

フィンゴリモド

CQ 1

フィンゴリモドは再発予防に有効か

推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) の再発予防薬として、日本ではこれまでインターフェロンβ (interferon-β ; IFNβ) のみ保険適用が認められていたが、注射薬のため、その副作用、治療導入および継続困難という問題のほか、治療効果が認められない症例もあり、IFNβ よりも治療効果が高く、経口投与可能な治療薬の登場が期待されていた。フィンゴリモドには、再発寛解型 MS の再発予防および身体的障害進行抑制の治療効果が認められた (**グレード A**)。通常成人へのフィンゴリモドの投与量は 1 日 1 回 0.5 mg 経口投与である。なお食事の影響は考慮しないでよい。

進行型 MS、抗アкваポリン 4 (aquaporin-4 ; AQP 4) 抗体陽性例、3 椎体以上の脊髄長大病変を有する例に対する有効性および安全性は確立していない。

背景・目的

フィンゴリモド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る。リンパ球はリンパ節などの二次リンパ組織、リンパ管および血管を循環しており、二次リンパ組織からのリンパ球の移出には、スフィンゴシン 1-リン酸 (sphingosine-1-phosphate ; S1P) 受容体が重要な役割を果たしている。S1P の濃度は血清中と比較し、二次リンパ組織内では低濃度で、血液と二次リンパ組織の間に濃度勾配が形成されており、二次リンパ組織では S1P 濃度が低いことから、S1P 受容体を発現しているリンパ球は S1P 受容体に S1P が作用しやすくなるように S1P の濃度勾配に従って二次リンパ節から末梢血に「移出」される^{1,2)}。フィンゴリモドは生体内で速やかにリン酸化され、リンパ球上の S1P₁ 受容体の内在化を誘導する機能的アンタゴニストとして作用し、リンパ球のリンパ節からの移出を抑制することで、末梢血リンパ球数を減少させる。このような作用機序により、フィンゴリモドは MS の末梢血リンパ球に含まれる自己反応性 T 細胞の中樞神経系への浸潤を抑制することで、MS の再発抑制効果を発現させると考えられている³⁾。

日本の医療保険では 2011 年 11 月 25 日にフィンゴリモド (FTY720 : イムセラ[®] カプセルおよびジレニア[®] カプセル) が「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を

効能・効果として薬価基準収載されている。

解説・エビデンス

1. 再発寛解型 MS に対するフィンゴリモドの再発予防

海外ではプラセボを対照とした Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS) 5.5 以下で過去 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した再発寛解型 MS 患者計 1,272 例の第Ⅲ相 2 年間比較試験 [Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS) 試験]⁴⁾が施行された。その結果、年間再発率は、プラセボ群 (418 例) 0.4 と比較し、フィンゴリモド 0.5 mg 群 (425 例) は 0.18 と ($p < 0.001$)、プラセボ群と比較して 54% 有意に減少した。また、フィンゴリモド 1.25 mg 群も 0.16 と有意に減少した ($P < 0.001$)。再発がなかった割合もそれぞれ 46%、70%、75% とフィンゴリモド群で有意な再発の低下が認められた。身体的障害の進行 (EDSS で 3 か月持続する身体的障害の進行) が認められなかった患者の割合は、プラセボ群 76% と比較しフィンゴリモド 0.5 mg 群は 82%、フィンゴリモド 1.25 mg 群は 83% で、障害の進行をフィンゴリモド群ではプラセボ群に比較して 30% 有意に抑制した ($p = 0.02$)。頭部 MRI の検討では、新規または増大病変、ガドリニウム造影病変が認められなかった患者の割合はプラセボ群と比較してフィンゴリモド群では有意に多かった ($p < 0.001$)。脳容量の変化率についてベースラインからの推移を検討したところ、プラセボ群では投与 2 年後に 1.31% 減少していたのに対して、フィンゴリモド 0.5 mg 群は 0.84%、フィンゴリモド 1.25 mg 群は 0.89% (プラセボ群と比較し $p < 0.001$) の減少にとどまり、脳容量の減少が有意に抑制された (エビデンスレベルⅡ)⁴⁾。

週 1 回筋肉注射の IFN β -1a を対照とした海外第Ⅲ相 1 年間比較試験 [Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) 試験]⁵⁾では EDSS 5.5 以下、過去 1 年に 1 回以上または 2 年間に 2 回以上の再発を経験した再発寛解型 MS 患者計 1,292 例で IFN β -1a、フィンゴリモド 1.25 mg、フィンゴリモド 0.5 mg の 3 群において 1 年間観察した。その結果、MS の年間再発率は、IFN β -1a (431 例) 0.33 と比較し、フィンゴリモド 0.5 mg 群 (429 例) は 0.16、フィンゴリモド 1.25 mg 群 (420 例) は 0.20 で有意に減少していた ($p < 0.001$)。新規または新規に拡大した T2 強調病変数は IFN β -1a 群 2.6 個、フィンゴリモド 0.5 mg 群 1.7 個、フィンゴリモド 1.25 mg 群 1.5 個で IFN β -1a 群よりも有意に少なかった ($p = 0.04$)。ガドリニウム造影病変が認められなかった患者の割合は、IFN β -1a 群 80.8%、フィンゴリモド 0.5 mg 群 90.1%、フィンゴリモド 1.25 mg 群 91.2% と、フィンゴリモド群で有意に高率であった ($p < 0.01$)。身体的障害の進行の変化 (EDSS で 3 か月持続する身体的障害の進行) は、IFN β -1a + 0.01、フィンゴリモド 0.5 mg 群 - 0.08、フィンゴリモド 1.25 mg 群 - 0.11 で 3 群に有意差はなかった (エビデンスレベルⅡ)⁵⁾。しかし、TRANSFORMS 試験⁵⁾で注意しなければならない点は、IFN β の治療歴がある患者の割合がフィンゴリモド 1.25 mg 群 49.1%、フィンゴリモド 0.5 mg 群 50.8%、

