

## 総合製品情報概要



多発性硬化症治療剤

薬価基準収載

イムセラ<sup>®</sup>カプセル0.5mgIMUSERA<sup>®</sup>Capsules (フィンゴリモド塩酸塩カプセル)

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)

## 1. 警告

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

## 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
● イムセラの特性	3
● 製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
● 臨床成績	10
1. 国内臨床試験成績	10
2. 海外臨床試験成績	13
● 副作用	21
● 薬物動態	28
1. 血中濃度	28
2. 吸収(外国人データ)	34
3. 分布( <i>in vitro</i> 及び外国人データ)	34
4. 代謝(外国人データ)	34
5. 排泄(外国人データ)	34
● 薬効薬理	35
1. 臨床薬理試験	35
2. 非臨床試験	40
● 安全性薬理試験及び毒性試験	45
1. 安全性薬理試験	45
2. 毒性試験	47
● 有効成分に関する理化学的知見	50
● 製剤学的事項	51
● 取扱い上の注意	51
● 包装	51
● 関連情報	51
● 主要文献	52
● 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)	53

## 開発の経緯

イムセラカプセル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1(S1P<sub>1</sub>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カ国以上の国又は地域で承認されています(2019年4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」にて承認を取得しました。

## イムセラの特性

- 1** 日本発世界初の作用機序(S1P<sub>1</sub>受容体機能的アンタゴニスト)を有する多発性硬化症治療剤です。(40~41頁)
- 2** 多発性硬化症患者※において、優れた再発抑制効果、疾患活動性抑制効果、障害進行抑制効果が国内外で確認されています。(10~20頁)
- 3** 1日1回服用する経口剤です。
- 4** **安全性**  
重大な副作用として、感染症(45.3%)、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)、黄斑浮腫(0.6%)、悪性リンパ腫(頻度不明)、可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)、虚血性及び出血性脳卒中(頻度不明)、末梢動脈閉塞性疾患(0.04%)、進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)が報告されています。  
主な副作用(5%以上)として、リンパ球減少、白血球減少、頭痛、下痢、肝機能検査値異常が報告されています。  
添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照してください。

## 製品情報(ドラッグインフォメーション)

### 1. 警告

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

### 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

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

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			長径(mm) : 15.9 短径(mm) : 5.8 質量(g) : 0.096
識別コード	FTY 0.5mg		

## 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(翌日又は休薬後再開時)にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
- 8.1.3 投与初期には、めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の作業をする際には注意させること。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
- 8.1.4 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に2週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。なお、休薬期間が2週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意すること。また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し、投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。[1.2、9.1.4、9.1.5、11.1.2、17.3.2参照]
- 8.2 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与により感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
- 8.2.1 本剤投与開始前に血液検査(血球数算定等)を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回った場合には、2週後を目処に再検査を実施し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、感染症の徴候に注意を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ 以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。[1.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1参照]
- 8.2.2 本剤投与中に水痘又は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]

## 製品情報(ドラッグインフォメーション)

- 8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査(トランスアミナーゼ、ビリルビン等)を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3.1、11.2参照]
- 8.5 血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定等を行うこと。[9.1.7、11.2参照]
- 8.6 本剤は消失半減期が長く(6~9日間)、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2ヵ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬力学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。[1.3、10.2、11.1.1、16.1.1、16.1.2参照]

## 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 [8.6、11.1.1参照]	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。
<b><math>\beta</math>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]

## 製品情報(ドラッグインフォメーション)

### 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。

## 11.2 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。

## 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 プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験<sup>1, 2)</sup>

イムセラ投与群はプラセボ投与群に比し、MRIによる炎症性の疾患活動性及び年間再発率に対して、有意な抑制効果を示した。

対象：再発性多発性硬化症患者171例(イムセラ0.5mg群57例、イムセラ1.25mg\*群57例、プラセボ群57例)

患者背景：McDonald診断基準(2005年改訂版)よりMSと診断されており、一定の疾患活動性(1回/年又は2回/2年以上の再発、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つ以上)を有し、かつEDSSスコアが0～6の患者。なお、NMOを除外するため、NMOの診断基準の一つである「LCL\*を有する患者」を除外した。

\*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)]

方法：イムセラ0.5mg、1.25mg\*又はプラセボを1日1回6か月間経口投与

主要評価項目：投与3か月及び6か月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合

副次評価項目：6か月の投与期間中の無再発症例の割合

その他の評価項目：6か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、6か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、年間再発率(投与6か月間)、初回確定再発までの期間(投与6か月間)等

解析計画：主要評価項目である投与3か月及び6か月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合は、イムセラ0.5mg群、イムセラ1.25mg\*群のプラセボ群に対する優越性を検証した。検定には、logistic regression modelを用い、投与群、スクリーニング時のGd造影病巣数を因子として調整した。Modified Full Analysis Set(mFAS)を対象として解析した。

※承認外のイムセラ1.25mg群の有効性の成績は除外して紹介した。

1)田辺三菱製薬(株)：国内第Ⅱ相臨床試験に関する資料(D1201試験)(承認時評価資料)

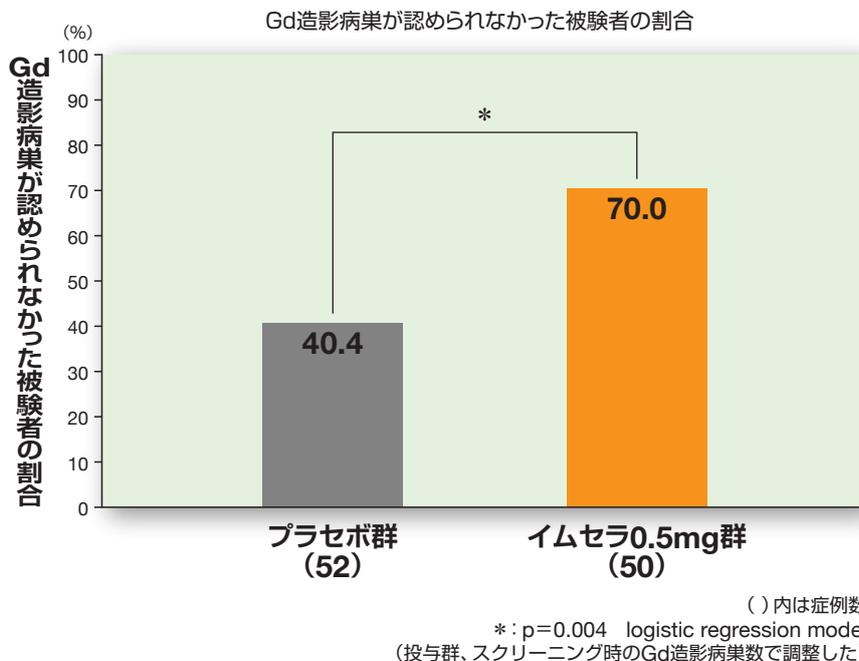
2)Saida, T. et al.: Mult. Scler. 18(9), 1269(2012)

(本研究は田辺三菱製薬(株)とノバルティスファーマ(株)の支援により実施した。本論文の著者には田辺三菱製薬(株)の社員が1名、ノバルティスファーマ(株)の社員が1名、Novartis Pharmaの社員が2名含まれる。著者に田辺三菱製薬(株)より研究支援を受けた者、ノバルティスファーマ(株)のコンサルタントを務めた者が含まれる。)

## 1 疾患活動性抑制(MRIによる評価)

### 1) 投与3か月及び6か月後の両時点でGd造影病巣が認められなかった被験者の割合(主要評価項目)

投与3か月及び6か月後の両時点でGd造影T1強調病巣が認められなかった被験者の割合は、イムセラ0.5mg群70.0%、プラセボ群40.4%であり、プラセボ群に比ベイムセラ0.5mg群で有意に高かった( $p=0.004$ , logistic regression model)。よって、イムセラ0.5mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

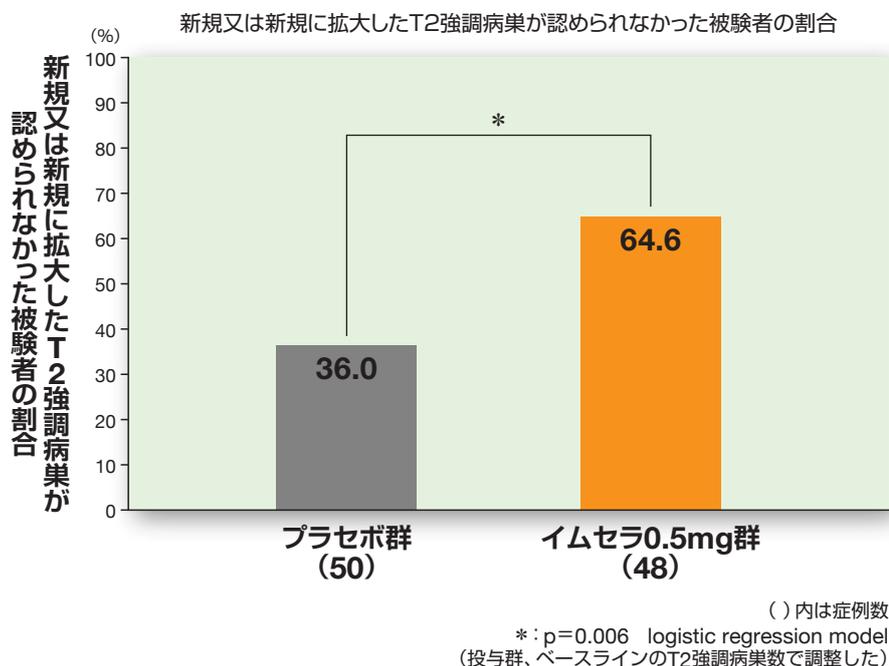


## 6. 用法及び用量

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。

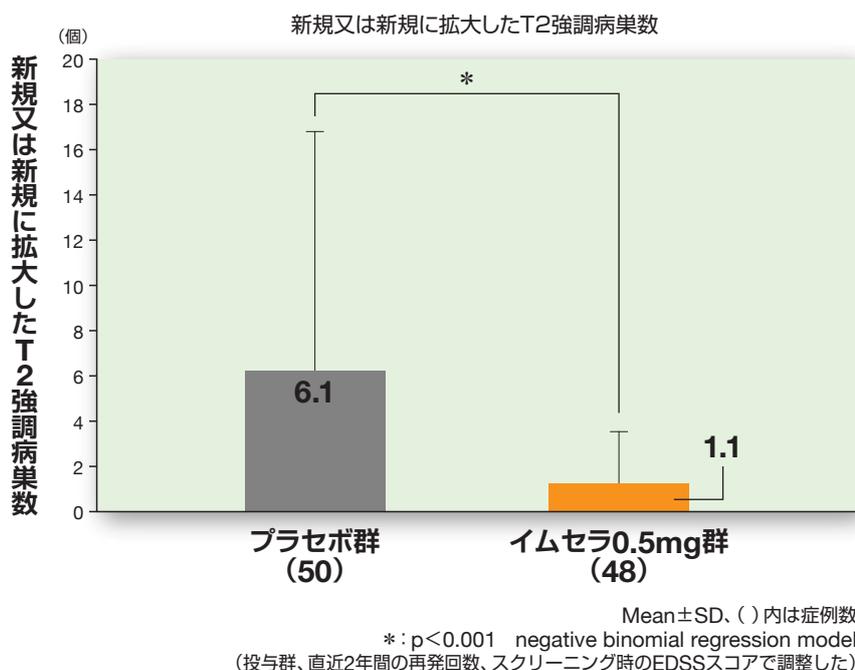
## 2) 6カ月の投与期間中に新規又は新規に拡大したT2強調病巣が認められなかった被験者の割合 (その他の評価項目)

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、イムセラ0.5mg群64.6%、プラセボ群36.0%であり、プラセボ群に比ベイムセラ0.5mg群で有意に高かった( $p=0.006$ 、logistic regression model)。



## 3) 6カ月の投与期間中に新規又は新規に拡大したT2強調病巣数 (その他の評価項目)

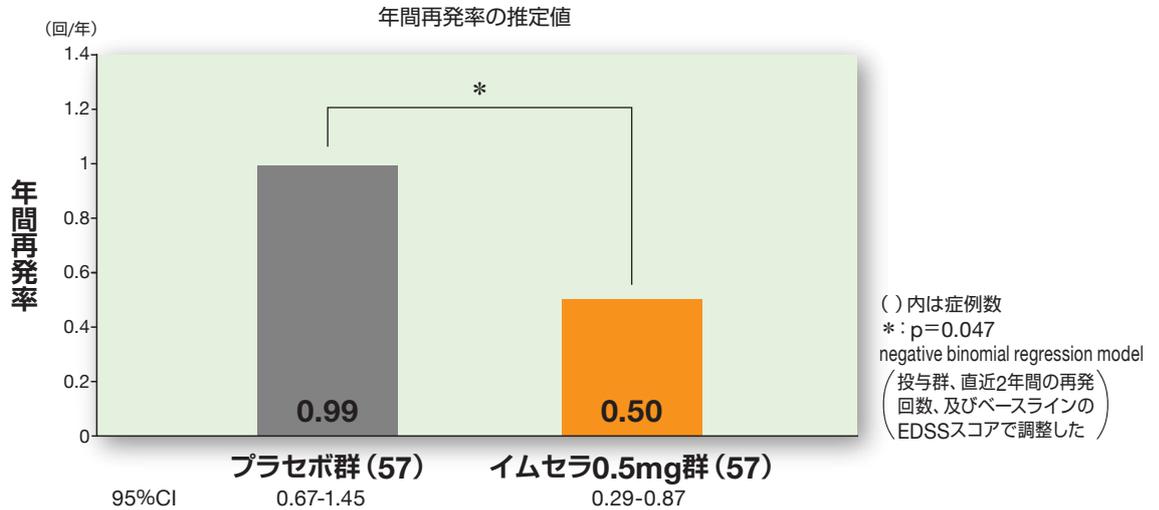
6カ月の投与期間中に新規又は新規に拡大したT2強調病巣数の平均値は、イムセラ0.5mg群1.1個、プラセボ群6.1個であり、プラセボ群に比ベイムセラ0.5mg群で有意に少なかった( $p<0.001$ 、negative binomial regression model)。



2 再発抑制

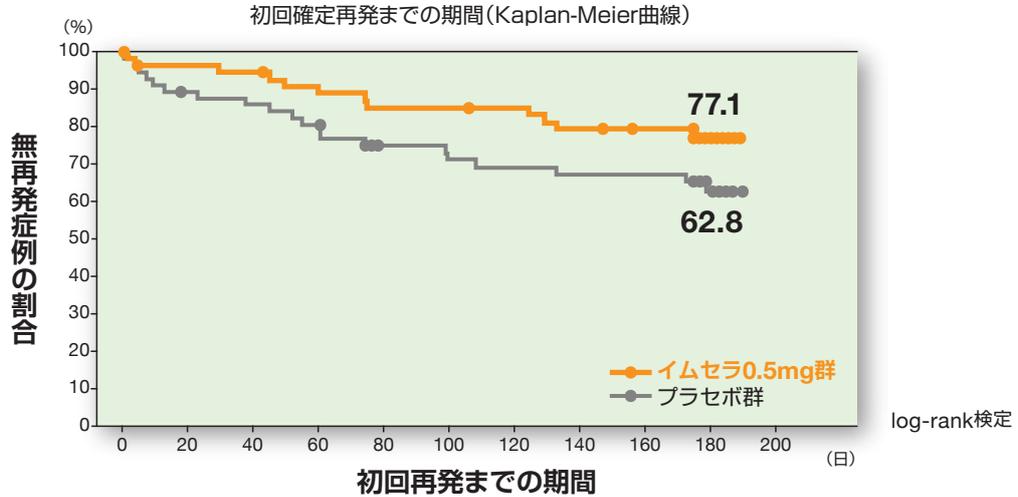
1) 年間再発率(投与6ヵ月間)(その他の評価項目)

年間再発率の推定値は、イムセラ0.5mg群0.50(95%CI:0.29-0.87)、プラセボ群0.99(95%CI:0.67-1.45)であり、プラセボ群に比べイムセラ0.5mg群で有意に低かった(p=0.047、negative binomial regression model)。



2) 初回確定再発までの期間(投与6ヵ月間)(Kaplan-Meier曲線)(その他の評価項目)

初回確定再発までの期間に関するKaplan-Meier曲線を以下に示す。6ヵ月の投与期間中の無再発症例の割合は、イムセラ0.5mg群77.1%、プラセボ群62.8%であった。



