

# 総合製品情報概要

## GILENYA<sup>®</sup>



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

GILENYA<sup>®</sup>

フィンゴリモド塩酸塩カプセル

### 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]

### 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]

# 目次

● 開発の経緯	3
● ジレニアの特性	3
● 製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
ジレニアを適正にご使用いただくために	4
● 臨床成績	12
1. 国内臨床試験成績	12
2. 海外臨床試験成績	16
3. 副作用	26
● 薬物動態	34
1. 血中濃度	34
2. 吸収	40
3. 分布	40
4. 代謝	41
5. 排泄	41
● 薬効薬理	42
1. 作用機序	42
2. 臨床薬理試験	44
3. 非臨床試験	50
● 安全性薬理試験及び毒性試験	53
1. 安全性薬理試験	53
2. 毒性試験	55
● 有効成分に関する理化学的知見	58
● 製剤学的事項	58
● 取扱い上の注意	59
● 包装	59
● 関連情報	59
● 主要文献	60
● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	61

## 開発の経緯

ジレニアカプセル0.5mgは、フィンゴリモド塩酸塩を有効成分とする経口のカプセル剤です。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、リンパ球が二次リンパ組織から移出する過程で重要な役割を果たしているスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体に機能的アンタゴニストとして作用して、リンパ球の移出を抑制し、多発性硬化症に対し治療効果を発揮する薬剤です。

本剤は、田辺三菱製薬株式会社(旧吉富製薬株式会社)による開発着手の後、ノバルティス社に技術導出され、国内ではノバルティス ファーマ株式会社と田辺三菱製薬株式会社が共同で開発しました。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、その後アメリカ、欧州など、90カ国以上の国または地域で承認されています(2021年7月現在)。

国内において本剤は、多発性硬化症の治療薬として開発が進められ、2011年9月に「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」の効能又は効果で承認を取得しました。

## ジレニアの特性

**1** S1P受容体の機能的アンタゴニストとして作用する多発性硬化症治療剤です。(42~43頁)

**2** 国内外のプラセボ対照試験において、多発性硬化症患者※に対する再発抑制効果、疾患活動性抑制効果、障害進行抑制効果が示されました。(13~14、17~19頁)

(再発性多発性硬化症患者を対象とした国内6か月間二重盲検比較試験(国内第Ⅱ相試験) 主要及び副次評価項目)  
(プラセボ対照第Ⅲ相検証試験(FREEDOMS試験) 主要及び副次評価項目)

インターフェロン(IFN)β-1aを対照とした海外第Ⅲ相検証試験において、IFNβ-1a群に比し、多発性硬化症患者※に対する年間再発率(12ヵ月)の減少効果が検証されました。(22頁)

(第Ⅲ相検証試験(TRANSFORMS試験) 主要評価項目)

**3** 1日1回服用する「経口剤」です。(5頁)

**4** ジレニアの安全性

重大な副作用としては感染症、徐脈性不整脈(徐脈、房室ブロック等)、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、主な副作用(5%以上)としてはリンパ球減少、白血球減少、頭痛、下痢、肝機能検査値異常があらわれることがあります。

添付文書の副作用の項および各臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

※: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

## ジレニアを適正にご使用いただくために

### 特定の背景を有する患者に関する注意 次の患者さんには注意してください。

- 感染症のある患者又は感染症が疑われる患者
- 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
- 易感染性の状態にある患者
- 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
- 高血圧の患者
- 黄斑浮腫のある患者
- 糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者
- 重度の呼吸器疾患を有する患者
- 肝機能障害又はその既往歴のある患者
- 生殖能を有する者
- 妊婦
- 授乳婦
- 小児等
- 高齢者

### 次の薬剤・ワクチンとは併用しないでください。

- 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)
- クラスⅠa抗不整脈剤: キニジン(硫酸キニジン)、プロカインアミド(アミサリン)等
- クラスⅢ抗不整脈剤: アミオダロン(アンカロン)、ソタロール(ソタコール)等

### 次の薬剤・ワクチンとの併用に注意してください。

- 不活化ワクチン
- 抗腫瘍剤、免疫抑制剤: ミトキサントロン等
- 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

## 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]

## 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ジレニアカプセル0.5mg
有効成分	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)
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

### 3.2 製剤の性状

販売名	ジレニアカプセル0.5mg	
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		
識別コード	FTY 0.5mg	
大きさ(約)	長径：15.9mm 短径：5.8mm 質量：0.096g	

## 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

## 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]

## 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。

## 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(翌日又は休業後再開時)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週間を超える休業をした場合は、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、休業期間が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業し、投与を再開する場合は、投与期間や休業期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2 参照]
- 8.2** 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
- 8.2.1** 本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ 以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.2.2** 本剤投与中に水痘又は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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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。

### 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]

### 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。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。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。

## 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]

### 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
<b>生ワクチン</b> (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。
<b>クラスIa抗不整脈剤</b> キニジン(硫酸キニジン) プロカインアミド(アミサリン)等 <b>クラスIII抗不整脈剤</b> 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。

### 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
<b>不活化ワクチン</b> [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。
<b>抗腫瘍剤、免疫抑制剤</b> 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。
<b>β遮断薬</b> アテノロール等 <b>カルシウム拮抗薬</b> 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。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 感染症(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業又は中止し、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、8.7、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]

**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 <sup>注1)</sup>	肝機能検査値異常(29.2%)	γ-GTP増加、AST増加、ALT増加、ビリルビン増加	—	—
皮膚	—	発疹、脱毛症、湿疹	そう痒症	—
筋骨格系	—	—	背部痛、筋肉痛、関節痛	—
全身症状	—	けん怠感、疲労、発熱	無力症	—
その他	—	高コレステロール血症、血中トリグリセリド増加、高血圧 <sup>注2)</sup>	体重減少	過敏症

注1)[8.4 参照]

注2)[8.5 参照]

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

## 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。

## 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。

## 15. その他の注意

### 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)。[\[5.2 参照\]](#)

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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

\*2021年12月改訂(第2版)  
2019年12月改訂



## 臨床成績

本剤は、第Ⅱ相までの国内臨床試験の結果から、海外での第Ⅲ相試験成績を基に承認されたため、国内第Ⅲ相試験は実施されておりません。

# 1. 国内臨床試験成績

## 再発性多発性硬化症患者を対象とした国内6ヵ月間二重盲検比較試験<sup>1), 2)</sup> (国内第Ⅱ相試験)

目的	日本人再発性多発性硬化症患者に対するジレニアの6ヵ月にわたる有用性を、プラセボを対照として比較検討する。
対象	<p>日本人再発性多発性硬化症患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 年齢が18～60歳の患者</li> <li>2. McDonald診断基準（2005年改訂版）より多発性硬化症と診断された患者</li> <li>3. 再発性多発性硬化症の患者</li> <li>4. 総合障害度評価尺度（EDSS）が0～6の患者</li> <li>5. 過去1年間に1回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験した患者、又はスクリーニング期のガドリニウム（Gd）造影T1強調MRI画像で脳内に病巣が1個以上認められた患者</li> <li>6. 試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、又はステロイド治療を受けていない患者</li> <li>7. 視神経脊髄炎（NMO）ではない患者（NMOの診断基準の一つである「LCL<sup>§</sup>を有する患者」を除外）</li> </ol> <p>§ LCL：MRI画像における3椎体以上の長い脊髄病巣 [long spinal cord lesion (LCL)]</p>
対象(評価例)数	171例（ジレニア0.5mg群57例、ジレニア1.25mg*群57例、プラセボ群57例）
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
投与方法	ジレニアをフィンゴリドとして0.5mg、1.25mg*又はプラセボを1日1回6ヵ月経口投与した。
評価項目	<p>〈主要評価項目〉</p> <p>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被験者の割合（MRIによる評価）</p> <p>〈副次評価項目〉</p> <p>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被験者の割合（MRIによる評価）、新規又は新規に拡大したT2強調病巣数（MRIによる評価）、年間再発率（6ヵ月間）、初回確定再発までの期間、安全性 など</p>
判定基準	<p>〈MRIによる評価〉</p> <p>治験実施計画書及びMRIマニュアルに従い、頭頂から小脳まで脳全体を厚さ3mm、ギャップのないスライスで磁場強度1.5テスラで撮影し、MRI中央評価機関で実施した。</p> <p>〈年間再発率〉</p> <p>調査期間中に確定再発の定義に合致した再発数の合計を参加期間の合計で割り、さらに年間日数365.25を掛けて算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再発の定義</li> </ul> <p>新たな神経学的な異常、もしくは以前から認められたが安定又は軽快していた神経学的異常の悪化が、前回の臨床的脱髄イベントの発生から30日以上経過して認められた場合とした。また、当該異常が24時間以上持続し、発熱や感染を伴わない場合とした（体温37.5℃未満）。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・確定再発の定義</li> </ul> <p>EDSSの0.5点以上の上昇、又は2種類の機能別障害度（FS）で1点以上の上昇、もしくは1種類のFS（膀胱直腸FS及び脳FSを除く）で2点の上昇が認められた場合とした。また、再発の確認は、治験依頼者が提供したEDSSトレーニングを受けた神経科医師が、原則、症状発現から7日以内に行うこととした。</p>
解析計画	<p>〈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被験者の割合（MRIによる評価）〉</p> <p>投与群、及びスクリーニング期のGd造影病巣数を共変量として調整したlogistic regression modelを用いて解析した。</p> <p>〈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被験者の割合（MRIによる評価）〉</p> <p>投与群、及びスクリーニング期のT2強調病巣数を共変量として調整したlogistic regression modelを用いて解析した。</p> <p>〈新規又は新規に拡大したT2強調病巣数（MRIによる評価）〉</p> <p>投与群、過去2年間の再発回数、及びスクリーニング期のEDSSスコアを共変量として調整したnegative binomial regression modelを用いて解析した。</p> <p>〈年間再発率〉</p> <p>投与群、過去2年間の再発回数、及びスクリーニング期のEDSSスコアを共変量として調整したnegative binomial regression modelを用いて解析した。また、オフセット値として治験参加期間の対数変換を用いた。</p> <p>〈初回確定再発までの期間〉</p> <p>生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し、log-rank検定を用いて投与群間の生存曲線を比較した。ハザード比は、投与群、過去2年間の再発回数、及びスクリーニング期のEDSSスコアを共変量として調整したCox比例ハザードモデルを用いて算出した。</p>

※：承認用量を超えた用量（1.25mg）での有効性の成績は記載しておりません。

1) 承認時評価資料 (国内第Ⅱ相試験)

2) Saida, T. et al.: Mult. Scler. 18(9), 1269(2012)

ノバルティスは本研究に資金提供を行いました。著者には過去にコンサルタントとしてノバルティスを支援した者が含まれています。

本論文の著者のうち3名はノバルティスの社員です。

田辺三菱製薬は本研究に資金提供を行いました。著者には過去にコンサルタントとして田辺三菱製薬を支援した者や研究支援などを受けた者が含まれています。

本論文の著者のうち1名は田辺三菱製薬の社員です。

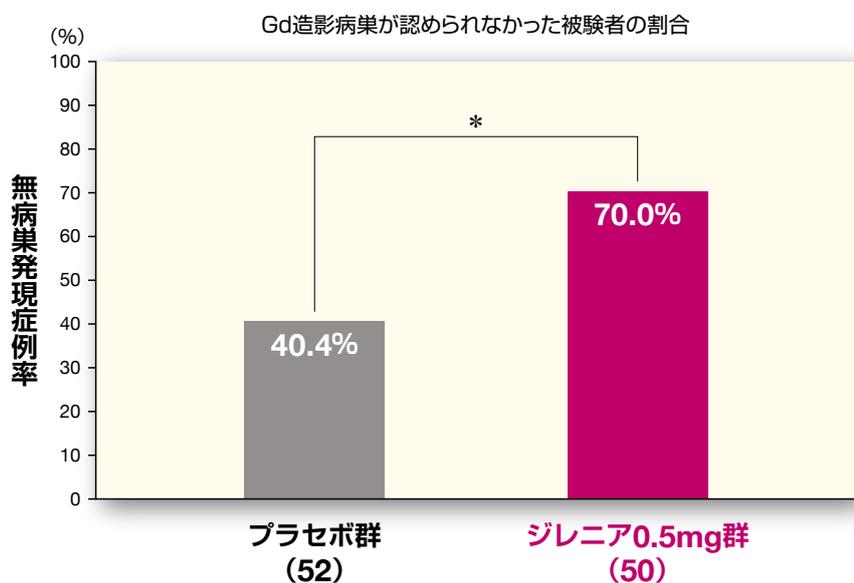
## 6. 用法及び用量

通常、成人にはフィンゴリドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

## 1 疾患活動性抑制（MRIによる評価）

### 1) Gd造影T1強調：投与3カ月後及び6カ月後【主要評価項目】

投与3カ月後及び6カ月後の両時点でGd造影T1強調病巣が認められなかった被験者の割合は、ジレニア0.5mg群70.0%、プラセボ群40.4%であり、プラセボ群に比しジレニア0.5mg群で有意に高かった（logistic regression model、 $p=0.004$ ）。



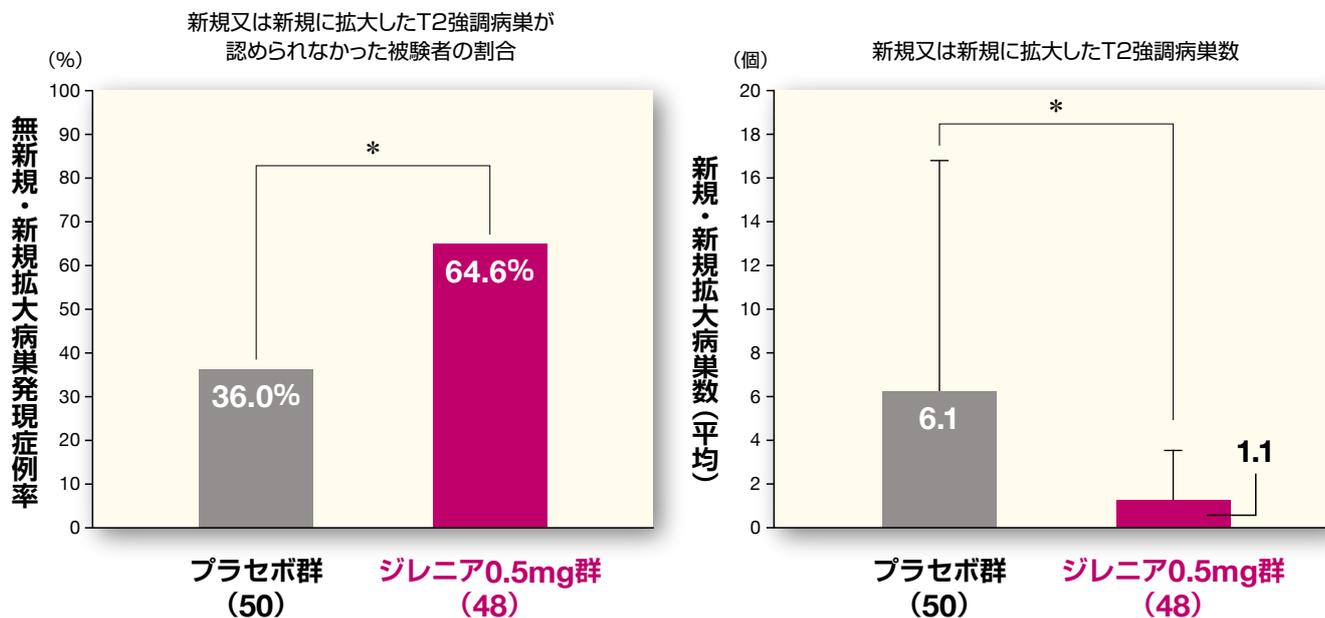
( )内は症例数

\*:  $p=0.004$  logistic regression model

[投与群、及びスクリーニング期のGd造影病巣数を共変量として調整]

### 2) 新規又は新規に拡大した病巣（T2強調：6カ月間）【副次評価項目】

6カ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被験者の割合は、ジレニア0.5mg群64.6%、プラセボ群36.0%（logistic regression model、 $p=0.006$ ）、新規又は新規に拡大したT2強調病巣数の平均値は、ジレニア0.5mg群1.1個、プラセボ群6.1個であり（negative binomial regression model、 $p<0.001$ ）、ジレニア0.5mg群は、いずれもプラセボ群に比し新規又は新規に拡大したT2強調病巣を有意に抑制した。



( )内は症例数

\*:  $p=0.006$  logistic regression model

[投与群、及びスクリーニング期のT2強調病巣数を共変量として調整]

Mean±SD、( )内は症例数

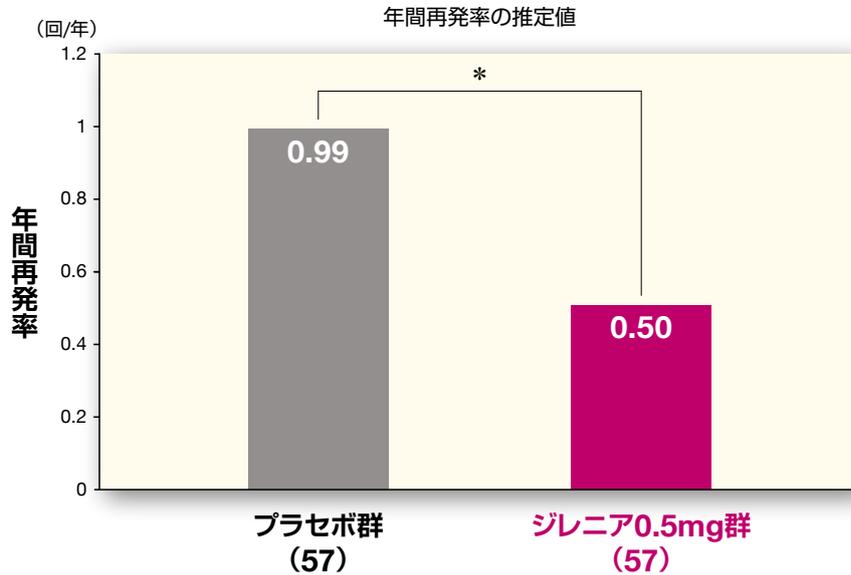
\*:  $p<0.001$  negative binomial regression model

[投与群、過去2年間の再発回数、及びスクリーニング期のEDSSスコアを共変量として調整]

