

メーゼント錠 0.25mg, 同錠 2mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	4
1 起原又は発見の経緯	5
2 二次性進行型多発性硬化症（対象疾患）について	5
2.1 定義，診断基準及び患者数	5
2.2 二次性進行型多発性硬化症（SPMS）に対する診断・治療の現状	7
2.3 本剤の治療上の位置付け	8
3 開発の経緯	9
3.1 品質に関する試験	10
3.2 薬理試験	10
3.3 薬物動態試験	11
3.4 毒性試験	11
3.5 臨床試験	12
3.6 実施中及び実施予定の試験等	14
4 特徴及び有用性	15
5 まとめ	16
6 参考文献	17

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
3mCDP	3-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行
6mCDP	6-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 6 ヶ月持続する障害進行
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
CP	core part	コアパート
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EP	extension part	継続投与パート
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
S1P	sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン 1 リン酸
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間

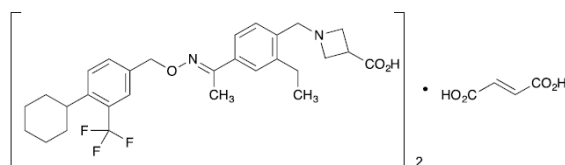
用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記方法	シボニモド フマル酸は、本文中は BAF 又は本剤と表記した。
EDSS	EDSS は神経学的検査に基づき MS の身体障害度を評価する標準的な順序尺度であり、7 種類（視覚機能、脳幹機能、錐体路機能、小脳機能、感覚機能、膀胱直腸機能、大脳機能）の FS（機能別障害度）の各スコアと歩行障害のスコアから成り、EDSS スコア（0：正常～10：MS による死亡）として表される。歩行障害を伴う場合は 4.0 以上となる。
EDSS に基づく障害進行	ベースラインの EDSS スコアが 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合、ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とした（A2304 試験での定義）。
再発	新たな神経学的な異常の発現、又は以前から認められたが安定若しくは軽快していた神経学的異常の悪化が、前回の臨床的脱髄イベントの発生から 30 日以上経過して認められた場合。当該異常は 24 時間以上持続するものとし、また発熱や感染を伴わない（体温 37.5℃ 未満）。
ARR	ARR は、1 年あたりの確定再発の平均数と定義し、調査期間中に認められた確定再発の定義に合致した再発数の合計を参加期間（日）の合計で除し、さらに年間日数 365.25 を乗じて算出した。
SDMT	SDMT は、認知機能障害のある MS 患者で影響がみられる領域である注意力、集中力、情報処理速度を検査する高感度かつ特異的な認知機能検査である。SDMT は、9 つの記号とそれに対応する数字が記載された対応表を基に、被験者が各記号に対応する数字を制限時間内にできる限り早く口頭で答える検査である。90 秒以内に回答できた正答数（110 点満点）に基づきスコアを算出した。

1 起原又は発見の経緯

シポニモド フマル酸（開発コード：BAF312，以下 BAF または本剤）は、ノバルティス社が開発した新規のスフィンゴシン 1 リン酸（S1P）受容体調節薬である。本剤はフィンゴリモドと同様に myriocin（冬虫夏草の一種である *Isaria sinclairii* 由来の天然物）と類似構造を有する（Figure 1-1）が、S1P₁ 及び S1P₅ 受容体に対しより優れた選択性を示す（Chun and Brinkmann 2011, Gergely et al. 2012）。本剤は 2 mg（維持用量）1 日 1 回経口投与により持続的な血中リンパ球数減少作用を示し、消失半減期並びに休薬後のリンパ球数回復までの期間はフィンゴリモドに比べて短い。これらのことから、BAF は有効性及び安全性に優れることが期待され、多発性硬化症（multiple sclerosis, MS）治療薬として開発された。

Figure 1-1 シポニモド フマル酸の構造式



2 二次性進行型多発性硬化症（対象疾患）について

2.1 定義，診断基準及び患者数

定義

MS は、脳・視神経・脊髄といった中枢神経内に病変が多発する炎症性脱髄疾患であり、運動や歩行等の障害を来す。MS の診断には、McDonald 診断基準が国際的に参照されており（Polman et al. 2011），厚生労働省研究班が示した診断基準（厚生労働省診断基準 2015）も概ね同じである。すなわち、臨床症状や MRI 画像所見に基づき、脱髄病変の時間的・空間的多発性を確認し、他の疾患の可能性を排除することで MS と確定診断される。