3 有害事象

有害事象の発現率は、イムセラ0.5mg群で91.2%(52例/57例)、イムセラ1.25mg群で94.4%(51例/54例)、プラセボ群で78.9%(45例/57例)であった。主な有害事象は、イムセラ0.5mg群で鼻咽頭炎24例(42.1%)、咽頭炎3例(5.3%)、頭痛5例(8.8%)、めまい4例(7.0%)、下痢3例(5.3%)、便秘4例(7.0%)、悪心4例(7.0%)、徐脈3例(5.3%)、足部白癬3例(5.3%)、肝機能検査異常12例(21.1%)、けん怠感3例(5.3%)、齧歯3例(5.3%)であり、イムセラ1.25mg群で鼻咽頭炎21例(38.9%)、咽頭炎3例(5.6%)、気管支炎3例(5.6%)、頭痛5例(9.3%)、めまい3例(5.6%)、下痢6例(11.1%)、悪心4例(7.4%)、胃炎3例(5.6%)、白血球減少症3例(5.6%)、リンパ球減少症3例(5.6%)、徐脈8例(14.8%)、第Ⅱ度房室ブロック3例(5.6%)、肝機能検査異常18例(33.3%)、齧歯3例(5.6%)であった。重篤な有害事象は、イムセラ0.5mg群で5例(徐脈3例など)、イムセラ1.25mg群で11例(徐脈8例、第Ⅱ度房室ブロック2例など)であった。投与中止に至った有害事象は、イムセラ0.5mg群で6例(肝機能検査異常3例など)、イムセラ1.25mg群で6例(徐脈2例、肝機能検査異常2例など)であった。死亡例はなかった。

## 2. 海外臨床試験成績

### プラセボ対照第Ⅲ相比較試験<sup>3~5)</sup> (FREEDOMS試験) (海外データ)

イムセラ投与群はプラセボ投与群に比し、MRIによる炎症性の疾患活動性、臨床的再発、障害度の進行及び脳萎縮に対して、有意な抑制効果を示した。

対象：再発寛解型多発性硬化症患者1,272例(イムセラ0.5mg群425例、イムセラ1.25mg\*群429例、プラセボ群418例)

方法：イムセラ0.5mg、1.25mg\*又はプラセボを1日1回24ヵ月経口投与

主要評価項目：投与24ヵ月間での年間再発率

主な副次評価項目：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)(投与24ヵ月間)

その他の副次評価項目：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)、新規又は新規に拡大したT2強調病巣数(投与6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後)、初回確定再発までの期間(投与24ヵ月間)、脳容積のベースラインからの減少率(投与24ヵ月間)等

解析計画：Intention-to-Treat (ITT)と安全性の両集団には、ランダム化された全患者が含まれた。主要評価項目である年間再発率は、確定再発のみを解析対象とし、イムセラ0.5mg群、イムセラ1.25mg\*群のプラセボ群に対する優越性を検証した。検定には、投与群、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量としたnegative binomial regression modelを用いてITTを対象として実施した。

※承認外のイムセラ1.25mg群の有効性の成績は除外して紹介した。

3) 田辺三菱製薬(株)：海外第Ⅲ相臨床試験(プラセボ対照)に関わる資料(D2301試験)(承認時評価資料)

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

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち4名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金援助等を受けた者が含まれる。)

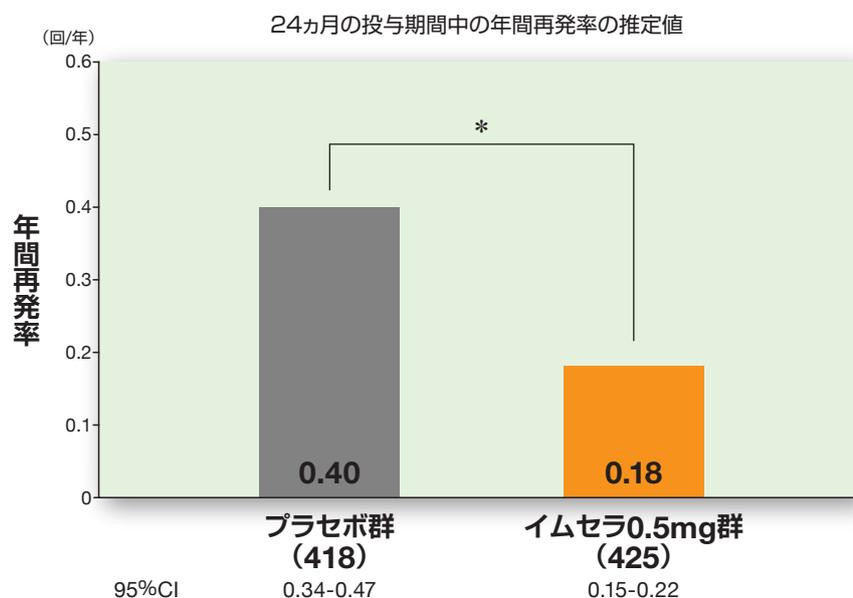
5) Radue, E.W. et al.: Arch. Neurol. 69(10), 1259(2012)

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の編集及び投稿において、Novartis Pharmaの支援を受けた。本論文の著者のうち6名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、アドバイザー料、講演料、資金援助等を受けた者が含まれる。)

## 1 再発抑制

### 1) 投与24ヵ月間での年間再発率(主要評価項目)

投与24ヵ月間での年間再発率の推定値は、イムセラ0.5mg群0.18(95%CI: 0.15-0.22)、プラセボ群0.40(95%CI: 0.34-0.47)であり、プラセボ群に比イムセラ0.5mg群で有意に低かった(p<0.001、negative binomial regression model)。よって、イムセラ0.5mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された。



( )内は症例数

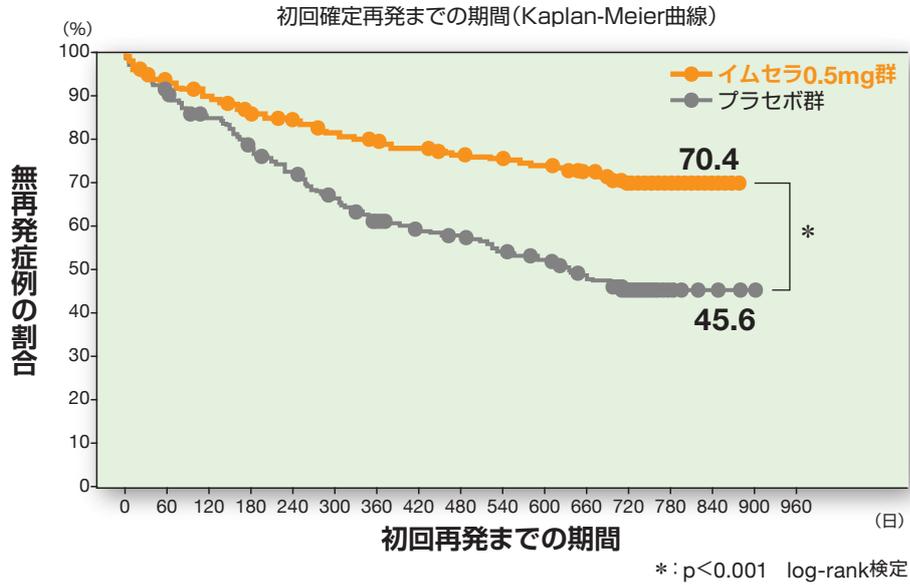
\*: p<0.001 negative binomial regression model  
(投与群、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量とした)

## 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。

2) 初回確定再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線) (投与24ヵ月間) (その他の副次評価項目)

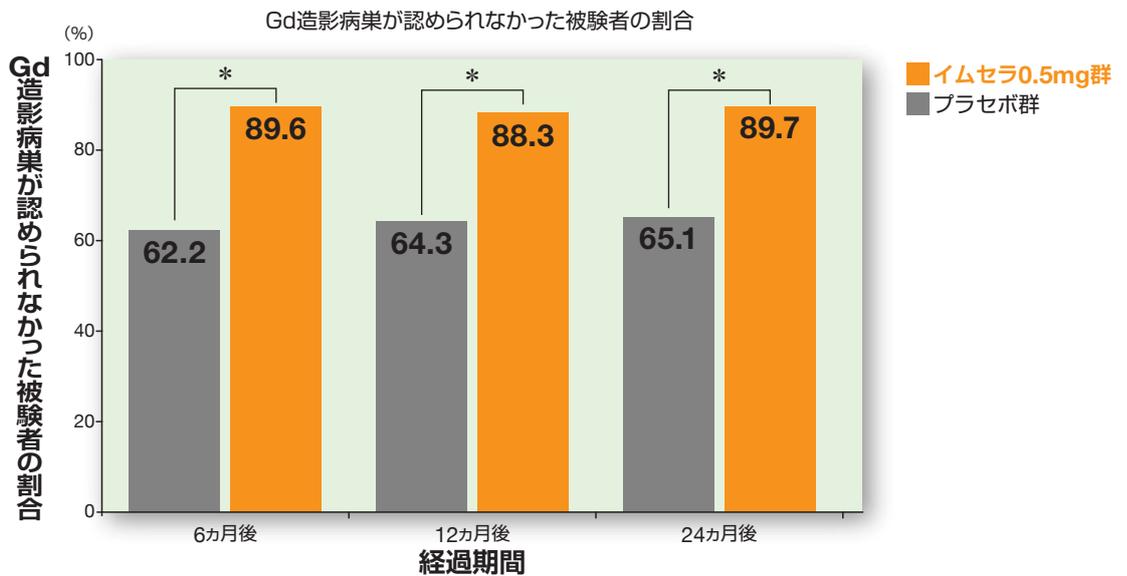
初回確定再発までの期間に関するKaplan-Meier曲線を以下に示す。24ヵ月の投与期間中の無再発症例の割合のKaplan-Meier推定値はプラセボ群45.6%、イムセラ0.5mg群70.4%であり、プラセボ群に比ベイムセラ0.5mg群で有意に高かった(p<0.001、log-rank検定)。



2 疾患活動性抑制 (MRIによる評価)

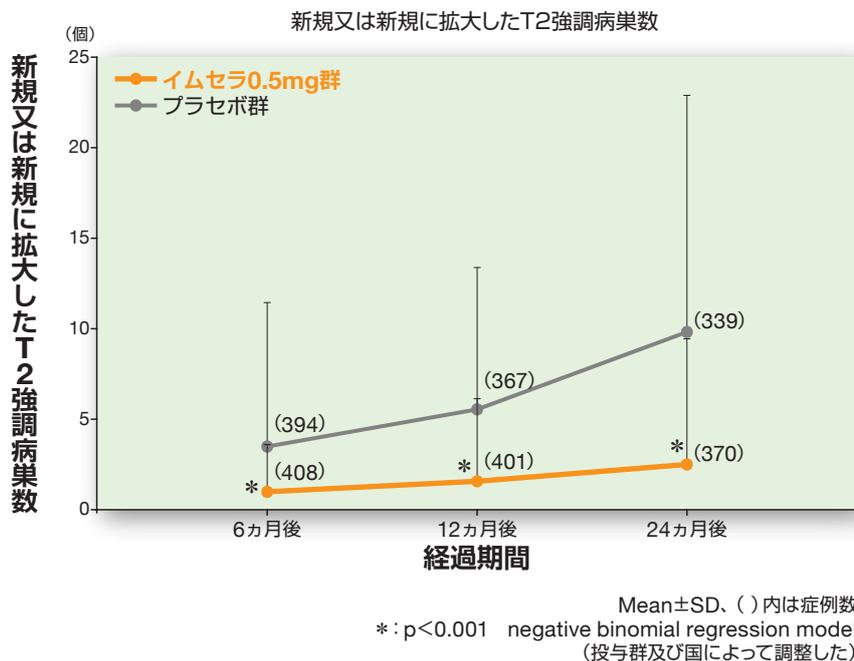
1) Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合 (投与6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後) (その他の副次評価項目)

投与6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後の時点でGd造影T1強調病巣が認められなかった被験者の割合は、イムセラ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プラセボ群に比ベイムセラ0.5mg群で有意に高かった(p<0.001、logistic regression model)。



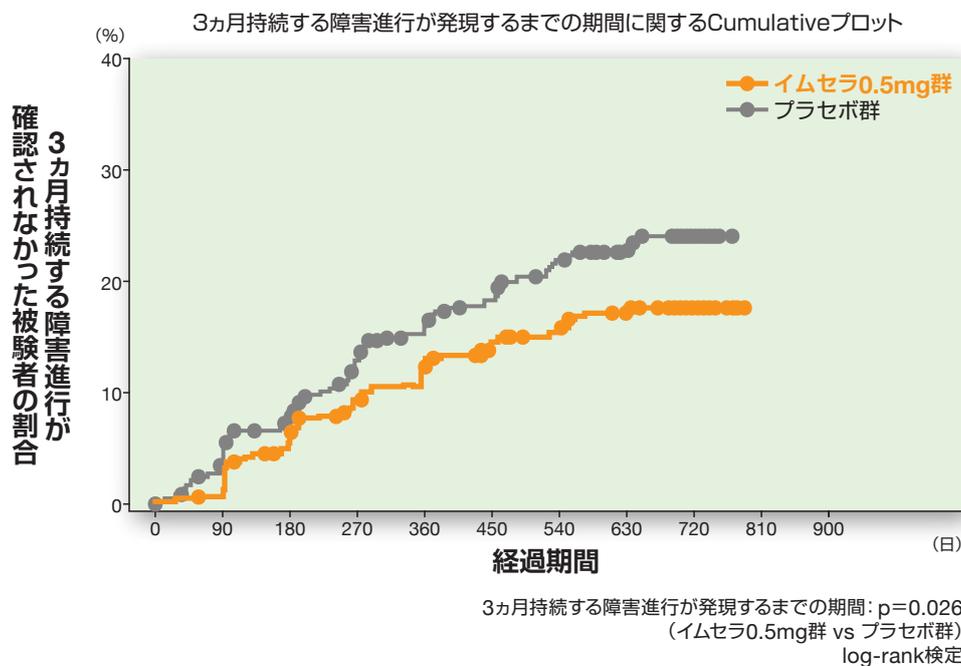
## 2) 新規又は新規に拡大したT2強調病巣数 (投与6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後) (その他の副次評価項目)

投与24ヵ月後の新規又は新規に拡大したT2強調病巣数の平均値は、プラセボ群に比べイムセラ0.5mg群で有意に少なかった ( $p < 0.001$ 、negative binomial regression model)。



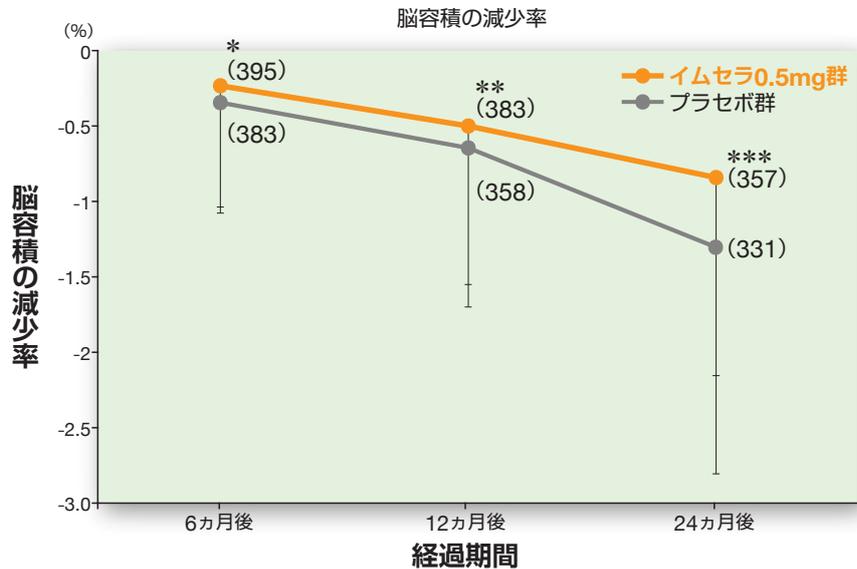
## 3) 3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの期間 (EDSSによる評価) (投与24ヵ月間) (主な副次評価項目)

イムセラ0.5mg群は、3ヵ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に比べ有意に延長した ( $p = 0.026$ 、log-rank検定)。24ヵ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、イムセラ0.5mg群で82.3%、プラセボ群で75.9%であった。



4 脳容積のベースラインからの減少率(投与6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後)(その他の副次評価項目)

投与6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後の脳容積のベースラインからの減少率は、プラセボ群に比イムセラ0.5mg群で有意に小さかった(それぞれ $p=0.006$ 、 $p=0.026$ 、 $p<0.001$ 、rank ANCOVA)。



Mean±SD、( )内は症例数  
 \*:  $p=0.006$  \*\*:  $p=0.026$  \*\*\*:  $p<0.001$  rank ANCOVA  
 (投与群、国及びベースラインの標準化された脳容積を共変量とした)