IFN β -1a 群 47.6% と、約半数含まれており、治験導入前の平均年間再発率は 3 群ともに 1.5 と高く、IFN β の non-responder や suboptimal responder 症例が組み込まれていたことである。したがってこの報告は、IFN β -1a に対するフィンゴリモドの優越性を証明したわけではない点に留意する必要がある。

上記 2 つの第Ⅲ相試験 (FREEDOMS 試験⁴⁾, TRANSFORMS 試験⁵⁾) において、フィンゴリモド 0.5 mg 群とフィンゴリモド 1.25 mg 群で治療効果に有意差はなかったが、投与中止につながる重症度の高い有害事象がフィンゴリモド 0.5 mg 群 5.6%, フィンゴリモド 1.25 mg 群 10.0%, IFN β -1a 群 3.7% と、フィンゴリモド 1.25 mg 群で最も高く、しかもヘルペスウイルス感染による死亡例が 2 例あったため⁵⁾, 通常成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5 mg を経口投与することが推奨された⁶⁾。

わが国においても、プラセボを対照とした EDSS 6.0 以下で過去 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、またはガドリニウム造影 T1 強調病変が 1 個以上の条件を満たした日本人再発寛解型 MS 患者計 171 例の 6 か月間の比較試験 (国内第Ⅱ相試験) が施行された (エビデンスレベルⅡ)⁷⁾。その結果、年間再発率はプラセボ群 (57 例) 0.99 に比べ、フィンゴリモド 0.5 mg 群 (57 例) は 0.50 で 49% 有意に減少 ($p < 0.05$), フィンゴリモド 1.25 mg 群は 0.41 で 58% 有意に減少 ($p < 0.05$) した。MRI による疾患活動性は、投与 3 か月および 6 か月のガドリニウム造影病変が認められなかった患者の割合が、プラセボ群 40.4% であったのに対し、フィンゴリモド 0.5 mg 群では 70.0% ($p = 0.04$), フィンゴリモド 1.25 mg 群では 86.0% ($p < 0.001$) と有意に高率であった。投与 6 か月で認められた新規または拡大した T2 強調画像病変数の検討では、プラセボ群の平均 6.1 個に対し、フィンゴリモド 0.5 mg 群では平均 1.1 個、フィンゴリモド 1.25 mg 群では 0.9 個であり、両者ともプラセボ群と比較して有意に少ない値を示した ($p < 0.001$)。以上の結果からフィンゴリモドは日本人再発寛解型 MS に対しても欧米人と同じく、プラセボと比較し疾患活動性を有意に抑制することが示された (エビデンスレベルⅡ)⁷⁾。

さらに試験終了後から 6 か月治療を継続した患者 143 例について解析した国内第Ⅱ相継続投与試験の結果において、プラセボから実薬へ切り替えとなった患者は、T1 強調画像の病変数、T2 強調画像の新規病変/新規拡大病変数、再発数がいずれも低下し、フィンゴリモドを 12 か月継続した患者ではこれらの改善が持続、もしくはさらに改善が認められた (エビデンスレベルⅡ)⁸⁾。

2. フィンゴリモドの有効性及び安全性が確立されていない進行型 MS, 抗 AQP4 抗体陽性例, 3 椎体以上の脊髄長大病変を有する患者の背景について

フィンゴリモドの国内外の臨床試験 (エビデンスレベルⅡ)^{4,5,7)} では、ほとんどが再発寛解型 MS を対象としているため、進行型 MS に対する有効性及び安全性が確立されていない。

国内第Ⅱ相臨床試験に組み入れられた抗 AQP4 抗体陽性例 4 例では、原疾患との関連が疑われる重篤な有害事象が報告されており、抗 AQP4 抗体陽性例に対する有効性及び安全性は確立されていない (エビデンスレベルⅣ)^{8,9)}。海外で、本剤投与後に巨大な脳病変を呈し、のちに抗 AQP4 抗体陽性が判明した視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO)

spectrum disorder の報告がある（エビデンスレベル V）¹⁰⁾。国内第 II 相臨床試験では 3 椎体以上の脊髄長大病変を有する例が除外されていたため、3 椎体以上の長大病変を有する患者に対するフィンゴリモドの有効性および安全性は確立されていない（エビデンスレベル IV）^{7,9)}。治験エントリー時に脊髄長大病変を有する例を除外したにもかかわらず、抗 AQP4 抗体を検査した全 68 例中 4 例（5.9%）で抗体が陽性であったことは十分注意しなくてはならない。この 4 人はフィンゴリモド導入後に増悪したことが報告されている⁸⁾。したがって脊髄長大病変の有無にかかわらず、本剤投与前に抗 AQP4 抗体を測定し陽性と判明した症例、NMO、NMO spectrum disorder が疑われる症例には本剤を投与すべきではないと考えられる^{7,8,9)}。

