、肝機能障害者では、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、臨床試験において肝機能障害を有する患者の安全性は十分に検討されていないことから、肝機能障害のある患者では、定期的に検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。

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

(4) 生殖能を有する者：

9.4 生殖能を有する者

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

＜解説＞

本剤が作用するS1P1受容体は、胚発生中の血管形成に関与することが報告されており[44]、毒性試験においては、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）、内臓異常（ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等）及び骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている。国内外の臨床試験においては、本剤投与中に妊娠した患者50例のうち、19例が出産に至り（17例：正常新生児、1例：出生児に先天性脛骨湾曲、1例：無頭蓋症を認めた）、14例が人工流産（うち1例は胎児にファロー四徴を認めた）、6例が自然流産、11例の転帰は不明である。現在までに得られている妊娠に関するデータは限られており、本剤のヒトでの胎児に対する催奇形性の有無については、まだ明確な結論には至っていないが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

〔妊娠可能な女性に対する注意〕

①妊娠していないことを確認してから投与を行うこと。

②妊娠可能な女性に本剤を投与中は、避妊を行っていることを確認すること。

③最終投与後2ヵ月間は妊娠可能な患者には避妊を継続することを指導すること（本剤は消失半減期が長く、投与中止後の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間本剤による影響が持続する可能性がある）。

④本剤投与中に妊娠が確認された場合は、直ちに投与を中止すること。

(5) 妊婦：

> **9.5 妊婦**
>
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）、内臓異常（ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等）及び骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている。［2.3、9.4参照］

＜解説＞

動物実験（ラット、ウサギ）において、本剤投与による発生毒性が認められている。また、臨床試験において、本剤を服用した妊婦が奇形を有する児を出産したとの報告があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与禁忌とした。（「Ⅷ. 6.（4）生殖能を有する者」の項参照）

(6) 授乳婦：

> **9.6 授乳婦**
>
> 授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。

＜解説＞

ラットで本剤が乳汁中に移行することが報告されている。授乳中の患者に本剤を投与する場合は、授乳を避けるよう患者に説明するよう設定した。

(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＞
小児等への本剤投与に関する臨床データはなく、安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多い。

＜解説＞
母集団薬物動態解析で本剤のクリアランスに及ぼす年齢の影響は小さかったことから、高齢患者で用量を調節する必要はないことが示唆されたが、65 歳以上の患者における臨床使用経験は限られており、安全性は確立されていないことから設定した。

7. 相互作用

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

＜解説＞
in vitro 試験により、本剤は主に CYP4F サブファミリーで代謝され、特に CYP4F2 の寄与が大きいことが観察されている。

(1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン （乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等） ［2.4、8.2.2 参照］	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラス I a 抗不整脈剤 キニジン （硫酸キニジン） プロカインアミド（アミサリン）等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン （アンカロン） ソタロール （ソタコール）等 ［2. 5 参照］	Torsades de pointes 等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。	本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

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

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

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
不活化ワクチン ［8.2.2 参照］	本剤の投与中及び投与中止 2 ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 ［8.7、11.1.1 参照］	本剤の投与中及び投与中止 2 ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。
β 遮断薬 アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 ［11.1.2 参照］	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

＜解説＞
本剤の薬理作用及び副作用により相加的に作用が増強され副作用の発現するおそれのある薬剤、及び本剤の薬理作用により効果が減弱される可能性のある薬剤について記載した。
アテノロールについては、本剤 5.0mg とアテノロール 50mg を併用した試験において心拍数低下が認められていることが報告されている[12)]。また、国内においてβ遮断薬やカルシウム拮抗剤との併用で重度の徐脈や心ブロックを認めた症例があることから記載した。
併用する場合には、患者の状態を観察し、慎重に投与すること。
注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。」である。

8. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症（45.3%）
細菌、真菌、ウイルス等による感染症があらわれることがある。感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。また、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な

処置を行うこと。播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎の死亡例が報告されている。［1.3、8.2.1-8.2.3、8.6、9.1.1-9.1.3、10.2 参照］

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

心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともある。本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察すること。［1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.4、9.1.5、10.2、17.3.2 参照］

11.1.3 黄斑浮腫（0.6%）

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

11.1.4 悪性リンパ腫（頻度不明）

11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

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

11.1.6 虚血性及び出血性脳卒中（頻度不明）

頭痛、嘔気、麻痺症状、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI 等による画像診断を行うとともに、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.7 末梢動脈閉塞性疾患（0.04%）

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

11.1.8 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 血小板減少（0.1%）

［8.6 参照］

＜解説＞

11.1.1　国内外臨床試験で、本剤投与との関連性が否定できない症例が報告されていることから設定した。（「Ⅷ．1．警告内容とその理由」「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.2　国内外臨床試験で、本剤投与との関連性が否定できない症例が報告されていることから設定した。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.3　海外臨床試験で、本剤投与との関連性が否定できない症例が報告されていることから設定した。（「Ⅷ．1．警告内容とその理由」「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

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

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

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

11.1.7　海外で末梢動脈閉塞性疾患[45]の報告があるため、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

11.1.9　臨床試験成績、自発報告から得られたデータを解析した結果、血小板減少との因果関係を否定することはできないことから本剤のCCDS※に血小板減少が追記された。CCDSに記載されたことを踏まえ検討した結果、国内においても血小板減少の重篤な副作用報告が集積していることから、注意喚起を追記した。

※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。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

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

注1)［8.4参照］
注2)［8.5参照］

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

＜解説＞

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

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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1）国内臨床試験における副作用（MS を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び継続投与試験※）一覧