2 再発抑制

1) 年間再発率(6カ月間)【副次評価項目】

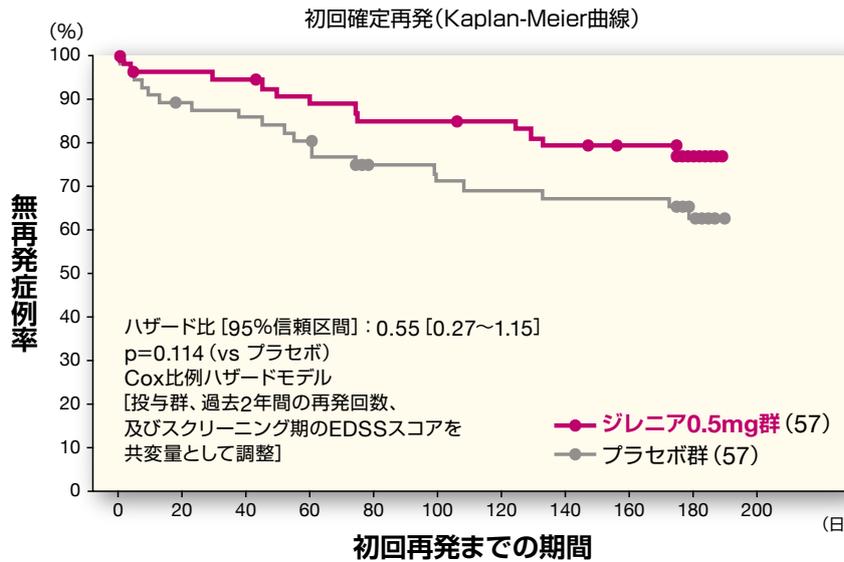
年間再発率の推定値は、ジレニア0.5mg群0.50回/年、プラセボ群0.99回/年であり、プラセボ群に比しジレニア0.5mg群で有意に低かった (negative binomial regression model, p=0.047)。



( )内は症例数  
 \* : p=0.047 negative binomial regression model  
 [投与群、過去2年間の再発回数、及びスクリーニング期のEDSSスコアを共変量として調整]

2) 初回確定再発までの期間(Kaplan-Meier曲線)【副次評価項目】

初回確定再発までの期間 (Kaplan-Meier推定値) は、プラセボ群とジレニア0.5mg群の間に有意差は認められなかった (log-rank検定、p=0.109)。



( )内は症例数

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。

### ③ 安全性【副次評価項目】

副作用の発現率は、ジレニア0.5mg群で75.4% (43例/57例)、ジレニア1.25mg群で85.2% (46例/54例)、プラセボ群で50.9% (29例/57例) であった。なお、主な副作用(ジレニア0.5mg群で発現率5%以上)は、鼻咽頭炎〔ジレニア0.5mg群26.3% (15例)、ジレニア1.25mg群16.7% (9例)、プラセボ群21.1% (12例)〕、肝機能検査値異常〔各々21.1% (12例)、31.5% (17例)、5.3% (3例)〕、徐脈〔各々5.3% (3例)、14.8% (8例)、0例〕、悪心〔各々5.3% (3例)、3.7% (2例)、1.8% (1例)〕、咽頭炎〔各々5.3% (3例)、3.7% (2例)、3.5% (2例)〕、足部白癬〔各々5.3% (3例)、1.9% (1例)、3.5% (2例)〕、頭痛〔各々5.3% (3例)、7.4% (4例)、1.8% (1例)〕であった。

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

## 2. 海外臨床試験成績

### プラセボ対照第Ⅲ相検証試験<sup>3)</sup>、<sup>4)</sup> (FREEDOMS試験) 海外データ

<b>目的</b>	再発寛解型多発性硬化症患者に対するジレニアの長期(2年)にわたる有効性を、プラセボを対照として比較検証する。
<b>対象</b>	再発寛解型多発性硬化症患者 1. 年齢が18～55歳の患者 2. McDonald診断基準(2005年改訂版)より多発性硬化症と診断された患者 3. 再発寛解型多発性硬化症の患者 4. EDSSが0～5.5の患者 5. 過去1年間に1回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験した患者 6. 試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、又はステロイド治療を受けていない患者
<b>対象(評価例)数</b>	1,272例(ジレニア0.5mg群425例、ジレニア1.25mg*群429例、プラセボ群418例)
<b>試験デザイン</b>	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
<b>投与方法</b>	ジレニアをフィンゴリドとして0.5mg、1.25mg*又はプラセボを1日1回24ヵ月経口投与した。
<b>評価項目</b>	〈主要評価項目〉 年間再発率(24ヵ月間) 〈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(EDSSによる評価) [その他の副次評価項目] 初回確定再発までの期間、Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合(MRIによる評価)、新規又は新規に拡大したT2強調病巣数(MRIによる評価)、脳容積の変化率(MRIによる評価)、安全性など
<b>判定基準</b>	〈年間再発率〉 調査期間中に確定再発の定義に合致した再発数の合計を参加期間の合計で割り、さらに年間日数365.25を掛けて算出した。 ・再発の定義 新たな神経学的な異常、もしくは以前から認められたが安定又は軽快していた神経学的異常の悪化が、前回の臨床的脱髄イベントの発生から30日以上経過して認められた場合とした。また、当該異常が24時間以上持続し、発熱や感染を伴わない場合とした(体温37.5℃未満)。 ・確定再発の定義 EDSSの0.5点以上の上昇、又は2種類のFSで1点以上の上昇、もしくは1種類のFS(膀胱直腸FS及び脳FSを除く)で2点の上昇が認められた場合とした。また、再発の確認は、治験依頼者が提供したEDSSトレーニングを受けた神経科医師が、原則、症状発現から7日以内に行うこととした。 〈MRIによる評価〉 治験実施計画書及びMRIマニュアルに従い、頭頂から小脳まで脳全体を厚さ3mm、ギャップのないスライスで磁場強度1.5テスラで撮影し、MRI中央評価機関で実施した。 〈障害進行の発現(EDSSによる評価)〉 EDSSで1点以上の上昇、又はベースライン時のEDSSが5.5点以上の被験者では0.5点以上の上昇が、3ヵ月間以上持続していることが確認された場合とした。
<b>解析計画</b>	〈年間再発率〉 投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整したnegative binomial regression modelを用いて解析した。また、オフセット値として治験参加期間の対数変換を用いた。治験中止例のデータは補完しなかった。 〈初回確定再発までの期間〉 生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し、log-rank検定を用いて投与群間の生存曲線を比較した。ハザード比は、投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整したCox比例ハザードモデルを用いて算出した。 〈Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合(MRIによる評価)〉 投与群、国、及びベースライン時のT2強調MRI画像上の病巣数を共変量として調整したlogistic regression modelを用いて解析した。 〈新規又は新規に拡大したT2強調病巣数(MRIによる評価)〉 投与群、及び国を共変量として調整したnegative binomial regression modelを用いて解析した。 〈3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの期間(EDSSによる評価)〉 生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し、log-rank検定を用いて投与群間の生存曲線を比較した。ハザード比は、投与群、国、ベースライン時のEDSSスコア、及び年齢を共変量として調整したCox比例ハザードモデルを用いて算出した。 〈脳容積の変化率(MRIによる評価)〉 投与群、国、及びベースライン時の脳容積を共変量として調整したrank ANCOVAを用いて解析した。

※：承認用量を超えた用量(1.25mg)での有効性の成績は記載しておりません。

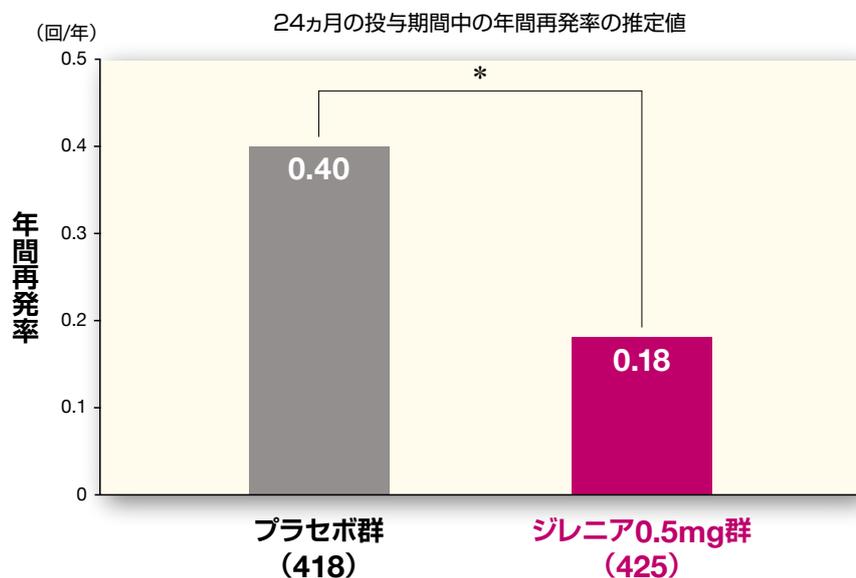
3)承認時評価資料(FREEDOMS試験)

4)Kappos, L. et al.: New Engl. J. Med. 362(5), 387(2010)

## 1 再発抑制

### 1) 年間再発率 (24ヵ月間) 【主要評価項目】 検証的解析結果

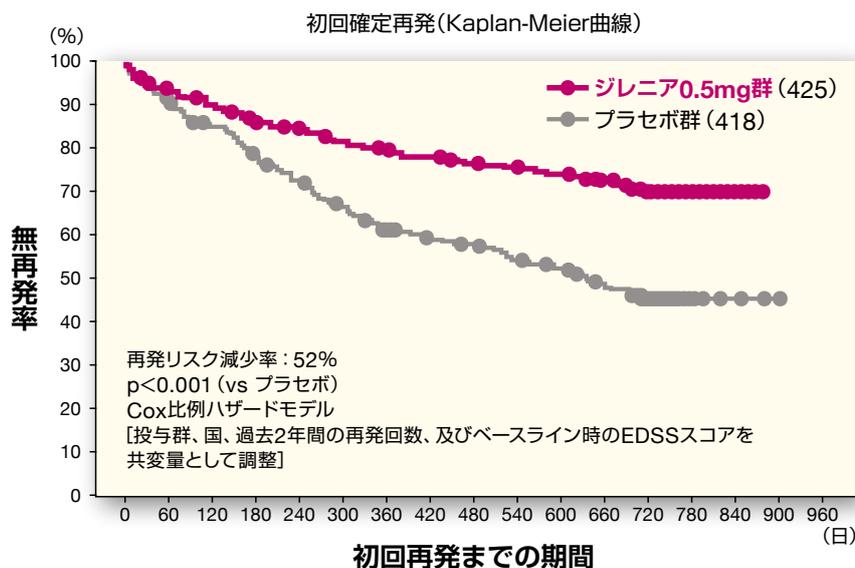
24ヵ月の投与期間中における年間再発率の推定値は、ジレニア0.5mg群0.18回/年、プラセボ群0.40回/年であり、プラセボ群に比しジレニア0.5mg群で有意に低かった (negative binomial regression model、 $p < 0.001$ )。



( )内は症例数  
\* :  $p < 0.001$  negative binomial regression model  
[投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整]

### 2) 初回確定再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線) 【副次評価項目】

初回確定再発までの期間は、プラセボ群に比しジレニア0.5mg群で延長され、24ヵ月の投与期間中における無再発例の割合のKaplan-Meier推定値はプラセボ群45.6%に対し、ジレニア0.5mg群は70.4%と有意に高かった (log-rank検定、 $p < 0.001$ )。またジレニア0.5mgは、2年間の投与で、再発リスクをプラセボ群に対し52%有意に抑制した (Cox比例ハザードモデル、 $p < 0.001$ )。



( )内は症例数

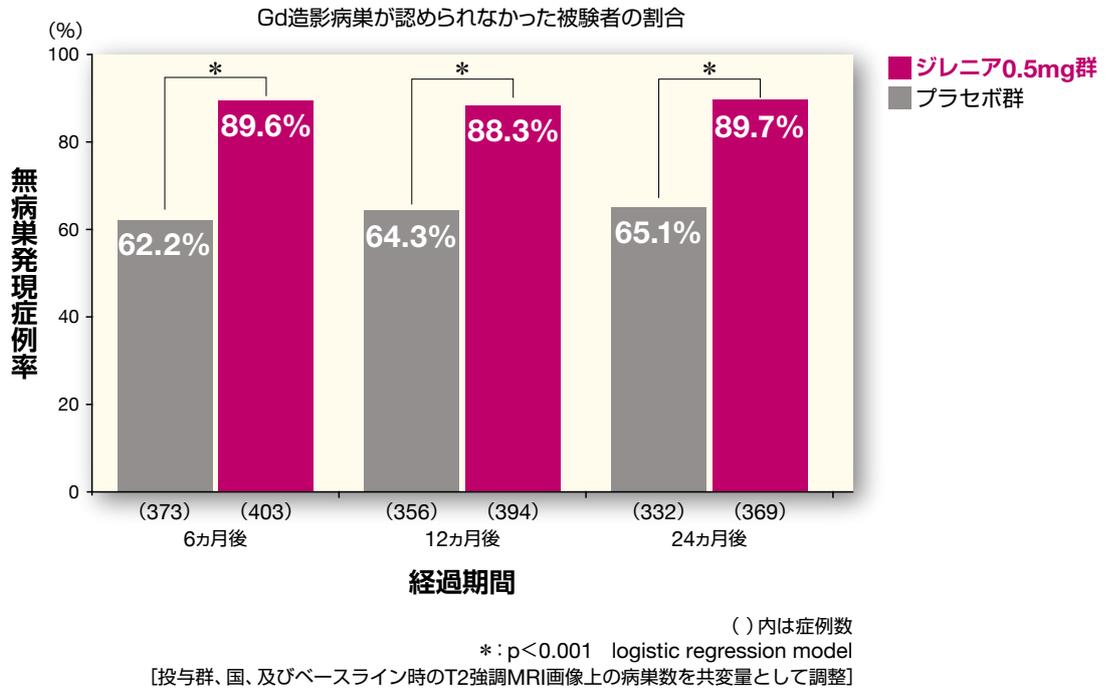
## 6. 用法及び用量

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。

2 疾患活動性抑制 (MRIによる評価)

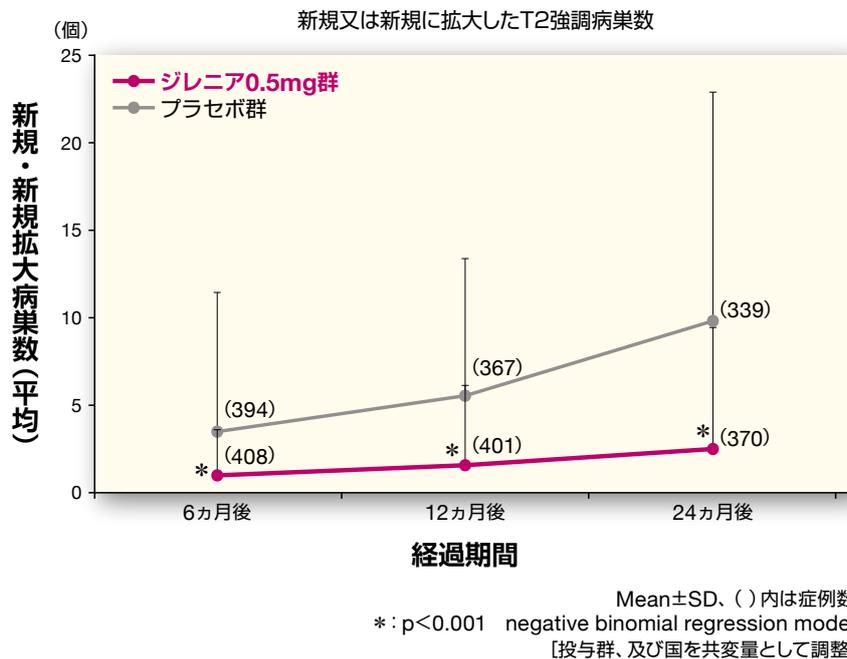
1) Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合：投与6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後【副次評価項目】

投与6ヵ月後、12ヵ月後及び24ヵ月後の時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合は、ジレニア0.5mg群では89.6%、88.3%、89.7%、プラセボ群では62.2%、64.3%、65.1%であり、いずれの時期においてもジレニア0.5mg群がプラセボ群に比し有意に高かった (logistic regression model、いずれも  $p < 0.001$ )。



2) 新規又は新規に拡大した病巣 (T2強調：24ヵ月間)【副次評価項目】

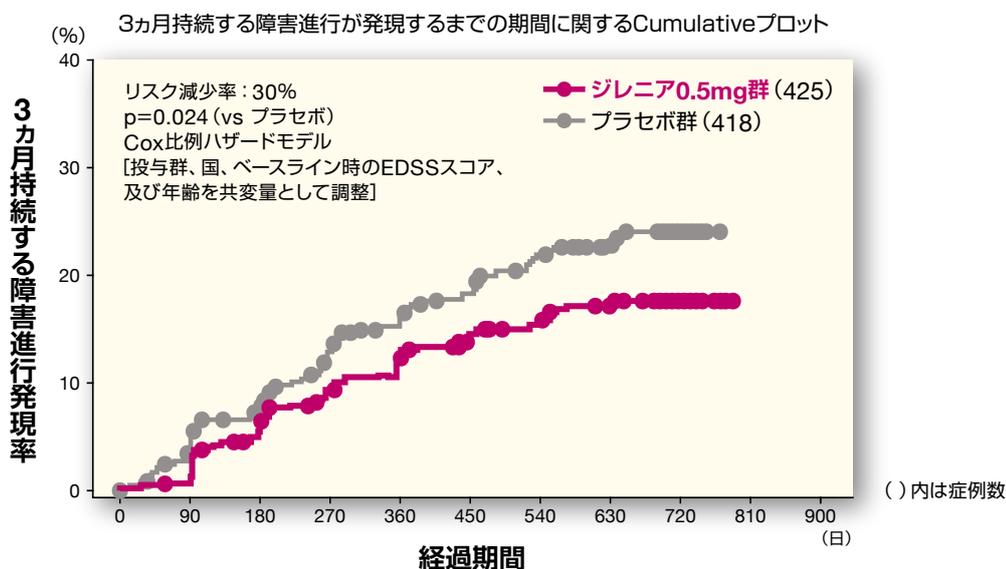
投与24ヵ月後の新規又は新規に拡大したT2強調病巣数は、プラセボ群に比しジレニア0.5mg群で有意に少なく (negative binomial regression model、 $p < 0.001$ )、投与6ヵ月後及び投与12ヵ月後においてもプラセボ群に比しジレニア0.5mg群で有意に少なかった (negative binomial regression model、いずれも  $p < 0.001$ )。