文献

- 1) Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*. 2004 ; 427(6972) : 355-360.
- 2) 菅原邦夫, 千葉健治. *Industrial Info*. フィンゴリモド(FTY720), スフィンゴシン 1-リン酸受容体調節薬. *細胞*. 2010 ; 42(1) : 20-24.
- 3) Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis : therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol*. 2009 ; 158(5) : 1173-1182.
- 4) Kappos L, Radue EW, O' Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 387-401.
- 5) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 6) イムセラカプセル 0.5 mg / ジレニアカプセル 0.5 mg 承認審査情報. http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100158/400315000_22300AMX01214000_A100_1.pdf
- 7) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(9) : 1269-1277 Feb 21, Epub ahead of print : DOI : 10.1177/1352458511435984.
- 8) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis : results of a 12-month, phase 2 extension study. *Mult Scler*. 2011 ; 17 (supple 10) : S193.
- 9) 藤原一男 監修. ジレニア® 適正使用ガイド 改訂第 2 版. ノバルティス ファーマ(株). 2012 年 3 月作成.
- 10) Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012 ; 18(1) : 113-115.

CQ 2

フィンゴリモドはどのような場合に使用するか

回答

フィンゴリモドは海外でも 2010 年に再発寛解型の多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) に対して認可されたばかりであり、現在、長期安全性・有効性のデータを集積中である。したがって、わが国での選択基準については、現時点では欧州同様に、再発寛解型 MS のうち、インターフェロン β (interferon- β ; IFN β) で効果が認められなかった患者、IFN β の副作用などで継続困難であった患者、あるいは疾患活動性の高い患者を適応とする第二選択薬とした位置づけが望ましい。

解説・エビデンス

フィンゴリモドは海外の再発寛解型 MS を対象とした Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS) 試験¹⁾と、Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) 試験²⁾において有意な再発率の低下が認められた。また FREEDOMS 試験ではフィンゴリモドにおいて有意な身体的障害の進行抑制が認められ、改善効果を示した (エビデンスレベル II)^{1,2)}。

2010 年 9 月にロシア、米国、2011 年 3 月に欧州において再発寛解型 MS に対して 1 日 1 回 0.5 mg 経口投与が認可された。フィンゴリモドの海外での推奨レベルについて、米国食品医薬品局 (United States Food and Drug Administration ; FDA) においては再発寛解型 MS 患者における第一選択薬³⁾として位置づけている。一方、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency ; EMA) では活動性の高い成人再発寛解型 MS 患者に対して単独で用いる第二選択薬として位置づけている。欧州での「活動性が高い患者」の定義は、① IFN β 治療を行っているにもかかわらず、年 1 回の再発と頭部 MRI T2 強調画像で 9 個以上の病変があるか、少なくとも 1 個のガドリニウム造影 T1 強調病変が認められている、② IFN β の non-responder、つまり再発回数が変わらない、または再発回数が増加している、もしくは重度の再発を繰り返すタイプ、③ 急激に進行し、1 年間に 2 回以上重度の障害を伴う再発を起こし、かつ頭部 MRI でガドリニウム造影 T1 強調病変が 1 個以上認められる、もしくは T2 強調画像で直近の頭部 MRI と比較して著明に病巣が増加している、である⁴⁾。なお、米国の Pelletier ら⁵⁾は、フィンゴリモドには多彩な副作用があり長期の安全性が確立していないため、本剤は第一選択薬ではなく、IFN β やグラチラマーで治療しても年 1 回以上再発し、かつ/または、頭部 MRI で新しい白質病巣が認められた再発寛解型 MS の第二選択薬である、という位置づけを提案している⁵⁾。

フィンゴリモドは海外でも 2010 年に認可されたばかりであり、現在、長期安全性・有効性のデータを集積中である。したがって、わが国での選択基準については、欧州と同様に、

IFN β で効果が認められなかった患者、IFN β の副作用などで継続困難であった患者、あるいは疾患活動性の高い患者を適応とする第二選択薬とした位置づけが望ましいと考えられる。

国内第Ⅱ相臨床試験⁶⁾と国内第Ⅱ相臨床継続試験⁷⁾では、3椎体以上の脊髄長大病変を有する例は除外されていたため、3椎体以上の脊髄長大病変を有する患者に対する本剤の有効性・安全性は確立されていない（エビデンスレベルⅣ）^{6,8,9)}。また、抗アクアポリン4（aquaporin-4；AQP 4）抗体陽性例には投与すべきではない。