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

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
感染症および寄生虫症	73（45.3）＊
鼻咽頭炎	45（28.0）
咽頭炎	8（5.0）
足部白癬	8（5.0）
膀胱炎	5（3.1）
インフルエンザ	5（3.1）
気管支炎	3（1.9）
帯状疱疹	3（1.9）
上気道感染	3（1.9）
毛包炎	2（1.2）
口腔ヘルペス	2（1.2）
細菌性膣炎	2（1.2）
慢性副鼻腔炎	1（0.6）
感染性小腸結腸炎	1（0.6）
単純ヘルペス	1（0.6）
爪真菌症	1（0.6）
外耳炎	1（0.6）
鼻炎	1（0.6）
白癬感染	1（0.6）
尿路感染	1（0.6）
外陰部膣カンジダ症	1（0.6）
臨床検査	66（41.0）＊
肝機能検査異常	47（29.2）
リンパ球数減少	7（4.3）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4（2.5）
白血球数減少	4（2.5）
血中アルカリホスファターゼ増加	3（1.9）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2（1.2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（1.2）
血中ビリルビン増加	2（1.2）
血中トリグリセリド増加	2（1.2）
心拍数減少	2（1.2）
トランスアミナーゼ上昇	2（1.2）
拡張期血圧低下	1（0.6）
血圧上昇	1（0.6）
尿中血陽性	1（0.6）
肝酵素上昇	1（0.6）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
胃腸障害	33（20.5）＊
下痢	10（6.2）
悪心	6（3.7）
胃炎	5（3.1）
上腹部痛	4（2.5）
口内炎	4（2.5）
便秘	3（1.9）
歯周炎	3（1.9）
腹痛	2（1.2）
アフタ性口内炎	2（1.2）
腸炎	2（1.2）
口唇炎	1（0.6）
齲歯	1（0.6）
小腸炎	1（0.6）
心窩部不快感	1（0.6）
胃ポリープ	1（0.6）
歯肉出血	1（0.6）
歯肉炎	1（0.6）
痔核	1（0.6）
口腔内不快感	1（0.6）
口の錯感覚	1（0.6）
歯痛	1（0.6）
嘔吐	1（0.6）
心臓障害	26（16.1）＊
徐脈	14（8.7）
第二度房室ブロック	7（4.3）
上室性期外収縮	3（1.9）
動悸	2（1.2）
洞性徐脈	2（1.2）
第一度房室ブロック	1（0.6）
右脚ブロック	1（0.6）
洞房ブロック	1（0.6）
心室性期外収縮	1（0.6）
血液およびリンパ系障害	21（13.0）＊
白血球減少症	12（7.5）
リンパ球減少症	7（4.3）
リンパ節症	2（1.2）
貧血	1（0.6）
神経系障害	20（12.4）＊
頭痛	11（6.8）
浮動性めまい	5（3.1）
傾眠	3（1.9）
多発性硬化症再発	2（1.2）
白質脳症	1（0.6）
片頭痛	1（0.6）
視神経脊髄炎	1（0.6）
第７脳神経麻痺	1（0.6）
視野欠損	1（0.6）
皮膚および皮下組織障害	13（8.1）＊
発疹	3（1.9）
皮膚炎	2（1.2）
湿疹	2（1.2）
多形紅斑	2（1.2）
蕁麻疹	2（1.2）
皮膚嚢腫	1（0.6）
アレルギー性皮膚炎	1（0.6）
アトピー性皮膚炎	1（0.6）
皮膚乾燥	1（0.6）
紅斑	1（0.6）
間擦疹	1（0.6）
中毒性皮疹	1（0.6）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11（6.8）＊
上気道の炎症	3（1.9）
口腔咽頭痛	2（1.2）
アレルギー性鼻炎	2（1.2）
肺気腫	1（0.6）
鼻閉	1（0.6）
口腔咽頭不快感	1（0.6）
呼吸窮迫	1（0.6）
眼障害	9（5.6）＊
白内障	3（1.9）
霰粒腫	1（0.6）
結膜炎	1（0.6）
アレルギー性結膜炎	1（0.6）
眼瞼ぴらん	1（0.6）
角膜炎	1（0.6）
点状角膜炎	1（0.6）
網膜出血	1（0.6）
網膜裂孔	1（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態	8（5.0）＊
疲労	3（1.9）
けん怠感	3（1.9）
発熱	2（1.2）
胸部不快感	1（0.6）
胸痛	1（0.6）
悪寒	1（0.6）
代謝および栄養障害	4（2.5）＊
高コレステロール血症	2（1.2）
食欲減退	1（0.6）
高脂血症	1（0.6）
高尿酸血症	1（0.6）
精神障害	4（2.5）＊
不安障害	1（0.6）
自動症	1（0.6）
うつ病	1（0.6）
身体疾患による精神病性障害	1（0.6）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3（1.9）＊
皮膚乳頭腫	3（1.9）
生殖系および乳房障害	3（1.9）＊
機能性子宮出血	1（0.6）
不規則月経	1（0.6）
卵巣嚢胞	1（0.6）
筋骨格系および結合組織障害	2（1.2）＊
関節痛	1（0.6）
椎間板突出	1（0.6）
血管障害	2（1.2）＊
高血圧	1（0.6）
低血圧	1（0.6）
傷害、中毒および処置合併症	1（0.6）＊
凍瘡	1（0.6）

※：第二相臨床試験は、プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験（イムセラ 0.5mg 群及び 1.25mg 群：6 ヵ月）で行われ、継続投与試験は、第二相臨床試験のプラセボ群を、イムセラ 0.5mg 群と 1.25mg 群に無作為に割り付けた（12 ヵ月）。