### 3 障害進行抑制 (EDSSによる評価)

#### 1) 3か月持続する障害進行が発現するまでの期間【副次評価項目】

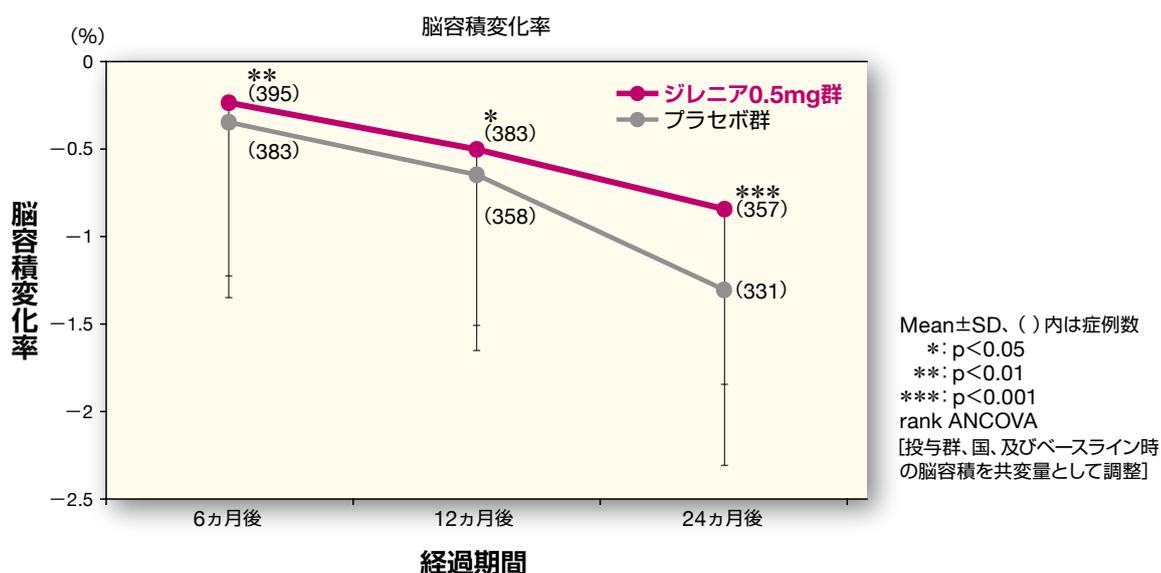
ジレニア0.5mgは、3か月持続する障害進行が発現するまでの期間をプラセボ群より有意に延長した (log-rank 検定、 $p=0.026$ )。24か月の投与期間中で障害進行が確認されなかった被験者の割合のKaplan-Meier推定値は、ジレニア0.5mg群82.3%、プラセボ群75.9%であった。またジレニア0.5mgは、2年間の投与で、障害進行が確認されるリスクをプラセボ群に対し30%有意に減少させた (Cox比例ハザードモデル、 $p=0.024$ )。



### 4 脳容積減少の抑制 (MRIによる評価)

#### 1) 脳容積の変化率: 投与6か月後、12か月後、24か月後【副次評価項目】

ジレニア0.5mg群における投与6か月後、12か月後及び24か月後の脳容積の減少は、プラセボ群に比し有意に小さかった (rank ANCOVA、各々 $p<0.01$ 、 $p<0.05$ 、 $p<0.001$ )。



### 5 安全性【副次評価項目】

副作用の発現率は、ジレニア0.5mg群で61.9% (263例/425例)、ジレニア1.25mg群で68.8% (295例/429例)、プラセボ群で53.1% (222例/418例)であった。なお、主な副作用(ジレニア0.5mg群で発現率5%以上)は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔ジレニア0.5mg群9.2% (39例)、ジレニア1.25mg群10.7% (46例)、プラセボ群3.3% (14例)〕、鼻咽頭炎〔各々7.3% (31例)、5.6% (24例)、7.7% (32例)〕、上気道感染〔各々6.8% (29例)、6.1% (26例)、6.5% (27例)〕、頭痛〔各々6.6% (28例)、7.7% (33例)、7.2% (30例)〕であった。

重篤な有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で10.1% (43例)、ジレニア1.25mg群で11.9% (51例)、プラセボ群で13.4% (56例)であり、主な重篤な有害事象(ジレニア0.5mg群で発現率0.5%以上)は、徐脈〔ジレニア0.5mg群0.9% (4例)、ジレニア1.25mg群0.7% (3例)、プラセボ群0.2% (1例)〕、基底細胞癌〔各々0.9% (4例)、0.2% (1例)、0.5% (2例)〕、多発性硬化症の再発〔各々0.5% (2例)、0.7% (3例)、0.2% (1例)〕、背部痛〔各々0.5% (2例)、0例、0.2% (1例)〕、多発性硬化症〔各々0.5% (2例)、0例、0例)〕、胸痛〔各々0.5% (2例)、0例、0例)〕、尿路感染〔各々0.5% (2例)、0例、0例)〕であった。投与中止に至った有害事象の発現率はジレニア0.5mg群で7.5% (32例)、ジレニア1.25mg群で14.2% (61例)、プラセボ群で7.7% (32例)であり、主な投与中止に至った有害事象(ジレニア0.5mg群で発現率2%以上)は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔ジレニア0.5mg群2.8% (12例)、ジレニア1.25mg群3.7% (16例)、プラセボ群0.7% (3例)〕であった。死亡した症例はジレニア0.5mg群0例、ジレニア1.25mg群1例(自殺)、プラセボ群2例(肺塞栓症、交通事故)であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

### 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。

## 第Ⅲ相検証試験<sup>5)、6)</sup> (TRANSFORMS試験) 海外データ

- 目的：**再発寛解型多発性硬化症患者に対するジレニアの長期（1年）にわたる有効性を、IFNβ-1aを対照として比較検証する。
- 対象：**再発寛解型多発性硬化症患者
1. 年齢が18～55歳の患者
  2. McDonald診断基準（2005年改訂版）より多発性硬化症と診断された患者
  3. 再発寛解型多発性硬化症の患者
  4. EDSSが0～5.5の患者
  5. 過去1年間に1回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験した患者
  6. 試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、又はステロイド治療を受けていない患者
- 対象(評価例)数：**1,292例（ジレニア0.5mg群431例、ジレニア1.25mg\*群426例、IFNβ-1a群435例）
- 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
- 投与方法：**ジレニアをフィンゴリドとして0.5mg、1.25mg\*を1日1回12ヵ月経口投与、又はIFNβ-1a 30μgを週1回12ヵ月筋肉内注射した。
- 評価項目：**〈主要評価項目〉  
年間再発率（12ヵ月間）
- 〈副次評価項目〉  
[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（MRIによる評価）など
- [その他の副次評価項目]  
初回確定再発までの期間、Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合（MRIによる評価）、脳容積の変化率（MRIによる評価）、安全性 など
- 判定基準：**〈年間再発率〉  
調査期間中に確定再発の定義に合致した再発数の合計を参加期間の合計で割り、さらに年間日数365.25を掛けて算出した。
- ・再発の定義  
新たな神経学的な異常、もしくは以前から認められたが安定又は軽快していた神経学的異常の悪化が、前回の臨床的脱髄イベントの発生から30日以上経過して認められた場合とした。また、当該異常が24時間以上持続し、発熱や感染を伴わない場合とした（体温37.5℃未満）。
  - ・確定再発の定義  
EDSSの0.5点以上の上昇、又は2種類のFSで1点以上の上昇、もしくは1種類のFS（膀胱直腸FS及び脳FSを除く）で2点の上昇が認められた場合とした。また、再発の確認は、治験依頼者が提供したEDSSトレーニングを受けた神経科医師が、原則、症状発現から7日以内に行うこととした。
- 〈MRIによる評価〉  
治験実施計画書及びMRIマニュアルに従い、頭頂から小脳まで脳全体を厚さ3mm、ギャップのないスライスを磁場強度1.5テスラで撮影し、MRI中央評価機関で実施した。
- 解析計画：**〈年間再発率〉  
投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整したnegative binomial regression modelを用いて解析した。また、オフセット値として治験参加期間の対数変換を用いた。治験中止例のデータは補完しなかった。
- 〈初回確定再発までの期間〉  
生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成し、log-rank検定を用いて投与群間の生存曲線を比較した。ハザード比は、投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整したCox比例ハザードモデルを用いて算出した。
- 〈Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合（MRIによる評価）〉  
投与群、国、及びベースライン時の病巣数を共変量として調整したlogistic regression modelを用いて解析した。
- 〈新規又は新規に拡大したT2強調病巣数（MRIによる評価）〉  
投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整したnegative binomial regression modelを用いて解析した。
- 〈脳容積の変化率（MRIによる評価）〉  
Wilcoxon順位和検定を用いて解析した。

\*：承認用量を超えた用量（1.25mg）での有効性の成績は記載していません。

5)承認時評価資料(TRANSFORMS試験)

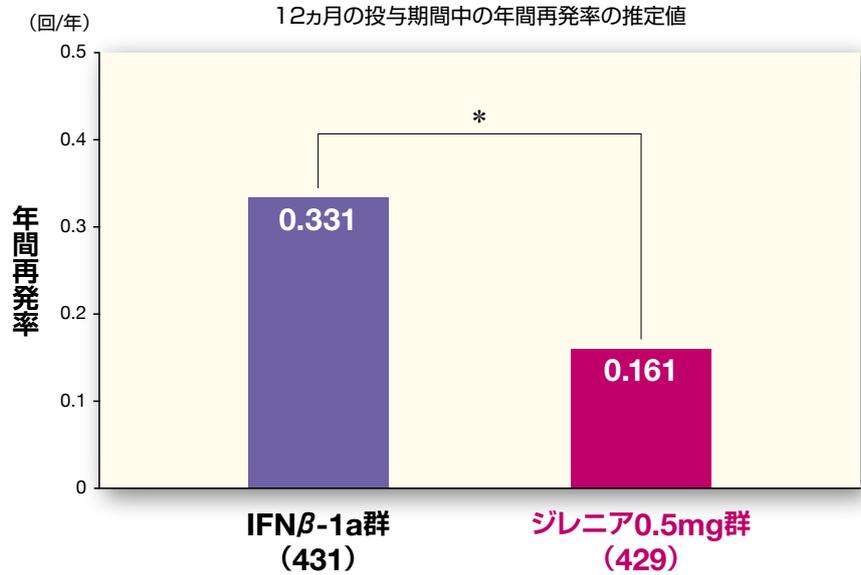
6)Cohen, J.A. et al.:New Engl. J. Med. 362(5), 402(2010)

本研究は、ノバルティスの支援により実施されました。著者には過去にノバルティスよりコンサルタント料、研究支援、講演料、資金助成を受けた者、ノバルティスが資金提供した臨床試験に参加した者が含まれています。本論文の著者のうち5名はノバルティスの社員です。

**1 再発抑制**

**1) 年間再発率【主要評価項目】** 検証的解析結果

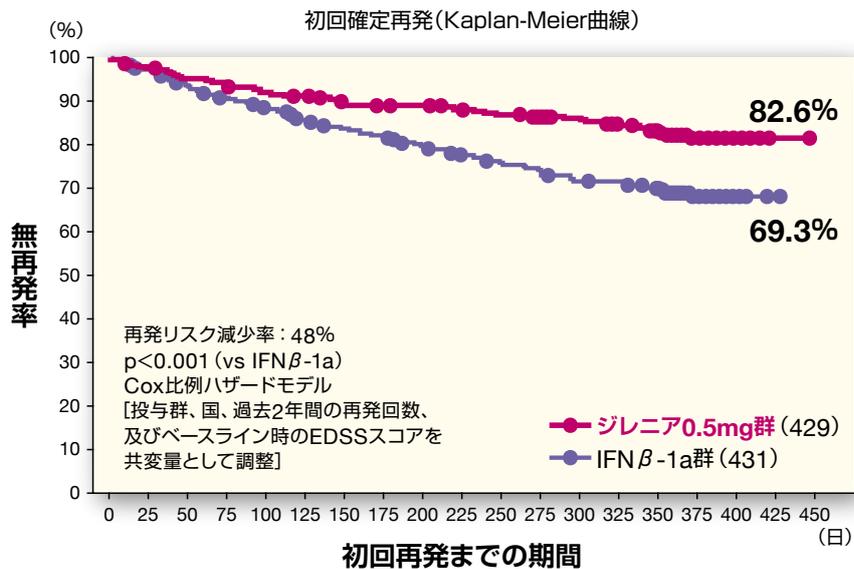
12カ月の投与期間中における年間再発率の推定値は、ジレニア0.5mg群0.161回/年、IFNβ-1a群0.331回/年であり、IFNβ-1a群に比しジレニア0.5mg群で有意に低かった (negative binomial regression model、 $p < 0.001$ )。



( )内は症例数  
\* :  $p < 0.001$  negative binomial regression model  
[投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整]

**2) 初回確定再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線)【副次評価項目】**

初回確定再発までの期間は、IFNβ-1a群に比しジレニア0.5mg群で延長した。12ヵ月までに確定再発を生じなかった被験者の割合のKaplan-Meier推定値は、ジレニア0.5mg群82.6%、IFNβ-1a群69.3%であり、IFNβ-1a群よりジレニア0.5mg群で有意に高かった (log-rank検定、 $p < 0.001$ )。またジレニア0.5mgは、1年間の投与で、再発リスクをIFNβ-1a群に対し48%有意に抑制した (Cox比例ハザードモデル、 $p < 0.001$ )。



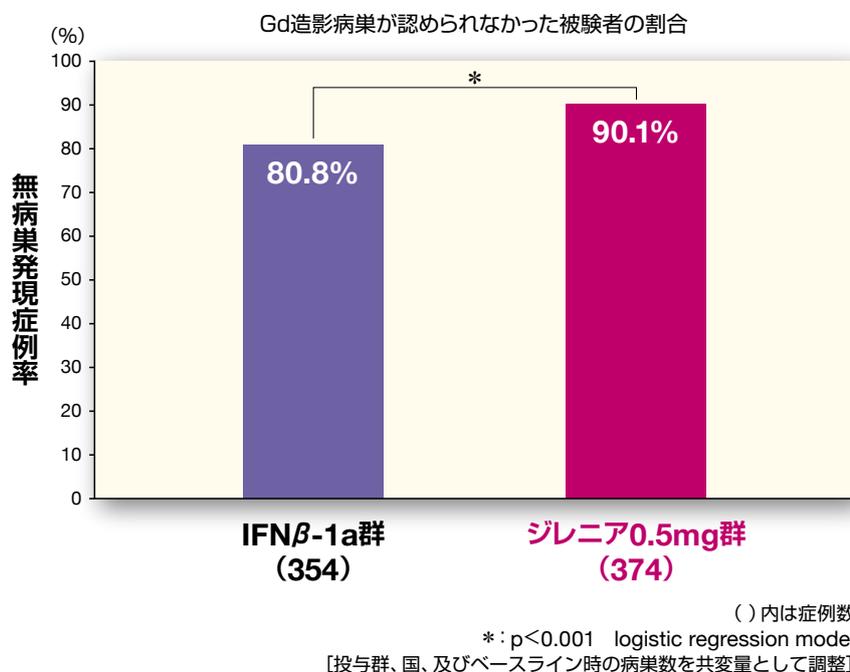
再発リスク減少率 : 48%  
 $p < 0.001$  (vs IFNβ-1a)  
Cox比例ハザードモデル  
[投与群、国、過去2年間の再発回数、及びベースライン時のEDSSスコアを共変量として調整]

( )内は症例数

## 2 疾患活動性抑制 (MRIによる評価)

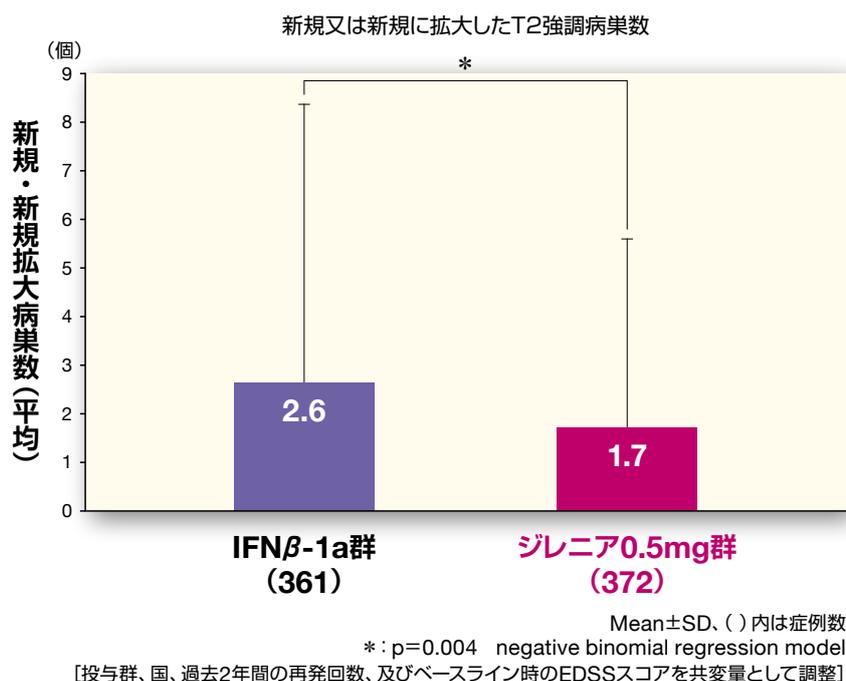
### 1) Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合：投与12カ月後【副次評価項目】

投与12カ月後の時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合は、ジレニア0.5mg群で90.1%、IFNβ-1a群で80.8%であり、ジレニア0.5mg群が有意に高かった (logistic regression model、 $p<0.001$ )。



### 2) 新規又は新規に拡大した病巣 (T2強調：12カ月後)【副次評価項目】

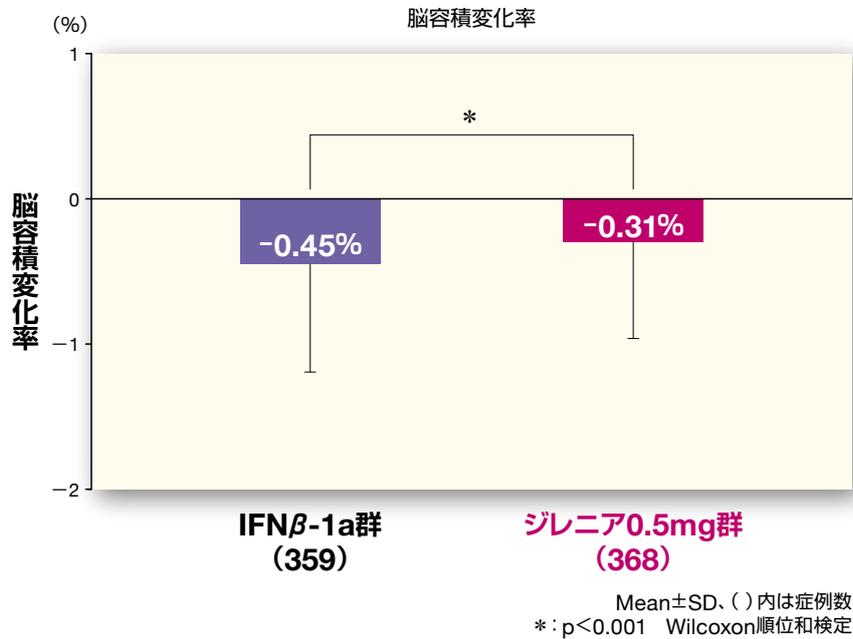
12カ月の投与期間中に新規又は新規に拡大したT2強調病巣数の平均は、ジレニア0.5mg群1.7個であり、IFNβ-1a群の2.6個に比し有意に少なかった (negative binomial regression model、 $p=0.004$ )。