文献

- 1) Kappos L, Radue EW, O' Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 ; 362(5) : 387-401.
- 2) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 3) フィンゴリモド FDA web site : (Label Information のリンクから添付文書が確認できる) http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Set_Current_Drug&ApplNo=022527&DrugName=GILENYA&ActiveIngred=FINGOLIMOD&SponsorApplicant=NOVARTIS&ProductMktStatus=1&goto=SearchDrugDetails
- 4) フィンゴリモド EMA web site : (Product information のリンクから添付文書が確認できる) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp
- 5) Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 ; 366(4) : 339-347.
- 6) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 ; 18(9) : 1269-1277.
- 7) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis : results of a 12-month, phase 2 extension study. *Mult Scler.* 2011 ; 17(supple 10) : S193.
- 8) イムセラカプセル 0.5 mg / ジレニアカプセル 0.5 mg 承認審査情報. http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100158/400315000_22300AMX01214000_A100_1.pdf
- 9) 藤原一男 監修. ジレニア[®] 適正使用ガイド 改訂第2版. ノバルティス ファーマ(株). 2012年3月作成.

CQ 3

フィンゴリモドはどのように使用するか

推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) の再発予防, および身体的障害の進行抑制のため, フィンゴリモド 0.5 mg 1 日 1 回経口投与を行う。

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が必要であり, 入院管理下で投与開始するのが望ましい (グレード C1)。

背景・目的

海外において, 初回投与後 6 時間の観察期間には異常を認めず, 投与 21 時間後に心停止を発現した患者 1 例¹⁾と, 24 時間以内に死亡した状態で発見された患者 1 例 (死因は不明) が報告された²⁾。これらの症例とフィンゴリモドとの関連性は明らかではないが, いずれも 24 時間以内の発現のため「本剤初回投与後のモニタリング強化」が厚生労働省医薬局食品局安全対策課長通知に基づき 2012 年 3 月 19 日に「警告」および「重要な基本的注意」に追記された^{2,3,4)}。

解説

Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS) 試験⁵⁾での心血管系の有害事象のうち徐脈はプラセボ群, フィンゴリモド 0.5 mg 群, フィンゴリモド 1.25 mg 群で 0.7%, 2.1%, 3.3%, 第 I 度および第 II 度房室ブロックは 0.7%, 0.5%, 1.4% であった。Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) 試験⁶⁾での心血管系の重篤な有害事象の出現率は, インターフェロン β (interferon- β ; IFN β)-1a, フィンゴリモド 0.5 mg 群, フィンゴリモド 1.25 mg 群で, 徐脈はそれぞれ 0%, 0.5%, 2.4%, 第 I 度および第 II 度房室ブロックはそれぞれ 0%, 0.4%, 1.2% であった。国内第 II 相臨床試験⁷⁾では, 徐脈の発現頻度はプラセボ群, フィンゴリモド 0.5 mg 群, フィンゴリモド 1.25 mg 群で, それぞれ 0%, 5.3%, 14.8% で, 第 II 度房室ブロックの発現頻度は, それぞれ 0%, 1.8%, 5.6% であった。フィンゴリモド 1.25 mg 投与群の 1 例で Wenckebach 型 II 度房室ブロックと徐脈をきたしたが, 投与 2 日目 6 時間モニタリングで帰宅 (退院) 基準⁸⁾を満たしたためモニタリング終了, 退院となり, 本剤継続となった²⁾。

フィンゴリモドの初回投与後は, 少なくとも 6 時間はバイタルサインの観察を行い, 初回投与前および初回投与後 6 時間後に 12 誘導心電図を測定する。少なくとも本剤開始後 6

時間は1時間ごとに心拍数と血圧を測定する。また、初回投与後24時間は心拍数およ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。特に下記の患者で慎重観察が必要である。

- ① 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患またはうっ血性心不全のある患者
- ② 心拍数の低い患者、 β 遮断薬を投与中の患者、カルシウム拮抗薬を投与中の患者、または失神の既往歴のある患者
- ③ 低カリウム血症、先天性QT延長症候群またはQT延長のある患者

モニタリング中に徐脈性不整脈の徴候または症状が認められた場合には、その徴候または症状が消失し安定化するまでは観察の継続が必要である。

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、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が必要である。本剤初回投与後24時間以内の突然死の報告があったため、少なくとも初回投与後、数日間は入院し、モニター監視下で、血圧、脈拍数、不整脈の有無を観察することが望ましい。

心拍数の低下はフィンゴリモド初回投与1時間以内に始まり、6時間後までに最大（脈拍で平均約10拍/分の低下）に達する。帰宅（退院）の可能基準として①帰宅時の脈拍数が、投与前の脈拍数の80%を超えている（45拍/分を超えていることが望ましい）、②帰宅時の脈拍数が投与6時間後までに認められた最低値を上回る、③帰宅時に徐脈性不整脈に関連する徴候・症状（浮遊性めまい、疲労、動悸など）がみられないこと、をすべて満たしたことを確認したうえで、帰宅（退院）を判断する^{2,3,4,8)}。