2）外国臨床試験における副作用（MS を対象とした第Ⅲ相比較対照試験（プラセボ※1 及びインターフェロンβ-1 a ※2））一覧

	承認時
調査症例数	2344
副作用等の発現症例数	1514
副作用等の発現症例率（%）	64.6

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
血液およびリンパ系障害	291（12.4）＊
リンパ球減少症	238（10.2）
白血球減少症	68（2.9）
好中球減少症	17（0.7）
単球減少症	9（0.4）
リンパ節症	7（0.3）
貧血	3（0.1）
大赤血球症	3（0.1）
血小板増加症	3（0.1）
リンパ球増加症	2（0.1）
血小板減少症	2（0.1）
好酸球増加症	1（0.0）
出血性素因	1（0.0）
リンパ節炎	1（0.0）
縦隔リンパ節腫脹	1（0.0）
単球増加症	1（0.0）
心臓障害	105（4.5）＊
徐脈	38（1.6）
動悸	19（0.8）
第一度房室ブロック	14（0.6）
頻脈	10（0.4）
第二度房室ブロック	8（0.3）
洞性徐脈	6（0.3）
狭心症	3（0.1）
右脚ブロック	3（0.1）
上室性期外収縮	3（0.1）
不整脈	2（0.1）
心室性期外収縮	2（0.1）
完全房室ブロック	1（0.0）
徐脈性不整脈	1（0.0）
左脚ブロック	1（0.0）
期外収縮	1（0.0）
左室機能不全	1（0.0）
心筋梗塞	1（0.0）
心筋虚血	1（0.0）
発作性不整脈	1（0.0）
心膜炎	1（0.0）
洞性不整脈	1（0.0）
発作性頻脈	1（0.0）
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1（0.0）
先天性、家族性および遺伝性障害	3（0.1）＊
子孫における先天異常	1（0.0）
先天性嚢胞性腎疾患	1（0.0）
脂腺母斑	1（0.0）
耳および迷路障害	38（1.6）＊
回転性めまい	29（1.2）
耳痛	4（0.2）
耳鳴	2（0.1）
頭位性回転性めまい	2（0.1）
耳閉	1（0.0）
耳の障害	1（0.0）
メニエール病	1（0.0）
中耳障害	1（0.0）
鼓膜障害	1（0.0）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
内分泌障害	2（0.1）＊
性腺機能低下	1（0.0）
甲状腺機能障害	1（0.0）
眼障害	94（4.0）＊
結膜炎	15（0.6）
黄斑浮腫	15（0.6）
霧視	13（0.6）
視力低下	6（0.3）
視力障害	4（0.2）
眼の異常感	3（0.1）
眼瞼炎	3（0.1）
眼乾燥	3（0.1）
眼刺激	3（0.1）
眼痛	3（0.1）
眼瞼浮腫	3（0.1）
網膜出血	3（0.1）
複視	2（0.1）
眼の障害	2（0.1）
光視症	2（0.1）
網膜障害	2（0.1）
閃輝暗点	2（0.1）
ブドウ膜炎	2（0.1）
眼瞼皮膚弛緩症	1（0.0）
霰粒腫	1（0.0）
角膜障害	1（0.0）
角膜浮腫	1（0.0）
網膜色素上皮剥離	1（0.0）
眼瘙痒症	1（0.0）
睫毛剛毛化	1（0.0）
緑内障	1（0.0）
乾性角結膜炎	1（0.0）
涙器障害	1（0.0）
近視	1（0.0）
視神経乳頭浮腫	1（0.0）
老視	1（0.0）
網膜血管瘤	1（0.0）
網膜剥離	1（0.0）
網膜滲出物	1（0.0）
網膜色素沈着	1（0.0）
網膜炎	1（0.0）
網膜症	1（0.0）
暗点	1（0.0）
乾燥症候群	1（0.0）
胃腸障害	304（13.0）＊
悪心	101（4.3）
下痢	71（3.0）
消化不良	26（1.1）
上腹部痛	24（1.0）
アフタ性口内炎	24（1.0）
腹痛	20（0.9）
便秘	17（0.7）
口内乾燥	12（0.5）
嘔吐	12（0.5）
歯痛	7（0.3）
鼓腸	6（0.3）
歯周炎	5（0.3）
腹部不快感	4（0.2）
齲歯	4（0.2）
排便回数増加	4（0.2）
胃炎	4（0.2）
腹部膨満	3（0.1）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
胃食道逆流性疾患	3（0.1）
歯肉出血	3（0.1）
歯肉炎	3（0.1）
呼気臭	2（0.1）
大腸炎	2（0.1）
小腸炎	2（0.1）
消化器痛	2（0.1）
過敏性腸症候群	2（0.1）
口内炎	2（0.1）
下腹部痛	1（0.0）
口唇炎	1（0.0）
便意切迫	1（0.0）
嚥下障害	1（0.0）
腸炎	1（0.0）
おくび	1（0.0）
胃障害	1（0.0）
萎縮性胃炎	1（0.0）
胃腸障害	1（0.0）
歯肉痛	1（0.0）
舌痛	1（0.0）
血便排泄	1（0.0）
口唇腫脹	1（0.0）
口腔内潰瘍形成	1（0.0）
食道炎	1（0.0）
口腔内痛	1（0.0）
口の錯感覚	1（0.0）
肛門周囲紅斑	1（0.0）
直腸しぶり	1（0.0）
S 状結腸炎	1（0.0）
舌苔	1（0.0）
舌変色	1（0.0）
歯の磨耗	1（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	243（10.3）＊
疲労	95（4.1）
インフルエンザ様疾患	28（1.2）
発熱	26（1.1）
無力症	18（0.8）
胸部不快感	18（0.8）
非心臓性胸痛	10（0.4）
胸痛	8（0.3）
悪寒	7（0.3）
けん怠感	7（0.3）
末梢性浮腫	6（0.3）
治癒不良	5（0.2）
注射部位疼痛	5（0.2）
疼痛	5（0.2）
熱感	4（0.2）
冷感	3（0.1）
歩行障害	2（0.1）
炎症	2（0.1）
注射部位血腫	2（0.1）
限局性浮腫	2（0.1）
口渇	2（0.1）
適用部位疼痛	1（0.0）
腋窩痛	1（0.0）
慢性疲労症候群	1（0.0）
運動耐性低下	1（0.0）
顔面浮腫	1（0.0）
顔面痛	1（0.0）
脂肪壊死	1（0.0）
異常感	1（0.0）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
全身性浮腫	1（0.0）
空腹	1（0.0）
注入に伴う反応	1（0.0）
注射部位出血	1（0.0）
注射部位反応	1（0.0）
粘膜剥脱	1（0.0）
多臓器不全	1（0.0）
閉塞	1（0.0）
浮腫	1（0.0）
粘膜浮腫	1（0.0）
異物感	1（0.0）
腫脹	1（0.0）
温度変化不耐症	1（0.0）
肝胆道系障害	21（0.9）＊
肝障害	10（0.4）
脂肪肝	4（0.2）
高ビリルビン血症	4（0.2）
肝機能異常	2（0.1）
胆汁うっ滞	1（0.0）
肝細胞融解性肝炎	1（0.0）
肝腫大	1（0.0）
免疫系障害	2（0.1）＊
動物アレルギー	1（0.0）
季節性アレルギー	1（0.0）
感染症および寄生虫症	590（25.2）＊
鼻咽頭炎	170（7.3）
上気道感染	116（4.9）
気管支炎	58（2.5）
咽頭炎	55（2.3）
口腔ヘルペス	53（2.3）
インフルエンザ	41（1.7）
尿路感染	38（1.6）
副鼻腔炎	36（1.5）
気道感染	35（1.5）
帯状疱疹	28（1.2）
鼻炎	24（1.0）
胃腸炎	23（1.0）
膀胱炎	15（0.6）
ヘルペスウイルス感染	15（0.6）
癜風	14（0.6）
腟感染	12（0.5）
肺炎	11（0.5）
耳感染	10（0.4）
単純ヘルペス	10（0.4）
喉頭炎	10（0.4）
歯膿瘍	9（0.4）
外陰腟真菌感染	9（0.4）
毛包炎	8（0.3）
爪真菌症	8（0.3）
外陰部腟カンジダ症	8（0.3）
皮膚真菌感染	7（0.3）
ウイルス性胃腸炎	7（0.3）
陰部ヘルペス	7（0.3）
扁桃炎	7（0.3）
急性扁桃炎	6（0.3）
下気道感染	6（0.3）
中耳炎	6（0.3）
足部白癬	6（0.3）
歯感染	6（0.3）
ウイルス感染	6（0.3）
せつ	5（0.2）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
眼帯状疱疹	5（0.2）
口腔カンジダ症	5（0.2）
膿疱性皮疹	5（0.2）
肛門性器疣贅	4（0.2）
真菌感染	4（0.2）
消化管感染	4（0.2）
リンパ管炎	3（0.1）
伝染性軟属腫	3（0.1）
腎盂腎炎	3（0.1）
蜂巣炎	2（0.1）
感染性湿疹	2（0.1）
泌尿生殖器感染	2（0.1）
播種性帯状疱疹	2（0.1）
麦粒腫	2（0.1）
肺感染	2（0.1）
粘膜感染	2（0.1）
皮膚感染	2（0.1）
気管炎	2（0.1）
前庭神経炎	2（0.1）
ウイルス性咽頭炎	2（0.1）
ウイルス性上気道感染	2（0.1）
膿瘍	1（0.0）
顎膿瘍	1（0.0）
急性出血性結膜炎	1（0.0）
急性副鼻腔炎	1（0.0）
虫垂炎	1（0.0）
気管支拡張症	1（0.0）
細気管支炎	1（0.0）
ウイルス性気管支炎	1（0.0）
気管支肺炎	1（0.0）
癰	1（0.0）
子宮頚管炎	1（0.0）
慢性副鼻腔炎	1（0.0）
ウイルス性結膜炎	1（0.0）
ヘルペス脳炎	1（0.0）
ウイルス性脳炎	1（0.0）
遊走性紅斑	1（0.0）
紅色陰癬	1（0.0）
性器感染	1（0.0）
歯肉感染	1（0.0）
痔核感染	1（0.0）
ヘルペス性皮膚炎	1（0.0）
単純ヘルペス性外耳炎	1（0.0）
感染	1（0.0）
大葉性肺炎	1（0.0）
ウイルス性下気道感染	1（0.0）
乳様突起炎	1（0.0）
爪感染	1（0.0）
口腔感染	1（0.0）
急性中耳炎	1（0.0）
乳頭腫ウイルス感染	1（0.0）
パラインフルエンザウイルス感染	1（0.0）
爪囲炎	1（0.0）
会陰膿瘍	1（0.0）
直腸周囲膿瘍	1（0.0）
百日咳	1（0.0）
咽頭扁桃炎	1（0.0）
処置後感染	1（0.0）
術後創感染	1（0.0）
歯髄炎	1（0.0）
急性腎盂腎炎	1（0.0）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
慢性腎盂腎炎	1（0.0）
ウイルス性気道感染	1（0.0）
鼻気管炎	1（0.0）
皮膚カンジダ	1（0.0）
ブドウ球菌感染	1（0.0）
皮下組織膿瘍	1（0.0）
重複感染	1（0.0）
白癬感染	1（0.0）
細菌性腟炎	1（0.0）
外陰部腟炎	1（0.0）
創傷感染	1（0.0）
ブドウ球菌性創感染	1（0.0）
傷害、中毒および処置合併症	23（1.0）＊
挫傷	5（0.2）
転倒	4（0.2）
処置による頭痛	4（0.2）
擦過傷	2（0.1）
角膜瘢痕	1（0.0）
顔面骨骨折	1（0.0）
眼内異物	1（0.0）
熱射病	1（0.0）
処置による疼痛	1（0.0）
処置後局所反応	1（0.0）
皮下血腫	1（0.0）
創傷	1（0.0）
臨床検査	565（24.1）＊
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	180（7.7）
リンパ球数減少	137（5.8）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	110（4.7）
肝酵素上昇	77（3.3）
白血球数減少	58（2.5）
一酸化炭素拡散能減少	48（2.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45（1.9）
単球数減少	23（1.0）
トランスアミナーゼ上昇	22（0.9）