MS は、臨床経過に基づき再発寛解型（relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS），二次性進行型（secondary progressive multiple sclerosis, SPMS），一次性進行型（primary progressive multiple sclerosis, PPMS）の 3 病型に分類される。SPMS は、再発と寛解を繰り返す RRMS としてある期間経過した後に、「再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する」病型と定義される（厚生労働省診断基準 2015, Lublin et al. 2014）。

患者数

全世界の MS の推定患者数は 230 万人で、推定有病率（中央値）は 10 万人あたり 33 人であり、有病率は高緯度地域ほど高い（MSIF 2016a）。国内では、2004 年に厚生労働省特定疾患対策研究

事業免疫性神経疾患に関する調査研究班により全国臨床疫学調査が実施されており、MS の推定患者数は 9900 人、推定有病率は 10 万人あたり 7.7 人（[Osoegawa et al. 2009](#)）と国内の有病率は外国に比べ低いことが報告されている。しかし、近年、MS 患者は増加しており、疫学調査が行われた 2004 年度の特定疾患医療受給者証所持者数は約 10800 人であったが、2014 年度には約 19400 人と増加している（[難病情報センター 2016](#)）。また、MS 患者の約 85%が RRMS であり、そのうち約半数の患者が SPMS へ移行することから、今後、国内の SPMS 患者数の増加が予想される（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)）。

SPMS の病因・病態

MS は遺伝的要因と環境的要因が複合的に関与し発症に至る炎症性脱髄疾患と考えられているが、その原因はいまだ特定されていない。MS の病態は、中枢神経の髄鞘タンパクあるいはオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答により生じると考えられている。RRMS では、獲得免疫系による急性炎症が病態形成の中心であり、脳や脊髄の白質に活動性脱髄巣が形成される。末梢において何らかの髄鞘抗原の感作を受け分化した自己反応性 T 細胞が血液脳関門（BBB）破綻を誘導するとともに中枢神経系局所に浸潤し、脱髄巣を形成する。また、自己反応性 B 細胞の役割も注目されており、B 細胞は T 細胞へ抗原を提示及び自己抗体を産生することで脱髄形成に寄与する。RRMS から SPMS に移行すると、活動性脱髄は限局的で細胞浸潤は乏しくなり、活性化ミクログリアが主体となる自然免疫が優位となる。MRI で正常にみえる白質において軸索変性が進行しており、活性化ミクログリアがサイトカイン産生や酸化ストレス誘導等を介して、病巣における神経系細胞の障害並びに細胞死を誘導していると考えられている（[Frischer et al. 2009](#), [Antel et al. 2012](#), [Frischer et al. 2015](#), [Hemmer et al. 2015](#), [Mahad et al. 2015](#), [多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)）。RRMS では BBB の破綻が認められる一方、SPMS では BBB は修復され機能している。実際、MRI 画像上、ガドリニウム（Gd）造影病変として認められる炎症性病変は RRMS と比べ SPMS で限定的であり、これは BBB が正常に機能していることを示唆している（[Antel et al. 2012](#)）。また、SPMS では髄膜においてリンパ濾胞構造の形成が認められる。リンパ濾胞構造には B 細胞が豊富に存在しており、自己抗体並びにサイトカイン産生を介して隣接する皮質の脱髄進行並びに変性に関与していると考えられている（[Antel et al. 2012](#), [Mahad et al. 2015](#)）。RRMS と SPMS のそれぞれの典型的な病理所見は以上のような特徴が認められるものの、これらの変化は RRMS から SPMS への自然経過のなかで緩徐に推移していくものと考えられる（[Mahad et al. 2015](#)）。

SPMS の症状

SPMS へ進行すると、日常生活に深刻な影響を及ぼす不可逆的な身体的障害が徐々にみられるようになる（[Nandoskar et al. 2017](#)）。主な障害は、歩行障害であり、適切な時期に治療が受けられないと、徐々に歩行障害が進行し、やがて歩行補助具を要し、車椅子生活を余儀なくされる場合もある。また、SPMS へ進行すると、MS による認知機能障害として情報処理速度の低下が顕