禁忌について、クラスIa（キニジン、プロカインアミドなど）またはクラスⅢ（アミオダロン、ソタロールなど）抗不整脈薬を投与中の患者に対して本剤を投与しない。またこれらの薬剤に本剤を併用すると心拍数が低下し、不整脈が増強するおそれがあるため「併用禁忌」である^{2,3,4,8)}。

第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患、うっ血性心不全のある患者、心拍数の低い患者、 β 遮断薬投与中の患者には徐脈が増強されることがあるため本剤は「慎重投与」であり、失神の既往歴のある患者には「慎重に投与」する。

心拍数の低下作用が相加的に増強される可能性があるため、フィンゴリモド初回投与前後1週間以内にジギタリス製剤、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬の投与は開始しない^{2,3,4,8)}。

文献

- 1) Espinosa PS, Berger JR. Delayed fingolimod-associated asystole. *Mult Scler*. 2011 ; 17 (11) : 1387-1389.
- 2) ノバルティス ファーマ(株) ジレニア[®]カプセル0.5mg 新医薬品の「使用上の注意」の解説 2012年4月作成(第3版)
- 3) 田辺三菱製薬(株) イムセラ[®]カプセル0.5mg 使用上の注意改訂のお知らせ 2012年3月
- 4) ノバルティス ファーマ(株) ジレニア[®]カプセル0.5mg 添付文書 2012年3月改訂(第2版)
- 5) Kappos L, Radue EW, O' Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 387-401.

- 6) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 7) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 ; 18(9) : 1269-1277.
- 8) 藤原一男 監修. ジレニア® 適正使用ガイド 改訂第2版. ノバルティス ファーマ(株). 2012年3月作成.

CQ 4

フィンゴリモドにはどのような副作用があるか

回答

フィンゴリモド投与時、特に注意すべき事項として次の5項目が挙げられる。

- ① 初回投与時の徐脈性不整脈と突然死
- ② 感染症〔ワクチン接種、ウイルス肝炎キャリア、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy；PML）を含む〕
- ③ 黄斑浮腫
- ④ 肝機能異常
- ⑤ 妊娠、胎児に対するリスク（生殖毒性）

特に、①の初回投与時の徐脈性不整脈と突然死については、初回投与後6時間の観察期間には異常を認めず、投与24時間以内に心停止、または原因不明の死亡に至った症例が報告されたこと、②の感染症に関しては、国内外で感染症による死亡例が報告されていること、⑤の妊娠、胎児に対するリスクでは、先天性奇形が報告されていることから、本剤投与時は上記リスクを十分に注意して投与しなくてはならない。

解説：注意すべき副作用（①～⑤）の概要とその対策について

1. 初回投与時の徐脈性不整脈と突然死

フィンゴリモドの投与開始時には、一過性の心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがある。国内の臨床試験¹⁾では、徐脈の発現頻度はプラセボ群、フィンゴリモド0.5 mg群、フィンゴリモド1.25 mg群でそれぞれ0%、5.3%、14.8%で、第Ⅱ度房室ブロックの発現頻度はそれぞれ0%、1.8%、5.6%であった。フィンゴリモド1.25 mg投与群の1例でWenckebach型Ⅱ度房室ブロックと徐脈をきたしたが、投与2日目6時間モニタリングで帰宅（退院）基準²⁾を満たしたためモニタリング終了、退院となり、本剤継続となった³⁾。

海外において、フィンゴリモド初回投与後6時間の観察期には異常を認めず、初回投与21時間後に心停止と持続的徐脈を呈し、48時間後心拍数が回復した20歳男性例⁴⁾と、24時間以内に死亡した状態で発見された50歳代女性例が報告された^{5,6)}。2012年2月29日現在、全世界でフィンゴリモド投与を受けている3万4,000人以上の患者のうち計11例の死亡例が報告されている⁷⁾。その内訳は、多発性硬化症（multiple sclerosis；MS）合併症による死亡3例、心筋梗塞3例、溺死2例、睡眠時の突然死2例（不整脈1例含む）、高血圧と心血管疾患合併1例である。この1例は上述したフィンゴリモド初回投与後6時間の観察期間中は問題のなかった24時間以内の突然死であった。59歳女性の患者で、高血圧のためメトプロロールとアムロジピンの投与を受けていた。2012年2月の時点で死亡原因は不明である^{3,5,6)}。

上記のような副作用報告をふまえて、フィンゴリモドの適正使用法が詳細に規定されて

いる。内容は、「CQ 4-3 フィンゴリモドはどのように使用するか」の推奨を参照されたい。

2. 感染症（ワクチン接種、ウイルス肝炎キャリア、PMLを含む）

フィンゴリモドの薬理作用（末梢血中のリンパ球減少）により、本剤投与中に細菌、真菌、ウイルスなどによる感染症が現れることがある。国内臨床試験¹⁾では45.3%（73/161例）で、主なものは鼻咽頭炎（28.0%）、咽頭炎（5.0%）、膀胱炎（3.1%）、気管支炎（1.9%）である。なお、国外の臨床試験では、フィンゴリモド投与によりリンパ球数 $< 200/\text{mm}^3$ を呈した症例は、リンパ球数 $> 200/\text{mm}^3$ の症例よりも感染症発生率は高めであったが（61.6%）、プラセボ群（58.6%）とはほぼ同等の結果であった。