血中コレステロール増加	21（0.9）
血中トリグリセリド増加	17（0.7）
体重減少	17（0.7）
体重増加	16（0.7）
血圧上昇	15（0.6）
肝機能検査異常	15（0.6）
低比重リポ蛋白増加	13（0.6）
好中球数減少	13（0.6）
血中アルカリホスファターゼ増加	12（0.5）
努力呼気量減少	11（0.5）
血中アミラーゼ増加	10（0.4）
血中ビリルビン増加	8（0.3）
好中球数増加	8（0.3）
心拍数減少	7（0.3）
単球数増加	6（0.3）
平均赤血球容積増加	5（0.2）
単球百分率増加	5（0.2）
肺機能検査異常	5（0.2）
血中クレアチニン増加	4（0.2）
リンパ球百分率減少	4（0.2）
赤血球数減少	4（0.2）
好中球百分率減少	3（0.1）
肺機能検査値低下	3（0.1）
肺活量減少	3（0.1）
血中一酸化炭素増加	2（0.1）
胸部コンピュータ断層撮影異常	2（0.1）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
ヘモグロビン減少	2（0.1）
リンパ球数増加	2（0.1）
血小板数減少	2（0.1）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1（0.0）
抱合ビリルビン増加	1（0.0）
血中アルカリホスファターゼ	1（0.0）
血中アルカリホスファターゼ減少	1（0.0）
血中クレアチニン減少	1（0.0）
血中ブドウ糖増加	1（0.0）
拡張期血圧低下	1（0.0）
拡張期血圧上昇	1（0.0）
収縮期血圧低下	1（0.0）
体温上昇	1（0.0）
CSF 圧上昇	1（0.0）
CSF 蛋白増加	1（0.0）
心雑音	1（0.0）
コンピュータ断層撮影異常	1（0.0）
心電図 PR 延長	1（0.0）
心電図 QT 延長	1（0.0）
心電図 ST 部分下降	1（0.0）
心電図 ST 部分上昇	1（0.0）
脳波異常	1（0.0）
好酸球数増加	1（0.0）
ヘマトクリット減少	1（0.0）
心拍数異常	1（0.0）
心拍数増加	1（0.0）
肝酵素異常	1（0.0）
高比重リポ蛋白増加	1（0.0）
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1（0.0）
臨床検査異常	1（0.0）
リポ蛋白（a）増加	1（0.0）
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1（0.0）
平均赤血球ヘモグロビン増加	1（0.0）
血沈亢進	1（0.0）
子宮頚部スミア異常	1（0.0）
総肺気量増加	1（0.0）
トランスアミナーゼ異常	1（0.0）
代謝および栄養障害	83（3.5）＊
高コレステロール血症	56（2.4）
高脂血症	9（0.4）
高トリグリセリド血症	8（0.3）
食欲亢進	5（0.2）
食欲減退	4（0.2）
脂質異常症	3（0.1）
異常体重減少	1（0.0）
電解質失調	1（0.0）
痛風	1（0.0）
低アルブミン血症	1（0.0）
低ナトリウム血症	1（0.0）
多飲症	1（0.0）
筋骨格系および結合組織障害	76（3.2）＊
筋肉痛	17（0.7）
背部痛	13（0.6）
関節痛	11（0.5）
四肢痛	11（0.5）
筋骨格系胸痛	7（0.3）
筋骨格痛	7（0.3）
筋痙縮	5（0.2）
筋骨格硬直	2（0.1）
骨痛	1（0.0）
助軟骨炎	1（0.0）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
外骨腫	1（0.0）
線維筋痛	1（0.0）
側腹部痛	1（0.0）
関節腫脹	1（0.0）
筋力低下	1（0.0）
頚部痛	1（0.0）
顎痛	1（0.0）
腱炎	1（0.0）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	76（3.2）＊
メラノサイト性母斑	25（1.1）
皮膚乳頭腫	15（0.6）
基底細胞癌	8（0.3）
皮膚良性新生物	7（0.3）
乳房の良性新生物	2（0.1）
肺の良性新生物	2（0.1）
乳癌	2（0.1）
表皮内悪性黒色腫	2（0.1）
肝の良性新生物	1（0.0）
縦隔の良性新生物	1（0.0）
甲状腺の良性新生物	1（0.0）
腎臓の良性新生物	1（0.0）
脳の良性新生物	1（0.0）
線維性組織球腫	1（0.0）
肝臓血管腫	1（0.0）
皮膚血管腫	1（0.0）
肝新生物	1（0.0）
脂肪線維腫	1（0.0）
悪性黒色腫	1（0.0）
鼻の良性新生物	1（0.0）
副鼻腔の良性新生物	1（0.0）
脂漏性角化症	1（0.0）
皮膚有棘細胞癌	1（0.0）
子宮平滑筋腫	1（0.0）
神経系障害	299（12.8）＊
頭痛	170（7.3）
浮動性めまい	63（2.7）
味覚異常	18（0.8）
傾眠	18（0.8）
片頭痛	15（0.6）
錯感覚	6（0.3）
失神寸前の状態	5（0.2）
失神	5（0.2）
緊張性頭痛	5（0.2）
視神経炎	4（0.2）
失語症	3（0.1）
平衡障害	3（0.1）
注意力障害	3（0.1）
体位性めまい	3（0.1）
感覚鈍麻	3（0.1）
嗜眠	3（0.1）
記憶障害	3（0.1）
振戦	3（0.1）
認知障害	2（0.1）
ジスキネジー	2（0.1）
大発作痙攣	2（0.1）
知覚過敏	2（0.1）
過眠症	2（0.1）
意識消失	2（0.1）
多発性硬化症再発	2（0.1）
神経痛	2（0.1）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
異痛症	1（0.0）
健忘	1（0.0）
失声症	1（0.0）
反射消失	1（0.0）
自律神経失調	1（0.0）
脳浮腫	1（0.0）
中枢神経系病変	1（0.0）
脳虚血	1（0.0）
昏睡	1（0.0）
てんかん	1（0.0）
蟻走感	1（0.0）
頭部不快感	1（0.0）
前兆を伴う片頭痛	1（0.0）
筋痙直	1（0.0）
末梢性ニューロパチー	1（0.0）
嗅覚錯誤	1（0.0）
下肢静止不能症候群	1（0.0）
感覚障害	1（0.0）
てんかん重積状態	1（0.0）
三叉神経痛	1（0.0）
迷走神経障害	1（0.0）
視野欠損	1（0.0）
妊娠、産褥および周産期の状態	1（0.0）＊
自然流産	1（0.0）
精神障害	66（2.8）＊
不眠症	21（0.9）
うつ病	16（0.7）
睡眠障害	10（0.4）
不安	4（0.2）
神経過敏	3（0.1）
情動障害	2（0.1）
表出性言語障害	2（0.1）
気分動揺	2（0.1）
パニック発作	2（0.1）
異常な夢	1（0.0）
感情不安定	1（0.0）
感情障害	1（0.0）
激越	1（0.0）
抑うつ気分	1（0.0）
睡眠異常	1（0.0）
気分変調性障害	1（0.0）
多幸気分	1（0.0）
気分変化	1（0.0）
妄想症	1（0.0）
外傷後ストレス障害	1（0.0）
落ち着きのなさ	1（0.0）
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1（0.0）
腎および尿路障害	11（0.5）＊
腎結石症	2（0.1）
尿臭異常	2（0.1）
排尿困難	1（0.0）
尿意切迫	1（0.0）
夜間頻尿	1（0.0）
頻尿	1（0.0）
多尿	1（0.0）
尿道痙攣	1（0.0）
排尿躊躇	1（0.0）
尿路障害	1（0.0）
生殖系および乳房障害	53（2.3）＊
不規則月経	11（0.5）
無月経	7（0.3）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
子宮頚部上皮異形成	4（0.2）
勃起不全	4（0.2）
不正子宮出血	3（0.1）
卵巣嚢胞	3（0.1）
頻発月経	3（0.1）
腟出血	3（0.1）
月経困難症	2（0.1）
性器分泌物	2（0.1）
前立腺炎	2（0.1）
良性前立腺肥大症	1（0.0）
乳房痛	1（0.0）
子宮頚部嚢	1（0.0）
精巣上体炎	1（0.0）
繊維嚢胞性乳腺疾患	1（0.0）
乳瘤	1（0.0）
女性化乳房	1（0.0）
月経過多	1（0.0）
月経遅延	1（0.0）
血性乳頭滲出液	1（0.0）
骨盤痛	1（0.0）
多嚢胞性卵巣	1（0.0）
子宮頚部びらん	1（0.0）
腟紅斑	1（0.0）
外陰腟乾燥	1（0.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	236（10.1）＊
呼吸困難	81（3.5）
咳嗽	65（2.8）
口腔咽頭痛	32（1.4）
労作性呼吸困難	18（0.8）
喘息	10（0.4）
鼻出血	8（0.3）
鼻閉	8（0.3）
肺障害	7（0.3）
閉塞性気道障害	6（0.3）
アレルギー性鼻炎	4（0.2）
喘鳴	4（0.2）
口腔咽頭水疱形成	3（0.1）
鼻漏	3（0.1）
気管支壁肥厚	2（0.1）
気管支痙攣	2（0.1）
咽喉乾燥	2（0.1）
過換気	2（0.1）
低酸素症	2（0.1）
肺線維症	2（0.1）
いびき	2（0.1）
アレルギー性胞隔炎	1（0.0）
運動誘発喘息	1（0.0）
無気肺	1（0.0）
気管支障害	1（0.0）
気管支閉塞	1（0.0）
発声障害	1（0.0）
低換気	1（0.0）
上気道分泌増加	1（0.0）
間質性肺疾患	1（0.0）
鼻乾燥	1（0.0）
鼻粘膜障害	1（0.0）
夜間呼吸困難	1（0.0）
起坐呼吸	1（0.0）
咽頭浮腫	1（0.0）
胸膜線維症	1（0.0）
胸膜炎	1（0.0）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
胸膜痛	1（0.0）
誤嚥性肺炎	1（0.0）
湿性咳嗽	1（0.0）
肺水腫	1（0.0）
呼吸障害	1（0.0）
呼吸窮迫	1（0.0）
気道うっ血	1（0.0）
鼻痛	1（0.0）
副鼻腔障害	1（0.0）
窒息感	1（0.0）
咽喉刺激感	1（0.0）
咽喉絞扼感	1（0.0）
上気道閉塞	1（0.0）
上気道うっ血	1（0.0）
声帯の炎症	1（0.0）
あくび	1（0.0）
皮膚および皮下組織障害	176（7.5）＊
脱毛症	34（1.5）
発疹	26（1.1）
湿疹	24（1.0）
ざ瘡	13（0.6）
皮膚炎	9（0.4）
紅斑	9（0.4）
そう痒症	9（0.4）
皮膚乾燥	7（0.3）
多汗症	5（0.2）
寝汗	5（0.2）
紅斑性皮疹	4（0.2）
斑状出血	3（0.1）
爪破損	3（0.1）
斑状皮疹	3（0.1）
蕁麻疹	3（0.1）
皮膚嚢腫	2（0.1）
アレルギー性皮膚炎	2（0.1）
毛孔性角化症	2（0.1）
光線過敏性反応	2（0.1）
色素沈着障害	2（0.1）
乾癬	2（0.1）
斑状丘疹状皮疹	2（0.1）
丘疹性皮疹	2（0.1）
そう痒性皮疹	2（0.1）
皮膚色素脱失	2（0.1）
皮膚変色	2（0.1）
皮膚病変	2（0.1）
日光性角化症	1（0.0）
肝斑	1（0.0）
アトピー性皮膚炎	1（0.0）
接触性皮膚炎	1（0.0）
皮膚症	1（0.0）
薬疹	1（0.0）
多形紅斑	1（0.0）
結節性紅斑	1（0.0）
皮下出血	1（0.0）
毛髪成長異常	1（0.0）
男性型多毛症	1（0.0）
過角化	1（0.0）
多毛症	1（0.0）
間擦疹	1（0.0）
黒子	1（0.0）
白血球破砕性血管炎	1（0.0）
扁平苔癬	1（0.0）