著になり、雇用に影響をもたらすようになる（[Strober et al. 2014](#), [MSIF 2016b](#), [Chiaravalloti and DeLuca 2008](#), [Planche et al. 2016](#)）。この他に、延髄機能障害、視力障害、上肢の機能障害、疲労、疼痛、鬱、重度の括約筋協調不全による排尿・排便障害等がみられ、日常生活に次第に家族のサポートが必要となることから、患者のみでなく家族の社会生活への影響も大きくなる（[MSIF 2016a](#), [Orme et al. 2007](#), [Naoshy et al. 2015](#)）。

2.2 二次性進行型多発性硬化症（SPMS）に対する診断・治療の現状

SPMS へは、MS 発症から 15～20 年で緩徐に進行する。移行時点を画像や病理学的に判断する明確な基準はなく、SPMS は後方視的に診断される（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#), [Rovaris et al. 2006](#), [Lublin et al. 2014](#), [Tremlett et al. 2010](#)）。MS は、自然経過の観察から、身体機能障害を評価する指標である Expanded Disability Status Scale（EDSS）スコアが 4.0（歩行能力は低下しているが補助又は休息を要さず少なくとも 500 m 歩行可能）になると、再発の有無にかかわらず一定の速度で障害が進行していくとの報告がある（[Confavreux et al. 2000](#), [Vukusic and Confavreux 2003](#), [Tremlett et al. 2008](#), [Tremlett et al. 2009](#), [Scalfari et al. 2010](#), [Novotna et al. 2015](#)）。しかしながら、SPMS への移行は EDSS スコア 3.0 以下で既に始まっているとの報告もあり（[Kremenchutzky et al. 2006](#)），移行段階は個々の患者により異なる。

現在、MS の発症を予防する、又は MS を根本的に治療する方法はない。SPMS 患者では、先述のとおり身体的障害が日常生活に深刻な支障をきたすようになることから、身体的障害の進行を抑制することが第一の治療目標である（[EMA CHMP 2015](#), [多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)）。また、SPMS 患者では、RRMS 患者と比べ頻度は減少するものの再発が生じ得る。SPMS 患者でも再発すると、その後遺症により身体的障害が増悪するリスクがあるため、RRMS 患者と同様に再発予防も重要な治療目標となる。

外国では、SPMS を含む MS 治療薬としてミトキサントロン塩酸塩（以下、ミトキサントロン）及びインターフェロン（interferon, IFN） β -1b がそれぞれ米国、欧州で承認されているものの、障害進行抑制効果は限定的であり、安全性にも問題がある。また、近年、ナタリズマブでも SPMS に対する臨床試験（ASCEND 試験, 887 名）が実施されたが、障害進行の遅延効果は検証されなかった（[Kapoor et al. 2018](#)）。

国内では、外国で MS 治療薬として使用可能なミトキサントロンは、抗悪性腫瘍剤として販売されているものの、MS 治療薬としては未承認である。また、IFN β -1b は MS 治療薬として承認されているものの、「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」によれば、SPMS 患者に対する治療薬としては推奨されておらず、現時点で SPMS 患者に対する有効性を証明できた治療薬はない。なお SPMS に対して国内外の診断・治療体系に大きな違いはない。

2.3 本剤の治療上の位置付け

近年、再発を伴う MS 患者に対しては複数の MS 治療薬が利用可能になってきたものの、SPMS を含む進行型の MS 患者に対する障害進行抑制の治療課題は未解決のままである。また、先述のとおり国内では、外国で使用可能なミトキサントロンが MS 治療薬として承認されておらず、IFN β -1b は MS 治療薬として承認されているものの、SPMS 患者に対する治療薬として推奨されておらず、本承認申請時点で SPMS 患者に対する有効性を証明できた治療薬はない。本剤は、臨床試験の結果から SPMS 患者に対して再発の有無にかかわらず障害進行抑制効果を示し、忍容可能な安全性プロファイルを有する初めての治療薬となり得る。

3 開発の経緯

[illegible]

3.1 品質に関する試験

原薬シポニモド フマル酸は、吸湿性のない白色の粉末であり、シポニモドとフマル酸は共結晶体を形成している。原薬に対する検討は海外製造所において化学構造や物理化学的性質を確認した。原薬の安定性試験は、Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland で製造された3ロットを用いてICH ガイドラインに従って実施した。安定性試験の結果、原薬は30℃以下で保存するとき、リテスト期間を30ヵ月とした。また現在実施中の長期保存試験を60ヵ月まで継続する。また、実生産スケールロット3ロットについて、長期保存試験(30℃/75%RH)を60ヵ月まで実施する[2.3.S-7]。