海外臨床試験では1.25 mg群で播種性帯状疱疹1例、ヘルペス脳炎1例の計2例による死亡例が報告されている〔Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS) 試験⁸⁾〕。国内第Ⅱ相臨床試験でEpstein-Barr (EB) ウイルス感染によると考えられる悪性リンパ腫およびリンパ増殖性疾患などによる死亡例が1例報告されており、剖検が実施され、脳のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、肺、腎および甲状腺のリンパ増殖性障害、皮膚T細胞性リンパ腫と診断された^{2,3)}。これらの死亡例の経過で、いずれの症例もステロイドパルス療法が頻回施行されていることから、【警告】として、MSの再発と思われる症状がみられた場合、およびステロイドパルス療法を行う場合には、感染症に由来する症状でないかを慎重に鑑別したうえで治療しなくてはならない。本剤投与開始前に血液検査を実施し、投与中も定期的に行う。重篤な感染症が現れた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。

禁忌事項として、重篤な感染症のある患者に対してはフィンゴリモドを投与しない。

本剤投与中に水痘、帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため、本剤投与前に水痘、帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認する。必要に応じてワクチン接種を考慮し、接種する場合は、ワクチンの効果が十分に得られるまでフィンゴリモドの投与開始を延期する。

ワクチン接種について、臨床薬理試験では、ワクチン免疫に対する一次抗体反応はプラセボ群に比べてフィンゴリモド投与群で抑制されていた。しかし、responder（ワクチン接種に反応して抗体を産生したもの）の割合はプラセボ群とフィンゴリモド0.5 mg群では同程度であった。新規抗原を接種した場合、適切なワクチンの効果が得られないため、フィンゴリモド投与中と投与中止2か月後までの不活化ワクチンの接種には注意が必要である（併用注意）。さらに感染症を生じるリスクがあるため、フィンゴリモド投与中および投与中止後もリンパ球数の回復が確認されるまでは生ワクチンを使用しない（併用禁忌）。免疫機能抑制下で生ワクチンを接種すると、接種したワクチンウイルスが増殖し、病原性を現すおそれがある、あるいは持続させる可能性があるからである^{2,9)}。

フィンゴリモドは、獲得免疫に重要な役割を担うエフェクターメモリーT細胞にほとんど影響しないことから⁹⁾、既感染症への影響は少ないと考えられている。しかし炎症部位へのリンパ球動員が阻害されるため、抗ヒト免疫不全ウイルス（human immu-

nodeficiency virus : HIV) 抗体, 抗ヒト細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type-1 ; HTLV-1) 抗体陽性, B 型・C 型肝炎のキャリアーに対しては慎重投与である¹⁰⁾.

PML は, 海外で承認されている MS 治療薬のナタリズマブにおいて, 発症が問題となっている. 一般的に免疫力が低下した状況において, 潜伏感染している JC ウイルスが再活性化することにより PML は発症するが, フィンゴリモドでは潜伏ウイルスの再活性化に対する監視機能を有するエフェクターメモリー T 細胞は影響を受けないと報告されていることから¹¹⁻¹³⁾, 理論上はフィンゴリモド投与時に PML が生じることはないと考えられており, 国内外臨床試験および海外市販後において PML は認められていなかった. しかし最近, ナタリズマブ 3.5 年の治療歴のある海外の患者で, ナタリズマブの中止後約 6 週間でフィンゴリモドが開始され, その 3 ヶ月後に頭部 MRI で PML を疑わせる病巣が出現, 髄液で JC ウイルス陽性であることから PML と診断された 1 例が報告された. フィンゴリモド投与患者に PML が発症した第 1 例である. フィンゴリモドと PML との因果関係, 詳細については現在調査が行われている¹⁴⁾.

3. 黄斑浮腫

無症候性も含め, 特にフィンゴリモド投与初期に黄斑浮腫が現れることがある. 海外臨床試験^{8,15)}における黄斑浮腫の発現率は, フィンゴリモド 0.5 mg で 0.2% (2/854 例) であり, 多くは投与開始 3~4 か月までに認められている. 国内第 II 相臨床試験¹⁾ではフィンゴリモド 0.5 mg 群の 1 例に黄斑浮腫 (投与 27 か月後) が報告されたが, データおよび安全性モニタリング委員会の網膜専門医の診断では黄斑浮腫は否定された.

黄斑浮腫の初期は視覚症状を伴わない場合が多く, 本剤投与後にみられた黄斑浮腫の発現の多くは無症候性で, 一部の発現例で初期に霧視または視力低下が認められた.

糖尿病の患者またはブドウ膜炎の既往歴のある患者では, 黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため, 本剤投与開始前に眼科学的検査を施行し, 投与中にも定期的 (投与開始 1, 3, 6 か月後, それ以降は 6 か月ごとなど) に検査を施行する^{2,3,5,6)}.