副作用等の種類	発現件数（ただし、＊：例数）（%）
青藍色状態	1（0.0）
皮膚疼痛	1（0.0）
光線性皮膚症	1（0.0）
ばら色粃糠疹	1（0.0）
前癌性皮膚病変	1（0.0）
全身性そう痒症	1（0.0）
脂漏性皮膚炎	1（0.0）
皮膚障害	1（0.0）
皮膚色素過剰	1（0.0）
皮膚刺激	1（0.0）
皮膚異常臭	1（0.0）
皮膚反応	1（0.0）
皮膚熱感	1（0.0）
くも状母斑	1（0.0）
血管障害	93（4.0）＊
高血圧	69（2.9）
潮紅	4（0.2）
ほてり	4（0.2）
血腫	3（0.1）
低血圧	3（0.1）
起立性低血圧	2（0.1）
末梢冷感	2（0.1）
動脈閉塞性疾患	1（0.0）
血圧変動	1（0.0）
毛細血管漏出症候群	1（0.0）
リンパ浮腫	1（0.0）
末梢動脈閉塞性疾患	1（0.0）
末梢血管障害	1（0.0）
収縮期高血圧	1（0.0）
静脈瘤	1（0.0）
血管拡張	1（0.0）

※1.FREEDOMS 試験（D2301 試験）：プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験（イムセラ 0.5mg 群及び 1.25mg 群：24 ヵ月）。
※2.TRANSFORMS 試験（D2302 試験）：実薬対照・無作為化・二重盲検比較試験（イムセラ 0.5mg 群及び 1.25mg 群：12 ヵ月）及びその後、インターフェロン群をイムセラ 0.5mg 群と 1.25mg 群に無作為に割り付けた（24 ヵ月）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。

＜解説＞

外国健康成人に本剤 40mg を単回投与した場合、気管支収縮に関連すると考えられる胸部絞扼感、胸部不快感が認められ、本剤の過量投与によりこれらの症状が発現するおそれがある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

＜解説＞

PTP シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されており、誤飲を防止するため、平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に準拠して設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

＜解説＞

15.1.1　海外で症例が報告[43)]されていることから設定した。

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

試験	基底細胞癌の発現頻度	
	0.5mg 群	プラセボ群
FREEDOMS 試験（D2301 試験）[21)]	0.9%（ 4/425 例）	0.7%（3/418 例）
FREEDOMS-II 試験（D2309 試験）[47)]	2.8%（10/358 例）	0.6%（2/355 例）
2 試験の併合データ	1.8%（14/783 例）	0.6%（5/773 例）

15.1.3　一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験（INFORMS 試験）[46)]において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったことから設定した。試験の概略は以下のとおり。

試験デザイン：

一次性進行型多発性硬化症患者（PPMS）を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験（海外第Ⅲ相試験、D2306 試験）

主な登録基準：

・McDonald 診断基準の 2005 年改訂版により PPMS と診断された 25～65 歳の患者

・1 年以上の疾患進行が認められ、かつ、脳 MRI 陽性、脊椎 MRI 陽性、及び脳脊髄液陽性（OB 又は IgG index）の 3 つの基準のうち 2 つ以上を満たす PPMS と診断された患者

・罹病期間 2～10 年

・過去 2 年以内に EDSS（総合障害度評価尺度、Expanded Disability Status Scale）スコアが 0.5 以上増加した障害進行がある患者

・EDSS スコアが 3.5 以上 6 以下、錐体路機能系スコアが 2 以上、及び T25W（25 フィート時間制限性歩行試験、Timed 25-foot walk test）が 30 秒未満である患者

試験方法：

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

主要評価項目：

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

※：以下のいずれかに該当する場合、3 ヵ月持続する障害進行と定義した。

・EDSS スコアで、ベースラインからの増加（ベースラインの EDSS が 3.5～5.0 の被験者は 1 ポイント、ベースラインの EDSS が 5.5～6.0 の被験者は 0.5 ポイントの増加）が 3 ヵ月以上持続