5 有害事象

有害事象の発現率は、イムセラ0.5mg群で94.4%(401例/425例)、イムセラ1.25mg群で94.2%(404例/429例)、プラセボ群で92.6%(387例/418例)であった。主な有害事象は、イムセラ0.5mg群で鼻咽頭炎115例(27.1%)、インフルエンザ様疾患55例(12.9%)、頭痛107例(25.2%)、肝機能検査異常67例(15.8%)、疲労48例(11.3%)、背痛50例(11.8%)、下痢50例(11.8%)、咳嗽43例(10.1%)であり、イムセラ1.25mg群で鼻咽頭炎112例(26.1%)、頭痛114例(26.6%)、肝機能検査異常80例(18.6%)、疲労47例(11.0%)、背痛45例(10.5%)であった。重篤な有害事象は、イムセラ0.5mg群で43例(徐脈4例、基底細胞癌4例など)、イムセラ1.25mg群で51例(徐脈3例、多発性硬化症再発3例、黄斑浮腫3例など)であった。投与中止に至った有害事象は、イムセラ0.5mg群で32例(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加12例、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加6例など)、イムセラ1.25mg群で61例(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加16例、肝酵素上昇6例、黄斑浮腫5例など)であった。死亡例は、イムセラ1.25mg群で1例(うつ病)であった。

## 第Ⅲ相比較試験<sup>6, 7)</sup> (TRANSFORMS試験) (海外データ)

対 象：再発寛解型多発性硬化症患者1,292例(イムセラ0.5mg群431例、イムセラ1.25mg群\*426例、IFNβ-1a群435例)  
 方 法：IFNβ-1a(1回30μgを週1回筋肉内注射)を対照とし、イムセラ(0.5mg、1.25mg\*を1日1回12ヵ月間経口投与)との無作為二重盲検比較試験  
 主要評価項目：年間再発率(投与12ヵ月間)  
 主な副次評価項目：12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、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)(投与12ヵ月後)  
 その他の副次評価項目：Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合(投与12ヵ月後)、初回確定再発までの期間(投与12ヵ月後)、投与12ヵ月後の脳容積のベースラインからの変化 等  
 解析計画：主要評価項目である年間再発率は、確定再発のみを解析対象とし、イムセラ0.5mg群、イムセラ1.25mg\*群のプラセボ群に対する優越性を検証した。検定には、投与群、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアを共変量としたnegative binomial regression modelを用いてIntention-to-Treat (ITT)を対象として実施した。

※承認外のイムセラ1.25mg群の有効性の成績は除外して紹介した。

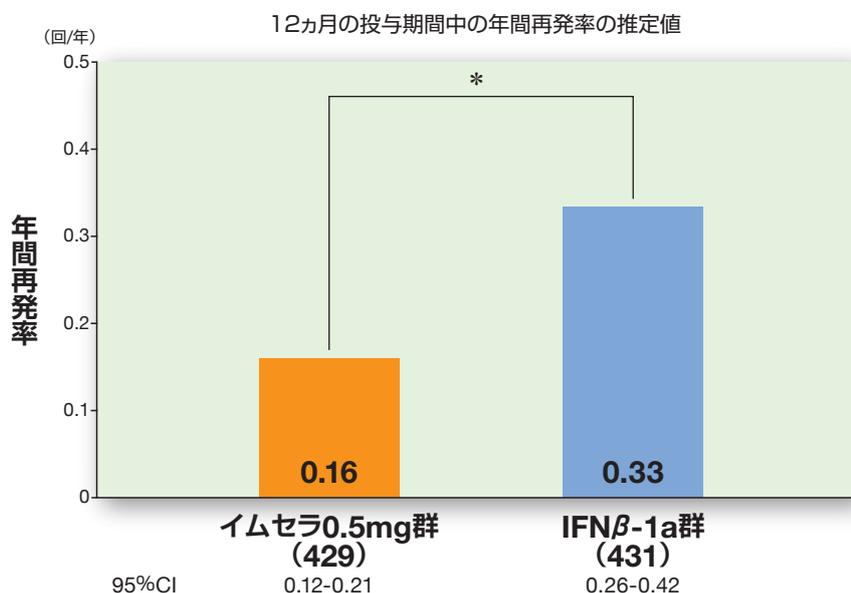
6) 田辺三菱製薬(株)：海外第Ⅲ相臨床試験(実薬対照)に関わる資料(D2302試験)(承認時評価資料)

7) Cohen, J.A. et al.: New Engl. J. Med. 362(5), 402(2010)(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の編集において、Novartis Pharmaの支援を受けた。本論文の著者のうち4名は、Novartis Pharmaの社員である。著者にNovartis Pharmaよりコンサルタント料、講演料、研究支援、資金援助等を受けた者が含まれる。)

### 1 再発抑制

#### 1) 年間再発率(投与12ヵ月間)(主要評価項目)

12ヵ月間の投与期間中の年間再発率の推定値は、イムセラ0.5mg群0.16(95%CI: 0.12-0.21)、IFNβ-1a群0.33(95%CI: 0.26-0.42)であり、IFNβ-1a群に比イムセラ0.5mg群で有意に低かった(p<0.001、negative binomial regression model)。よって、イムセラ0.5mg群のIFNβ-1a群に対する優越性が検証された。



( )内は症例数

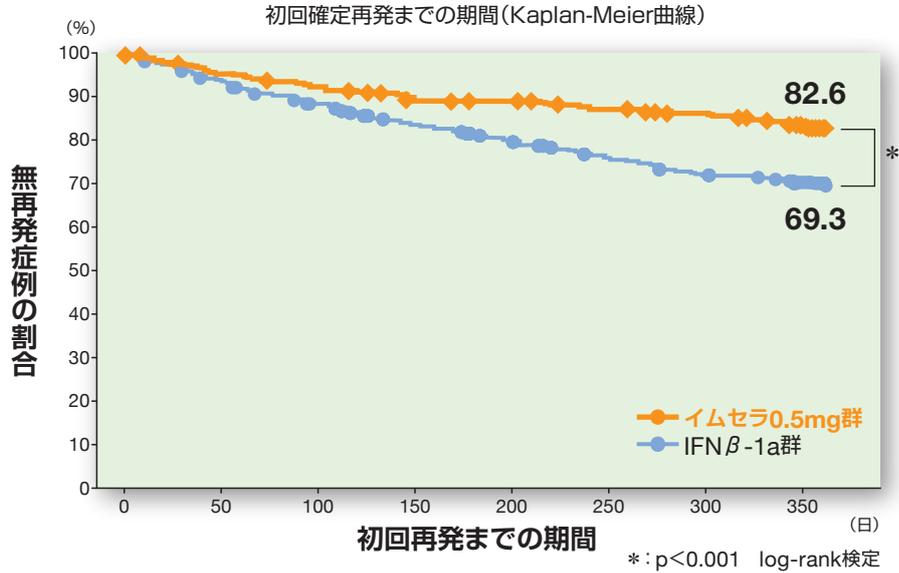
\*: p<0.001 negative binomial regression model  
(投与群、国、直近2年間の再発回数及びベースラインのEDSSスコアによって調整した)

#### 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。

2) 初回確定再発までの期間 (Kaplan-Meier曲線) (投与12ヵ月間) (その他の副次評価項目)

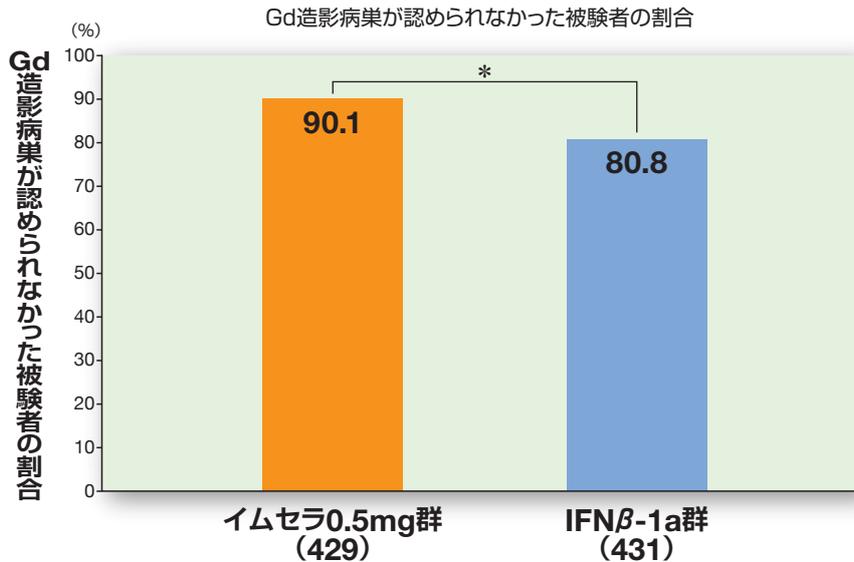
初回確定再発までの期間は、IFNβ-1a群に比べイムセラ0.5mg群で延長した。12ヵ月までに確定再発を生じなかった被験者の割合のKaplan-Meier推定値は、イムセラ0.5mg群82.6%、IFNβ-1a群69.3%であり、IFNβ-1a群に比べイムセラ0.5mg群で有意に高かった(p<0.001、log-rank検定)。



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ヵ月後) (その他の副次評価項目)

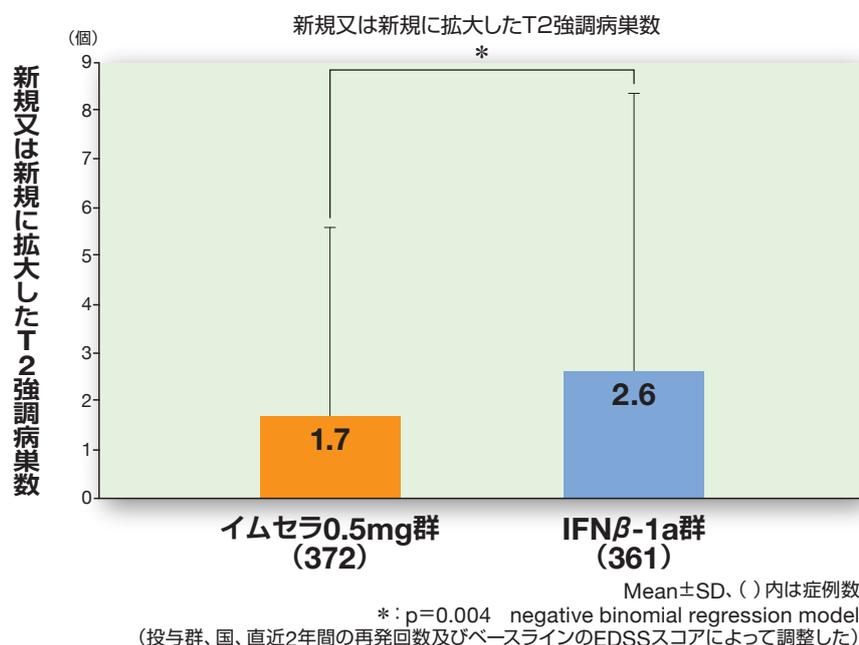
投与12ヵ月後の時点でGd造影T1強調病巣が認められなかった被験者の割合は、イムセラ0.5mg群で90.1%、IFNβ-1a群で80.8%であり、IFNβ-1a群に比べイムセラ0.5mg群で有意に高かった(p<0.001、logistic regression model)。



( )内は症例数  
\*: p<0.001 logistic regression model  
(投与群、国、及びそれぞれのベースラインの病巣数によって調整した)

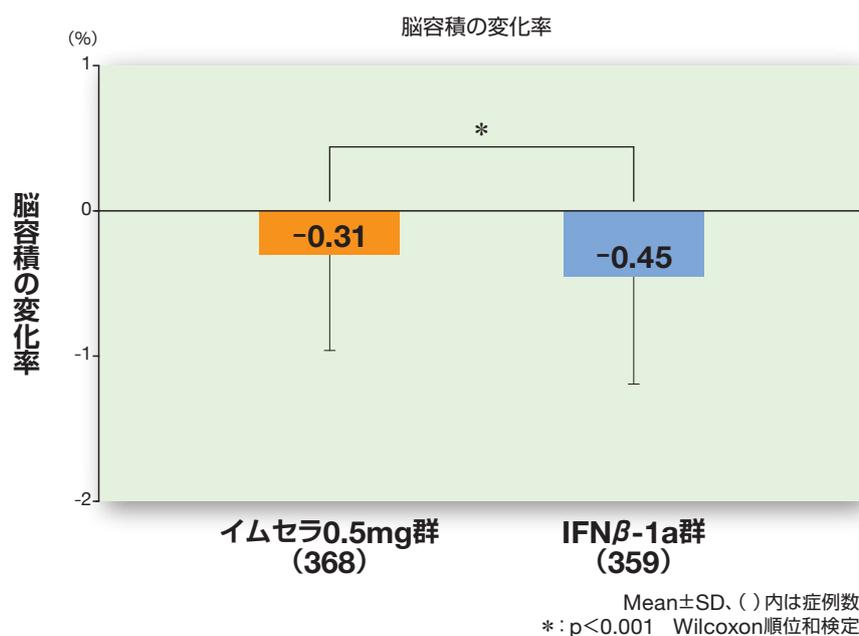
## 2) 12カ月の投与期間中に新規又は新規に拡大したT2強調病巣数(主な副次評価項目)

12カ月の投与期間中に新規又は新規に拡大したT2強調病巣数の平均値は、イムセラ0.5mg群1.7個、IFN $\beta$ -1a群2.6個であり、IFN $\beta$ -1a群に比べイムセラ0.5mg群で有意に少なかった(p=0.004、negative binomial regression model)。



## 3) 投与12カ月後の脳容積のベースラインからの変化(その他の副次評価項目)

投与12カ月後の脳容積のベースラインからの変化率は、イムセラ0.5mg群0.31%、IFN $\beta$ -1a群0.45%であり、IFN $\beta$ -1a群に比べイムセラ0.5mg群で有意に小さかった(p<0.001、Wilcoxon順位和検定)。



## 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。

### 4 有害事象

有害事象の発現率は、イムセラ0.5mgで86.0%(369例/429例)、イムセラ1.25mg群で90.5%(380例/420例)、IFN $\beta$ -1a群で91.6%(395例/431例)であった。主な有害事象は、イムセラ0.5mg群で鼻咽頭炎88例(20.5%)、頭痛99例(23.1%)、疲労44例(10.3%)であり、イムセラ1.25mg群で鼻咽頭炎93例(22.1%)、頭痛96例(22.9%)、疲労59例(14.0%)、メラノサイト性母斑42例(10.0%)であった。重篤な有害事象は、イムセラ0.5mg群で30例(基底細胞癌2例、悪性黒色腫2例など)、イムセラ1.25mg群で45例(徐脈8例、第Ⅱ度房室ブロック3例など)、IFN $\beta$ -1a群で25例(虫垂炎2例など)であった。投与中止に至った有害事象は、イムセラ0.5mg群で24例(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加4例、肝酵素上昇4例など)、イムセラ1.25mg群で42例(黄斑浮腫5例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加4例、トランスアミナーゼ上昇4例など)、IFN $\beta$ -1a群で16例(アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加3例など)であった。死亡例は、イムセラ1.25mg群で2例(播種性帯状疱疹、単純ヘルペス脳炎)であった。

# 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。(承認時までの集計)

(本剤の用法及び用量は1日1回0.5mgである。「用法・用量」の項参照)

## 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	発現件数(%)
<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)
細菌性腔炎	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)
齲歯	1(0.6)
小腸炎	1(0.6)

副作用の種類	発現件数(%)
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Ⅱ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Ⅰ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)
<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)

## 副作用

副作用の種類	発現件数(%)
蕁麻疹	2(1.2)
皮膚嚢腫	1(0.6)
アレルギー性皮膚炎	1(0.6)
アトピー性皮膚炎	1(0.6)
皮膚乾燥	1(0.6)
紅斑	1(0.6)
間擦疹	1(0.6)
中毒性皮疹	1(0.6)
<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)
<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)
けん怠感	3(1.9)

副作用の種類	発現件数(%)
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)
<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>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

副作用の種類	発現件数(%)
<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)

副作用の種類	発現件数(%)
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)

## 2 海外臨床試験成績

## ■副作用発現率(海外)

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	発現件数(%)
<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I度房室ブロック	14(0.6)
頻脈	10(0.4)
第II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)
<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)