黄斑浮腫のリスクを軽減するための注意事項として, 添付文書の【警告】に眼科医との連携について記載されている¹²⁾. 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および有効性について十分な知識と MS の治療経験をもつ医師のもとでのみ実施すること, 黄斑浮腫など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投与することが義務づけられており, 眼科医との連携が可能であることが, 本剤を使用するための「施設要件」となっている^{2,3,5,6)}.

4. 肝機能異常^{2,3,5,6)}

フィンゴリモド投与中に肝機能検査異常 [アラニンアミノ基転移酵素 (alanine aminotransferase ; ALT), アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (aspartate aminotransferase ; AST), γ グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -glutamyl transpeptidase ; γ -GTP) などの上昇] が現れることがある. 本剤の国内臨床試験における肝機能検査異常の発現率は 31.1% (50/161 例) である. 発現例の多くは投与開始後 3~4 か月以内であるが, その後も認められることがある. したがって, 肝機能検査を本剤投与開始前に実施するとともに,

本剤投与中は定期的（投与開始 15 日後，1，2，3，6 か月後，それ以降は 3 か月ごとなど）に肝機能検査を実施する。肝機能検査異常の判定基準は ALT > 90 U/L，AST > 82 U/L， γ -GTP > 130 U/L 総ビリルビン（T. Bil）> 2.0 mg/dL である。肝機能障害を疑う臨床症状が現れた場合にも肝機能検査を実施し，異常が認められた場合には本剤の投与を中断し，適切な処置を行う。肝機能障害またはその既往がある患者に対しては慎重に投与する^{2,3,5,6}。

1) フィンゴリモドとウイルス性肝炎の再活性化について

フィンゴリモドは，獲得免疫に重要な役割を担うエフェクターメモリー T 細胞にほとんど影響しないことから⁹，既感染症への影響は少ないと考えられている。これまでの臨床試験ではウイルス性肝炎の患者は除外されており，投与経験がないため，現在までウイルス性肝炎の再活性化による劇症肝炎などの報告はない。しかしフィンゴリモドは副作用として肝機能異常が認められているため，肝機能障害の患者またはその既往歴がある患者に対しては「慎重投与」になっている。したがって，ウイルス性肝炎の患者においても活動期の患者には投与は避け，既往歴のある患者には「慎重投与」とする。

5. 妊娠，胎児に対するリスク（生殖毒性）

フィンゴリモドが作用するスフィンゴシン 1-リン酸 1（sphingosine-1-phosphate 1；S1P₁）受容体は，胚発生中の血管形成に関与することが知られている¹⁶。フィンゴリモド投与による動物実験では，胚・胎児死亡の増加（ラットおよびウサギ），内臓異常（ラット：総動脈遺残および心室中隔欠損など）および骨格変異（ウサギ）を含む生殖毒性が認められている^{2,3}。

2011 年 2 月までの国内外の MS 患者を対象としたフィンゴリモド臨床試験の結果では，フィンゴリモド投与中の妊娠 50 例中 19 例が出産しその内訳は 17 例：正常新生児，1 例：出生児に先天性脛骨彎曲，1 例：無頭蓋症（胎児の頭蓋骨の欠如）で出産 2 日後に死亡，6 例は自然流産，14 例は人工流産（1 例：ファロー四徴症と先天性心臓疾患），11 例は妊娠継続中である²。国内での臨床試験では 4 例の妊娠例が報告されている（プラセボ群 1 例，プラセボ-フィンゴリモド 1.25 mg 群 3 例）。4 例中 3 例は人工中絶が施行され，1 例は妊娠継続中である⁹。これまでに報告された奇形は，先天性脛骨彎曲 1 例，無頭蓋症 1 例，ファロー四徴症 1 例の計 3 例であり，妊婦への安全性は確立されていない。そのため妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。妊娠可能な女性に対しては胎児へのリスクを説明し，投与開始前に妊娠していないこと，本剤投与中および投与中止 2 か月後までは避妊するように指導する必要がある。なお，最終投与後 2 か月間の避妊が必要な理由は，フィンゴリモドは消失半減期が長く（6～9 日），投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で 2 か月かかる場合があり，その間に本剤による胎児への潜在的リスクが持続する可能性があるからである^{2,3}。

動物実験（ラット）において乳汁に移行することが確認されているため，本剤投与中は授乳を避ける^{2,3}。

6. そのほか投与に際し注意すべき事項

1) 悪性腫瘍のリスク^{2,3,9)}

海外臨床試験の安全性データでは皮膚癌(およびその他の悪性腫瘍)の推定発現率はフィンゴリモドおよびプラセボ群で同様であり、フィンゴリモド投与と悪性腫瘍の発現率に相関関係は認められていない。しかし Epstein-Barr ウイルス感染によると考えられる悪性リンパ腫およびリンパ増殖性疾患などによる死亡例が国内で1例報告されている。この症例は、国内第Ⅱ相臨床継続試験(6か月間のプラセボ対照試験後の継続投与試験におけるフィンゴリモド0.5 mg 群)で、投与261日後にMSの再発により投与中止となり、投与中止6か月後に悪性腫瘍または非定型悪性リンパ腫が疑われる所見を認め、投与中止約1年後に死亡している。その後、剖検が実施され、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、肺、腎および甲状腺のリンパ増殖性疾患、皮膚T細胞性リンパ腫と診断された。本症例では、リンパ増殖性障害が重篤(致死的)で治験薬との関連性ありと判断されている。国内第Ⅱ相臨床試験(フィンゴリモド0.5 mg 群)でさらに1例悪性腫瘍が報告されており、フィンゴリモド投与2年4か月後、左乳癌が認められた。これまでの事象は追跡調査期間が限られており、長期投与による悪性腫瘍のリスクは完全には否定できない⁹⁾。