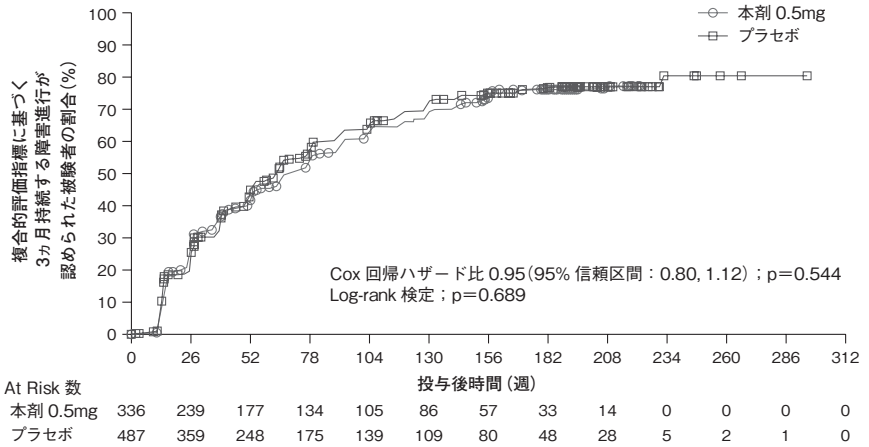
・T25W スコアで、ベースラインから 20%以上の増加が 3 ヵ月以上持続

・9-HPT スコアで、ベースラインから 20%以上の増加が 3 ヵ月以上持続

結果：

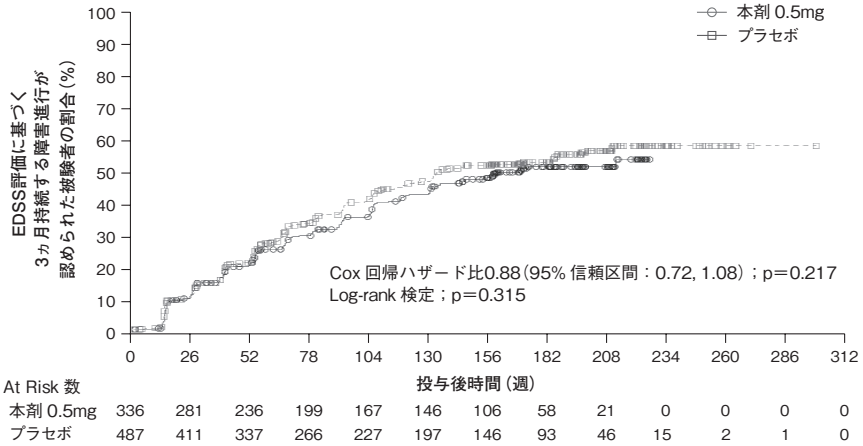
＜主要評価項目＞

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



＜主な副次評価項目＞

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



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

［安全性］

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

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

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

＜解説＞

Wistar 系ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の 0.3mg/kg/日以上、サルを用いた 52 週間反復投与毒性試験の 1mg/kg/日以上で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験の 1mg/kg/日で心臓の血管病変（動脈壁肥厚及び線維化）が認められた。これらの所見が認められた用量における暴露量は、臨床用量における暴露量の数倍である。しかし、Wistar 系ラットとサルでは本用量が当該試験にお

ける最低用量であり、無毒性量が規定できていない。また、イヌの無毒性量は 0.01mg/kg/日と低く、これらの所見について、実施された非臨床毒性試験では臨床用量における安全域が確保されていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

1) 中枢神経系に対する作用

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

2) 循環器系及び呼吸器系に対する作用

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

3) 自律神経系及び体性神経系に対する作用

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

4) 消化器系及び泌尿器に対する作用

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

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

（承認時評価資料）

(3) その他の薬理試験：

副次的薬理試験（参考情報）

1) 受容体結合試験

66 種類の G 蛋白質共役型受容体（GPCR）、トランスポーター、イオンチャネル、及び酵素に対するフィンゴリモドの影響を、放射能標識リガンドを用いた結合試験で評価した。その結果、フィンゴリモドはヒスタミン H_2 受容体に対する親和性（pKi=6.3、Ki=0.50μmol/L）以外、特筆すべき所見は見られなかった[48]。フィンゴリモド リン酸化体についても 65 種類の GPCR、トランスポーター、イオンチャネル、及び酵素に対する影響を評価した結果、10μmol/L まで、評価したすべての分子に対して有意な結合活性を示さなかった[49]。

2) アセチルコリン／ヒスタミン誘発平滑筋収縮に対する影響

フィンゴリモド、フィンゴリモド リン酸化体は、モルモットの回腸及び気管の収縮反応を誘導しなかった。また、カルバコール及びヒスタミン誘発収縮反応に対しても作用を示さなかった[50]。

3) リンパ球の免疫学的機能に対する作用

フィンゴリモドは、シクロスポリン A 及びタクロリムスなどの免疫抑制薬とは異なり、同種リンパ球混合反応、あるいは T 細胞受容体/CD28 を介して誘導される T 細胞の増殖反応に影響を及ぼさず、T 細胞からのサイトカインの産生及び形質細胞による抗体産生にも抑制作用を示さなかった[51, 52]。フィンゴリモドは、前駆 T 細胞の骨髄及び胸腺内での分化成熟過程にも影響を与えなかったが、胸腺髄質からの成熟型胸腺細胞の移出を抑制した[53]。この作用は $S1P_1$ 受容体に対する機能的アンタゴニスト作用に基づくものと考えられた[54]。

4) 病原体感染に対する免疫記憶への影響

① 細菌及びウイルス感染に対する免疫記憶への影響

リステリア菌の感染によって既に免疫記憶を獲得したマウスにフィンゴリモドを投与したとき、リンパ節、脾臓及び肝臓中のリステリア特異的 T 細胞数はほとんど変化せず、細菌の除去能にも影響を与えなかった[55]。

リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV）あるいは水疱性口内炎ウイルス（VSV）をマウスに全身的に感染させると、ウイルス抗原はリンパ系組織全体に広く分布し、ウイルス抗原に対する抗体産生と抗原特異的な細胞傷害性 T 細胞が誘導される。フィンゴリモドは LCMV あるいは VSV の全身的な感染によって獲得された免疫記憶（ウイルス抗原特異的な抗体の産生及び細胞傷害性 T 細胞の誘導）に影響を及ぼさなかった[33]。

破傷風トキソイドの接種で既に免疫記憶を獲得したカニクイザルにフィンゴリモドを投与し、投与期間中に破傷風トキソイドを再接種した場合、二次免疫応答が誘導されたことから、免疫記憶が維持されていることが示された[56]。

② エフェクターメモリー T 細胞に対する作用

フィンゴリモドを 1.25mg/日で長期間経口投与された MS 患者では、末梢血中のナイーブ T 細胞及びセントラルメモリー T 細胞の細胞数が減少したのに対して、エフェクターメモリー T 細胞数はほとんど変化しなかった[57]。また、フィンゴリモド及びフィンゴリモド リン酸化体は、エフェクターメモリー T 細胞からのサイトカイン産生に対して作用を示さなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

動物種	動物数/群	投与経路	用量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
マウス	雌雄各 5	静脈内	10、25、50*	50
ラット	雌雄各 5	静脈内	10、25、50*	25
ラット	雌雄各 5	経口	300、600、1000*	300
イヌ	雌雄各 1	経口	1000、2000*	>2000

＊用量：塩酸塩量

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

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

（承認時評価資料）

(2) 反復投与毒性試験：

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

＊用量：塩酸塩量

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

びイヌ）、脳（イヌ及びサル）、肝臓（ラット及びイヌ）、血管（ラット）及び腎臓（マウス、ラット、及びイヌ）であった。

（承認時評価資料）

(3) 遺伝毒性試験：

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

(4) がん原性試験：

マウスを用いた104週間のがん原性試験では、0.25及び2.5mg/kg群で悪性リンパ腫の発現率の増加が認められた。悪性リンパ腫の由来細胞（B細胞及びT細胞）を免疫組織化学染色により検討した結果、対照群と比較してフィンゴリモド投与群に特異的な傾向は認められなかった。マウスの悪性リンパ腫は自然発生的に認められるが、全身性の免疫抑制によりその発現が増加することが知られている[58]。したがって、フィンゴリモド投与群で認められた悪性リンパ腫の発現率の増加は、本薬の薬理作用に基づく全身性の免疫抑制作用に関連した変化と考えられた。0.25及び2.5mg/kg群では、対照群に比較して組織球肉腫、血管腫、及び血管肉腫の発現率に統計学的に有意な増加が認められた。しかし、これらの腫瘍の発現率は低く、本系統のマウスにおける国際データベースであるRITAデータベース[59, 60]の背景値内であることから、本薬投与との関連はないものと判断した。その他のすべての前がん病変及び腫瘍性変化は、その発現率、分布及び形態学的特徴から、本薬投与による影響を示唆するものではないと判断した。なお、非腫瘍性変化として、肺、腎臓、胸腺、脾臓、骨髄、及びリンパ系組織などに変化が認められた。