副作用の種類	発現件数(%)
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)
齲齒	4(0.2)
排便回数増加	4(0.2)
胃炎	4(0.2)
腹部膨満	3(0.1)
胃食道逆流性疾患	3(0.1)
歯肉出血	3(0.1)
歯肉炎	3(0.1)
呼気臭	2(0.1)
大腸炎	2(0.1)
小腸炎	2(0.1)
消化器痛	2(0.1)
過敏性腸症候群	2(0.1)
口内炎	2(0.1)
下腹部痛	1(0.0)
口唇炎	1(0.0)
便秘切迫	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)

## 副作用

副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)
胃腸障害	1(0.0)	口腔ヘルペス	53(2.3)
歯肉痛	1(0.0)	インフルエンザ	41(1.7)
舌痛	1(0.0)	尿路感染	38(1.6)
血便排泄	1(0.0)	副鼻腔炎	36(1.5)
口唇腫脹	1(0.0)	気道感染	35(1.5)
口腔内潰瘍形成	1(0.0)	帯状疱疹	28(1.2)
食道炎	1(0.0)	鼻炎	24(1.0)
口腔内痛	1(0.0)	胃腸炎	23(1.0)
口の錯感覚	1(0.0)	膀胱炎	15(0.6)
肛門周囲紅斑	1(0.0)	ヘルペスウイルス感染	15(0.6)
直腸しぶり	1(0.0)	癩風	14(0.6)
S状結腸炎	1(0.0)	腔感染	12(0.5)
舌苔	1(0.0)	肺炎	11(0.5)
舌変色	1(0.0)	耳感染	10(0.4)
歯の磨耗	1(0.0)	単純ヘルペス	10(0.4)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>242(10.3)</b>	喉頭炎	10(0.4)
疲労	95(4.1)	歯膿瘍	9(0.4)
インフルエンザ様疾患	28(1.2)	外陰腔真菌感染	9(0.4)
発熱	26(1.1)	毛包炎	8(0.3)
無力症	18(0.8)	爪真菌症	8(0.3)
胸部不快感	18(0.8)	外陰部腔カンジダ症	8(0.3)
非心臓性胸痛	10(0.4)	皮膚真菌感染	7(0.3)
胸痛	8(0.3)	ウイルス性胃腸炎	7(0.3)
悪寒	7(0.3)	陰部ヘルペス	7(0.3)
けん怠感	7(0.3)	扁桃炎	7(0.3)
末梢性浮腫	6(0.3)	急性扁桃炎	6(0.3)
治癒不良	5(0.2)	下気道感染	6(0.3)
注射部位疼痛	5(0.2)	中耳炎	6(0.3)
疼痛	5(0.2)	足部白癬	6(0.3)
熱感	4(0.2)	歯感染	6(0.3)
冷感	3(0.1)	ウイルス感染	6(0.3)
歩行障害	2(0.1)	せつ	5(0.2)
炎症	2(0.1)	眼帯状疱疹	5(0.2)
注射部位血腫	2(0.1)	口腔カンジダ症	5(0.2)
限局性浮腫	2(0.1)	膿疱性皮疹	5(0.2)
口渇	2(0.1)	肛門性器疣贅	4(0.2)
適用部位疼痛	1(0.0)	真菌感染	4(0.2)
腋窩痛	1(0.0)	消化管感染	4(0.2)
慢性疲労症候群	1(0.0)	リンパ管炎	3(0.1)
運動耐性低下	1(0.0)	伝染性軟属腫	3(0.1)
顔面浮腫	1(0.0)	腎盂腎炎	3(0.1)
顔面痛	1(0.0)	蜂巣炎	2(0.1)
脂肪壊死	1(0.0)	感染性湿疹	2(0.1)
異常感	1(0.0)	泌尿生殖器感染	2(0.1)
全身性浮腫	1(0.0)	播種性帯状疱疹	2(0.1)
空腹	1(0.0)	麦粒腫	2(0.1)
注入に伴う反応	1(0.0)	肺感染	2(0.1)
注射部位出血	1(0.0)	粘膜感染	2(0.1)
注射部位反応	1(0.0)	皮膚感染	2(0.1)
粘膜剥脱	1(0.0)	気管炎	2(0.1)
多臓器不全	1(0.0)	前庭神経炎	2(0.1)
閉塞	1(0.0)	ウイルス性咽頭炎	2(0.1)
浮腫	1(0.0)	ウイルス性上気道感染	2(0.1)
粘膜浮腫	1(0.0)	膿瘍	1(0.0)
異物感	1(0.0)	顎膿瘍	1(0.0)
腫脹	1(0.0)	急性出血性結膜炎	1(0.0)
温度変化不耐症	1(0.0)	急性副鼻腔炎	1(0.0)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>21(0.9)</b>	虫垂炎	1(0.0)
肝障害	10(0.4)	気管支拡張症	1(0.0)
脂肪肝	4(0.2)	細気管支炎	1(0.0)
高ビリルビン血症	4(0.2)	ウイルス性気管支炎	1(0.0)
肝機能異常	2(0.1)	気管支肺炎	1(0.0)
胆汁うっ滞	1(0.0)	癩	1(0.0)
肝細胞融解性肝炎	1(0.0)	子宮頸管炎	1(0.0)
肝腫大	1(0.0)	慢性副鼻腔炎	1(0.0)
<b>免疫系障害</b>	<b>2(0.1)</b>	ウイルス性結膜炎	1(0.0)
動物アレルギー	1(0.0)	ヘルペス脳炎	1(0.0)
季節性アレルギー	1(0.0)	ウイルス性脳炎	1(0.0)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>590(25.2)</b>	遊走性紅斑	1(0.0)
鼻咽頭炎	170(7.3)	紅色陰癬	1(0.0)
上気道感染	116(4.9)	性器感染	1(0.0)
気管支炎	58(2.5)	歯肉感染	1(0.0)
咽頭炎	55(2.3)	痔核感染	1(0.0)

副作用の種類	発現件数(%)
ヘルペス性皮膚炎	1(0.0)
単純ヘルペス性外耳炎	1(0.0)
感染	1(0.0)
大葉性肺炎	1(0.0)
ウイルス性下気道感染	1(0.0)
乳様突起炎	1(0.0)
爪感染	1(0.0)
口腔感染	1(0.0)
急性中耳炎	1(0.0)
乳頭腫ウイルス感染	1(0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1(0.0)
爪囲炎	1(0.0)
会陰膿瘍	1(0.0)
直腸周囲膿瘍	1(0.0)
百日咳	1(0.0)
咽頭扁桃炎	1(0.0)
処置後感染	1(0.0)
術後創感染	1(0.0)
歯髄炎	1(0.0)
急性腎盂腎炎	1(0.0)
慢性腎盂腎炎	1(0.0)
ウイルス性気道感染	1(0.0)
鼻気管炎	1(0.0)
皮膚カンジダ	1(0.0)
ブドウ球菌感染	1(0.0)
皮下組織膿瘍	1(0.0)
重複感染	1(0.0)
白癬感染	1(0.0)
細菌性陰炎	1(0.0)
外陰部陰炎	1(0.0)
創傷感染	1(0.0)
ブドウ球菌性創感染	1(0.0)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>23(1.0)</b>
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)
角膜癒痕	1(0.0)
顔面骨折	1(0.0)
眼内異物	1(0.0)
熱射病	1(0.0)
処置による疼痛	1(0.0)
処置後局所反応	1(0.0)
皮下血腫	1(0.0)
創傷	1(0.0)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>83(3.5)</b>
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)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>76(3.2)</b>
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)
筋痙攣	5(0.2)
筋骨格硬直	2(0.1)
骨痛	1(0.0)
肋軟骨炎	1(0.0)
外骨腫	1(0.0)
線維筋痛	1(0.0)
側腹部痛	1(0.0)
関節腫脹	1(0.0)

副作用の種類	発現件数(%)
筋力低下	1(0.0)
頸部痛	1(0.0)
顎痛	1(0.0)
腱炎	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>
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)
<b>神経系障害</b>	<b>299(12.8)</b>
頭痛	170(7.3)
浮動性めまい	63(2.7)
味覚異常	18(0.8)
傾眠	18(0.8)
片頭痛	15(0.6)
錯感覚	6(0.3)
失神寸前の状態	5(0.2)
失神	5(0.2)
緊張性頭痛	5(0.2)
視神経炎	4(0.2)
失語症	3(0.1)
平衡障害	3(0.1)
注意力障害	3(0.1)
体位性めまい	3(0.1)
感覚鈍麻	3(0.1)
嗜眠	3(0.1)
記憶障害	3(0.1)
振戦	3(0.1)
認知障害	2(0.1)
ジスキネジー	2(0.1)
大発作痙攣	2(0.1)
知覚過敏	2(0.1)
過眠症	2(0.1)
意識消失	2(0.1)
多発性硬化症再発	2(0.1)
神経痛	2(0.1)
異痛症	1(0.0)
健忘	1(0.0)
失声症	1(0.0)
反射消失	1(0.0)
自律神経失調	1(0.0)
脳浮腫	1(0.0)
中枢神経系病変	1(0.0)
脳虚血	1(0.0)
昏睡	1(0.0)
てんかん	1(0.0)
蟻走感	1(0.0)
頭部不快感	1(0.0)
前兆を伴う片頭痛	1(0.0)
筋痙直	1(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(0.0)
嗅覚錯誤	1(0.0)
下肢静止不能症候群	1(0.0)

## 副作用

副作用の種類	発現件数(%)
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)
<b>妊娠、産褥および周産期の状態</b>	<b>1(0.0)</b>
自然流産	1(0.0)
<b>精神障害</b>	<b>66(2.8)</b>
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)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>11(0.5)</b>
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)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>53(2.3)</b>
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)
外陰腔乾燥	1(0.0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>236(10.1)</b>
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)

副作用の種類	発現件数(%)
喘息	10(0.4)
鼻出血	8(0.3)
鼻閉	8(0.3)
肺障害	7(0.3)
閉塞性気道障害	6(0.3)
アレルギー性鼻炎	4(0.2)
喘鳴	4(0.2)
口腔咽頭水疱形成	3(0.1)
鼻漏	3(0.1)
気管支壁肥厚	2(0.1)
気管支痙攣	2(0.1)
咽喉乾燥	2(0.1)
過換気	2(0.1)
低酸素症	2(0.1)
肺線維症	2(0.1)
いびき	2(0.1)
アレルギー性胞隔炎	1(0.0)
運動誘発喘息	1(0.0)
無気肺	1(0.0)
気管支障害	1(0.0)
気管支閉塞	1(0.0)
発声障害	1(0.0)
低換気	1(0.0)
上気道分泌増加	1(0.0)
間質性肺疾患	1(0.0)
鼻乾燥	1(0.0)
鼻粘膜障害	1(0.0)
夜間呼吸困難	1(0.0)
起坐呼吸	1(0.0)
咽頭浮腫	1(0.0)
胸膜線維症	1(0.0)
胸膜炎	1(0.0)
胸膜痛	1(0.0)
誤嚥性肺炎	1(0.0)
湿性咳嗽	1(0.0)
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)
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)

副作用の種類	発現件数(%)
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)
ばら色粧糠疹	1(0.0)
前癌性皮膚病変	1(0.0)
全身性そう痒症	1(0.0)

副作用の種類	発現件数(%)
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

副作用の種類	発現件数(%)
<b>臨床検査</b>	<b>565(24.1)</b>
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)

副作用の種類	発現件数(%)
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)

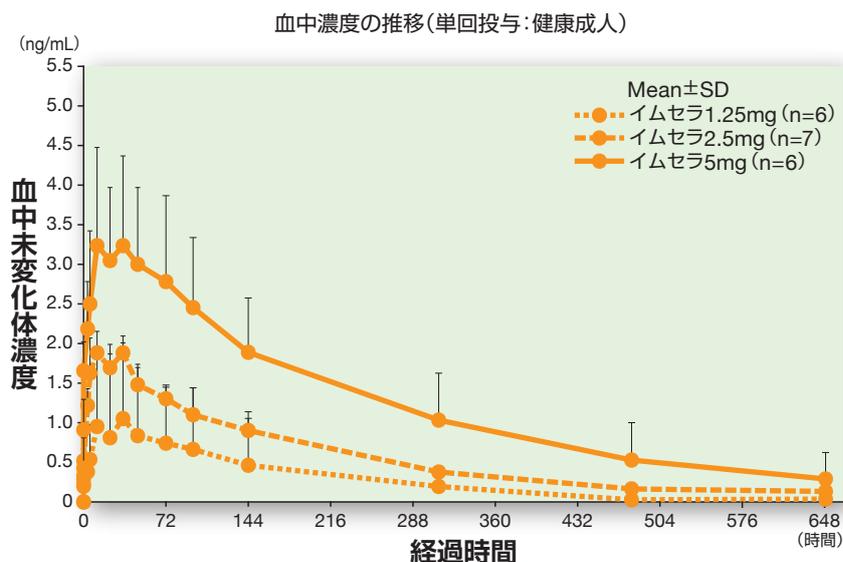
(承認時までの集計)

# 1. 血中濃度

## ① 単回投与での検討(健康成人)<sup>8, 9)</sup>

健康成人(19例)にイムセラ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(イムセラ1.25mg群6例、2.5mg群7例、5mg群6例)  
 方 法：イムセラ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	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)

8) 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する資料(A2304試験)(承認時評価資料)

9) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. Ther. 45, 98(2007)

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち9名は、Novartis Pharmaの社員である。)

## 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。

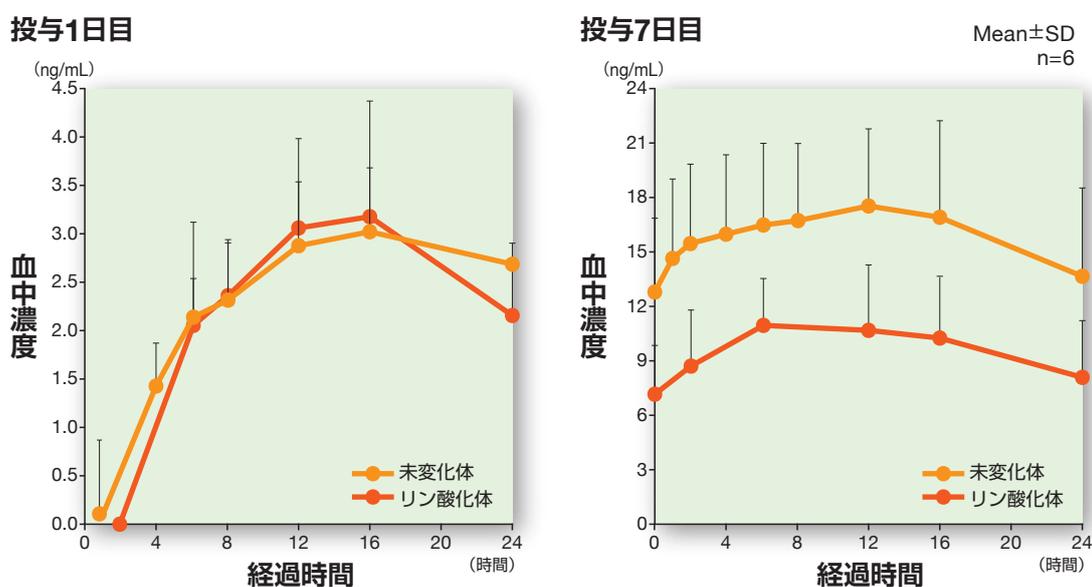
## 2 反復投与での検討

### 1) 健康成人<sup>8, 9)</sup>

健康成人(6例)にイムセラ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。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：イムセラとして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

	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

8) 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)(承認時評価資料)

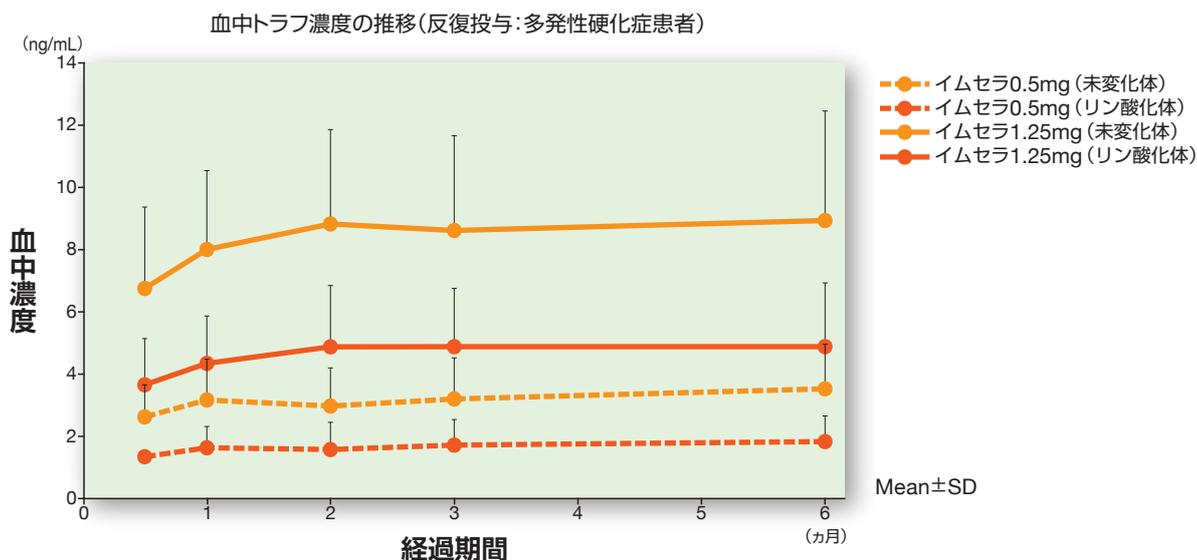
9) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. Ther. 45, 98(2007)