2) 抗アクアポリン4(aquaporin-4; AQP4)抗体陽性例での重篤な有害作用

国内第Ⅱ相臨床試験¹⁾と国内第Ⅱ相臨床継続試験¹⁷⁾では、3椎体以上の脊髄長大病変を有する例は除外されていたため、3椎体以上の脊髄長大病変を有する患者に対する本剤の有効性・安全性は確立されていない^{1,17)}。また、抗AQP4抗体陽性例には投与すべきではない。

国内第Ⅱ相臨床試験の抗AQP4抗体陽性例4例で、少数例ではあるものの、いずれも視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)との関連が疑われる重篤な有害作用(胸部不快感、原疾患再発、白質脳症)が報告されている^{2,9,17)}。各症例を以下に簡潔に記載する。

症例1(フィンゴリモド0.5 mg 群):フィンゴリモド投与4日後に徐脈、胸部不快感をきたし治験薬の投薬を中断。後に抗AQP4抗体陽性が判明。

症例2(フィンゴリモド1.25 mg 群):フィンゴリモド初回投与後に心拍数減少、投与5日後にMS再発と心拍低下、肝障害のため投与中止(初回投与78日後)、その後(初回投与83日後)MS再発。後に抗AQP4抗体陽性が判明した。

症例3(プラセボからフィンゴリモド0.5 mg への切り替え):フィンゴリモド投与29日後、NMOを発症。後に抗AQP4抗体陽性が判明した。

症例4(プラセボからフィンゴリモド1.25 mg への切り替え):フィンゴリモド投与10日後に頭痛と白質脳症を発症。髄液JCウイルスは陰性でPMLは否定された。後に抗AQP4抗体陽性が判明した。

海外で本剤投与後に巨大な脳病変を呈し、その後抗AQP4抗体が陽性と判明したNMO spectrum disorderの症例報告がある¹⁸⁾。国内臨床試験の抗AQP4抗体陽性例4例を含め少数例ではあるものの、いずれもNMOとの関連が疑われる重篤な有害作用が認められた。したがって、本剤投与前に抗AQP4抗体測定を施行し、抗AQP4抗体陽性の症例、NMOやNMO spectrum disorderを疑う症例には本剤を投与すべきではない^{1,2,17)}。

文献

- 1) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(9) : 1269-1277.
- 2) 藤原一男 監修. ジレニア®適正使用ガイド 改訂第2版. ノバルティス ファーマ(株). 2012年3月作成.
- 3) ノバルティス ファーマ(株) ジレニア®カプセル 0.5 mg 新医薬品の「使用上の注意」の解説 2012年4月作成(第3版)
- 4) Espinosa PS, Berger JR. Delayed fingolimod-associated asystole. *Mult Scler*. 2011 ; 17(11) : 1387-1389.
- 5) ノバルティス ファーマ(株) ジレニア®カプセル 0.5 mg 使用上の注意改訂のお知らせ 2012年3月
- 6) 田辺三菱製薬(株) イムセラ®カプセル 0.5 mg 使用上の注意改訂のお知らせ 平成24年3月
- 7) Novartis.com 投資家向けサイト : http://www.novartis.com/investors/event-calender/index.shtml#2012-01-25_full-year-results
- 8) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 402-415.
- 9) イムセラカプセル 0.5 mg / ジレニアカプセル 0.5 mg に関する資料. <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100158/index.html>
- 10) 田中正美, 他. 多発性硬化症への fingolimod の適応条件. *神経内科*. 2011 ; 75(3) : 304.
- 11) Mehling M, Brinkmann V, Antel J, et al. FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 ; 71(16) : 1261-1267.
- 12) Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis : therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol*. 2009 ; 158(5) : 1173-1182.
- 13) Johnson TA, Lapierre Y, Bar-Or A, et al. Distinct properties of circulating CD8 + T cells in FTY720-treated patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010 ; 67(12) : 1449-1455.
- 14) Fingolimod investigator letter PML case 12 April 2012 final : Fingolimod investigator letter based on information to Novartis on April 12 2012.
- 15) Kappos L, Radue EW, O' Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(5) : 387-401.
- 16) Allende ML, Proia RL. Sphingosine-1-phosphate receptors and the development of the vascular system. *Biochim Biophys Acta*. 2002 ; 1582(1-3) : 222-227.
- 17) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis : results of a 12-month, phase 2 extension study. *Mult Scler*. 2011 ; 17(supple 10) : S193.
- 18) Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012 ; 18(1) : 113-115.