一方、製剤に関する検討は海外製造所において経口投与可能な製剤を目的として錠剤を開発し、0.25 mg 及び 2 mg 錠剤にて申請することとした。製剤の安定性試験は、XXXXXXXXXXで製造した 3 ロットを用いて、ICH ガイドラインに従って実施した。安定性試験の結果、BAF はポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔による PTP 包装で、2～8℃ で保存するとき、有効期間を 24 ヶ月とした。また現在実施中の長期保存試験については 36 ヶ月まで継続し、実生産スケールロット 3 ロットについては、長期保存試験を有効期間まで、及び加速試験を 6 ヶ月まで実施する[2.3.P-8]。

3.2 薬理試験

BAF は S1P 受容体サブタイプ 1 及び 5 (S1P₁ 及び S1P₅ 受容体) に対する選択的アゴニストであり、血液脳関門 (BBB) を通過し高い中枢移行性を示す。BAF は主にリンパ球上に発現する S1P₁ 受容体に作用した後、S1P₁ 受容体の内在化を誘導し、受容体を機能的に不活性化 (機能的アンタゴニスト作用)。リンパ球は、S1P₁ 受容体とリンパ液中の S1P が反応することにより、リンパ節等の二次リンパ組織からリンパ液へ移出し全身を循環する。BAF の機能的アンタゴニスト作用により S1P と S1P₁ 受容体との反応が阻害され、リンパ球移出が抑制されると、血中リンパ球数が減少する。自己反応性 T 細胞及び B 細胞も同様に二次リンパ組織からの移出が阻害されるため、中枢神経系局所への浸潤と炎症が阻止され、MS に対し治療効果を示す (Matloubian et al. 2004, Brinkmann et al. 2010)。一方、S1P₅ 受容体に対しては内在化を誘導せずアゴニストとして作用し (Bigaud et al. 2018)、中枢神経系においてオリゴデンドロサイトによる軸索の再ミエリン化の促進に関与していることが示唆されている (Mannioui et al. 2018)。また、MS の病態を反映する実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルマウスにおいて、血中リンパ球数に有意な影響を及ぼさない用量を脳室内投与したとき、BAF は中枢神経系に対して直接的な神経保護効果を示した (Gentile et al. 2016)。以上から、BAF は二次リンパ組織からのリンパ球移出を抑制し、中枢組織への炎症性リンパ球浸潤を阻止することで MS に対し効果を示す。さらに、BAF は BBB を通過し高い中枢移行性を示すことから (Briard et al. 2015)、中枢神経系に直接的に作用し保護効

果を示すことで SPMS 移行後に主として見られる神経変性に対してもその進行を抑制することが期待される。

安全性薬理試験のコアバッテリー試験は、ICH S7A 及び S7B ガイドラインに従い、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice, GLP）を遵守して実施した。すべての動物種（ラット、モルモット、ウサギ及びカニクイザル）において一過性の心拍数の減少がみられ、ラット及びモルモットでは房室解離及び第二度房室ブロックが認められた。心拍数の減少は、BAF による GIRK チャネル（G 蛋白質共役型内向き整流カリウムチャネル）活性化に関連する変化であると考えられた。

3.3 薬物動態試験

BAF を経口投与したときのバイオアベイラビリティはサルで 54%～83%，ラットで約 50%であった。いずれの動物種でも T_{max} は 2～8 時間であり、ラット及びサルのクリアランスは小さく、種差が認められた。ラットの薬物動態には性差が認められ、雌雄間の CYP の発現量の差が影響したと考えられる。雌ラットのクリアランスは雄に比べて小さく、雌ラットの $T_{1/2}$ は 28 時間であったのに対し、雄ラットでは $T_{1/2}$ は 5～6 時間であった[2.4-4.2]。BAF の血漿蛋白結合率はいずれの動物種でも 99%超であり、濃度依存性は認められなかった。BAF の血中／血漿中濃度比は 0.74～1.21 であった[2.4-4.3]。

BAF を経口投与したとき、脳内組織／血液の AUClast 比は小脳白質（15.1），脳梁（12.9）及び延髄（12.4）で高かった。サルに BAF を経口投与したとき、投与後 24 時間の脳／血漿中濃度比は、6.1～14.8 であった。BAF は BBB を通過し、高い中枢移行性を示した。有色ラットの組織内放射能分布はアルビノラットと類似しており、メラニン含有組織である眼から放射能が比較的早く消失することから、メラニンへの親和性は強くないと考える[2.4-4.3]。妊娠ラット及び妊娠ウサギにおいて、BAF は胎盤を通過し胎児へ移行した。BAF はラットの乳汁中に分泌され、乳汁中／血漿中濃度比は約 0.5 であった[2.4-4.5]。