ラットを用いた104週間のがん原性試験では、がん原性を示唆する変化は認められなかった。一部の腫瘍に統計学的に有意な増加がみられたが、いずれも散発的であり、その発現率は国際データベースであるRITAデータベース[59, 60]で報告されている同系統のラットにおける背景値内の値であったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。なお、非腫瘍性変化として、血管、肺、腎臓、肝臓、心臓、脳、及びリンパ系組織などに変化が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験：

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

＊用量：塩酸塩量、**用量設定試験、－：算出せず

○受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

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

○胚・胎児発生に関する試験

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

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

○出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

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

○幼若ラットを用いた反復投与毒性試験

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

（承認時評価資料）

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験

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

2) 免疫毒性試験

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

（承認時評価資料）

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

（1）製剤：劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

（2）有効成分：劇薬

2. 有効期間

24 ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

25℃以下に保存

4. 取扱い上の注意

凍結を避けること

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ジレニアカプセル 0.5mg（ノバルティス）

同効薬：

インターフェロン　ベータ−1a（遺伝子組換え）、インターフェロン　ベータ−1b（遺伝子組換え）、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、ナタリズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2010 年 8 月 17 日（ロシア）

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

製造販売承認年月日：2011 年 9 月 26 日

承認番号：22300AMX01214000

薬価基準収載年月日：2011 年 11 月 25 日

販売開始年月日：2011 年 11 月 28 日

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

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

11. 再審査期間

10 年：2011 年 9 月 26 日～2021 年 9 月 25 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
イムセラカプセル 0.5mg	3999029M1029	3999029M1029	1210514010101	622105101

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

1．引用文献

1) Brinkmann, V. et al. : J. Biol. Chem. 2002 ; 277（24）: 21453-21457（PMID : 11967257）
2) 田辺三菱製薬（株）：日本人及び白人健康成人の薬物動態に関わる資料（A2304 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-3.3.3）
3) 田辺三菱製薬（株）：経口バイオアベイラビリティに関わる資料（A0108 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-1.1.2）
4) 田辺三菱製薬（株）：食事の影響に関わる資料（D2107 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-1.1.3）
5) 田辺三菱製薬（株）：ヒト ADME 試験に関わる資料（A2217 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-3.1.2）
6) 田辺三菱製薬（株）：QT 間隔に関わる資料（D2101 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-4.1.8）
7) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2009 ; 49（2）: 212-218（PMID : 19118083）
8) Kovarik, J.M. et al. : Ann. Pharmacother. 2004 ; 38（7-8）: 1153-1158（PMID : 15138297）
9) 田辺三菱製薬（株）：経口避妊薬との薬物相互作用に関わる資料（D2114 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-3.4.3）
10) Kovarik, J.M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 66（2）: 199-206（PMID : 18507656）
11) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 48（3）: 303-310（PMID : 18218783）
12) Kovarik, J.M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2008 ; 64（5）: 457-463（PMID : 18196225）
13) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2005 ; 45（4）: 446-452（PMID : 15778425）
14) Kovarik, J.M. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2006 ; 46（2）: 149-156（PMID : 16432266）
15) David, O.J. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015 ; 53（10）: 847-854（PMID : 26308173）
16) Kovarik, J.M. et al. : Transplant. Proc. 2006 ; 38（10）: 3479-3482（PMID : 17175310）
17) 田辺三菱製薬（株）：国内第Ⅱ相臨床試験に関わる資料（D1201 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-5.1.1）
18) 田辺三菱製薬（株）：日本人多発性硬化症患者での薬物動態に関わる資料（D1201 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-5.1.1）
19) Saida, T. et al. : Mult. Scler. 2012 ; 18（9）: 1269-1277（PMID : 22354739）
20) Kappos, L. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 355（11）: 1124-1140（PMID : 16971719）
21) Kappos, L. et al. : N. Engl. J. Med. 2010 ; 362（5）: 387-401（PMID : 20089952）
22) Cohen, J.A. et al. : N. Engl. J. Med. 2010 ; 362（5）: 402-415（PMID : 20089954）
23) 田辺三菱製薬（株）：国内長期投与試験に関わる資料（D1201E1 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-5.2.2）
24) 田辺三菱製薬（株）：海外長期投与試験に関わる資料（D2201E1 試験）（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6-5.2.1）
25) Khatri, B. et al. : Lancet Neurol. 2011 : 10（6）: 520-529（PMID : 21571593）
26) Kira, J. et al. : BMC Neurol. 2014 ; 14 : 21（PMID : 24475777）
27) Brinkmann, V. et al. : Am. J. Transplant. 2004 ; 4（7）: 1019-1025（PMID : 15196057）
28) 千葉健治：日本臨床免疫学会会誌 2009 ; 32（2）: 92-101（PMID : 19404007）
29) Brinkmann, V. : Br. J. Pharmacol. 2009 ; 158（5）: 1173-1182（PMID : 19814729）
30) Choi, J. W. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011 ; 108（2）: 751-756（PMID : 21177428）

31) Albert, R. et al. : J. Med. Chem. 2005 ; 48（16）: 5373-5377（PMID : 16078855）
32) Pham, T. H. et al. : Immunity 2008 ; 28（1）; 122-133（PMID : 18164221）
33) Pinschewer, D. D. et al. : J. Immunol 2000 ; 164（11）; 5761-5770（PMID : 10820254）
34) Chiba, K. et al. : Int Immunopharmacol. 2011 ; 11（3）: 366-372（PMID : 20955831）
35) Foster, C. A. et al. : Brain. Pathol.　2009 ; 19（2）; 254-266（PMID : 18540945）
36) Balatoni, B. et al. : Brain Res. Bull. 2007 ; 74（5）: 307-316（PMID : 17845905）
37) 田辺三菱製薬（株）: カルバマゼピンとの薬物相互作用に関わる資料（社内資料）
38) 田辺三菱製薬（株）: ラットの血液-脳関門通過性に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4-4.4）
39) 田辺三菱製薬（株）: 妊娠ウサギにおける胎盤通過性に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4-4.5.1）
40) 田辺三菱製薬（株）: ラットにおける乳汁移行性に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4-4.5.2）
41) 田辺三菱製薬（株）: *In vitro* 血球移行率及び蛋白結合率に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4-4.1）
42) 田辺三菱製薬（株）: 代謝に関与する CYP 分子種に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.4-5.1.4）
43) Espinosa, P.S. et al. : Mult. Scler. 2011 ; 17（11）: 1387-1389（PMID : 21652609）
44) Allende, M.L. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 2002 ; 1582（1-3）: 222-227（PMID : 12069832）
45) Schwarz, A. et al. : Neurology 2010 ; 74（24）: 2022-2024（PMID : 20548047）
46) Lublin, F. et al. : Lancet. 2016 ; 387（10023）: 1075-1084（PMID : 26827074）
47) Calabresi, P.A. et al. : Lancet Neurol. 2014 ; 13（6）: 545-556（PMID : 24685276）
48) 田辺三菱製薬（株）: フィンゴリモド受容体結合試験に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2-3.1）
49) 田辺三菱製薬（株）: フィンゴリモドリン酸化体受容体結合試験に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2-3.1）
50) 田辺三菱製薬（株）: アセチルコリン／ヒスタミン誘発平滑筋収縮に対する影響に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.6.2-4.3）
51) Brinkmann, V. et al. : Transplant. Proc. 2001 ; 33（1-2）: 530-531（PMID : 11266942）
52) Brinkmann, V. et al. : Transplantation 2001 ; 72（5）: 764-769（PMID : 11571432）
53) 田辺三菱製薬（株）: リンパ球の免疫学的機能に対する作用に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.4-3.2.3）
54) Matloubian, M. et al. : Nature 2004 ; 427（6972）: 355-360（PMID : 14737169）
55) Kursar, M. et al. : Eur. J. Immunol. 2008 ; 38（1）: 127-138（PMID : 18050270）
56) 田辺三菱製薬（株）: 破傷風トキソイド接種に対する免疫記憶への影響に関わる資料（社内資料）（イムセラ、2011 年 9 月 26 日承認、CTD2.4-3.2.4）
57) Mehling, M. et al. : Neurology 2008 ; 71（16）: 1261-1267（PMID : 18852441）
58) Andreone, P. et al. : Arch. Intern. Med. 2003 ; 163（17）: 1997-2004（PMID : 14504111）
59) Morawietz, G. et al. : Exp. Toxicol. Pathol. 1992 ; 44（6）: 301-309（PMID : 1450650）
60) Deschl, U. et al. : Toxicol. Pathol. 2002 ; 30（1）: 80-87（PMID : 11890480）