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち9名は、Novartis Pharmaの社員である。)

2) 多発性硬化症患者<sup>10)</sup>

多発性硬化症患者(108例)にイムセラ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：再発性多発性硬化症患者108例(イムセラ0.5mg群54例、1.25mg群54例)  
 方 法：イムセラ0.5又は1.25mgを1日1回6か月間反復経口投与



■イムセラ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か月後	3.15±1.30 (54)	8.01±2.55 (51)	1.69±0.87 (54)	4.32±1.52 (51)
2か月後	2.96±1.23 (52)	8.77±3.08 (50)	1.57±0.81 (51)	4.88±1.93 (50)
3か月後	3.19±1.31 (51)	8.61±3.02 (49)	1.70±0.86 (50)	4.80±1.92 (49)
6か月後	3.50±1.44 (47)	8.92±3.55 (48)	1.82±0.81 (47)	4.84±2.09 (48)

ng/mL ( )内は症例数

10) 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する資料(D1201試験)(承認時評価資料)

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。

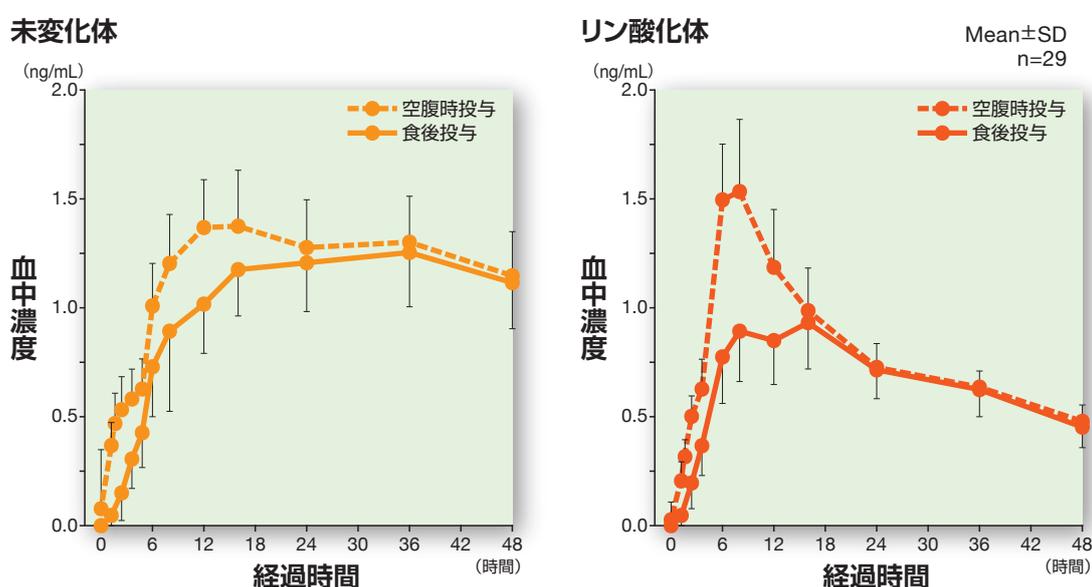
### ③ 食事の影響(外国人データ)<sup>11)</sup>

健康成人(29例)にイムセラ1.25mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、未変化体の $C_{max}$ の平均値はそれぞれ1.4ng/mL、1.3ng/mLで、未変化体のAUCの平均値はそれぞれ273ng・h/mL、269ng・h/mLであった。リン酸化体のAUCの平均値は、空腹時、食後のいずれも127ng・h/mLであった。リン酸化体の $C_{max}$ の平均値は空腹時1.6ng/mLに対し、食後1.0ng/mLであった。また、未変化体の $T_{max}$ の中央値は空腹時で16時間、食後で36時間、リン酸化体の $T_{max}$ の中央値は空腹時で6時間、食後で12時間であった。

対 象：外国人健康成人29例

方 法：イムセラ1.25mgを、空腹時投与では10時間以上の絶食後単回経口投与(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	$T_{max}^{**}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (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)

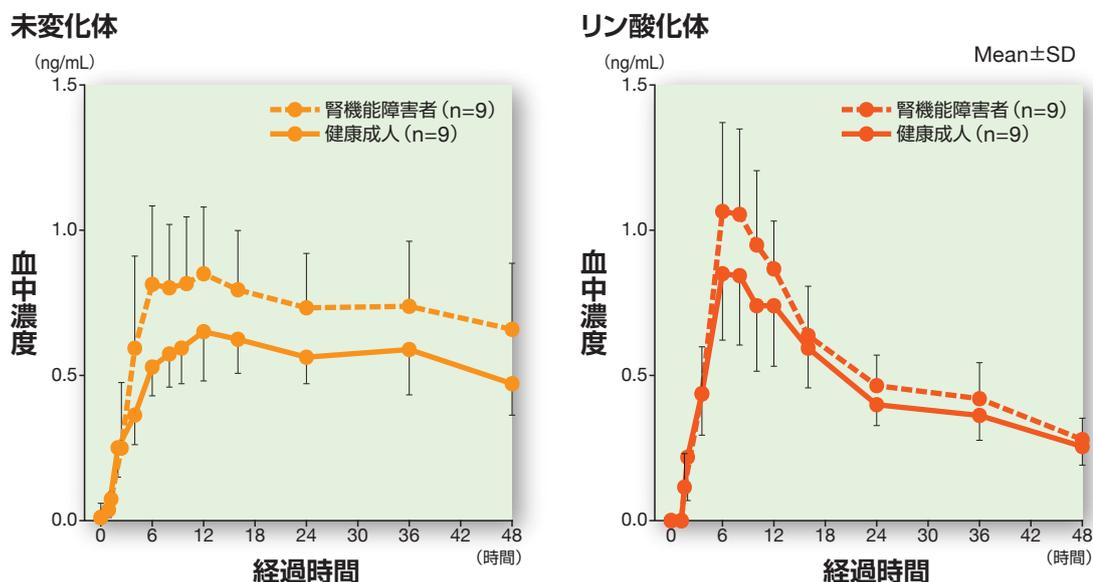
11)田辺三菱製薬(株)：食事の影響に関わる資料(D2107試験)(承認時評価資料)

4 腎機能障害患者(外国人データ)<sup>12)</sup>

重度(Ccr 30mL/min未満)の腎機能障害者(9例)及び健康成人(9例)にイムセラ1.25mgを単回経口投与したとき、未変化体のC<sub>max</sub>の平均値は健康成人0.65ng/mLに対し、腎機能障害者0.88ng/mLであり、未変化体のAUCの平均値は健康成人82ng・h/mLに対し、腎機能障害者131ng・h/mLであった。リン酸化体のC<sub>max</sub>の平均値は健康成人0.90ng/mLに対し、腎機能障害者1.13ng/mLであり、リン酸化体のAUCの平均値は健康成人66ng・h/mLに対し、腎機能障害者76ng・h/mLであった。未変化体のT<sub>1/2</sub>の平均値は腎機能障害者で94時間、健康成人で85時間、リン酸化体のT<sub>1/2</sub>の平均値は腎機能障害者で95時間、健康成人で101時間であった。

対象：重度の外国人腎機能障害者(Ccr 30mL/min未満)9例及び外国人健康成人9例  
 方法：イムセラ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)

12)田辺三菱製薬(株):重度腎機能障害に関わる資料(D2108試験)(承認時評価資料)

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 肝機能障害患者(外国人データ)<sup>13, 14)</sup>

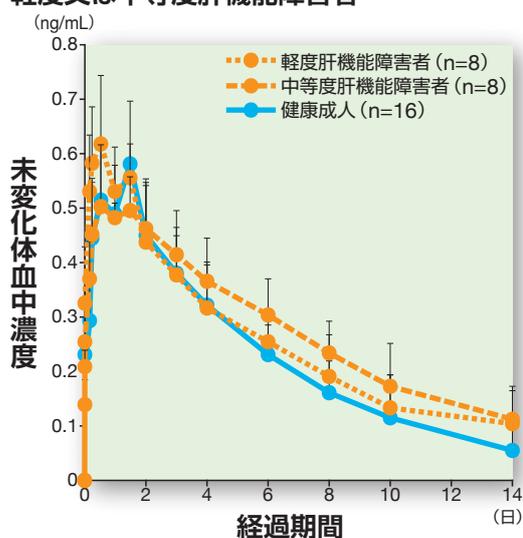
軽度 (Child-Pugh分類クラスA)、中等度 (Child-Pugh分類クラスB) 及び重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害患者 (22例) にイムセラ (1又は5mg) を単回経口投与したときの血中濃度の推移及び薬物動態パラメータは、下図及び下表のとおりであった。

対 象：外国人肝機能障害患者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] 及び外国人健康成人22例

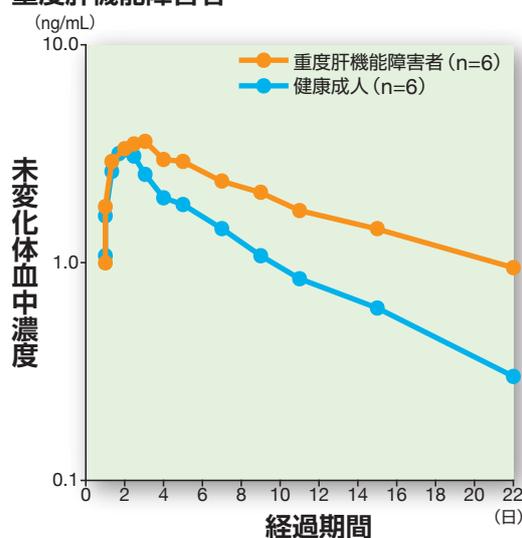
方 法：イムセラ1又は5mgを単回経口投与

肝機能障害者における血中濃度の推移

軽度又は中等度肝機能障害者



重度肝機能障害者



### ■薬物動態パラメータ

投与量	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> (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	1,326±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

13) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 45, 446(2005)

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち1名は、Novartis Pharmaの社員である。)

14) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 46, 149(2006)

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち1名は、Novartis Pharmaの社員である。)

### 8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

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(一部抜粋)

#### 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>11, 15)</sup>

健康成人男子(40例)にイムセラ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。

11) 田辺三菱製薬(株): 食事の影響に関わる資料(D2107試験)(承認時評価資料)

15) Kovarik, J.M. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 28, 97(2007)

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち1名は、Novartis Pharmaの社員である。)

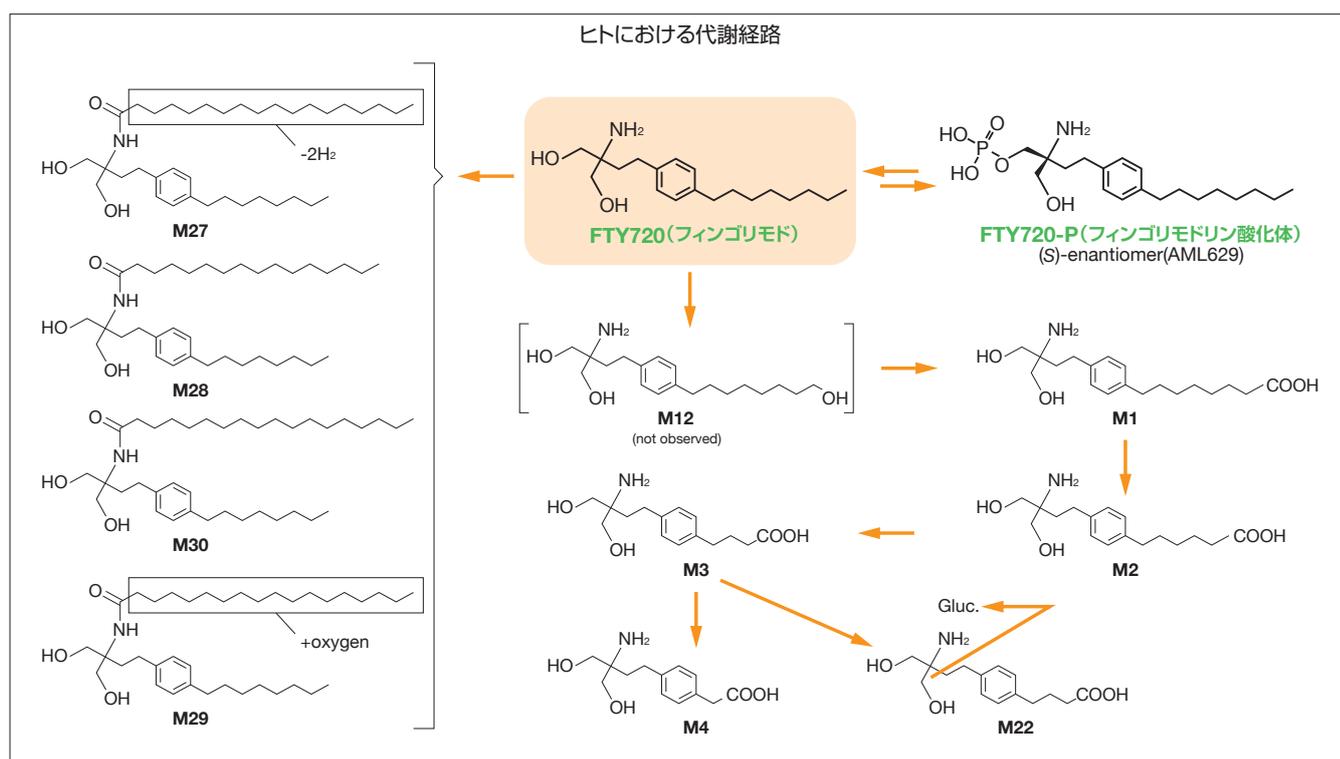
## 3. 分布 (*in vitro* 及び外国人データ)<sup>16)</sup>

イムセラ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。( *in vitro* )

16) 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(承認時評価資料)

## 4. 代謝 (外国人データ)<sup>17)</sup>

イムセラの主要代謝経路は、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。



17) 田辺三菱製薬(株): ヒトADME試験に関わる資料(A2217試験)(承認時評価資料)

## 5. 排泄 (外国人データ)<sup>17)</sup>

健康成人男子(4例)に<sup>14</sup>C標識したイムセラ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。

17) 田辺三菱製薬(株): ヒトADME試験に関わる資料(A2217試験)(承認時評価資料)

## 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. 臨床薬理試験

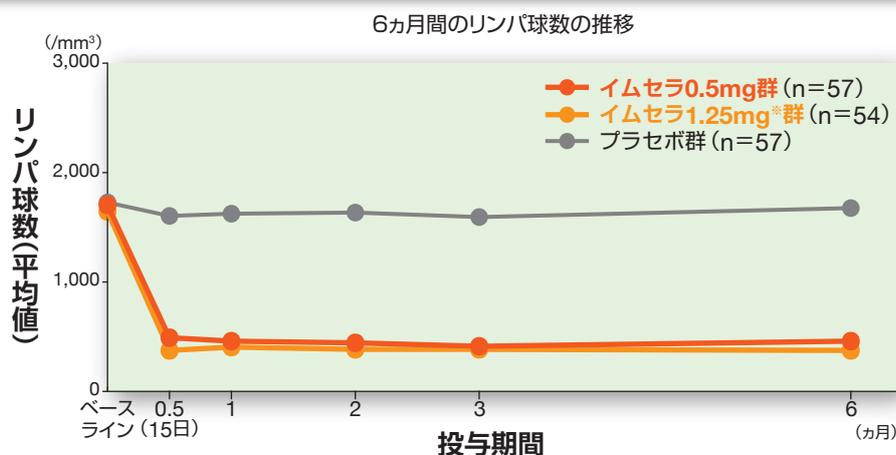
## ① 末梢血中のリンパ球に対する作用

### 1) 再発性多発性硬化症患者における試験(国内第Ⅱ相試験)<sup>1)</sup>

**対 象**：再発性多発性硬化症患者168例  
 年齢：18～60歳、EDSS：0～6、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又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、イムセラ0.5mg、1.25mg<sup>\*</sup>、又はプラセボの1日1回経口投与を6か月間行い、イムセラの有用性をプラセボと比較検討した。