BAF を経口投与したとき、血漿中には主として未変化体が検出された。水酸化が主要な代謝経路であり、水酸化体はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受けた。その他に、コレステロールエステル体が検出された。 ^{14}C -BAF を経口投与したとき、糞中に放射能の 74.9%～98.2%，尿中に 1.44%～6.95%が排泄された[2.4-4.5]。

3.4 毒性試験

BAF の非臨床安全性評価を目的として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験を実施した。主要な毒性試験は、非臨床安全性に関する ICH ガイドラインに従い、GLP を遵守して実施した。単回投与毒性試験における概略の致死量は、マウス（静脈内投与）で 200 mg/kg 超、ラット（経口投与）

で 2000 mg/kg 超、カニクイザル（経口投与）で 60 mg/kg 超であった[2.4-7]。反復投与毒性試験では、中枢神経系に関する一般状態の変化、並びにリンパ系組織、肺、腎臓、肝臓、甲状腺、涙腺、消化管、骨格筋及び皮膚に変化が認められた。リンパ系組織への影響は薬理作用から予想される変化であり、その他の臓器における変化には十分な安全域が確認された。BAF は遺伝毒性、光毒性及び依存性を示さず、がん原性試験においてヒトでの発現が懸念される腫瘍性病変は認められなかった。生殖発生毒性試験において催奇形性を含む胚・胎児毒性が認められたことから、妊娠中は本剤の使用を避けることが推奨される。

3.5 臨床試験

開発経緯

本剤の SPMS に対する開発は、患者数が多い欧米を中心に進められた。国内外で健康被験者及び特別な患者集団を対象として、20 試験の臨床薬理試験を計画・実施した[2.5-1.2]。

臨床試験は 2006 年より開始され、第 I 相試験では主に BAF の安全性及び忍容性の確認、用法設定（1 日 1 回投与）、漸増投与による心伝導への影響の検討、休薬後投与再開時の心伝導への影響の検討、CYP2C9 遺伝子型による PK に及ぼす影響の検討、特別な集団を対象とした検討、及び薬物相互作用の検討を行った。第 II 相試験では第 I 相試験結果を踏まえて設定した漸増投与法（0.25 mg から投与を開始し、5 日間かけて 1.25 mg まで漸増）の検討及び維持期の用量設定（2 mg 投与）を行い、さらに RRMS 患者に対する有効性、安全性及び忍容性を評価した。第 II 相試験（A2201, A2201E1）の結果より、RRMS 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、当時は RRMS 患者を対象とした第 III 相試験を計画していた。また、国内でも第 I 相試験結果より日本人と非日本人で BAF の PK/PD に明らかな人種差は認められなかったことから、第 III 相試験へ参加が可能と考え、20 年 月に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と 相談を 実施した[1.13.2-1]。

しかし、その後ノバルティス社は、近年の RRMS での治療充足性や SPMS での医療ニーズ、並びに、本剤は薬理学的特徴から SPMS に対する効果も期待できると考え、RRMS から SPMS 患者にターゲットを変更し、開発戦略を見直した。そして 2012 年 12 月から欧米を中心に SPMS 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（A2304 試験）が開始された。また、国内でも SPMS 治療薬に対し高い医療ニーズがあること、日本単独での臨床試験の実施は困難であることを考慮し、日本人患者の A2304 試験への組入れを計画した。そして 20 年 月に 相談を 実施した際、機構は日本が A2304 試験に参加することは受け入れ可能との見解を示した[1.13.2-2]。

A2304 試験はコアパート（Core Part, CP）と継続投与パート（Extension Part, EP）の 2 つのパートから構成される。CP は、BAF の有効性及び安全性を検証する、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、EP は、CP 完了例に対する長期安全性及び有効性

を評価する、BAF の非盲検投与による継続投与試験である。A2304 試験では、EMA のガイドラインや各国の規制当局から得られた助言を踏まえ、SPMS を「時折みられる再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す病型」と定義し、進行型の経過を「再発とは無関係な神経学的障害の増大（6 ヶ月以上持続）」と定義し、対象患者を総合障害度スケール（expanded disability status scale, EDSS）のスコアが 3.0～6.5 で、試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害進行が認められ、かつ、ランダム化前 3 ヶ月以内に再発を伴わず、副腎皮質ステロイド治療のない SPMS 患者とした[2.5-1.2.2]。

