

Q1.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 Interferon (IFN) β のみ保険適応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他、治療効果が認められない症例もあり、IFN β よりも治療効果が高く、経口可能な治療薬が期待されていた。フィンゴリモドは、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 (aquaporin: 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 (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、末梢血リンパ球数が減少する。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により、MS の再発抑制効果を発現すると考えられている (3)。

日本の医療保険では 2011 年 9 月 26 日に FTY720 (一般名:フィンゴリモド塩酸塩カプセル:イムセラ®およびジレニア®) が「MS の再発予防およ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 EDSS5.5 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 例の海外第 III 相 2 年間比較試験 (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 と有意に減少し

($p < 0.001$)、プラセボと比較して 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 ヶ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はプラセボに比較して 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 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%、1.25 mg 群は 0.89%(プラセボと比較し $p < 0.001$)の減少にとどまり、脳容量の減少を有意に抑制した(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 (TRANSFORMS 試験) (5) では EDSS スコアが 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 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) は 0.33 と比較し、フィンゴリモド 0.5 mg (429 例) は 0.16、フィンゴリモド 1.25 mg 群 (420 例) 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 強調病巣数は 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 ヶ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)で注意しなくてはならない点は、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 1.25 mg 群で治療効果に有意差はなかったが、有害事象で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0.5mgを経口投与することが推奨された(6)

本邦においても、プラセボを対照としたEDSS6.0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強調病巣が1つ以上の条件を満たした日本人再発型MS計171例の6ヵ月間の比較試験(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0.5mg群(57例)は0.50で49%有意に減少($p<0.05$)、フィンゴリモド1.25mg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ヵ月および6ヵ月のガドリニウム造影病巣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0.5mg群では70.0%($p=0.04$)、フィンゴリモド1.25mg群では86.0%($p<0.001$)と有意に高率であった。投与6ヵ月で認められた新規または拡大したT2強調画像病巣の検討では、プラセボ群では平均6.1個に対し、フィンゴリモド0.5mg群では平均1.1個、フィンゴリモド1.25mg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ヵ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強調画像の病巣数、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ヵ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みとめられた(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及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 名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. *Nature* 2004; 427 (6972): 335–360
2. 菅原邦夫、千葉 健治. *Industrial Inf.* 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 relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18 (9): 1269–1277
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. ノバルティスファーマー(株) ジレニア®適正使用ガイド 改定第2版 監修 藤原
一男: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

Q2.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 MS 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、本邦での選択基準については、現時点ではヨーロッパと同様に、再発寛解型 MS のうち、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 2 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 FREEDOMS 試験(1)と、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は有意な障害の進行抑制が認められ、有意な改善効果を示した(エビデンスレベル II)(1, 2)。

2010 年 9 月にロシア、アメリカ、2011 年 3 月にヨーロッパにおいて再発寛解型 MS に 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、アメリカの FDA においては再発寛解型 MS 患者における第 1 選択薬(3)として位置付けている。一方、ヨーロッパの 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 2 選択薬として位置付けている。ヨーロッパでの「活動性が高い患者」の定義は、①IFN 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 MRIT2 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 強調病巣が認められている、②IFN 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おこし、かつ頭部 MRI でガドリニウム造影 T1 強調病巣が 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、アメリカの D. 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 1 選択薬ではなく、IFN β やグラチラマー酢酸塩で治療しても年 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 2 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、本邦での選択基準については、ヨーロッパと同様に、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 2 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 AQP4 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 の項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=HINGOLIMOD&SponsorApplicant=NOVARTIS&ProductMktStatus=1&goto=Search.DrugDetails
4. フィンゴリモド[®] EMA web site: (Product information の項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 multiples 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 relapsing 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_22300AMX012140

00_A100_1.pdf

9. ノバルティスファーマ(株)ジレニア®適正使用ガイド改訂第 2 版 監修 藤原一
男:2012 年 3 月作成

Q3.どのように使用するか？

推奨

多発性硬化症の再発予防、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。とく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、適切な処置がおこな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みとめず、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」が厚生労働省医薬食品安全対策通知に基づき 2012 年 3 月 19 日に「警告」および「重要な基本的注意」に追記がなされた(2、3、4)。

解説

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。TRANSFORMS 試験(6)での心血管系の重篤な有害事象の出現率は、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、すくなくとも 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 時間毎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、ジギタリス製薬を投与中の患者または失神の既往のある患者
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又は症状が認められた場合には、その兆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。