感染症に関する除外基準：白血球数が3,500/mm<sup>3</sup>未満、又はリンパ球数が800/mm<sup>3</sup>未満(本試験には感染症ならびにリンパ球数減少のリスクを有する患者は含まれていない)

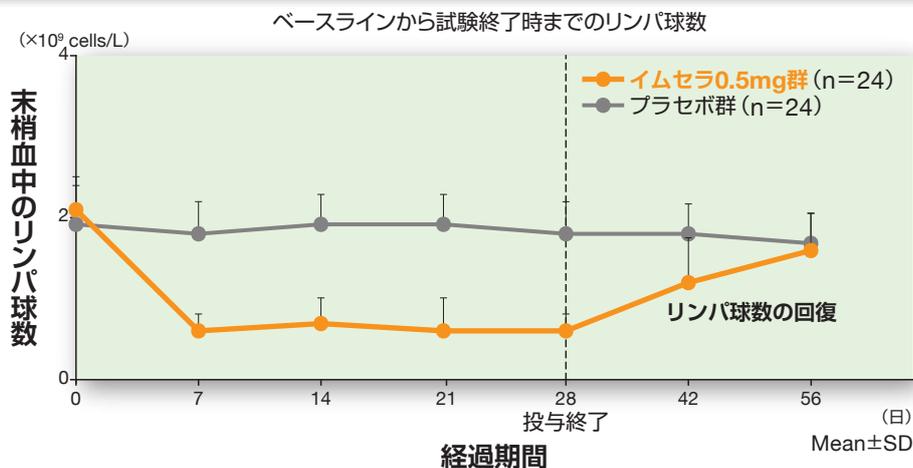


<sup>\*</sup>イムセラ1.25mgは承認用量外  
 1) 田辺三菱製薬(株)：国内第Ⅱ相臨床試験に関わる資料(D1201試験)(承認時評価資料)

### 2) 健康成人における試験(海外データ)<sup>18)</sup>

イムセラ0.5mg群のリンパ球数の平均値は、ベースラインの $2.1 \times 10^9$ cells/Lから、投与7日目に $0.6 \times 10^9$ cells/Lとなり、投与28日目(投与終了)にも、投与7日目と同じ値を示した。試験終了時のリンパ球数の平均値は $1.6 \times 10^9$ cells/Lであった。

**対 象**：健康成人48例(イムセラ0.5mg群、プラセボ群各24例)  
**方 法**：イムセラ0.5mg又はプラセボを1日1回28日間反復経口投与



18) 田辺三菱製薬(株)：反復投与試験に関わる資料(D2109試験)(承認時評価資料)

## 6. 用法及び用量

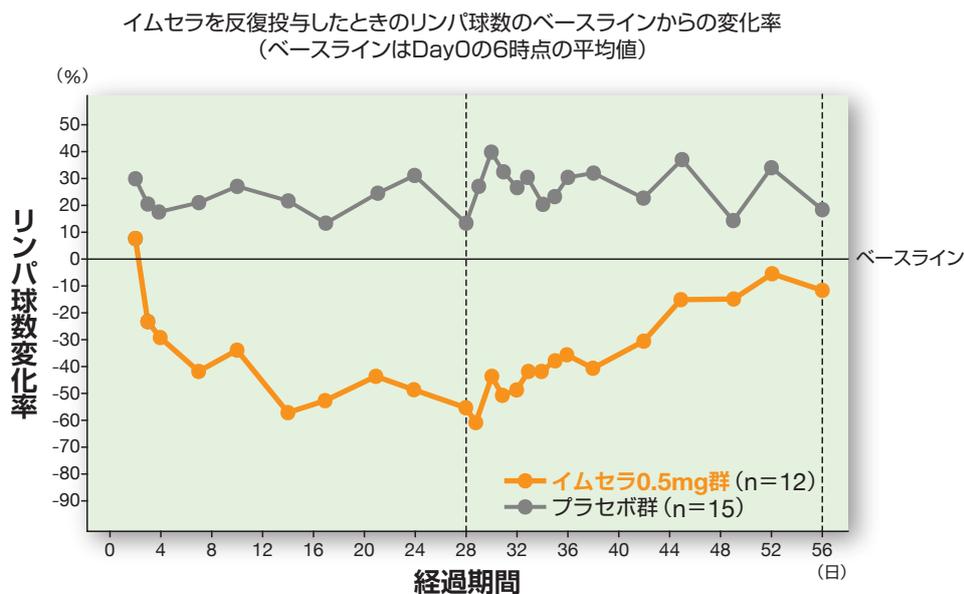
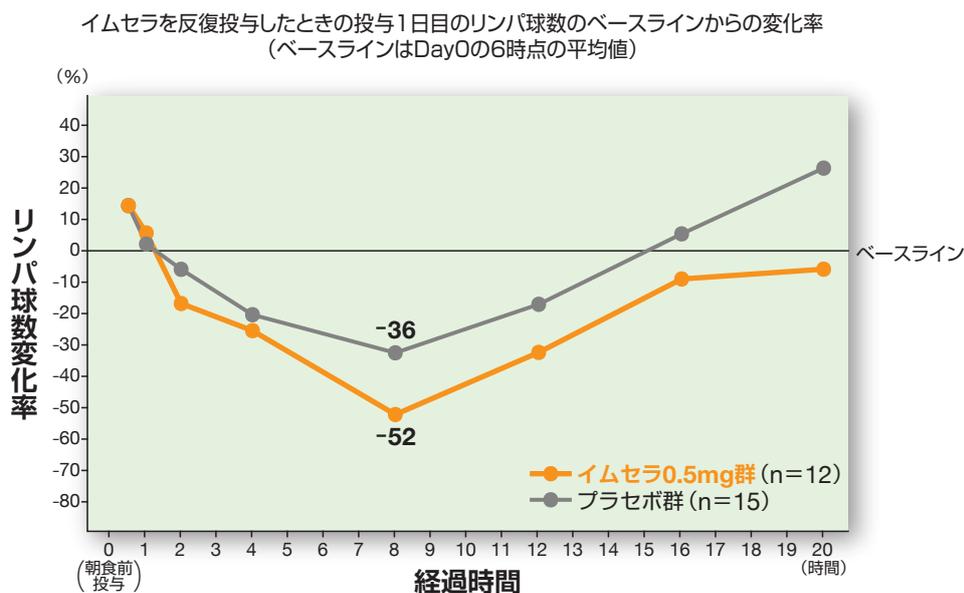
通常、成人にはフィンゴリドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

3) 低用量反復投与試験(海外データ)<sup>19, 20)</sup>

投与1日目のリンパ球数の平均値は、プラセボ群で、投与前値 $1.69 \times 10^9$ cells/Lから、投与8時間後に最低値 $1.09 \times 10^9$ cells/Lとなった。同様にイムセラ0.5mg群でも、投与前値 $1.80 \times 10^9$ cells/Lから、投与8時間後に最低値 $0.86 \times 10^9$ cells/Lとなった。プラセボ群及びイムセラ0.5mg群のリンパ球数の投与前値からの最大変化率はそれぞれ-36%及び-52%であった。

投与29日目のリンパ球数の平均値は、イムセラ0.5mg群で $0.78 \times 10^9$ cells/Lであり、投与1日目投与前値からの変化率は-57%であった。

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安定期腎移植患者(27例)  
 方 法：イムセラ0.5mg(12例)又はプラセボ(15例)を1日1回(朝食後)28日間反復経口投与



19) 田辺三菱製薬(株): 低用量反復投与試験に関わる資料(B102試験)(承認時評価資料)  
 20) Kahan, B.D. et al.: Transplantation. 76, 1079(2003)  
 (本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち3名は、Novartis Pharmaの社員である。)

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

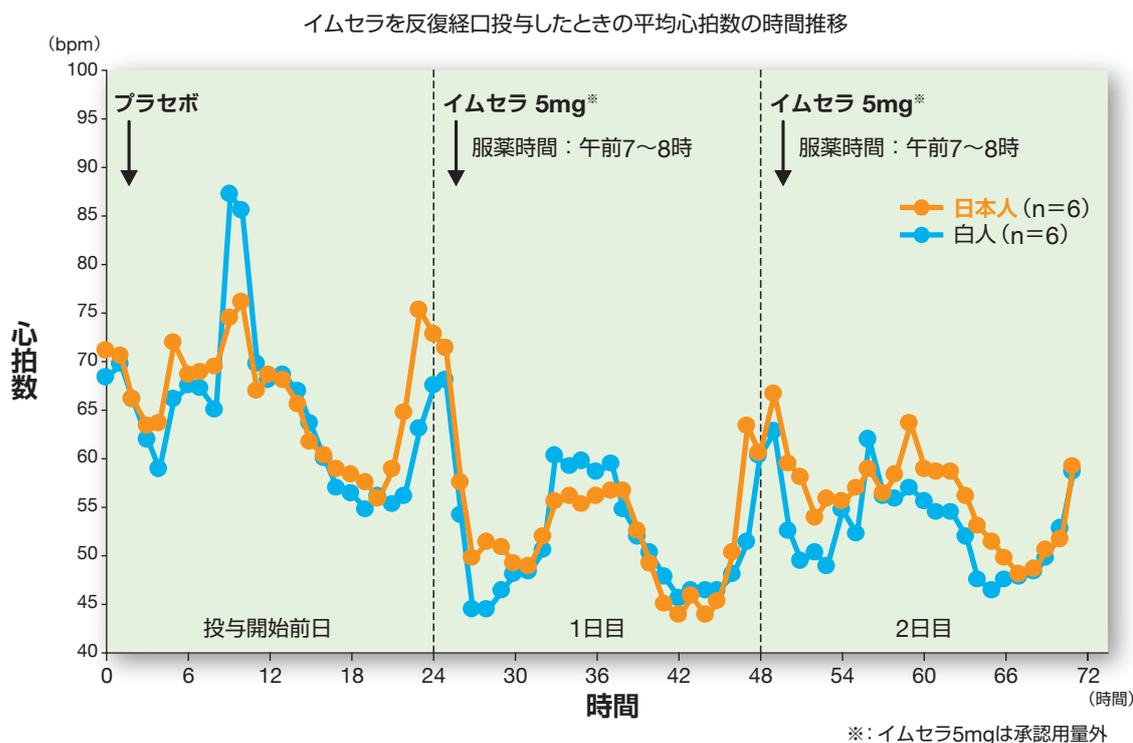
## 2 心機能への影響

### 1) 参考情報：心拍数に対する影響（一部海外データ）<sup>8, 9)</sup>

日本人及び白人健康成人にイムセラ5mg\*を反復経口投与したときの平均心拍数は下図のとおり推移した。

対 象：健康成人12例（日本人6例、白人6例）

方 法：イムセラ投与前日（プラセボ投与）からイムセラ5mg\*を1日1回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



8) 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する資料(A2304試験) (承認時評価資料)

9) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. Ther. 45, 98 (2007)

(本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち9名は、Novartis Pharmaの社員である。)

#### 1. 警告（一部抜粋）

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]

#### 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（一部抜粋）

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（一部抜粋）

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 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) 参考情報：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>21)</sup>

イムセラ初回投与日の坐位脈拍数の変化量は、投与5時間後に最大となり、イムセラ0.5mg群で-9.74bpm、イムセラ1.25mg<sup>\*</sup>群で-13.53bpmであった。投与6ヵ月後の坐位脈拍数のベースラインからの変化量は、イムセラ0.5mg群で-0.56bpm、イムセラ1.25mg<sup>\*</sup>群で-0.29bpmであった。

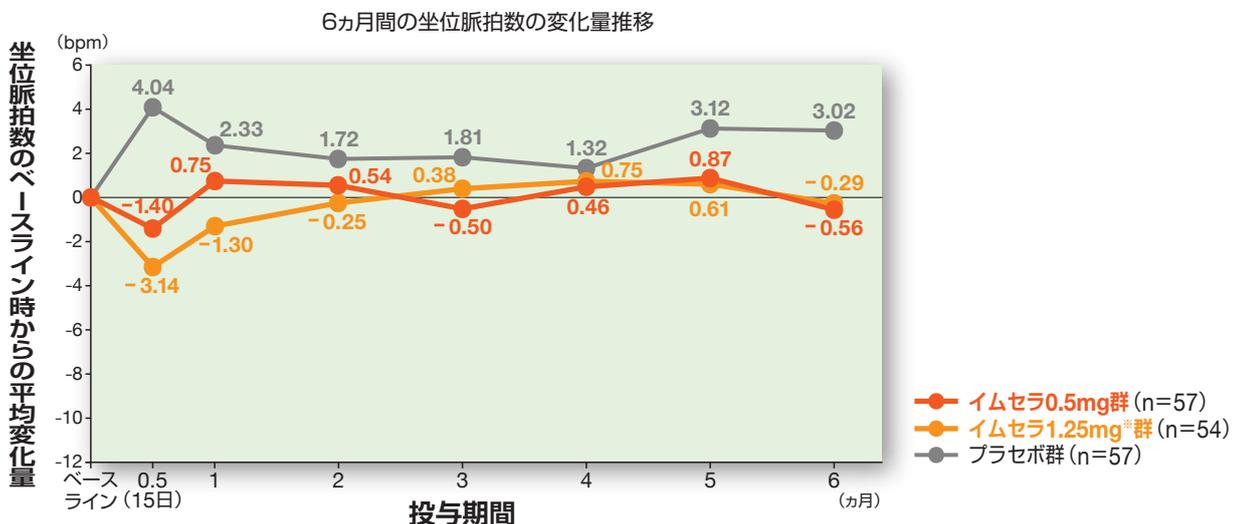
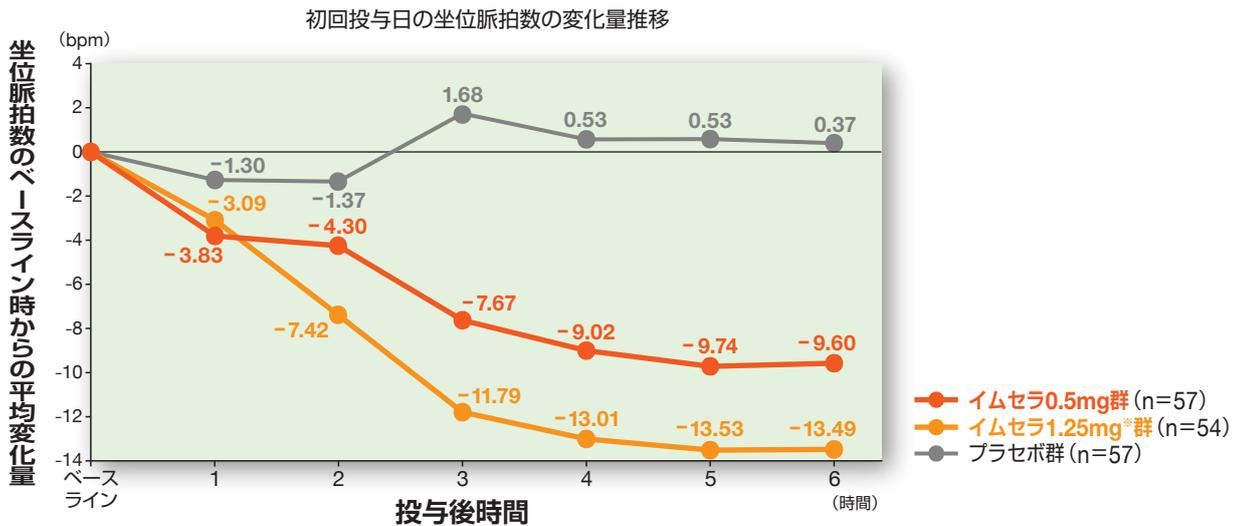
**対 象：**再発性多発性硬化症患者 168例  
 年齢：18～60歳、EDSS：0～6、過去1年間に1回以上又は過去2年間に2回以上の再発を経験又はスクリーニング期のGd造影T1強調病巣が1つ以上、試験薬割り付け前30日間に再発を経験していない、スクリーニング期のT2病巣が1つ以上

**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、イムセラ0.5mg、1.25mg<sup>\*</sup>、又はプラセボの1日1回経口投与を6ヵ月間行い、イムセラの有用性をプラセボと比較検討した。

心血管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)