A2304 試験は、BAF の SPMS に対する障害進行抑制効果がプラセボに比べて優れることを検証することを主要目的に実施した。主要評価項目で用いた EDSS は、神経学的検査に基づき MS 患者の身体的障害を総合的に評価する標準的な指標である（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017）。主要評価項目の 3 ヶ月持続する障害進行（3-month confirmed disability progression based on EDSS, 3mCDP）が認められるまでの期間は、EMA のガイドライン（EMA CHMP 2006）及び 2011 年に CHMP から得られた助言を踏まえ設定された。また、年間再発率（Annualized Relapse Rate, ARR）を副次評価項目として評価した[2.5-1.2.2]。

A2304 試験の CP 完了時の解析結果から、主要評価項目である 3mCDP が認められるリスクを、BAF 群はプラセボ群に比べて 21.2%減少（ $p = 0.0134$, Cox 比例ハザードモデル）させた。BAF による SPMS に対する身体的障害度の進行抑制効果は、より厳格な評価指標である 6 ヶ月持続する障害進行（6-month confirmed disability progression based on EDSS, 6mCDP）が認められるリスクを、プラセボ群に比べて 25.9%減少（ $p = 0.0058$, Cox 比例ハザードモデル）させたことから確認された。また SPMS 患者に対し、BAF はプラセボに比べ ARR を 55.5%抑制した（ $p < 0.0001$, 負の二項回帰モデル）ことから、SPMS に対する再発予防効果も示された[2.5-4.3.3]。

A2304 試験 CP の二重盲検投与期間中の有害事象発現率は、BAF 群でプラセボ群と比べて高かった（BAF 群 89.3%, プラセボ群 81.7%, 以下同順）。BAF 群でみられた主な有害事象（発現率 10%以上）は、頭痛、上咽頭炎、尿路感染、転倒、高血圧であり、これらの事象の発現率は、プラセボ群と同程度であった。有害事象の重症度はほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 であった。BAF 群で 1%以上に発現した重篤な有害事象は尿路感染、基底細胞癌のみであり、これらの事象の発現率は、プラセボ群と同程度であった。投与中止に至った有害事象（発現率 1%以上）は、黄斑浮腫（1.0%, 0.2%）のみであった。CP の投与期を完了した被験者の割合は、BAF 群でプラセボ群に比べ高く（81.7%, 77.7%）、BAF 投与時の忍容性は良好であった。また、投与期間の延長に伴って特定の有害事象の発現率が上昇する傾向はみられなかった[2.5-6.3]。

日本人部分集団では、被験者数が少なく、結果の解釈には限界があるものの、EDSS スコアの推移を見ると、全体集団で確認された BAF の SPMS に対する身体的障害の進行抑制効果は日本人被験者でも同様に認められることが示唆された。また、CP 期間中、再発はプラセボ群でのみ 2 名に認められ、BAF の SPMS に対する再発予防効果が日本人部分集団でも示唆された[2.5-4.4.2]。

日本人部分集団で特異的に発現した有害事象はなく、重篤な有害事象も BAF 群での報告はなかった。

さらに、A2304 試験結果を用いた母集団薬物動態解析において、BAF の薬物動態に民族の影響は認められなかった[2.7.2-3.1.9]。

以上から全体集団で SPMS 患者に対する有効性及び安全性が確認され、全体集団と日本人部分集団で有効性及び安全性に大きな違いはなかった。

A2304 試験 CP 完了時の中間解析の結果、SPMS に対する有効性・安全性が確認されたことから、ノバルティス社では SPMS を治療対象として承認申請をすることとし、欧米ともに SPMS を申請効能・効果として、米国では 2018 年 3 月～6 月に段階的承認申請、欧州では 2018 年 9 月に承認申請を行った。米国では 2019 年 3 月に“CIS, RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS を含む成人の再発型の MS”，欧州では 2020 年 1 月に“再発又は炎症活動性の画像所見により確認された疾患活動性を有する成人の SPMS”の効能効果で承認を取得した。