③ 脳容積減少の抑制 (MRIによる評価)

1) 脳容積の変化率：投与12ヵ月後【副次評価項目】

ベースラインから投与12ヵ月後における脳容積の変化率は、ジレニア0.5mg群 -0.31%、IFNβ-1a群 -0.45%であり、IFNβ-1a群に比しジレニア0.5mg群で有意に小さかった (Wilcoxon順位和検定、 $p < 0.001$ )。



④ 安全性【副次評価項目】

副作用の発現率は、ジレニア0.5mg群で53.8% (231例/429例)、ジレニア1.25mg群で57.1% (240例/420例)、IFNβ-1a群で68.4% (295例/431例)であった。なお、主な副作用 (ジレニア0.5mg群で発現率5%以上) は、頭痛〔ジレニア0.5mg群8.6% (37例)、ジレニア1.25mg群8.6% (36例)、IFNβ-1a群12.5% (54例)〕、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔各々6.1% (26例)、4.8% (20例)、1.6% (7例)〕、悪心〔各々5.6% (24例)、3.6% (15例)、3.7% (16例)〕、鼻咽頭炎〔各々5.4% (23例)、5.7% (24例)、3.9% (17例)〕であった。

死亡例を含む重篤な有害事象の発現率は、ジレニア0.5mg群で7.0% (30例)、ジレニア1.25mg群で10.7% (45例)、IFNβ-1a群で5.8% (25例)であり、主な重篤な有害事象 (いずれかのジレニア群で発現率1%以上) は徐脈〔ジレニア0.5mg群0.2% (1例)、ジレニア1.25mg群1.9% (8例)、IFNβ-1a群0例〕であった。投与中止に至った有害事象の発現率はジレニア0.5mg群で5.6% (24例)、ジレニア1.25mg群で10.0% (42例)、IFNβ-1a群で3.7% (16例)であり、主な投与中止に至った有害事象 (いずれかのジレニア群で発現率1%以上) は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加〔ジレニア0.5mg群0.9% (4例)、ジレニア1.25mg群1.0% (4例)、IFNβ-1a群0.7% (3例)〕、黄斑浮腫〔各々0.2% (1例)、1.2% (5例)、0.2% (1例)〕、トランスアミナーゼ上昇〔各々0.2% (1例)、1.0% (4例)、0例〕であった。死亡した症例はジレニア0.5mg群0例、ジレニア1.25mg群2例 (播種性帯状疱疹、単純ヘルペス脳炎)、IFNβ-1a群0例であり、いずれも治験薬との関連は否定できないと判断された。



## 臨床成績 [安全性]

### 3.副作用

国内で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された161例中140例(87.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能検査値異常50例(31.1%)、鼻咽頭炎45例(28.0%)、徐脈18例(11.2%)、白血球減少16例(9.9%)であった。

外国で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤1日1回0.5又は1.25mgを投与された2,344例中1,514例(64.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はリンパ球減少375例(16.0%)、ALT(GPT)増加180例(7.7%)、頭痛170例(7.3%)、鼻咽頭炎170例(7.3%)であった。

(本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。「ドラッグインフォメーション 6. 用法及び用量」参照)

(承認時までの集計)

#### 1 国内臨床試験成績

##### ■副作用発現率(国内)

安全性評価対象例数	161例
副作用発現例数(%)	140例(87.0%)
副作用発現件数	380件

副作用の種類	発現例数(%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>73(45.3)</b>
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)
外陰部腔カンジダ症	1(0.6)
<b>胃腸障害</b>	<b>33(20.5)</b>
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)

副作用の種類	発現例数(%)
齲齒	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)
<b>心臓障害</b>	<b>26(16.1)</b>
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)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>21(13.0)</b>
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)
<b>神経系障害</b>	<b>20(12.4)</b>
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>13(8.1)</b>
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)
中毒性皮膚疹	1(0.6)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>11(6.8)</b>
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)
<b>眼障害</b>	<b>9(5.6)</b>
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)
眼瞼びらん	1(0.6)
角膜炎	1(0.6)
点状角膜炎	1(0.6)
網膜出血	1(0.6)
網膜裂孔	1(0.6)

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>8(5.0)</b>
疲労	3(1.9)
倦怠感	3(1.9)
発熱	2(1.2)
胸部不快感	1(0.6)
胸痛	1(0.6)
悪寒	1(0.6)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>4(2.5)</b>
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)
<b>精神障害</b>	<b>4(2.5)</b>
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)	<b>3(1.9)</b>
皮膚乳頭腫	3(1.9)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>3(1.9)</b>
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)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2(1.2)</b>
関節痛	1(0.6)
椎間板突出	1(0.6)
<b>血管障害</b>	<b>2(1.2)</b>
高血圧	1(0.6)
低血圧	1(0.6)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1(0.6)</b>
凍瘡	1(0.6)

### ■臨床検査値異常

副作用等の種類	発現例数 (%)
<b>臨床検査</b>	<b>66(41.0)</b>
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)

副作用等の種類	発現例数 (%)
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)

(承認時までの集計)

### 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。

## 臨床成績 [安全性]

### 2 海外臨床試験成績

#### ■副作用の発現状況

安全性評価対象例数	2,344例
副作用発現例数 (%)	1,514例(64.6%)
副作用発現件数	3,450件

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>291(12.4)</b>
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)
<b>心臓障害</b>	<b>105(4.5)</b>
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)
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>3(0.1)</b>
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)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>38(1.6)</b>
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)
<b>内分泌障害</b>	<b>2(0.1)</b>
性腺機能低下	1(0.0)
甲状腺機能低下症	1(0.0)

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

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>242(10.3)</b>
疲労	95(4.1)
インフルエンザ様疾患	28(1.2)
発熱	26(1.1)
無力症	18(0.8)
胸部不快感	18(0.8)
非心臓性胸痛	10(0.4)
胸痛	8(0.3)
悪寒	7(0.3)
倦怠感	7(0.3)
末梢性浮腫	6(0.3)
治癒不良	5(0.2)
注射部位疼痛	5(0.2)
疼痛	5(0.2)
熱感	4(0.2)
冷感	3(0.1)
歩行障害	2(0.1)
炎症	2(0.1)
注射部位血腫	2(0.1)
限局性浮腫	2(0.1)
口渇	2(0.1)
適用部位疼痛	1(0.0)
腋窩痛	1(0.0)
慢性疲労症候群	1(0.0)
運動耐性低下	1(0.0)
顔面浮腫	1(0.0)
顔面痛	1(0.0)
脂肪壊死	1(0.0)
異常感	1(0.0)
全身性浮腫	1(0.0)
空腹	1(0.0)
注入に伴う反応	1(0.0)
注射部位出血	1(0.0)
注射部位反応	1(0.0)
粘膜剥脱	1(0.0)
多臓器不全	1(0.0)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>21(0.9)</b>
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)
<b>免疫系障害</b>	<b>2(0.1)</b>
動物アレルギー	1(0.0)
季節性アレルギー	1(0.0)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>590(25.2)</b>
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)
癩風	14(0.6)
腔感染	12(0.5)
肺炎	11(0.5)
耳感染	10(0.4)
単純ヘルペス	10(0.4)
喉頭炎	10(0.4)
歯膿瘍	9(0.4)
外陰腔真菌感染	9(0.4)
毛包炎	8(0.3)
爪真菌症	8(0.3)
外陰部腔カンジダ症	8(0.3)
皮膚真菌感染	7(0.3)
ウイルス性胃腸炎	7(0.3)
陰部ヘルペス	7(0.3)
扁桃炎	7(0.3)
急性扁桃炎	6(0.3)
下気道感染	6(0.3)
中耳炎	6(0.3)
足部白癬	6(0.3)
歯感染	6(0.3)
ウイルス感染	6(0.3)
せつ	5(0.2)
眼帯状疱疹	5(0.2)
口腔カンジダ症	5(0.2)
膿疱性皮疹	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)

## 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。

## 臨床成績 [安全性]

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
泌尿生殖器感染	2(0.1)	角膜癒痕	1(0.0)
播種性帯状疱疹	2(0.1)	顔面骨折	1(0.0)
麦粒腫	2(0.1)	眼内異物	1(0.0)
肺感染	2(0.1)	熱射病	1(0.0)
粘膜感染	2(0.1)	処置による疼痛	1(0.0)
皮膚感染	2(0.1)	処置後局所反応	1(0.0)
気管炎	2(0.1)	皮下血腫	1(0.0)
前庭神経炎	2(0.1)	創傷	1(0.0)
ウイルス性咽頭炎	2(0.1)	<b>代謝および栄養障害</b>	<b>83(3.5)</b>
ウイルス性上気道感染	2(0.1)	高コレステロール血症	56(2.4)
膿瘍	1(0.0)	高脂血症	9(0.4)
顎膿瘍	1(0.0)	高トリグリセリド血症	8(0.3)
急性出血性結膜炎	1(0.0)	食欲亢進	5(0.2)
急性副鼻腔炎	1(0.0)	食欲減退	4(0.2)
虫垂炎	1(0.0)	脂質異常症	3(0.1)
気管支拡張症	1(0.0)	異常体重減少	1(0.0)
細気管支炎	1(0.0)	電解質失調	1(0.0)
ウイルス性気管支炎	1(0.0)	痛風	1(0.0)
気管支肺炎	1(0.0)	低アルブミン血症	1(0.0)
癰	1(0.0)	低ナトリウム血症	1(0.0)
子宮頸管炎	1(0.0)	多飲症	1(0.0)
慢性副鼻腔炎	1(0.0)	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>76(3.2)</b>
ウイルス性結膜炎	1(0.0)	筋肉痛	17(0.7)
ヘルペス脳炎	1(0.0)	背部痛	13(0.6)
ウイルス性脳炎	1(0.0)	関節痛	11(0.5)
遊走性紅斑	1(0.0)	四肢痛	11(0.5)
紅色陰癬	1(0.0)	筋骨格系胸痛	7(0.3)
性器感染	1(0.0)	筋骨格痛	7(0.3)
歯肉感染	1(0.0)	筋痙縮	5(0.2)
痔核感染	1(0.0)	筋骨格硬直	2(0.1)
ヘルペス性皮膚炎	1(0.0)	骨痛	1(0.0)
単純ヘルペス性外耳炎	1(0.0)	肋軟骨炎	1(0.0)
感染	1(0.0)	外骨腫	1(0.0)
大葉性肺炎	1(0.0)	線維筋痛	1(0.0)
ウイルス性下気道感染	1(0.0)	側腹部痛	1(0.0)
乳様突起炎	1(0.0)	関節腫脹	1(0.0)
爪感染	1(0.0)	筋力低下	1(0.0)
口腔感染	1(0.0)	頸部痛	1(0.0)
急性中耳炎	1(0.0)	顎痛	1(0.0)
乳頭腫ウイルス感染	1(0.0)	腱炎	1(0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1(0.0)	<b>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)</b>	<b>76(3.2)</b>
爪囲炎	1(0.0)	メラノサイト性母斑	25(1.1)
会陰膿瘍	1(0.0)	皮膚乳頭腫	15(0.6)
直腸周囲膿瘍	1(0.0)	基底細胞癌	8(0.3)
百日咳	1(0.0)	皮膚良性新生物	7(0.3)
咽頭扁桃炎	1(0.0)	乳房の良性新生物	2(0.1)
処置後感染	1(0.0)	肺の良性新生物	2(0.1)
術後創感染	1(0.0)	乳癌	2(0.1)
歯髓炎	1(0.0)	表皮内悪性黒色腫	2(0.1)
急性腎盂腎炎	1(0.0)	肝の良性新生物	1(0.0)
慢性腎盂腎炎	1(0.0)	縦隔の良性新生物	1(0.0)
ウイルス性気道感染	1(0.0)	甲状腺の良性新生物	1(0.0)
鼻気管炎	1(0.0)	腎臓の良性新生物	1(0.0)
皮膚カンジダ	1(0.0)	脳の良性新生物	1(0.0)
ブドウ球菌感染	1(0.0)	線維性組織球腫	1(0.0)
皮下組織膿瘍	1(0.0)	肝臓血管腫	1(0.0)
重複感染	1(0.0)	皮膚血管腫	1(0.0)
白癬感染	1(0.0)	肝新生物	1(0.0)
細菌性産炎	1(0.0)	脂肪線維腫	1(0.0)
外陰部産炎	1(0.0)	悪性黒色腫	1(0.0)
創傷感染	1(0.0)	鼻の良性新生物	1(0.0)
ブドウ球菌性創感染	1(0.0)	副鼻腔の良性新生物	1(0.0)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>23(1.0)</b>	脂漏性角化症	1(0.0)
挫傷	5(0.2)	皮膚有棘細胞癌	1(0.0)
転倒	4(0.2)	子宮平滑筋腫	1(0.0)
処置による頭痛	4(0.2)	<b>神経系障害</b>	<b>299(12.8)</b>
擦過傷	2(0.1)	頭痛	170(7.3)

副作用の種類	発現例数 (%)
浮動性めまい	63 (2.7)
味覚異常	18 (0.8)
傾眠	18 (0.8)
片頭痛	15 (0.6)
錯感覚	6 (0.3)
失神寸前の状態	5 (0.2)
失神	5 (0.2)
緊張性頭痛	5 (0.2)
視神経炎	4 (0.2)
失語症	3 (0.1)
平衡障害	3 (0.1)
注意力障害	3 (0.1)
体位性めまい	3 (0.1)
感覚鈍麻	3 (0.1)
嗜眠	3 (0.1)
記憶障害	3 (0.1)
振戦	3 (0.1)
認知障害	2 (0.1)
ジスキネジー	2 (0.1)
大発作痙攣	2 (0.1)
知覚過敏	2 (0.1)
過眠症	2 (0.1)
意識消失	2 (0.1)
多発性硬化症再発	2 (0.1)
神経痛	2 (0.1)
異痛症	1 (0.0)
健忘	1 (0.0)
失声症	1 (0.0)
反射消失	1 (0.0)
自律神経失調	1 (0.0)
脳浮腫	1 (0.0)
中枢神経系病変	1 (0.0)
脳虚血	1 (0.0)
昏睡	1 (0.0)
てんかん	1 (0.0)
蟻走感	1 (0.0)
頭部不快感	1 (0.0)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.0)
筋痙直	1 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.0)
嗅覚錯誤	1 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.0)
感覚障害	1 (0.0)
てんかん重積状態	1 (0.0)
三叉神経痛	1 (0.0)
迷走神経障害	1 (0.0)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
気分変動性障害	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)
子宮頸部上皮異形成	4 (0.2)
勃起不全	4 (0.2)
不正子宮出血	3 (0.1)
卵巣嚢胞	3 (0.1)
頻発月経	3 (0.1)
膣出血	3 (0.1)
月経困難症	2 (0.1)
性器分泌物	2 (0.1)
前立腺炎	2 (0.1)
良性前立腺肥大症	1 (0.0)
乳房痛	1 (0.0)
子宮頸部嚢胞	1 (0.0)
精巣上体炎	1 (0.0)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.0)
乳瘤	1 (0.0)
女性化乳房	1 (0.0)
月経過多	1 (0.0)
月経遅延	1 (0.0)
血性乳頭滲出液	1 (0.0)
骨盤痛	1 (0.0)
多嚢胞性卵巣	1 (0.0)
子宮頸部びらん	1 (0.0)
膣紅斑	1 (0.0)
外陰陰乾燥	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)

## 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。

## 臨床成績 [安全性]

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
間質性肺炎患	1(0.0)
鼻乾燥	1(0.0)
鼻粘膜障害	1(0.0)
夜間呼吸困難	1(0.0)
起坐呼吸	1(0.0)
咽頭浮腫	1(0.0)
胸膜線維症	1(0.0)
胸膜炎	1(0.0)
胸膜痛	1(0.0)
誤嚥性肺炎	1(0.0)
湿性咳嗽	1(0.0)
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)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>176(7.5)</b>
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
青藍色状態	1(0.0)
皮膚疼痛	1(0.0)
光線性皮膚症	1(0.0)
ばら色靴糠疹	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)
<b>血管障害</b>	<b>93(4.0)</b>
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)

## ■臨床検査値異常

副作用等の種類	発現例数(%)
臨床検査	565(24.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	180(7.7)
リンパ球数減少	137(5.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	110(4.7)
肝酵素上昇	77(3.3)
白血球数減少	58(2.5)
一酸化炭素拡散能減少	48(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	45(1.9)
単球数減少	23(1.0)
トランスアミナーゼ上昇	22(0.9)
血中コレステロール増加	21(0.9)
血中トリグリセリド増加	17(0.7)
体重減少	17(0.7)
体重増加	16(0.7)
血圧上昇	15(0.6)
肝機能検査異常	15(0.6)
低比重リボ蛋白増加	13(0.6)
好中球数減少	13(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	12(0.5)
努力呼気量減少	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)
好中球百分率増加	3(0.1)
肺機能検査値低下	3(0.1)
肺活量減少	3(0.1)
血中一酸化炭素増加	2(0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	2(0.1)
ヘモグロビン減少	2(0.1)

副作用等の種類	発現例数(%)
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)
高比重リボ蛋白増加	1(0.0)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1(0.0)
臨床検査異常	1(0.0)
リボ蛋白(a)増加	1(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度増加	1(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン増加	1(0.0)
血沈亢進	1(0.0)
子宮頸部スミア異常	1(0.0)
総肺気量増加	1(0.0)
トランスアミナーゼ異常	1(0.0)

(承認時までの集計)