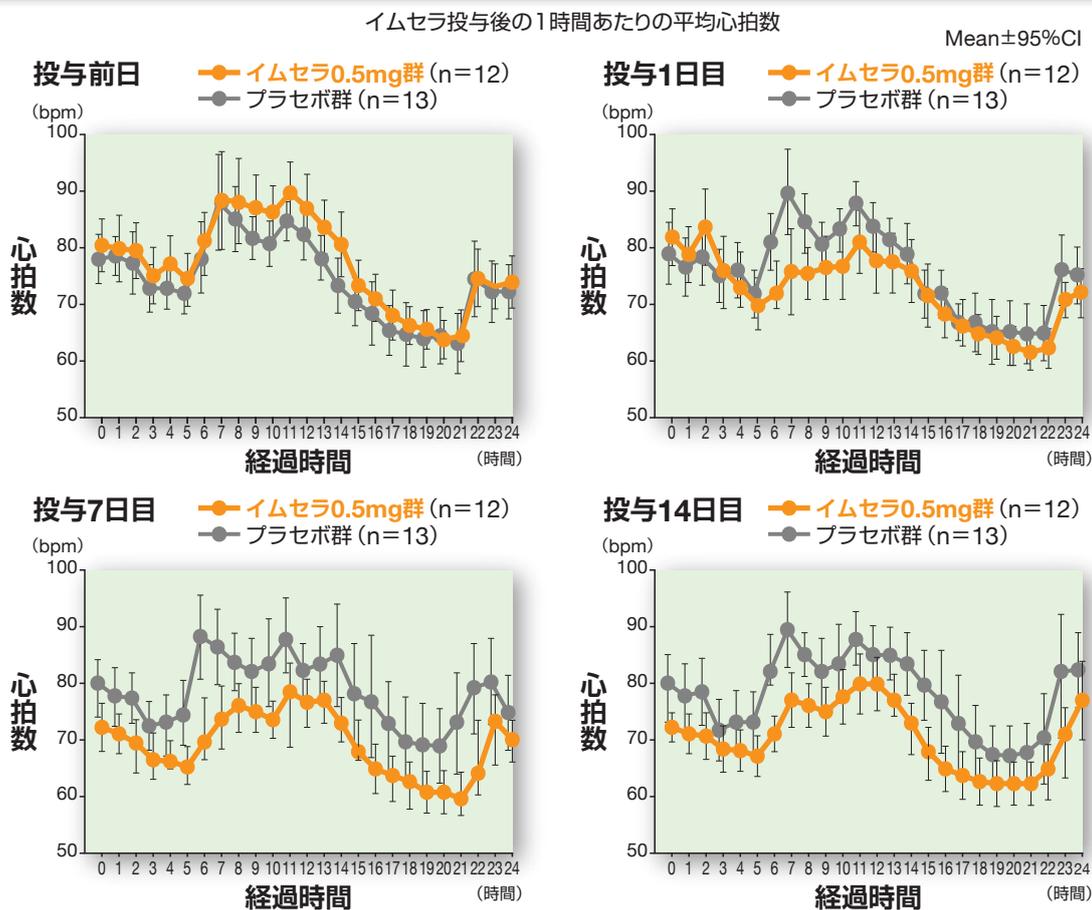
<sup>\*</sup>イムセラ1.25mgは承認用量外  
 21) 田辺三菱製薬(株):心拍数に対する影響に関わる資料(D1201試験)(承認時評価資料)

3) 参考情報：14日間反復投与による1日の平均心拍数(海外データ)<sup>22)</sup>

イムセラ0.5mg及びプラセボを14日間反復投与したときの投与前日、投与1日目、7日目、14日目における平均心拍数は下図の通りであった。

対 象：外国人健康成人25例(イムセラ0.5mg群12例、プラセボ群13例)

方 法：イムセラ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)



22) 田辺三菱製薬(株): 心機能への影響に関わる資料(D2105試験)(承認時評価資料)

## 1. 警告(一部抜粋)

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]

## 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(一部抜粋)

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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 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.非臨床試験

### 1 作用機序

フィンゴリモドは、生体内で活性代謝物の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1 (S1P<sub>1</sub>受容体)と結合し、その内在化と分解を誘導することで、S1P<sub>1</sub>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。

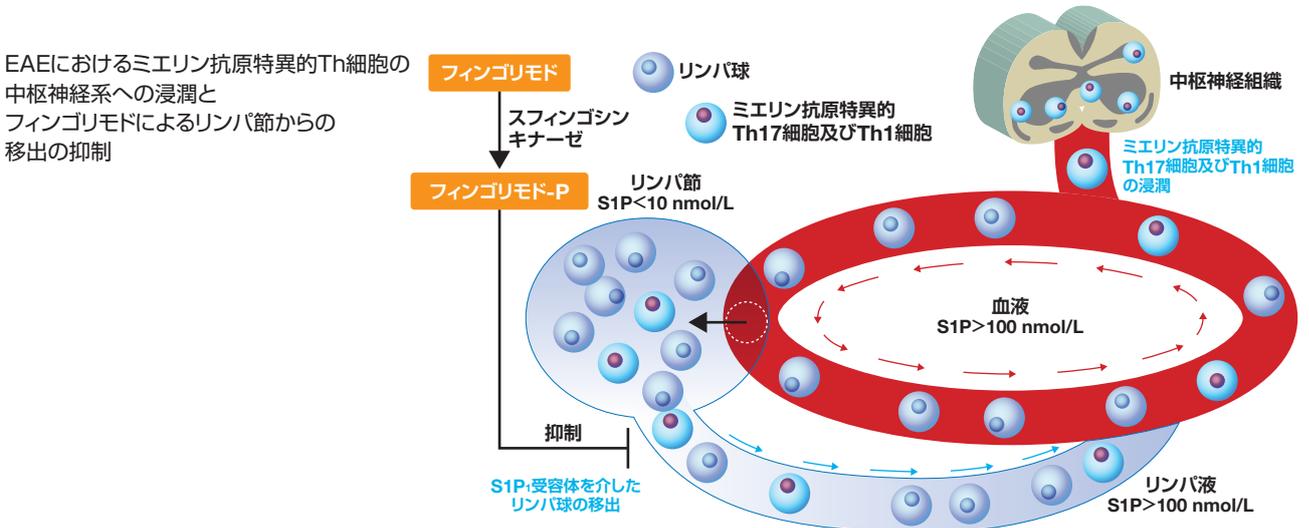
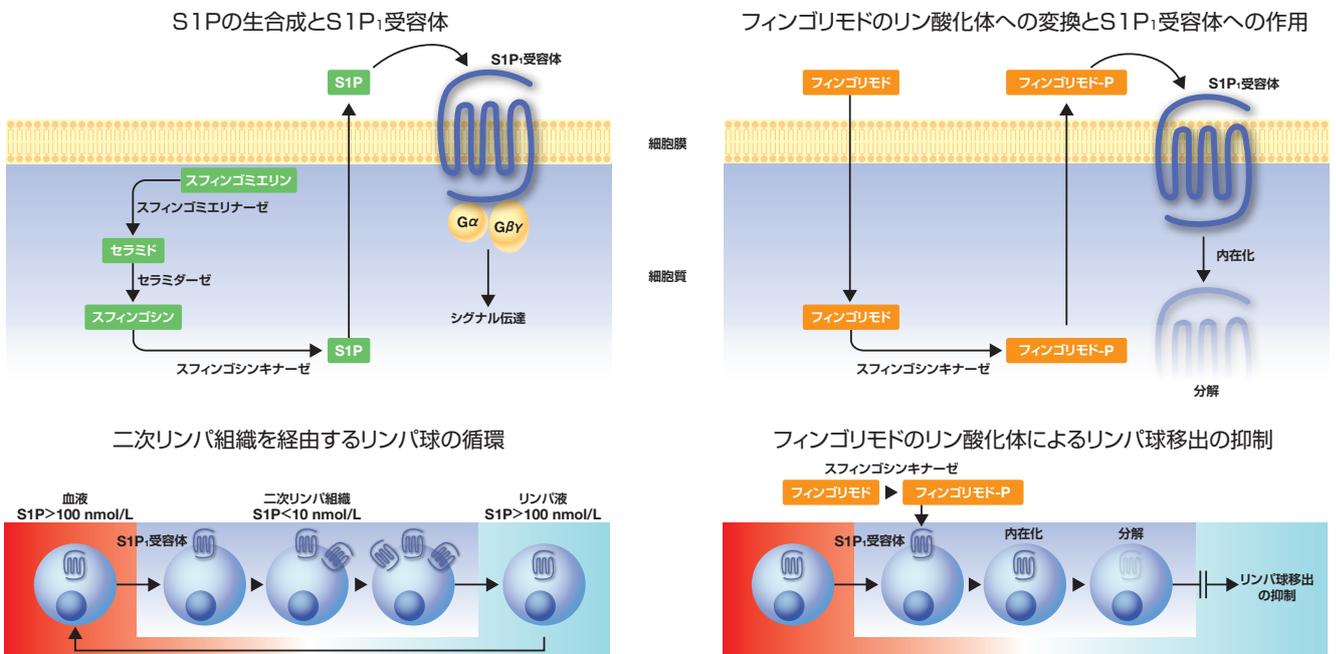
ミエリン抗原特異的なTh17細胞を含む自己反応性T細胞も、同様の機序でリンパ節からの移出が抑制されるため、中枢神経系組織への浸潤が抑制される。

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。

### 1 リンパ球移出阻害作用<sup>23~26)</sup>

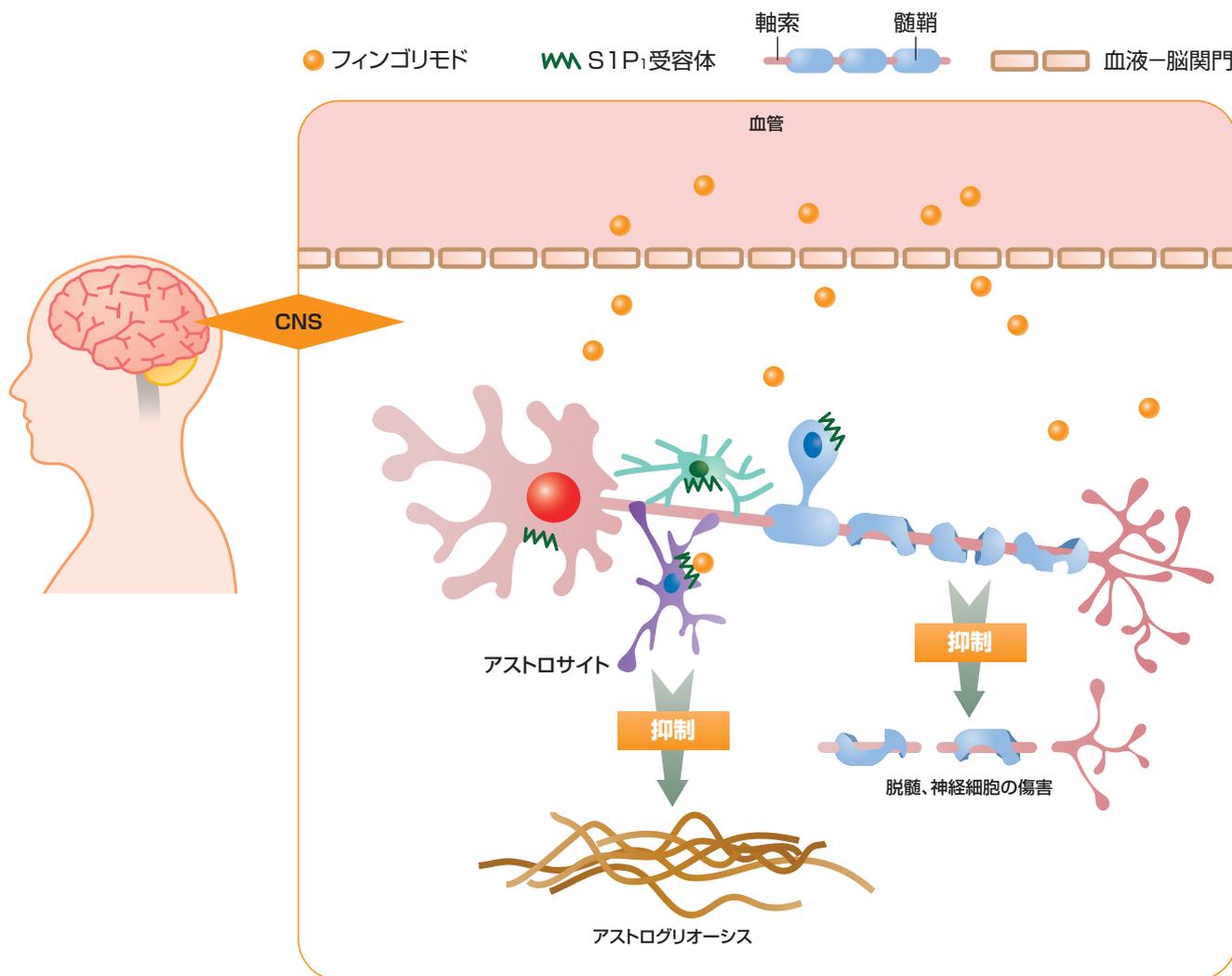
フィンゴリモドは、リンパ球上の「S1P<sub>1</sub>受容体」に作用し、リンパ球が末梢血中に「移出」されるのを阻害する。



23) Brinkmann, V. et al. Am. J. Transplant. 4, 1019(2004) (本論文の著者のうち1名は、Novartis Pharmaの社員である。  
 24) 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(株)の社員である。  
 25) Brinkmann, V.: Br. J. Pharmacol. 158, 1173(2009) (本論文の著者は、Novartis Pharmaの社員である。  
 26) Kursar, M.: Eur. J. Immunol. 38, 127(2008) (本論文の著者のうち1名は、Novartis Pharmaの社員である。)

## 2 中枢神経系 (CNS) 直接保護作用<sup>27)</sup>

フィンゴリモドは、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。



27)Choi, J.W. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108(2), 751 (2011)  
 (本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。著者にNovartis Pharmaのコンサルタントを務めた者が含まれる。)

2 薬理作用

1 S1P受容体に対する作用<sup>28)</sup> (in vitro)

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

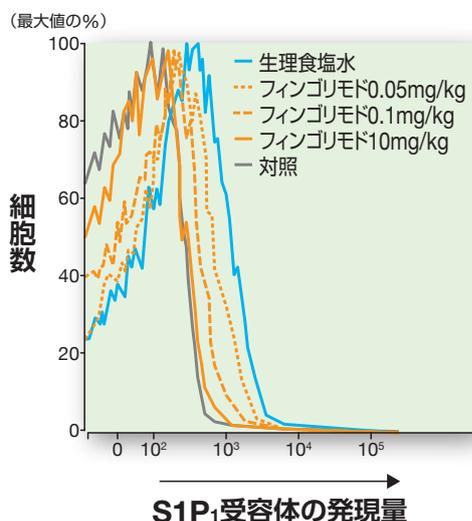
28) Albert, R. et al.: J. Med. Chem. 48(16), 5373(2005)  
(本論文の著者のうち1名は、Novartis Pharmaの社員である。)

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>29)</sup>

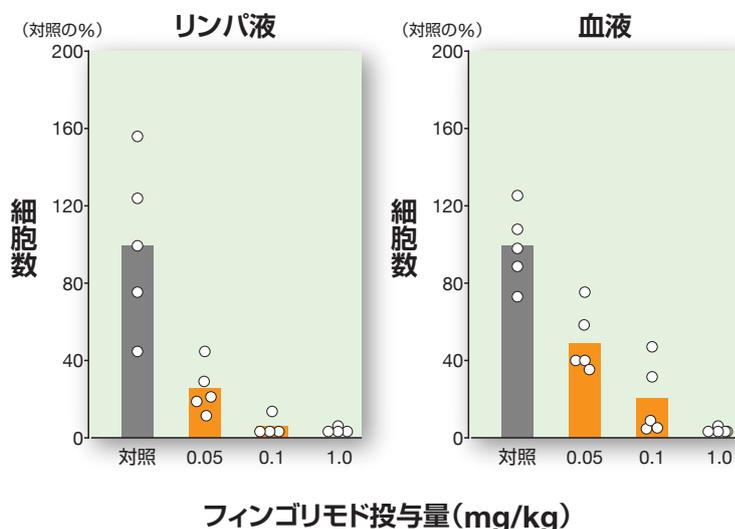
S1P<sub>1</sub>受容体の発現レベルとフィンゴリモドの用量の関連については、下図(A)のとおりであった。リンパ液及び末梢血中のCD4<sup>+</sup>T細胞数とフィンゴリモドの用量の関連については、下図(B)のとおりであった。