2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、アメリカ、EU（欧州連合、中央審査方式）ロシア等 90 ヵ国以上の国又は地域にて承認されている。（2021 年 12 月現在）

主要国での承認状況

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5mg を経口投与する。

アメリカの添付文書（2019 年 12 月版）の概略

販売名	0.25 mg GILENYA capsules 0.5 mg GILENYA capsules
剤形・含量	Each 0.25 mg capsule contains 0.28 mg of fingolimod hydrochloride, equivalent to 0.25 mg fingolimod. Each 0.5 mg capsule contains 0.56 mg of fingolimod hydrochloride, equivalent to 0.5 mg of fingolimod.
効能・効果	GILENYA is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS) , to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in patients 10 years of age and older.
用法・用量	2.2 Important Administration Instructions Patients who initiate GILENYA, and those who reinitiate treatment after discontinuation for longer than 14 days, require first-dose monitoring. This monitoring is also recommended when the dose is increased in pediatric patients *[see Dosage and Administration (2.4, 2.5)]*. GILENYA can be taken with or without food. 2.3 Recommended Dosage In adults and pediatric patients 10 years of age and older weighing more than 40 kg, the recommended dosage of GILENYA is 0.5 mg orally once-daily. In pediatric patients 10 years of age and older weighing less than or equal to 40 kg, the recommended dosage of GILENYA is 0.25 mg orally once daily. Fingolimod doses higher than 0.5 mg are associated with a greater incidence of adverse reactions without additional benefit.

EU 共通の添付文書（2021 年 1 月版）の概略

販売名	Gilenya 0.25 mg hard capsules Gilenya 0.5mg hard capsules
剤形・含量	Gilenya 0.25 mg hard capsules Each 0.25 mg capsule contains 0.25 mg fingolimod (as hydrochloride). Gilenya 0.5 mg hard capsules Each 0.5 mg capsule contains 0.5 mg fingolimod (as hydrochloride).
効能・効果	Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older: −Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and information about washout periods see sections 4.4 and 5.1). or −Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.
用法・用量	In adults, the recommended dose of fingolimod is one 0.5 mg capsule taken orally once daily. In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight: −Paediatric patients with body weight ≤40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. −Paediatric patients with body weight >40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily. Paediatric patients who start on 0.25 mg capsules and subsequently reach a stable body weight above 40 kg should be switched to 0.5 mg capsules. When switching from a 0.25 mg to a 0.5 mg daily dose, it is recommended to repeat the same first dose monitoring as for treatment initiation. The same first dose monitoring as for treatment initiation is recommended when treatment is interrupted for: − 1 day or more during the first 2 weeks of treatment. − more than 7 days during weeks 3 and 4 of treatment. − more than 2 weeks after one month of treatment. If the treatment interruption is of shorter duration than the above, the treatment should be continued with the next dose as planned (see section 4.4).

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後 2 ヵ月間は適切な避妊を徹底するよう指導

すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

出典	分類
アメリカ添付文書 （2019 年 12 月改訂）	8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to GILENYA during pregnancy. Physicians are encouraged to enroll pregnant patients, or pregnant women may register themselves in the GILENYA pregnancy registry by calling 1-877-598-7237, sending an email to gpr@quintiles.com, or visiting www.gilenyapregnancyregistry.com. <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies, GILENYA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from prospective reports to the GILENYA Pregnancy Registry (GPR) are currently not sufficient to allow for an adequate assessment of the drug-associated risk for birth defects and miscarriage in humans. In oral studies conducted in rats and rabbits, fingolimod demonstrated developmental toxicity, including an increase in malformations (rats) and embryolethality, when given to pregnant animals. In rats, the highest no-effect dose was less than the recommended human dose of 0.5 mg/day on a body surface area (mg/m^2) basis. The most common fetal visceral malformations in rats were persistent truncus arteriosus and ventricular septal defect. The receptor affected by fingolimod (sphingosine 1-phosphate receptor) is known to be involved in vascular formation during embryogenesis *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. 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. <u>Clinical Considerations</u> In females planning to become pregnant, GILENYA should be stopped 2 months before planned conception. The possibility of severe increase in disability should be considered in women who discontinue or are considering discontinuation of GILENYA because of pregnancy or planned pregnancy. In many of the cases in which increase in disability was reported after stopping GILENYA, patients had stopped GILENYA because of pregnancy or planned pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

出典	分類
アメリカ添付文書 （2019 年 12 月改訂）	Data *Animal Data* When fingolimod was orally administered to pregnant rats during the period of organogenesis (0, 0.03, 0.1, and 0.3 mg/kg/day or 0, 1, 3, and 10 mg/kg/day), increased incidences of fetal malformations and embryofetal deaths were observed at all but the lowest dose tested (0.03 mg/kg/day), which is less than the recommended human dose (RHD) on a mg/m^2 basis. Oral administration to pregnant rabbits during organogenesis (0, 0.5, 1.5, and 5 mg/kg/day) resulted in increased incidences of embryofetal mortality and fetal growth retardation at the mid and high doses. The no-effect dose for these effects in rabbits (0.5 mg/kg/day) is approximately 20 times the RHD on a mg/m^2 basis. When fingolimod was orally administered to female rats during pregnancy and lactation (0, 0.05, 0.15, and 0.5 mg/kg/day), pup survival was decreased at all doses and a neurobehavioral (learning) deficit was seen in offspring at the high dose. The low-effect dose of 0.05 mg/kg/day is similar to the RHD on a mg/m^2 basis. 8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of fingolimod in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Fingolimod is excreted in the milk of treated rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GILENYA and any potential adverse effects on the breastfed infant from GILENYA or from the underlying maternal condition. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential Pregnancy Testing The pregnancy status of females of reproductive potential should be verified prior to starting treatment with GILENYA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Contraception Before initiation of GILENYA treatment, females of reproductive potential should be counseled on the potential for a serious risk to the fetus and the need for effective contraception during treatment with GILENYA *[see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Specific Populations (8.1)]*. Since it takes approximately 2 months to eliminate the compound from the body after stopping treatment, the potential risk to the fetus may persist and women should use effective contraception during this period *[see Warnings and Precautions (5.8, 5.13)]*.
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2022 年 4 月)*

＊：Prescribing medicines in pregnancy database（Australian Government）より
参考：分類の概要
オーストラリアの分類：D
Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

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

9 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 12 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of GILENYA for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in pediatric patients 10 to less than 18 years of age were established in one randomized, double-blind clinical study in 215 patients (GILENYA n = 107; intramuscular interferon (IFN) beta-1a n = 108) *[see Clinical Studies (14.2)]*. In the controlled pediatric study, the safety profile in pediatric patients (10 to less than 18 years of age) receiving GILENYA 0.25 mg or 0.5 mg daily was similar to that seen in adult patients. In the pediatric study, cases of seizures were reported in 5.6% of GILENYA treated patients and 0.9% of interferon beta-1a-treated patients. It is recommended that pediatric patients, if possible, complete all immunizations in accordance with current immunization guidelines prior to initiating GILENYA therapy. Safety and effectiveness of GILENYA in pediatric patients below the age of 10 years have not been established.

ⅩⅢ．備考

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）粉砕：

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

2. その他の関連資料

医療関係者向け資材「イムセラカプセル 0.5mg 適正使用ガイド」
（医療関係者向け情報サイト「Medical View Point」）
URL:https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/imu/

イムナビ　多発性硬化症情報サイト
（患者さんやご家族、医療関係者のみなさまへ）
URL:https://imu-navi.net/