## 6. 用法及び用量

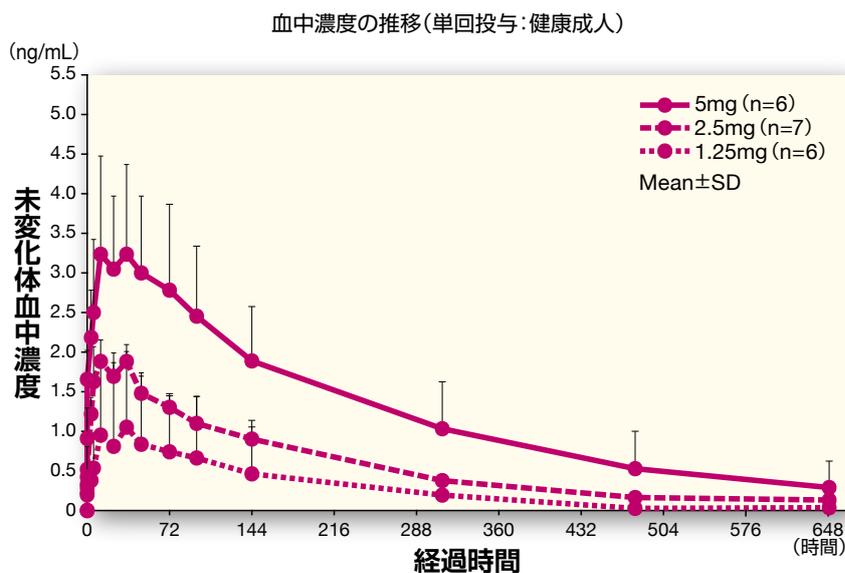
通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

# 1. 血中濃度

## ① 単回投与での検討 (健康成人)<sup>7)</sup>

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、投与16時間後 (中央値) に最高血中薬物濃度 ( $C_{max}$ ) に到達し、消失半減期は5.8~7.6日間であった。

対 象 : 日本人健康成人19例  
 方 法 : フィンゴリモド塩酸塩をフィンゴリモドとして1.25、2.5、5mgを単回経口投与



### ■薬物動態パラメータ

測定物質	フィンゴリモド 投与量	$T_{max}^{**}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{last}$ (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (days)
未変化体	1.25mg (n=6)	16 (16~36)	1.1±0.2	168±27	5.9±2.4
	2.5mg (n=7)	16 (16~36)	1.9±0.3	353±87	5.8±1.5
	5mg (n=6)	16 (12~36)	3.5±1.2	823±292	7.6±3.4
リン酸化体	1.25mg (n=5)	6 (6~12)	1.3±0.2	8±5	—
	2.5mg (n=7)	12 (6~12)	2.2±0.3	37±16	—
	5mg (n=6)	12 (6~16)	3.6±1.1	158±76	—

Mean±SD ※ : 中央値 (最小値~最大値)

#### 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。

## 2 反復投与での検討

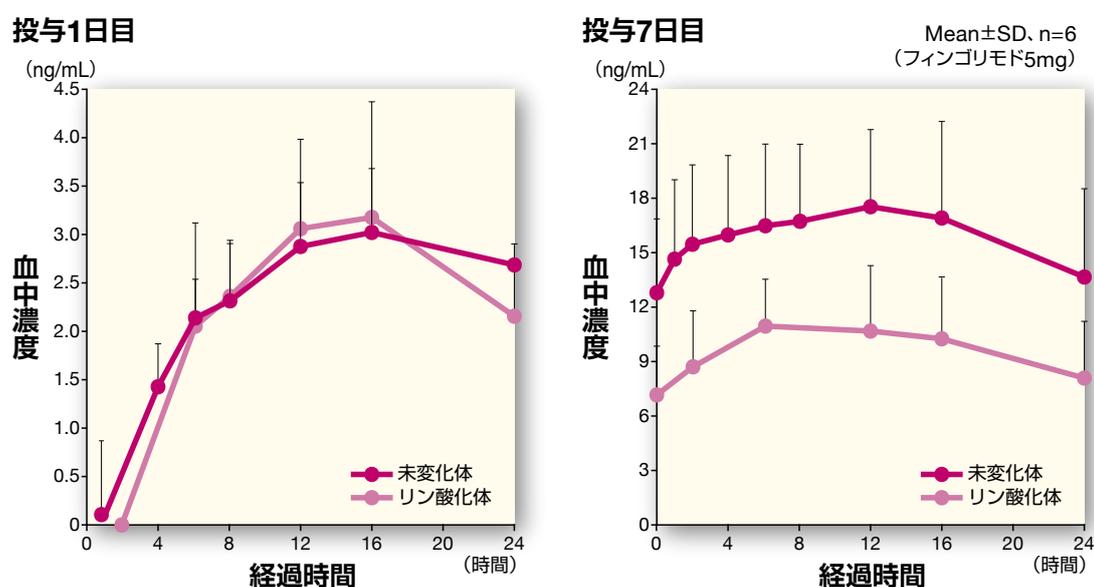
### 1) 健康成人<sup>7)</sup>

健康成人 (6例) にフィンゴリド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図及び下表のとおりであった。未変化体の消失半減期は7.9日間であった。

対 象：日本人健康成人6例

方 法：フィンゴリド塩酸塩をフィンゴリドとして5mgを1日1回7日間反復経口投与

血中濃度の推移(反復投与:健康成人)



### ■薬物動態パラメータ

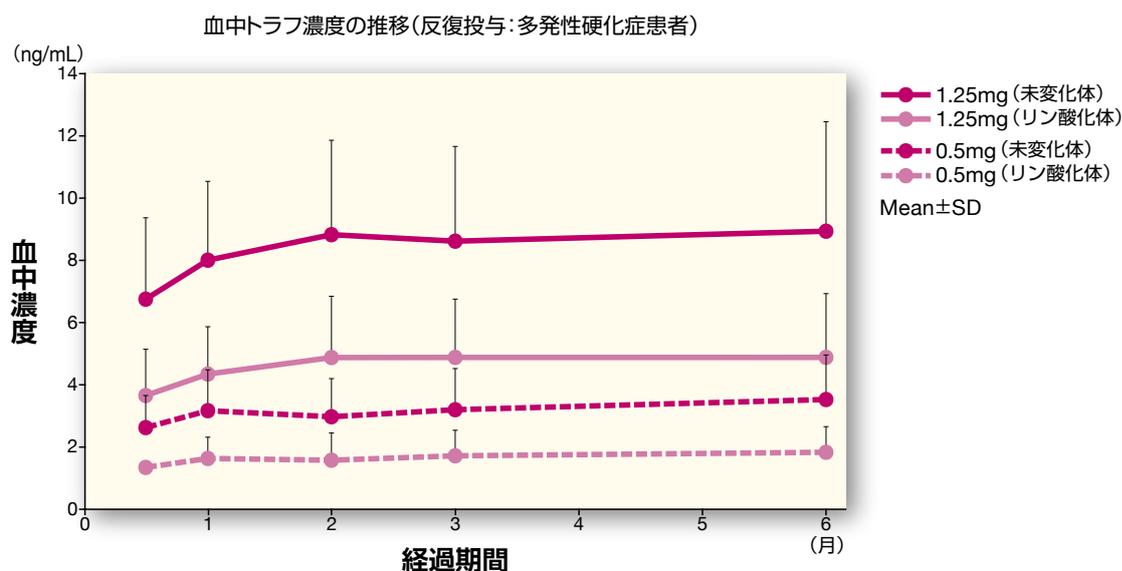
評価時期	測定物質	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (days)
投与1日目	未変化体	14(6~16)	3.1±0.8	54±12	—
	リン酸化体	14(6~16)	3.7±1.1	52±14	—
投与7日目	未変化体	12(6~16)	18.2±4.8	382±106	7.9±2.0
	リン酸化体	9(6~16)	11.3±3.5	236±76	6.0±2.4

Mean±SD ※：中央値(最小値~最大値) n=6

2) 多発性硬化症患者<sup>8)</sup>

多発性硬化症患者（108例）にフィンゴリモド0.5又は1.25mgを1日1回6か月間反復経口投与したとき、薬物濃度はいずれも投与2か月後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図及び下表のとおりであった。

対 象：日本人再発性多発性硬化症患者108例（フィンゴリモド0.5mg群54例、1.25mg群54例）  
 方 法：フィンゴリモド塩酸塩をフィンゴリモドとして0.5又は1.25mgを1日1回6か月間反復経口投与



■フィンゴリモド0.5又は1.25mgを6か月間反復経口投与したときの未変化体及びリン酸化体の血中濃度

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)

単位:ng/mL ( )内は症例数

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

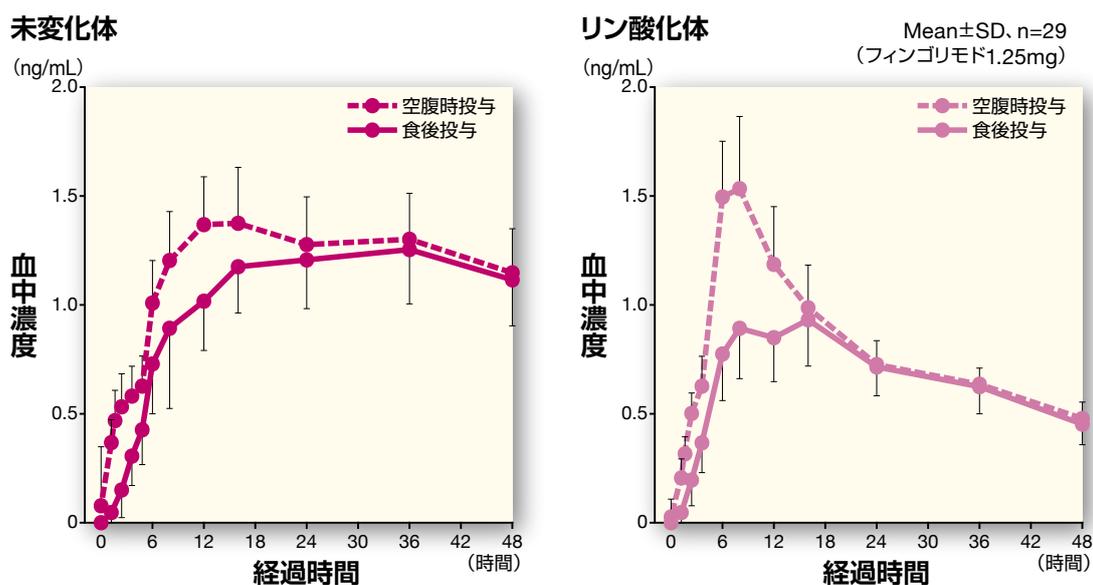
通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

### 3 食事の影響 (健康成人) (外国人データ)<sup>9)</sup>

健康成人男子 (29例) にフィンゴリモド1.25mgを空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与したときの、未変化体及びリン酸化体の薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりであった。

対 象：外国人健康成人29例  
 方 法：フィンゴリモド塩酸塩をフィンゴリモドとして1.25mgを、空腹時投与では10時間以上の絶食後に単回経口投与 (投与後4時間絶食)、食後投与では高脂肪食摂取後30分に単回経口投与

血中濃度の推移 (食事の影響)



■薬物動態パラメータ

測定物質	投与条件	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	空腹時	16(12~36)	1.4±0.2	273±102	147±65
	食後	36(12~48)	1.3±0.2	269±127	147±76
リン酸化体	空腹時	6(6~8)	1.6±0.3	127±51 <sup>a</sup>	142±68 <sup>a</sup>
	食後	12(6~16)	1.0±0.2	127±56 <sup>a</sup>	148±76 <sup>a</sup>

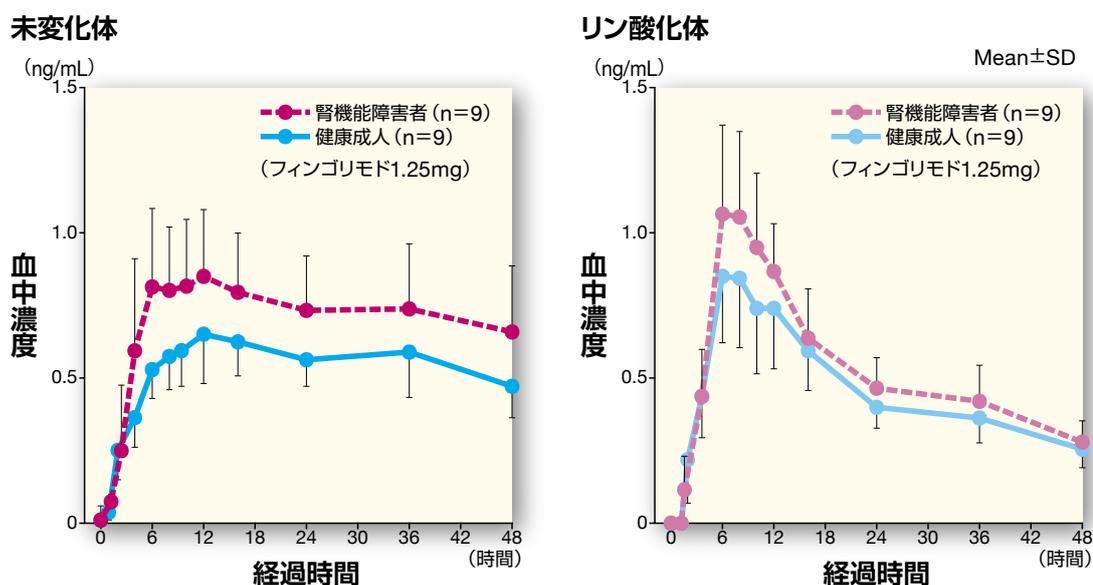
Mean±SD ※：中央値 (最小値~最大値) n=29 (a: n=27)

4 腎機能障害者(外国人データ)<sup>10)</sup>

重度 (Ccr 30mL/min未満) の腎機能障害者 (9例) にフィンゴリモド1.25mgを単回経口投与したとき、健康成人に比べて、未変化体のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ32%及び43%増加し、リン酸化体のC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ25%及び14%増加した。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。なお、不活性代謝物M2(カルボン酸代謝物)のC<sub>max</sub>は3倍以上、不活性代謝物M3(カルボン酸代謝物)のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ8倍及び14倍に増加した。

対象：重度の腎機能障害者 (Ccr 30mL/min未満) 9例及び健康成人9例  
 方法：フィンゴリモド塩酸塩をフィンゴリモドとして1.25mgを単回経口投与

腎機能障害者における血中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

測定物質	対象者	T <sub>max</sub> <sup>**</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	腎機能障害者	12(6~48)	0.88±0.26	131±91	94±53
	健康成人	12(10~36)	0.65±0.14	82±37	85±25
リン酸化体	腎機能障害者	8(6~12)	1.13±0.29	76±34 <sup>a</sup>	95±50 <sup>a</sup>
	健康成人	8(6~10)	0.90±0.23	66±31 <sup>a</sup>	101±46 <sup>a</sup>

Mean±SD ※：中央値(最小値~最大値) n=9 (a : n=5)

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

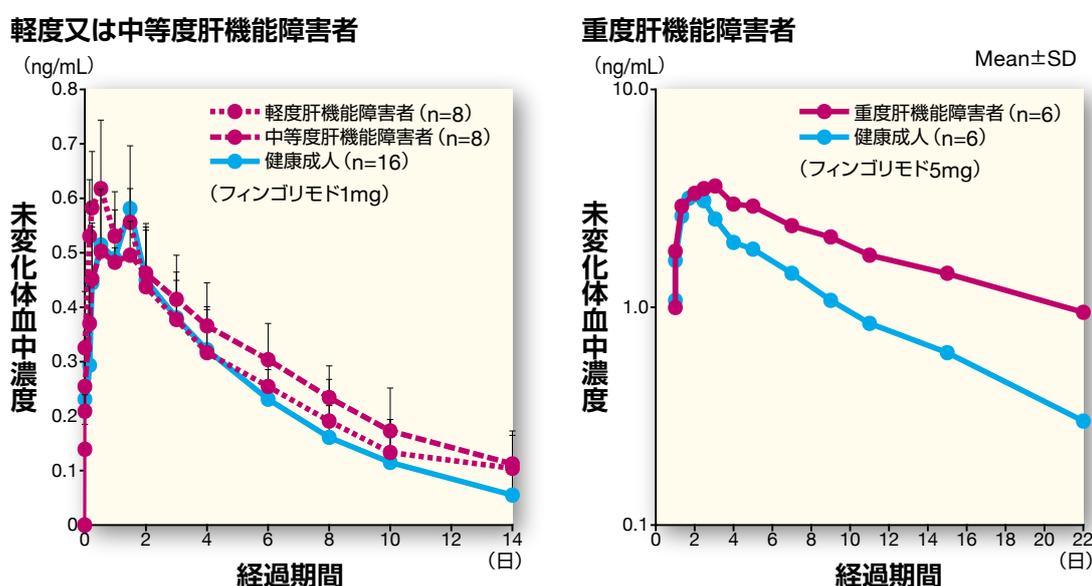
通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

## 5 肝機能障害者(外国人データ)<sup>11)、12)</sup>

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) にフィンゴリモド (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  $C_{max}$  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者においてのみ測定し、健康成人に比べて  $C_{max}$  及びAUCがそれぞれ22%及び29%減少した。

対象：肝機能障害者22例[軽度 (Child-Pugh分類クラスA)8例、中等度 (同クラスB)8例及び重度 (同クラスC)6例] 及び健康成人22例  
 方法：フィンゴリモド塩酸塩をフィンゴリモドとして1又は5mgを単回経口投与

肝機能障害者における血中濃度の推移



### ■薬物動態パラメータ

フィンゴリモド投与量	測定物質	対象者	$T_{max}^{**}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (days)
1mg	未変化体	軽度肝機能障害者 <sup>a</sup>	12(6~36)	0.65±0.12	105±39	4.9±1.7
		中等度肝機能障害者 <sup>a</sup>	24(8~48)	0.57±0.10	131±45	6.7±2.5
		健康成人 <sup>b</sup>	12(8~48)	0.64±0.17	91±25	4.3±1.5
5mg	未変化体	重度肝機能障害者 <sup>c</sup>	36(36~96)	3.7±1.1	1326±389	10.7±1.8
		健康成人 <sup>c</sup>	12(8~36)	3.4±0.5	639±109	7.3±2.3
	リン酸化体	重度肝機能障害者 <sup>c</sup>	10(6~12)	4.5±1.9	179±133 <sup>**</sup>	—
		健康成人 <sup>c</sup>	8(6~12)	5.4±1.4	191±112 <sup>**</sup>	—

Mean±SD ※：中央値(最小値~最大値) ※※：AUC<sub>last</sub> a：n=8 b：n=16 c：n=6

11) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 45(4), 446(2005)  
 本論文の著者のうち5名はノバルティスの社員です。

12) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 46(2), 149(2006)  
 本論文の著者のうち7名はノバルティスの社員です。

### 8. 重要な基本的注意(抜粋)

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]

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 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]

## 2. 吸収 (外国人データ)<sup>9)、13)</sup>

健康成人 (40例) にフィンゴリモド1.25mgを単回経口投与したとき、投与後12~16時間で最高血中濃度に到達し、そのバイオアベイラビリティは93%であった。

## 3. 分布 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

フィンゴリモドの血球への移行性は高く、血球移行率は約86%であった。リン酸化体の血球移行率は18%以下であった。フィンゴリモド及びリン酸化体の蛋白結合率は99.7%以上であった。