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。

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



B:リンパ液及び末梢血中のCD4<sup>+</sup>T細胞数



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

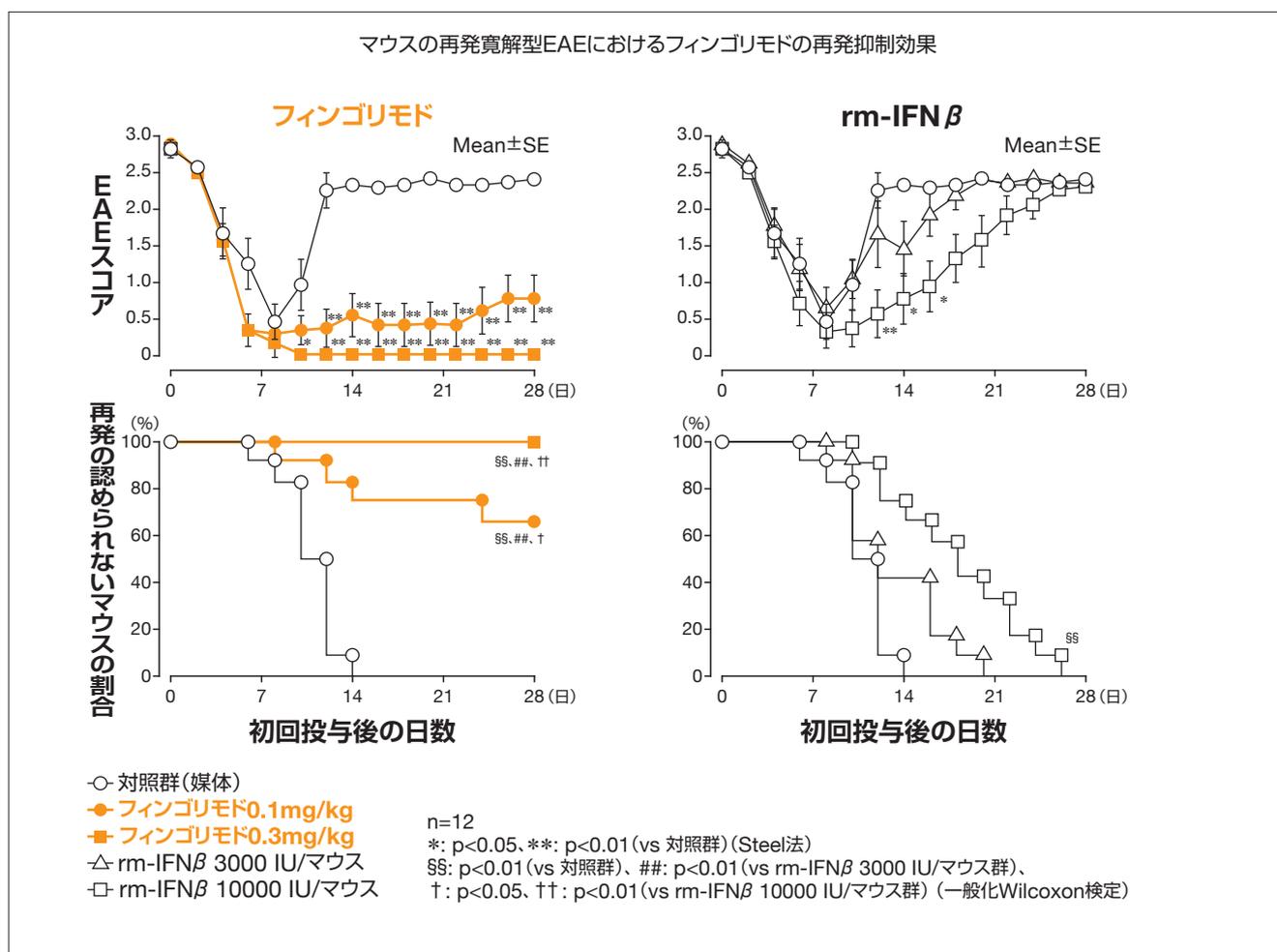
### 3 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) における薬理学的効果 (マウス、ラット)

多発性硬化症の動物モデルである急性型、再発寛解型及び慢性型EAEを用いて、フィンゴリド塩酸塩を予防的、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学的効果を検討した。

#### 1) マウスの再発寛解型EAEにおける再発抑制効果<sup>30)</sup>

投与28日後のEAEスコアは、対照群に比べフィンゴリド0.1mg/kg群、フィンゴリド0.3mg/kg群で有意に低下した(いずれも $p < 0.01$ 、Steel法)。また、再発までの期間において、フィンゴリド0.1mg/kg群は、rm-IFN $\beta$  3000 IU/マウス群、rm-IFN $\beta$  10000 IU/マウス群に比べ有意に延長した(それぞれ $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、一般化Wilcoxon検定)。フィンゴリド0.3mg/kg群では、投与期間中に再発は認められなかった。

**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。



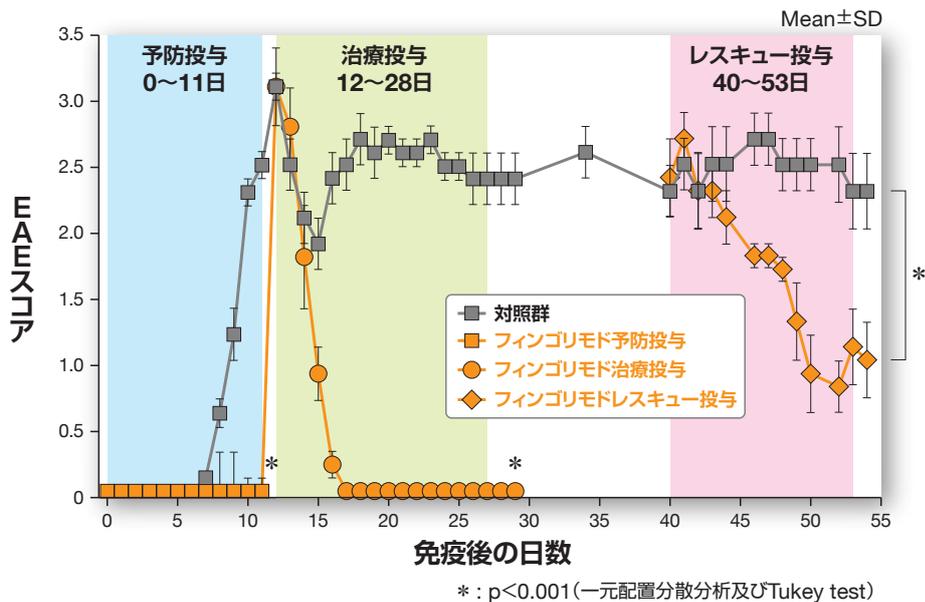
30) Chiba, K. et al. Int. Immunopharmacol. 11 (3), 366 (2011)  
 (本論文の著者のうち8名は、田辺三菱製薬(株)の社員である。)

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<sup>31)</sup>

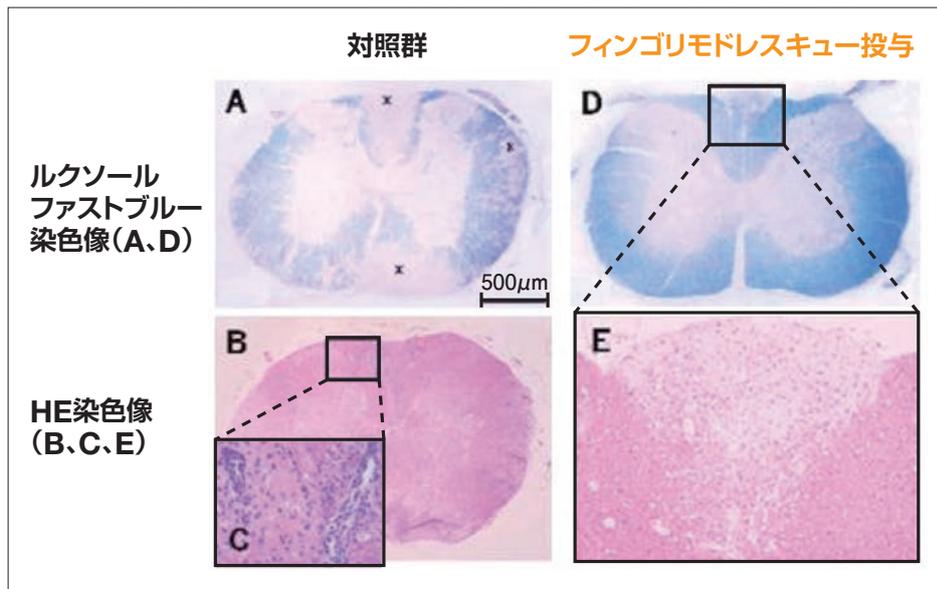
フィンゴリモドの予防投与群、治療投与群、レスキュー的治療投与群のEAEスコアは、いずれも対照群に比べ有意に低下した(p<0.001、一元配置分散分析及びTukey test)。対照群とフィンゴリモドレスキュー的治療投与群の脊髄の染色像を以下に示す。

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



31) Foster, C.A. et al.: Brain Pathol. 19(2), 254(2009)  
 (本研究はNovartis Pharmaの支援により実施した。本論文の著者のうち9名はNovartis Pharmaの社員である。)

## 1. 安全性薬理試験

### ■ *In vitro*安全性薬理試験 (GLP試験)<sup>32)</sup>

試験系	評価項目・実験条件	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	100ng/mL以下では影響なし
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>	1μmol/L以下では影響なし

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)

32) 田辺三菱製薬(株)：安全性薬理試験に関わる資料(承認時評価資料)

## 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)<sup>32)</sup>

動物種	投与経路 (媒体)	試験項目	用量 (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	10mg/kg以下では影響なし
マウス	経口 (注射用水)	自発運動量	0.1、1、10 (単回)	雄10	10mg/kg以下では影響なし
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	10mg/kg以下では影響なし
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	10mg/kg以下では影響なし
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	10mg/kg以下では影響なし
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作用に対する拮抗)	0.1、1、10 (単回)	雄20	10mg/kg以下では影響なし
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、1回換気量) <sup>1)</sup>	1、10(単回用 量漸増)	雌3	10mg/kg以下では影響なし
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	10mg/kg以下では影響なし
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	10mg/kg以下では影響なし
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	10mg/kg以下では影響なし
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

32) 田辺三菱製薬(株): 安全性薬理試験に関わる資料(承認時評価資料)

## 2. 毒性試験

### ① 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ)<sup>33)</sup>

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 <sup>1)</sup>	50
ラット	雌雄各5	静脈内	10、25、50 <sup>1)</sup>	25
ラット	雌雄各5	経口	300、600、1000 <sup>1)</sup>	300
イヌ	雌雄各1	経口	1000、2000 <sup>1)</sup>	>2000

1) 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。

33) 田辺三菱製薬(株)：毒性試験に関わる資料(承認時評価資料)

### ② 反復投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ、サル)<sup>33)</sup>

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 <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又は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) 用量：塩酸塩量

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

33) 田辺三菱製薬(株)：毒性試験に関わる資料(承認時評価資料)

③ 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)<sup>33)</sup>

試験項目	動物種	投与経路	動物数	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	雌各20	0、1、3、10 <sup>1)</sup>	1	<1
	ラット	経口	雌各20	0、0.03、0.1、0.3 <sup>1)</sup>	0.3	0.03
	ウサギ	経口	雌各7	0、0.01、0.03、0.3、3 <sup>1)</sup>	—	—
	ウサギ	経口	雌各7	0、10、30、60 <sup>1)</sup>	—	—
	ウサギ	経口	雌各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	雌各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) 用量：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/日以上群で全身浮腫がみられ、内臓検査では、0.1mg/kg/日以上群で総動脈幹遺残、胸腺頸部残留、及び心室中隔欠損などの内臓異常が認められた。骨格検査では、1mg/kg/日以上群で骨化遅延がみられたが、骨格異常の発現頻度の増加は認められなかった。
- ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、1.5mg/kg/日以上群で着床後死亡率の増加、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。

33) 田辺三菱製薬(株)：毒性試験に関わる資料(承認時評価資料)

## 4 その他の特殊毒性<sup>33)</sup>

### 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。

### 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、対照群と比較して組織球肉腫、血管腫、及び血管肉腫の発現率に統計学的に有意な増加が認められた。しかし、これらの腫瘍の発現率は低く、本系統のマウスにおける国際データベースであるRITAデータベース(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。

### 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。

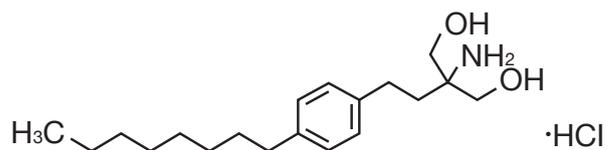
### 4) 免疫毒性試験 (マウス、ラット、サル)

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。

33) 田辺三菱製薬(株): 毒性試験に関わる資料(承認時評価資料)

## 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: 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:  $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$

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)

## 製剤学的事項

### ■各種条件下における安定性<sup>34)</sup>

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	36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	12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。
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>	光照射による色調の変化、類縁物質の生成は認められず、規格に適合した。

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。

## 取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法：25°C以下に保存

有効期限：24ヵ月

## 包装

14カプセル [14カプセル(PTP)×1]

## 関連情報

承認番号：22300AMX01214

承認年月：2011年9月

薬価基準収載年月：2011年11月

販売開始年月：2011年11月

再審査期間満了年月：2021年9月(再審査期間：10年)

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

## 主要文献

- 1) 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) (承認時評価資料)
- 2) Saida, T. et al.: Mult. Scler. 18(9), 1269(2012)
- 3) 田辺三菱製薬(株) : 海外第Ⅲ相臨床試験(プラセボ対照)に関わる資料 (D2301試験) (承認時評価資料)
- 4) Kappos, L. et al.: New Engl. J. Med. 362(5), 387(2010)
- 5) Radue, E.W. et al.: Arch. Neurol. 69(10), 1259(2012)
- 6) 田辺三菱製薬(株) : 海外第Ⅲ相臨床試験(実薬対照)に関わる資料 (D2302試験) (承認時評価資料)
- 7) Cohen, J.A. et al.: New Engl. J. Med. 362(5), 402(2010)
- 8) 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) (承認時評価資料)
- 9) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. Ther. 45, 98(2007)
- 10) 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) (承認時評価資料)
- 11) 田辺三菱製薬(株) : 食事の影響に関わる資料 (D2107試験) (承認時評価資料)
- 12) 田辺三菱製薬(株) : 重度腎機能障害に関わる資料 (D2108試験) (承認時評価資料)
- 13) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 45, 446(2005)
- 14) Kovarik, J.M. et al.: J. Clin. Pharmacol. 46, 149(2006)
- 15) Kovarik, J.M. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 28, 97(2007)
- 16) 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 (承認時評価資料)
- 17) 田辺三菱製薬(株) : ヒトADME試験に関わる資料 (A2217試験) (承認時評価資料)
- 18) 田辺三菱製薬(株) : 反復投与試験に関わる資料 (D2109試験) (承認時評価資料)
- 19) 田辺三菱製薬(株) : 低用量反復投与試験に関わる資料 (B102) (承認時評価資料)
- 20) Kahan, B.D. et al.: Transplantation. 76, 1079(2003)
- 21) 田辺三菱製薬(株) : 心拍数に対する影響に関わる資料 (D1201試験) (承認時評価資料)
- 22) 田辺三菱製薬(株) : 心機能への影響に関わる資料 (D2105試験) (承認時評価資料)
- 23) Brinkmann, V. et al.: Am. J. Transplant. 4, 1019(2004)
- 24) 千葉健治 他: 日本臨床免疫学会会誌 32(2), 92(2009)
- 25) Brinkmann, V.: Br. J. Pharmacol. 158, 1173(2009)
- 26) Kursar, M.: Eur. J. Immunol. 38, 127(2008)
- 27) Choi, J.W. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108(2), 751(2011)
- 28) Albert, R. et al.: J. Med. Chem. 48(16), 5373(2005)
- 29) Pham, T.H.M. et al.: Immunity 28(1), 122(2008)
- 30) Chiba, K. et al.: Int. Immunopharmacol. 11(3), 366(2011)
- 31) Foster, C.A. et al.: Brain Pathol. 19(2), 254(2009)
- 32) 田辺三菱製薬(株) : 安全性薬理試験に関わる資料 (承認時評価資料)
- 33) 田辺三菱製薬(株) : 毒性試験に関わる資料 (承認時評価資料)
- 34) 田辺三菱製薬(株) : 製剤の安定性試験に関わる資料 (承認時評価資料)

---

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

### 製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

田辺三菱製薬株式会社

〒541-8505 大阪府中央区道修町3-2-10

製品情報に関するお問い合わせ

TEL: 0120-753-280(くすり相談センター)

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-268-571







製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)  
**田辺三菱製薬株式会社**  
大阪市中央区道修町3-2-10