一方、国内では、既存の MS 治療薬の効能又は効果がいずれも MS であり、これまで SPMS に対し有効性のエビデンスを有する治療薬が存在しなかったことから、SPMS への移行が疑われても、SPMS に対して有効性のエビデンスがない MS 治療薬が漫然と投与され続け、本剤の治療介入が遅れ、不可逆的な神経変性が主体となる SPMS での身体的障害が増大する懸念がある。そのため、本剤が適切な患者に対し適切な時期に投与できるようにするための方策も必要であると考えた。その一つの方法として、既存の MS 治療薬における効能又は効果と同様に、本剤の効能又は効果を MS とし、その上で本剤の治療対象を特定するために SPMS の病型に関する情報を効能又は効果に関連する使用上の注意欄に記載する案を検討した。これらの効能又は効果、並びにそれに関連する使用上の注意の記載案について、機構と 20 年 月に 相談を 実施した[1.13.2-3]。その結果、機構から、本剤の効能又は効果は、第 III 相検証試験の対象が SPMS であったことから、SPMS とすることが適切であるとの助言を受けた。この機構からの助言を考慮し、本剤の効能又は効果は SPMS とした上で、本剤による治療介入の遅れを回避するための注意喚起は、効能又は効果に関連する使用上の注意欄で示した上で、承認申請することとした。

なお、シポニモド フマル酸は、SPMS 治療薬としての医療上の必要性等の希少疾病用医薬品としての要件を満たすことから、平成 30 年 12 月 6 日に希少疾病用医薬品の指定を受けた（指定番号：（30 薬）第 423 号）[1.13.4-1-2]。

3.6 実施中及び実施予定の試験等

国内の SPMS 患者数は少なく、治験から得られる情報も限られているため、製造販売後に以下の方法で情報収集を行う予定である。

本剤の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する目的で A2304 試験 Extension part（実施期間：2023 年 9 月までを予定）を継続する。さらに市販直後調査の実施、並びに本剤の使用実態下における安全性及び臨床的な有用性を確認する目的で一般使用成績調査（A1401 調査、実施期間：2020 年 8 月に開始予定、目標症例数：330 名、観察期間：12 ヶ月）の実施を計画している。

さらにシポニモド フマル酸では、点滴静注剤として海外で、脳出血患者を対象とした第 II 相試験（Proof of Concept 試験）を実施中である(2018 年 12 月時点)。

4 特徴及び有用性

本剤の特徴

本剤は 5 種類の S1P 受容体サブタイプ（S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, S1P₅）のうち、S1P₁ 及び S1P₅ 受容体に対し優れた選択性を有する S1P 受容体調節薬である。さらに本剤は BBB を通過し高い中枢移行性を有することから、中枢神経系に直接的に作用し効果を示すことが期待される。また本剤の消失半減期並びに休薬後のリンパ球数回復までの期間はフィンゴリモドに比べて短い[2.4-3]。

エビデンスを有する初めての SPMS 治療薬

・身体的障害の進行抑制効果

BAF は A2304 試験において、主要評価指標である 3mCDP をプラセボに対し 21.2%減少させた。また、より厳格な指標である 6mCDP ではプラセボに対し 25.9%減少させた。以上より、本剤は SPMS 患者に対する身体的障害の進行抑制効果を示した[2.5-4.3.3], [2.5-6.2]。

・再発予防効果、炎症性の疾患活動性の抑制効果

BAF は A2304 試験において、プラセボに比べ ARR を 55.5%抑制した。また、BAF は投与後 24 ヶ月にわたり Gd 造影病変数をプラセボに比べ 86.3%減少、投与後 24 ヶ月にわたり新規又は拡大 T2 病変数をプラセボに比べ 80.6%減少させ、T2 病変容積に対しベースラインからの増加（悪化）を投与後 24 ヶ月にわたりプラセボに比べ抑制した。以上より本剤の 1 日 1 回 2 mg 投与は再発に対しても予防効果を示し、MRI に基づく炎症性の疾患活動性でプラセボに比べ顕著な抑制効果を示した[2.5-4.3.3], [2.5-6.2]。

・認知機能障害（情報処理速度低下）の進行抑制効果及び脳萎縮の抑制効果

A2304 試験において、SDMT のベースラインからの変化量は、治験薬投与後のいずれの評価時点でも BAF で増加（改善）したのに対し、プラセボでは減少（悪化）し、治験薬投与後の全評