---

#### 4. 効能又は効果

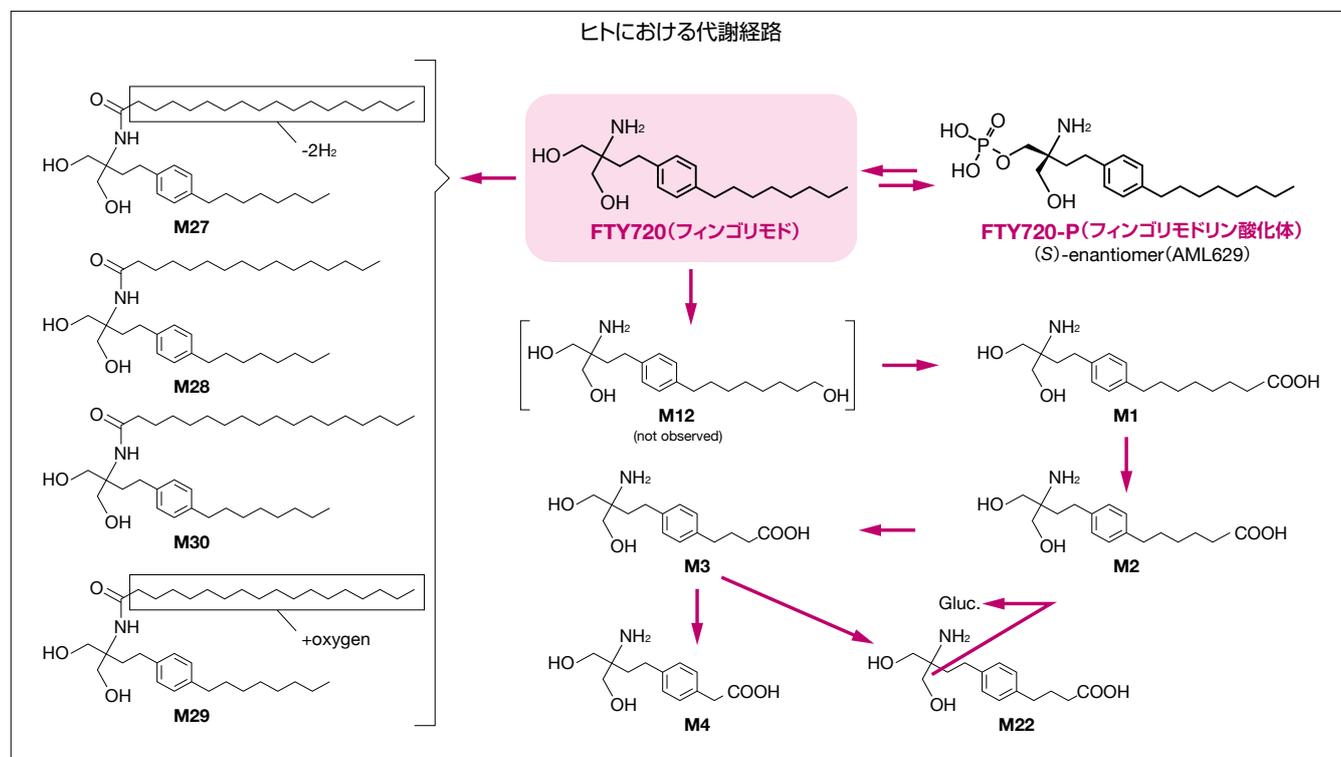
多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

#### 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。

## 4.代謝 (外国人データ)<sup>15)</sup>

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



## 5.排泄 (外国人データ)<sup>15)</sup>

健康成人男子(4例)に<sup>14</sup>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、投与量の約81%が不活性代謝物として尿中に排泄され、未変化体及びリン酸化体は尿中には排泄されなかった。糞中には投与放射能量の約11%が排泄され、未変化体及びリン酸化体はそれぞれ投与量の2.4%及び1.7%であった。単回投与後34日間の回収率は投与量の89%であった。

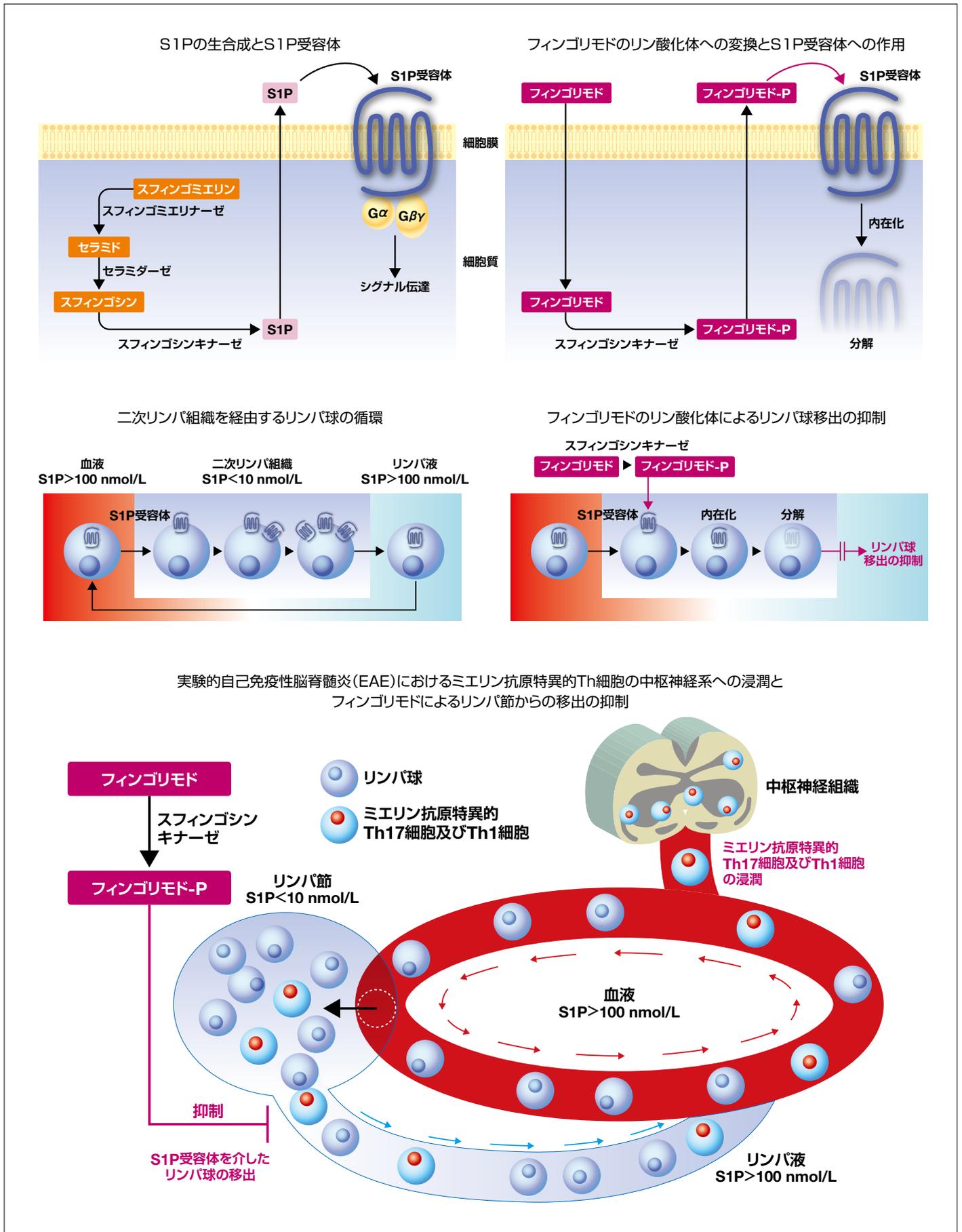
### 1.作用機序<sup>16)~20)</sup>

フィンゴリモドは生体内で活性代謝物であるリン酸化体に代謝される。リン酸化体は、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体と結合し、その内在化と分解を誘導することで、S1P受容体の機能的アンタゴニストとして作用するため、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制する。

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るため、中枢神経系組織への浸潤が抑制される。

一方、外来性病原体の感染に対し重要な役割を担うエフェクターメモリーT細胞は、二次リンパ組織を介する循環能を有さないため、フィンゴリモドはエフェクターメモリーT細胞に対しほとんど影響しない。

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



16) Brinkmann, V. et al.: Am. J. Transplant. 4(7), 1019(2004)  
本論文の著者のうち1名はノバルティスの社員です。  
17) 千葉健治: 日本臨床免疫学会誌 32(2), 92(2009)  
本論文の著者は田辺三菱製薬の社員です。  
18) Brinkmann, V.: Br. J. Pharmacol. 158(5), 1173(2009)  
本論文の著者はノバルティスの社員です。

19) Kursar, M. et al.: Eur. J. Immunol. 38(1), 127(2008)  
本論文の著者のうち1名はノバルティスの社員です。  
20) Choi, J.W. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 108(2), 751(2011)  
ノバルティスは本研究に資金提供を行いました。  
著者には過去にコンサルタントとしてノバルティスを支援した者が含まれています。

## 2.臨床薬理試験

### ① 末梢リンパ球に対する作用

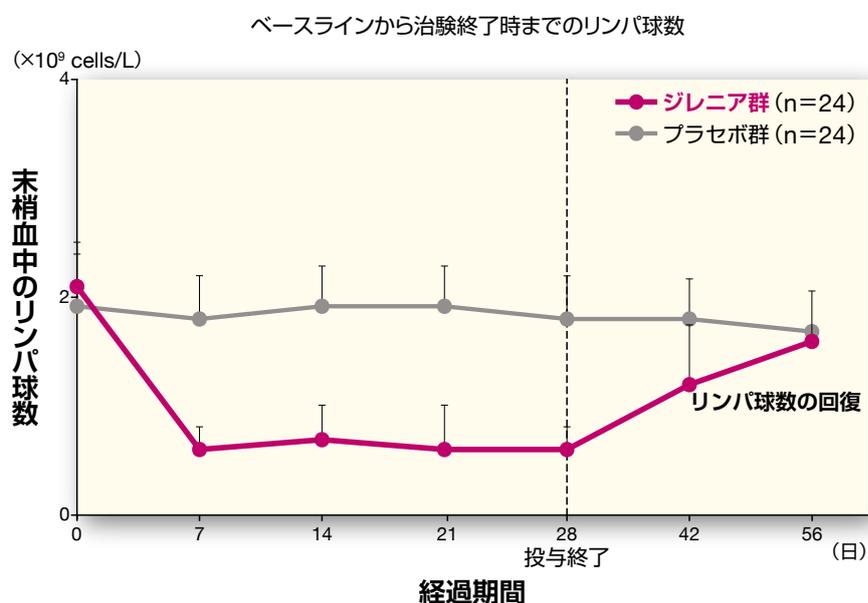
フィンゴリモドは、スフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体に機能的アンタゴニストとして作用することにより、二次リンパ組織からのS1P受容体を介したリンパ球の移出を抑制し、末梢血中のリンパ球数を減少させる。

#### 1) 健康成人における試験(海外データ)<sup>21)</sup>

ジレニア群では、投与7日目までにリンパ球数の減少が認められ、投与28日目の投与終了時まで下図のとおり推移した。投与終了時から治験終了時の間でリンパ球数の回復が認められ、治験終了時の平均リンパ球数はベースラインの約77%となった。

一方、プラセボ群のリンパ球数は、治験期間を通じて下図のとおり推移した。

対 象：外国人健康成人48例(ジレニア群、プラセボ群各24例)  
方 法：フィンゴリモド0.5mg又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与



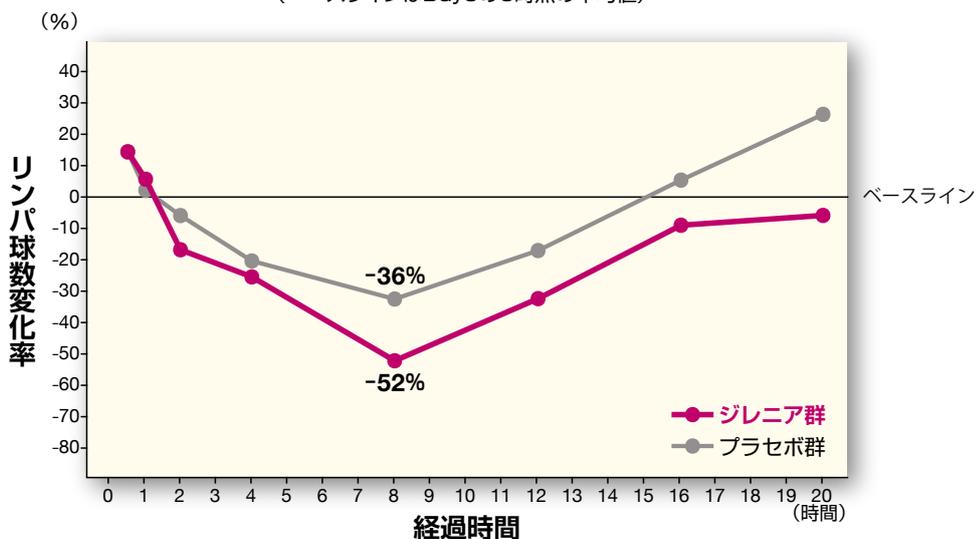
2) 低用量反復投与試験(海外データ)<sup>22)</sup>

ジレニア群の投与1日目におけるリンパ球数は、投与後から減少が認められ、投与後8時間でジレニア群及びプラセボ群のリンパ球数のベースラインからの最大変化率はそれぞれ-52%及び-36%となり、その後は回復が認められた。

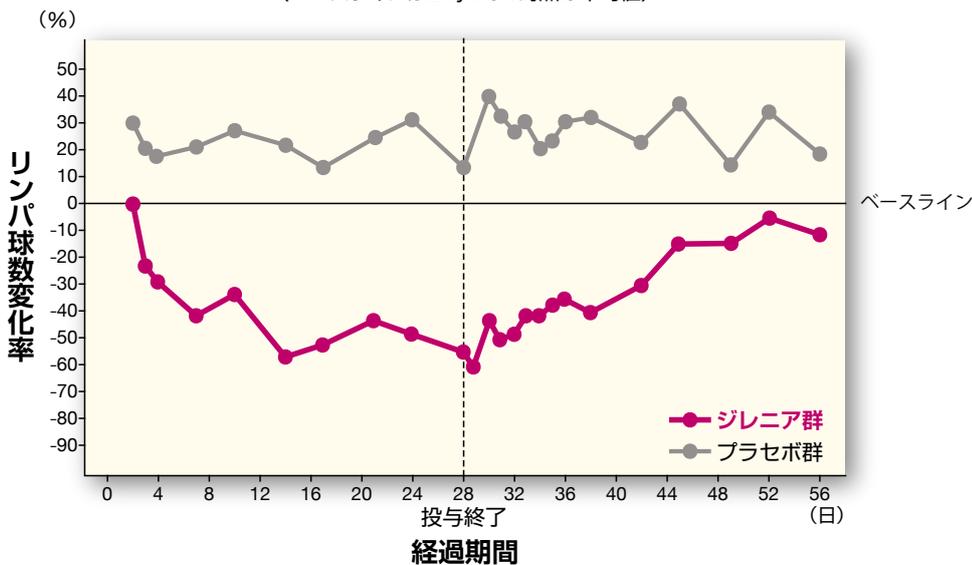
反復投与期間中のリンパ球数のベースラインからの変化率は、下図のとおり推移した。ジレニア投与終了後は、下図のとおりリンパ球が回復すると考えられた。

対 象：シクロスポリン及びプレドニゾンによる免疫抑制療法を受けている外国人安定期腎移植患者(27例)  
 方 法：フィンゴリモド0.5mg(12例)又はプラセボ(15例)を1日1回28日間反復経口投与

ジレニアを反復投与したときの投与1日目のリンパ球数(cells/mm<sup>3</sup>)のベースラインからの変化率  
 (ベースラインはDay0の6時点の平均値)



ジレニアを反復投与したときのリンパ球数(cells/mm<sup>3</sup>)のベースラインからの変化率  
 (ベースラインはDay0の6時点の平均値)

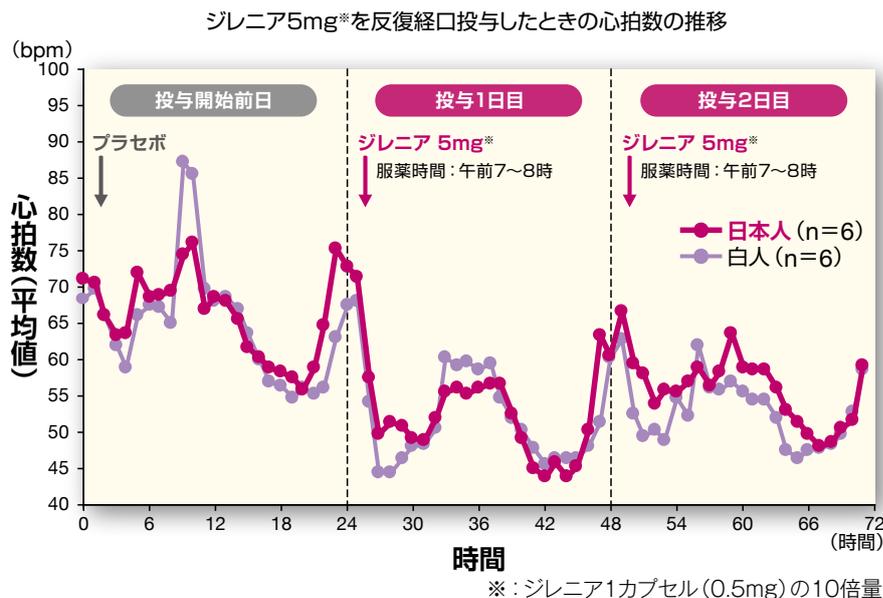


2 心機能への影響 参考情報

1) 心拍数に対する影響(健康成人)(海外データを含む)<sup>23)</sup> 参考情報

日本人及び白人健康成人にジレニア5mg<sup>\*</sup>を反復経口投与したところ、平均心拍数は下図のとおり推移した。

**対 象:** 健康被験者(日本人6例、白人6例)  
**方 法:** ジレニア投与開始前日(プラセボ投与)、及びジレニア投与1~2日目(ジレニア5mg<sup>\*</sup>を1日1回、午前7~8時に反復経口投与)における心拍数を、ホルター心電図を用いて測定した。



1. 警告(抜粋)

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]

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ドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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(翌日又は休業後再開時)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週間を超える休業をした場合は、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、休業期間が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業し、投与を再開する場合は、投与期間や休業期間を考慮し、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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

2) 初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移 (国内第II相試験)<sup>24)</sup>