本剤の投与後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられ、とく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「帰宅可能基準」1. 帰宅時の脈拍数が、投与前の脈拍数の 80%をこえている(45bpm をこえていることが望ましい)、2. 帰宅時の脈拍数が投与 6 時間後までにみと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、ソタノールなど)抗不整脈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 遮断剤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「使用注意」であり、失神の既往のある患者には「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薬、 β ブロッカー、カルシウムチャンネル拮抗薬の投与は開始しない(2、3、4、8)。

文献

1. Espinosa PS, Berger J. Delayed fingolimod-associated asystole. *Mult Scler* 2011; 17(11):1387-1389
2. 新医薬品の「使用上の注意」の解説 ジレニア®カプセル 0.5 mg ノバルティスファーマ株式会社 2012 年 4 月作成(第 3 版)
3. 使用上の注意改定のお知らせ イムセラ®カプセル 0.5 mg 田辺三菱株式会社

2012年3月

4. ジレニア®カプセル 0.5 mg 改訂製品添付文書 ノバルティスファーマ株式会社
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 relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18 (9): 1269-1277
8. ノバルティスファーマ(株)ジレニア®適正使用ガイド改訂第2版 監修 藤原一男:2012年3月作成

Q4.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5項目があげられる。

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ー、進行性多巣性白質脳症を含む)
3. 黄斑浮腫
4. 肝機能異常
5. 妊娠、胎児に対するリスク

特に、1.の初回投与時の徐脈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。国内の臨床試験では(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投与の1例でWenckebach型II度房室ブロックと除脈をきたしたが、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うけている34,000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、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例は上記にも記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なかったが、24時間以内の突然死であった。59歳女性の患者で、高血圧のためメプロロールとアムロジピンの投与をうけていた。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踏まえて、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、Q3:どのように使用するか、の回答を参照されたい。

2. 感染症(ワクチン接種、ウイルス肝炎キャリアー、進行性多巣性白質脳症を含む)

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、おもなものは鼻咽頭炎(28%)、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 $<200/mm^3$ を呈した症例は、リンパ球数 $>200/mm^3$ 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(TRANSFORMS 試験)(8)。国内第II相臨床試験で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から、【警告】として、いずれの症例もステロイドパルスが頻回施行されていることから、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恐れがあるため、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ヵ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HIV抗体、抗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)。

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: 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、12、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、国内外臨床試験及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

無症候もふくめ、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、0.5 mgで0.2%(2/854例)であり、多くは投与開始3~4ヵ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ヵ月後)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ヵ月後、それ以降は6ヵ月ごと等)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、【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付けられており、眼科医と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(ALT、AST、 γ -GTP などの上昇)があらわれることがある。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 ヶ月以内であるが、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 ヶ月後、それ以降は 3 ヶ月ごとなど)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>90U/L、AST>82U/L、 γ -GTP>130U/L 総ビリルビン>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)。

フィンゴリモドとウイルス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、肝障害の患者またはその既往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、胎児へのリスク(生殖毒性)

フィンゴリモドが作用する S1P₁ 受容体は、胚発生中の血管形成に関与することが知られている(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:総動脈管遺残および心室中隔欠損など)および骨格変異(ウサギ)を含む発生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湾曲、1 例:無頭蓋症(胎児の頭蓋骨の欠如)で出産 2 日後に死亡し、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、先天性脛骨湾曲 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婦人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 ヶ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ヵ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ヵ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

6-1 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がん(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ヵ月間のプラセボ対照試験後の継続投与試験フィンゴリモド0.5mg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ヵ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障害、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(0.5mg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ヵ月後、左乳癌がみとめられた。これまでの事象は追跡調査期間に限られており、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)。

6-2. 抗アクアポリン(aquaporin: AQP)4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、NMO)が報告されている(2、9、17)。各症例を以下簡潔に記載する。

症例1(フィンゴリモド0.5mg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 0.5mg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群への切り替え):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 ウイルスは陰性で進行性多巣性白質脳症は否定された。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 例をふく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みとめられた。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 relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18 (9): 1269-1277
2. ノバルティスファーマ(株)ジレニア®適正使用ガイド改訂第2版 監修 藤原一男: 2012年3月作成
3. 新医薬品の「使用上の注意」の解説 ジレニア®カプセル 0.5 mg ノバルティスファーマ 2012年4月改訂(第3版)
4. Espinosa PS, Berger J. Delayed fingolimod-associated asystole. *Mult Scler* 2011; 17(11):1387-1389
5. ジレニア®カプセル 0.5 mg 使用上の注意改定の知らせ ノバルティスファーマ株式会社 2012年3月
6. イムセラ®カプセル 0.5 mg 使用上の注意改定の知らせ 田辺三菱製薬株式会社 平成24年3月
7. Novartis .com 投資家向けサイト:
http://www.novartis.com/investors/event-calendar/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 承認審査情報
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100158/index.html>
10. 田中正美. 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