参考情報

ジレニア0.5mg投与による心拍数の低下は、初回投与1時間から認められ、6時間後には9.60bpmの低下が認められた。

ジレニア0.5mg投与を継続すると、心拍数は1ヵ月後にはベースライン時からの平均変化量が0.75bpmとなった。

対象：日本人再発性多発性硬化症患者171例

(年齢：18～60歳、EDSS：0～6、過去1年間に1回以上または過去2年間に2回以上の再発を経験またはスクリーニング期のGd造影T1強調病巣が1つ以上、試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、スクリーニング期のT2病巣が1つ以上)

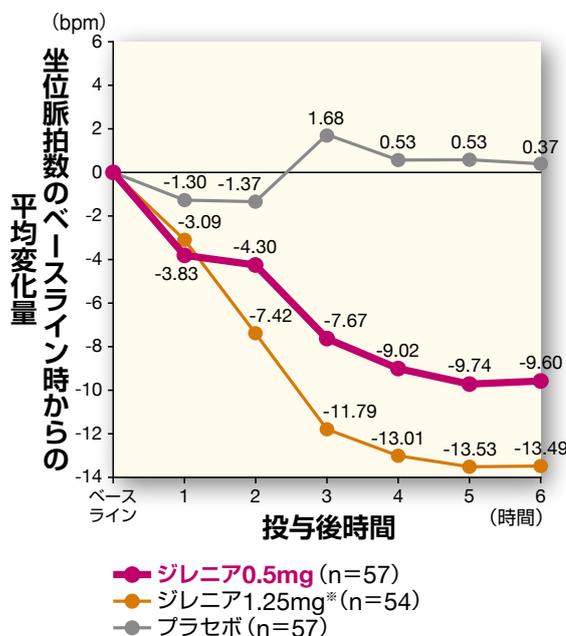
方法：プラセボ対照・無作為化・二重盲検比較試験。対象患者を無作為に3群に割り付け、ジレニア0.5mg、1.25mg\*、又はプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行い、ジレニアの有用性をプラセボと比較検討した。

心血管系リスクに関する除外基準：

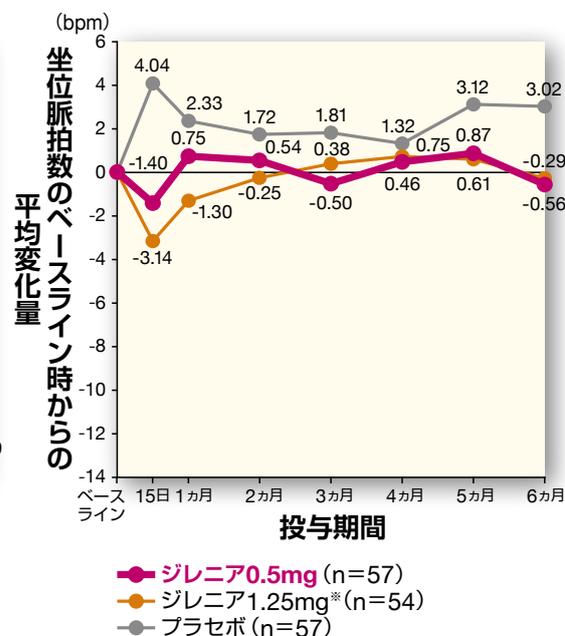
- ・心停止の既往がある患者
  - ・試験薬割り付け前6ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者又は不安定な虚血性心疾患の合併がある患者
  - ・スクリーニング期に心不全(ニューヨーク心臓協会の心機能分類でⅢ度)の合併がある患者又は治験責任医師又は治験分担医師により重症心疾患と診断された患者
  - ・症候性徐脈の既往がある患者
  - ・第Ⅱ度又は第Ⅲ度房室ブロックの既往又は合併がある患者、あるいはスクリーニング期の心電図検査で440msを超えるQTc延長がみられた患者
  - ・アミオダロンやソタロール等のクラスⅢ抗不整脈剤による治療が必要な不整脈の合併がある患者
  - ・試験薬割り付け前の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

※：1.25mg/日は承認用量外

初回投与日の坐位脈拍数の変化量推移



6ヵ月間の坐位脈拍数の変化量推移



3) 14日間反復投与による1日の平均心拍数(健康成人)(海外データ)<sup>25)</sup>

参考情報

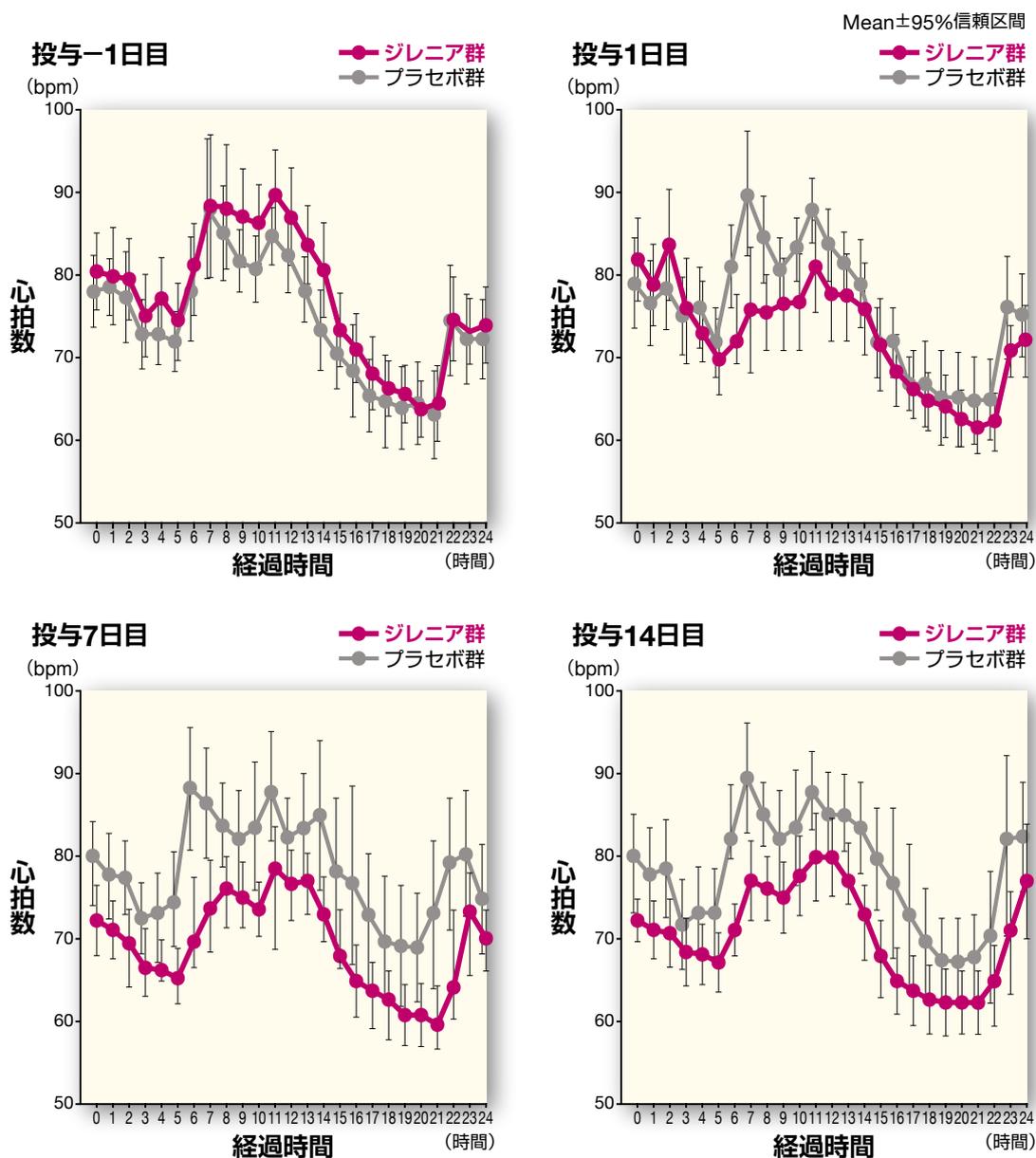
ジレニア投与による心拍数の低下は、投与1日目の投与約3時間後から認められた。

心拍数はベースラインから最低値まで約7~8bpm低下した。投与後12時間までの心拍数最低値はプラセボ群と比べ6.2bpm低かった。投与7日目では、ジレニア群の心拍数はプラセボ群に比べて約10bpm低かった。投与14日目の心拍数の推移は下図のとおりであった。

また、ドプラ心エコー検査により得られた主要な3つの血行動態変数(心拍出量、1回拍出量、全身血管抵抗)に関して、群間差は認められなかった。

対 象：外国人健康成人25例(ジレニア群12例、プラセボ群13例)  
 方 法：フィンゴリモド0.5mgを1日1回14日間反復投与し、投与-1、1、7及び14日目の心臓に対する影響を、ホルター心電図を用いて検討(「0時間」は午前8~9時頃)

ジレニア投与後の1時間あたりの平均心拍数



## 1. 警告(抜粋)

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]

## 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

## 8. 重要な基本的注意(抜粋)

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(翌日又は休業後再開時)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2週間を超える休業をした場合は、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、休業期間が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業し、投与を再開する場合は、投与期間や休業期間を考慮し、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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 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]

### 3.非臨床試験

#### ① S1P受容体に対する作用 (in vitro) <sup>26)</sup>

フィンゴリモドのEC<sub>50</sub>値はいずれのS1P受容体サブタイプにおいても10000nmol/L以上であった。活性本体である(S)-リン酸化体のS1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>、及びS1P<sub>5</sub>受容体に対するEC<sub>50</sub>値は、それぞれ0.3nmol/L、3.1nmol/L、0.6nmol/L、及び0.3nmol/Lであったが、S1P<sub>2</sub>受容体に対するEC<sub>50</sub>値は10000nmol/L以上であった。なお、生体内では(S)-リン酸化体のみが生成する。

方 法：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。

■S1P受容体サブタイプに対するEC<sub>50</sub>値

	S1P受容体サブタイプ				
	S1P <sub>1</sub>	S1P <sub>2</sub>	S1P <sub>3</sub>	S1P <sub>4</sub>	S1P <sub>5</sub>
フィンゴリモド	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
(S)-リン酸化体	0.3	>10000	3.1	0.6	0.3
(R)-リン酸化体	218	>10000	28.9	80.1	>10000

単位：nmol/L

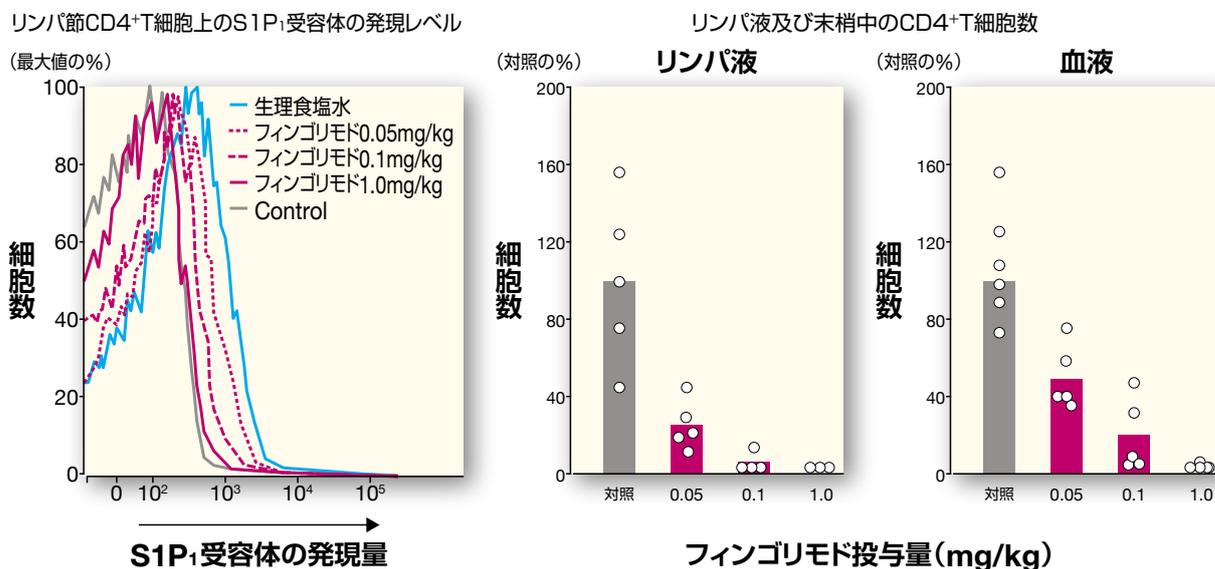
26) Albert, R. et al.: J. Med. Chem. 48(16), 5373(2005)

本論文の著者14名はすべてノバルティスの社員です。

#### ② S1P<sub>1</sub>受容体の内在化誘導作用と末梢血リンパ球減少作用(マウス) <sup>27)</sup>

S1P<sub>1</sub>受容体の発現レベルはフィンゴリモドの用量に応じて低下し、S1P<sub>1</sub>受容体の内在化の誘導が示された。同時点において、リンパ液及び末梢血中のCD4<sup>+</sup>T細胞数はフィンゴリモドの用量に応じて減少した。リンパ節内のCD4<sup>+</sup>T細胞上のS1P<sub>1</sub>受容体のフィンゴリモドによる内在化誘導に伴って、リンパ液及び末梢血中を循環するCD4<sup>+</sup>T細胞が減少した。

方 法：フィンゴリモドを0.05、0.1又は1mg/kgでマウスに腹腔内投与した4.5時間後、リンパ節内のCD4<sup>+</sup>T細胞上のS1P<sub>1</sub>受容体発現をフローサイトメトリーで測定した。



27) Pham, T.H.M. et al.: Immunity 28(1), 122(2008)

### 3 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における薬理的効果 (マウス、ラット)

多発性硬化症の動物モデルである再発寛解型及び慢性型EAEを用いて、フィンゴリモドを予防的、治療的、又は神経症状が慢性化してからレスキュー投与したときの薬理的効果を検討した。

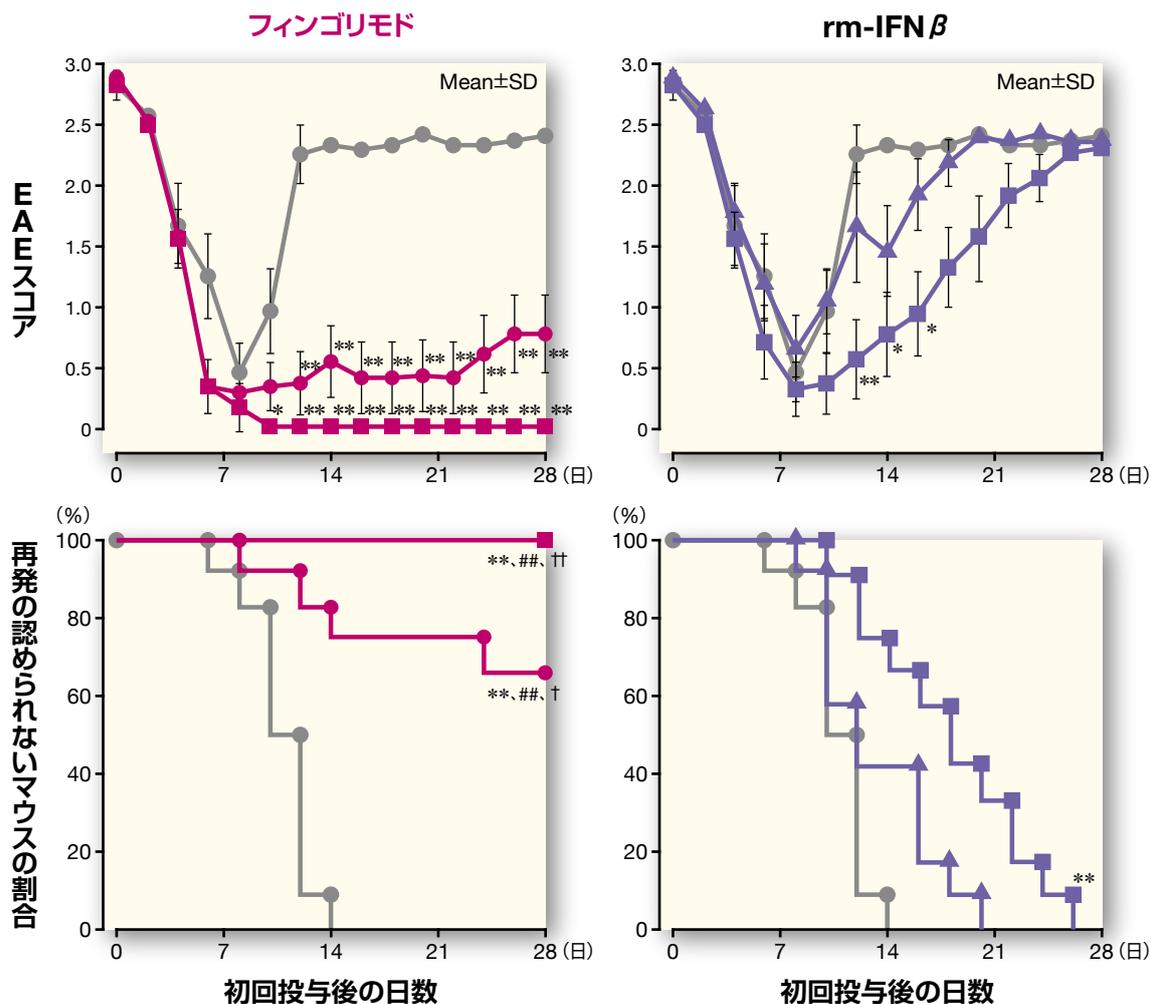
#### 1) マウスの再発寛解型EAEにおける再発抑制効果 (マウス)<sup>28)</sup>

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0.1mg/kg群は12日後以降、0.3mg/kg群は10日後以降で、プラセボ群に比べてEAEスコアが有意に低かった (Steel法、0.3mg/kg群の10日後のみ  $p < 0.05$ 、それ以外は  $p < 0.01$ )。また、EAEの再発までの期間においても、フィンゴリモド群 (0.1又は0.3mg/kg) はrm-IFN $\beta$  3000 IU群に比べて有意に延長し (一般化ウィルコクソン検定、いずれも  $p < 0.01$ )、また、rm-IFN $\beta$  10000 IU群と比べても有意に延長した (一般化ウィルコクソン検定、各々  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ )。

**方 法:** 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 (0.1又は0.3mg/kgの反復経口投与) 及びrm-IFN $\beta$  (3000又は10000 IU/マウスの隔日皮下投与) を治療的に28日間投与した。各群の例数は12匹とした。神経症状の重症度は、9段階のEAEスコア (0=異常なし、0.5=尾の硬直、1=尾の弱り、1.5=尾の弱りと無力化、2=一肢の麻痺、2.5=一肢の麻痺とその他の一肢の弱り、3=両後肢の完全な麻痺、4=瀕死の状態、5=死亡) で判定した。

マウスの再発寛解型EAEにおけるフィンゴリモドの再発抑制効果

● 対照群 (媒体) ● フィンゴリモド0.1mg/kg ■ フィンゴリモド0.3mg/kg ▲ rm-IFN $\beta$  3000 IU/マウス ■ rm-IFN $\beta$  10000 IU/マウス



n=12

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (vs 対照群) (Steel法)

##:  $p < 0.01$  (vs rm-IFN $\beta$  3000 IU群)

†:  $p < 0.05$ , ††:  $p < 0.01$  (vs rm-IFN $\beta$  10000 IU群) (一般化ウィルコクソン検定)

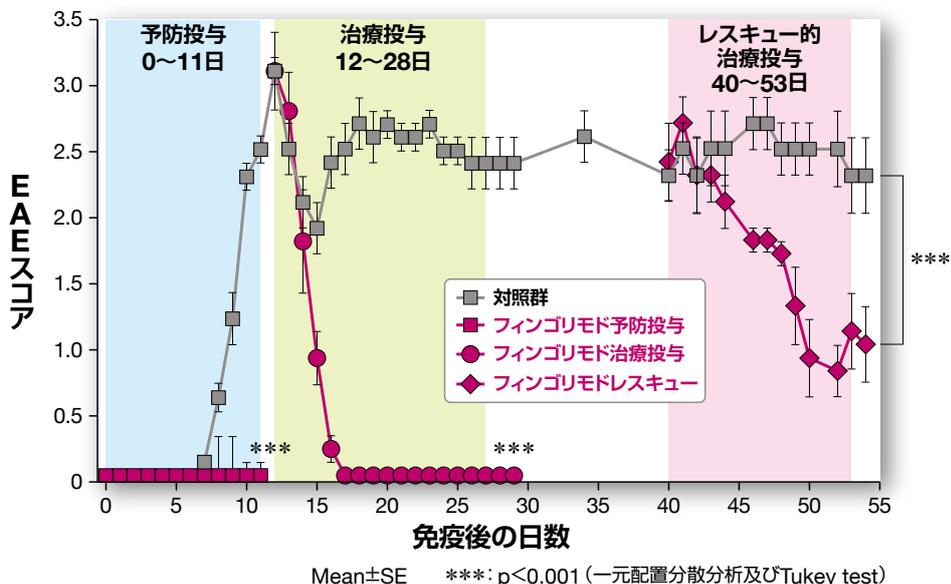
28) Chiba, K. et al.: Int. Immunopharmacol. 11 (3), 366 (2011)  
本論文の著者8名はすべて田辺三菱製薬の社員です。

2) 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(ラット)<sup>29)</sup>

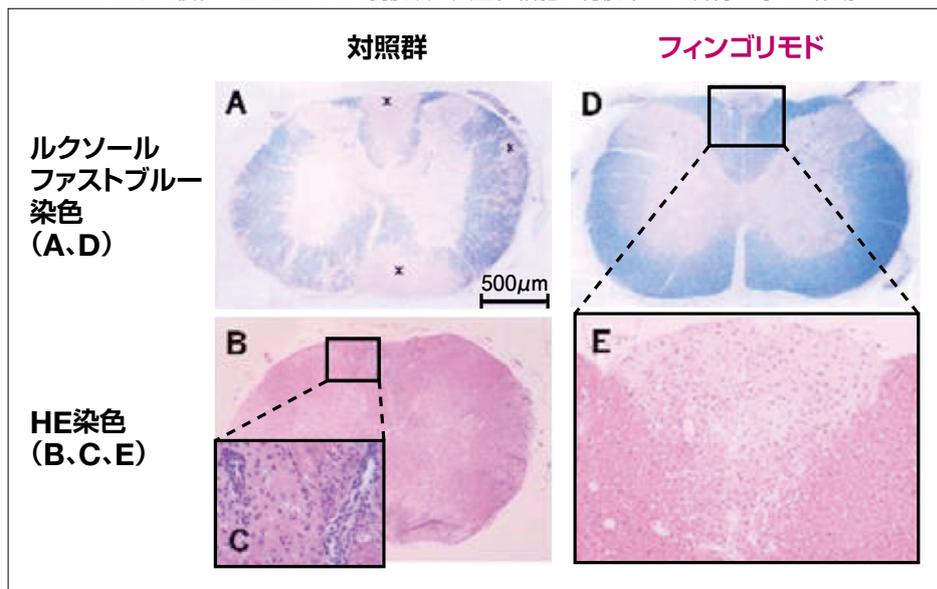
フィンゴリモド予防投与群では、対照群と比較して最終評価時のEAEスコアが有意に低く(一元配置分散分析及びTukey test,  $p < 0.001$ )、治療投与群及びレスキュー的治療群でも、対照群と比較して最終評価時のEAEスコアが有意に低かった(一元配置分散分析及びTukey test, いずれも $p < 0.001$ )。レスキュー的治療群の脱髄及び炎症性細胞の脊髄中への浸潤に対する作用は下図のとおりであった。

方 法：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(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)又はレスキュー的治療投与(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。

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



29) Foster, C.A. et al.: Brain Pathol. 19(2), 254(2009)  
本論文の著者のうち9名はノバルティスの社員です。

## 1. 安全性薬理試験

### ■ *In vitro*安全性薬理試験 (GLP試験) (*in vitro*)

試験系	評価項目・実験条件	フィンゴリモド適用濃度	特記すべき所見
循環器系 ヒツジプルキンエ線維	活動電位 刺激頻度：1又は3Hz 適用温度：35-36°C	10、50、100ng/mL	影響なし
hERG発現HEK293細胞	hERG電流 適用温度：室温	100、250、500ng/mL	250ng/mL以下では影響なし 500ng/mLで細胞毒性と考えられる軽度の電流抑制
hERG発現HEK293細胞	hERG電流 適用温度：35±2°C	0.5μmol/L (200ng/mL) <sup>2)</sup>	0.5μmol/LでhERG電流を約25%抑制
hERG発現HEK293細胞 <sup>1)</sup>	hERG電流 適用温度：35±2°C	AML629：0.3、1μmol/L (100、400ng/mL)	適用濃度1μmol/L(可溶化限界)の実測適用濃度0.4μmol/LでhERG電流を約18%阻害
自律神経／体神経系 モルモット摘出回腸	作動薬の収縮作用に及ぼす影響 (作動薬：アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウム)	0.03、0.1、0.3、1μmol/L (10.3、34.4、103.2、343.9ng/mL) <sup>3)</sup>	影響なし

1) GLP非適用試験

2) 用量・遊離塩量

3) 分子量 (343.93) を用いて算出

AML629：FTY720リン酸化体(S)-エナンチオマー(活性化体)

社内資料(安全性薬理試験)

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## ■In vivo安全性薬理試験(GLP試験)(マウス、イヌ、サル、ウサギ、ネコ、ラット)

動物種	投与経路 (媒体)	試験項目	フィンゴリモド 投与量 (mg/kg)	性及び 動物数/群	特記すべき所見
中枢神経系 マウス	経口 (注射用水)	一般症状及び行動(Irwin法)	0.1、1、10 (単回)	雄4	影響なし
マウス	経口 (注射用水)	自発運動量	0.1、1、10 (単回)	雄10	影響なし
マウス	経口 (注射用水)	痙攣協力作用 (電撃誘発、メトラゾール誘発)	0.1、1、10 (単回)	雄10	影響なし
マウス	経口 (注射用水)	痙攣拮抗作用 (電撃誘発、メトラゾール誘発)	0.1、1、10 (単回)	雄10	影響なし
マウス	経口 (注射用水)	麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発麻酔協力・拮抗作用)	0.1、1、10 (単回)	雌雄各5	影響なし
マウス	経口 (注射用水)	抗痙攣拮抗作用 (ジアゼパムのメトラゾール誘発痙攣拮抗用 に対する拮抗)	0.1、1、10 (単回)	雄20	影響なし
マウス	経口 (注射用水)	協調運動(回転棒法)	0.1、1、3、10 (単回)	雌10	≤3mg/kg:影響なし 10mg/kg:抑制
循環器/ 呼吸器系 イヌ	十二指腸内 (注射用水)	循環器系(血圧、心拍数、大腿動脈血流量、 左心室内圧、心収縮力、心電図波形など) <sup>1)</sup> 呼吸器系(分時換気量、呼吸数、一回換気 量) <sup>1)</sup>	1、10 (単回用量漸増)	雌3	影響なし
カニクイザル	経口 (注射用水)	循環器系(血圧、心拍数、心電図) 呼吸器系(動脈血pH、血液酸素分圧、血液 炭酸ガス分圧、ヘモグロビン酸素飽和度、呼 吸数)	0.1、1、10 (単回用量漸増)	雄4	≤1mg/kg:影響なし 10mg/kg:心拍数減少 (最大-21.7%)、 血圧上昇 (最大+33.3%SBP)、 テント状T波
自律神経/ 体神経系 ウサギ	十二指腸内 (注射用水)	神経筋(骨格筋)、血圧及び心拍数への影響 麻酔下	1→10、3 (単回用量漸増)	雄3	≤3mg/kg:影響なし 10mg/kg:収縮高抑制(-29%)
ネコ	十二指腸内 (注射用水)	基礎動脈圧及び心拍数への影響;神経節前 電気刺激による瞬膜反応;両側総頸動脈閉 塞又はノルアドレナリン(自律神経作用薬) 投与下における動脈圧及び心拍数への影響 麻酔下	1、10 (単回用量漸増)	雌3	影響なし
消化器系 マウス	経口 (注射用水)	胃腸管輸送能(炭末輸送)	0.1、1、10 (単回)	雄10	影響なし
ラット	十二指腸内 (注射用水)	胃液分泌(胃液量及び胃液中電解質)、胃粘 膜障害作用	0.1、1、10 (単回)	雄10	影響なし
ラット	経口 (注射用水)	腎機能 (尿量、尿中電解質及び蛋白質排泄)	0.1、1、3、10 (単回)	雄8	≤3mg/kg:影響なし 10mg/kg:尿量減少

1) 麻酔下

SBP: 収縮期血圧

社内資料(安全性薬理試験)

## 2. 毒性試験

### ① 単回投与毒性試験 (ラット、イヌ、マウス)

動物種	投与経路	動物数/群	フィンゴリモド投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	雌雄各5	300、600、1000 <sup>1)</sup>	300
イヌ	経口	雌雄各1	1000、2000 <sup>1)</sup>	>2000
マウス	静脈内	雌雄各5	10、25、50 <sup>1)</sup>	50
ラット	静脈内	雌雄各5	10、25、50 <sup>1)</sup>	25

1) 塩酸塩量

ラット、イヌ及びマウス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。

社内資料(単回投与毒性試験)

### ② 反復投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ、サル)

動物種	投与期間 (週)	投与経路	動物数/群	フィンゴリモド投与量 (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 <sup>1)</sup>	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 <sup>1)</sup>	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または2	30、60、100 <sup>1)</sup>	<30
	4	経口	雌雄各3	0、0.001、0.01、0.1、1、3、10、30 <sup>1)</sup>	0.001
	26	経口	雌雄各4	0、0.001、0.01、1、10 <sup>1)</sup>	0.01
サル	2	経口	雌雄各2	0、3、10、30 <sup>1)</sup>	3
	13	経口	雌雄各3	0、1、3、10 <sup>1)</sup>	<1
	43	経口	雌雄各4	0、0.5、3 <sup>1)</sup>	<0.5
	52	経口	雌雄各4	0、1、3、10 <sup>1)</sup>	<1

1) 塩酸塩量

マウス、ラット、イヌ、及びサルを用いた反復投与毒性試験を実施した。マウスには0.1~5mg/kg/日を13週間、SD系ラットには0.01~10mg/kg/日を最長26週間、ラットには0.3~7.5mg/kg/日を最長27週間、イヌには0.001~10mg/kg/日を最長26週間、サルには1~10mg/kg/日を最長52週間、それぞれ経口投与した。ラットを用いた4週間反復投与毒性試験における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。

社内資料(反復投与毒性試験)

③ 生殖発生毒性試験 (ラット、ウサギ)

試験項目	動物種	投与経路	動物数/群	フィンゴリモド投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
					親動物の 生殖機能	胚・胎児の 発生
受胎能及び着床までの 初期胚発生	ラット	経口	雌雄各20	0、1、3、10 <sup>1)</sup>	10	初期胚 10
胚・胎児発生	ラット	経口	雌20	0、1、3、10 <sup>1)</sup>	1	<1
	ラット	経口	雌20	0、0.03、0.1、0.3 <sup>1)</sup>	0.3	0.03
	ウサギ	経口	雌7	0、0.01、0.03、0.3、3 <sup>1)</sup>	—	—
	ウサギ	経口	雌7	0、10、30、60 <sup>1)</sup>	—	—
	ウサギ	経口	雌20	0、0.5、1.5、5	1.5	0.5
出生前及び出生後の 発生並びに母体の機能	ラット	経口	雌25	0、0.05、0.15、0.5 <sup>1)</sup>	0.15	<0.05
幼若ラットを用いた 反復投与毒性	幼若ラット	経口	雌雄各10	0、0.5、5	—	—

1) 塩酸塩量  
— : 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。

社内資料(生殖発生毒性試験)

## 4 その他の特殊毒性

### 1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)

遺伝毒性試験では、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。また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。

社内資料(遺伝毒性試験)

### 2) がん原性試験(マウス)

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(Andreone et al. 2003)。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(Peto検定、 $p < 0.05$ )。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(Morawietz, Rittinghausen, Mohr, 1992, Deschl et al. 2002)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。

社内資料(がん原性試験)

### 3) 抗原性試験(マウス、モルモット)

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。

社内資料(抗原性試験)

### 4) 免疫毒性試験(マウス、ラット、サル)

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

社内資料(免疫毒性試験)

## 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フィンゴリモド塩酸塩 (Fingolimod Hydrochloride)

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

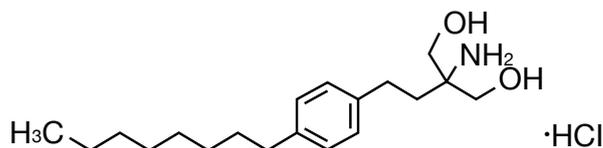
分子式：C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>·HCl

分子量：343.93

性状：白色の粉末である。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。

分配係数：D22.26 (1-オクタノール/水)

化学構造式：



## 製剤学的事項

### ■各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP	24ヵ月	定量値の低下及び類縁物質の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。
中間的試験	30°C/65%RH	PTP	24ヵ月	定量値の低下及び類縁物質の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。長期保存試験の試験結果と比較し、類縁物質の増加傾向が見られた。
加速試験	40°C/75%RH	PTP	6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°C	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 <sup>2</sup>	規格内であった。

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

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

社内資料 (製剤の安定性試験のまとめ)

### 取扱い上の注意

取扱い上の注意	凍結を避けること
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
貯法	25℃以下に保存
有効期間	24ヵ月

### 包装

14カプセル [14カプセル(PTP)×1]  
56カプセル [14カプセル(PTP)×4]

### 関連情報

承認番号	22300AMX01208000
承認年月	2011年9月
国際誕生年月	2010年8月
薬価基準収載年月	2011年11月
販売開始年月	2011年11月
再審査期間	10年(満了年月:2021年9月)

## 主要文献

- 1) ジレニア®承認時評価資料:再発性多発性硬化症患者を対象とした国内6ヵ月間二重盲検比較試験(国内第Ⅱ相試験):申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p. 478
- 2) Saida, T. et al.: *Mult. Scler.* 18(9), 1269(2012) 【20120868】
- 3) ジレニア®承認時評価資料:プラセボ対照第Ⅲ相検証試験(FREEDOMS試験):申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p. 565
- 4) Kappos, L. et al.: *New Engl. J. Med.* 362(5), 387(2010) 【20110569】
- 5) ジレニア®承認時評価資料:第Ⅲ相検証試験(TRANSFORMS試験):申請資料概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p. 657
- 6) Cohen, J.A. et al.: *New Engl. J. Med.* 362(5), 402(2010) 【20110568】
- 7) ジレニア®承認時評価資料:日本人及び白人健康被験者での単回及び反復投与試験:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 22
- 8) ジレニア®承認時評価資料:日本人MS患者における用量設定試験:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 74
- 9) ジレニア®承認時評価資料:市販予定製剤における食事の影響:申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p. 20
- 10) ジレニア®承認時評価資料:重度腎機能障害者での薬物動態の検討:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 45
- 11) Kovarik, J.M. et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 45(4), 446(2005) 【20113389】
- 12) Kovarik, J.M. et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 46(2), 149(2006) 【20113390】
- 13) ジレニア®承認時評価資料:絶対バイオアベイラビリティの検討:申請資料概要 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 p. 14
- 14) ジレニア®承認時評価資料:*In vitro*試験 FTY720の血球への移行:申請資料概要 2.6.4 薬物動態試験の概要文 p. 28
- 15) ジレニア®承認時評価資料:ヒトでの代謝:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 82
- 16) Brinkmann, V. et al.: *Am. J. Transplant.* 4(7), 1019(2004) 【20113400】
- 17) 千葉健治:日本臨床免疫学会会誌 32(2), 92(2009) 【20104552】
- 18) Brinkmann, V.: *Br. J. Pharmacol.* 158(5), 1173(2009) 【20113921】
- 19) Kursar, M. et al.: *Eur. J. Immunol.* 38(1), 127(2008) 【20113922】
- 20) Choi, J.W. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 108(2), 751(2011) 【20142313】
- 21) ジレニア®承認時評価資料:FTY720の免疫応答に対する影響:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 70
- 22) ジレニア®承認時評価資料:反復投与試験:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 34
- 23) ジレニア®承認時評価資料:日本人及び白人健康被験者での単回及び反復投与試験:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 28
- 24) ジレニア®承認時評価資料:バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関するほかの観察項目:申請資料概要 2.7.4 臨床的安全性 p. 201
- 25) ジレニア®承認時評価資料:FTY720による心及び肺機能への影響:申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 p. 56
- 26) Albert, R. et al.: *J. Med. Chem.* 48(16), 5373(2005) 【20113399】
- 27) Pham, T.H.M. et al.: *Immunity* 28(1), 122(2008) 【20114152】
- 28) Chiba, K. et al.: *Int. Immunopharmacol.* 11(3), 366(2011) 【20113923】
- 29) Foster, C.A. et al.: *Brain Pathol.* 19(2), 254(2009) 【20114529】

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

### 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

### 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ディレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

TEL:0120-003-293

受付時間:月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

### 販売情報提供活動に関するご意見

ノバルティス ファーマ株式会社

TEL:0120-907-026

受付時間:月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)







製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)  
**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見  
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026  
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

GIL00001TT0007  
2022年3月作成