価時点にわたって BAF でプラセボに比べ有意に増加（改善）した。さらに SDMT スコアのベースラインから 4 以上の悪化の発現リスクをプラセボに対し 21.3%減少させ、BAF の認知機能障害抑制効果が示唆された。また、脳容積のベースラインからの変化率（A2304 試験の副次評価項目）は、投与後 24 ヶ月にわたって BAF でプラセボに比べ小さく、BAF はプラセボに対し有意な脳萎縮抑制効果を示した[2.5-4.3.3], [2.5-6.2]。

忍容可能な安全性プロファイル

本剤の SPMS 患者に対する安全性プロファイルは、同じ S1P 受容体調節薬である既承認のフィンゴリモドの使用経験から予測される範囲内であった。フィンゴリモドの副作用として知られる肝機能検査値上昇、黄斑浮腫、高血圧等が本剤でも生じる場合があり注意を要するが、適切な検査及び処置により管理可能であった。また、本剤の投与開始時の心伝導への影響は、維持用量まで漸増することにより軽減され、投与開始時に心疾患（心伝導の遅延を含む）を有する患者に対しても、初回投与日に一定期間心伝導の影響を観察し、必要に応じて適切な処置をすることで、本剤投与によるリスクを最小化することができる[2.5-6.4]。

5 まとめ

本剤は、SPMS 患者を対象とした第 III 相検証試験にて、SPMS 患者に対する再発予防効果及び身体的障害の進行抑制効果を示した。さらに認知機能障害の進行抑制効果が示唆され、それを支持する脳萎縮の抑制効果もみられた。また忍容可能な安全性プロファイルを示した。よって、本剤は初めての SPMS 治療薬となることが期待される。したがって、本剤を以下の効能又は効果、用法及び用量で承認申請する。

効能又は効果：二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

用法及び用量：通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25 mg から開始し、2 日目に 0.25 mg, 3 日目に 0.5 mg, 4 日目に 0.75 mg, 5 日目に 1.25 mg, 6 日目に 2 mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目以降は維持用量である 2 mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

6 参考文献

- [Antel J, Antel S, Caramanos Z, et al. (2012)] Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol*; 123(5):627-38.
- [Bigaud M, Nuesslein-Hildesheim B, Tran TTT, et al. (2018)] Siponimod is a Functional Agonist for the S1P5Receptor (P3.404) First published April 9, 2018.
- [Briard E, Rudolph B, Desrayaud S, et al. (2015)] MS565: A SPECT Tracer for Evaluating the Brain Penetration of BAF312 (Siponimod). *ChemMedChem*; 10(6):1008-18.
- [Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. (2010)] Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov*; 9:883-97.
- [Chiaravalloti ND and DeLuca J (2008)] Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*; 7(12):1139-51.
- [Chun J and Brinkmann V. (2011)] A mechanistically novel, first oral therapy for multiple sclerosis: the development of fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med*; 12(64): 213-28.
- [Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. (2000)] Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 343(20):1430-8.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP) (2006) Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. (Internet) Available from:
<https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en.pdf> Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)
- [European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP) (2015)] Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.
- [Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. (2009)] The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*; 132(Pt 5):1175-89.
- [Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. (2015)] Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*; 78(5):710-21.
- [Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. (2012)] The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol*; 167(5): 1035-47.
- [Gentile A, Musella A, Bullitta S (2016)] Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflamm*; 13:207-19.
- [Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T (2015)] Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*; 14(4):406-19.
- [Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. (2018)] Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*; 17(5):405-15.
- [Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. (2006)] The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*; 129(Pt 3):584-94.
- [Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. (2014)] Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*; 83(3):278-86.

- [Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H (2015)] Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*; 14(2):183-93
- [Mannioui A, Vauzanges Q, Fini JB, et al. (2018)] The *Xenopus* tadpole: An *in vivo* model to screen drugs favoring remyelination. *Mult Scler*; 24(11):1421-1432.
- [Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. (2004)] Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*; 427(6972):355-60.
- MSIF (2016a) What is MS? and Atlas of MS (Internet) Available from: <<http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>> and <<https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>> (Accessed 30 September 2016) (available upon request)
- MSIF (2016b) Global MS employment report 2016. (Internet) Available from: <<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/05/Global-MS-Employment-Report-2016.pdf>> (Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)
- [Nandoskar A, Raffel J, Scalfari AS, et al. (2017)] Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs*; 77(8):885-910.
- [Naoshy S, Pike J, Jones E, et al. (2015)] The Impact of Increasing Multiple Sclerosis (Ms) Severity Level on Employment and Caregiver Burden. *Value Health*; 18(7):A759.
- [Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, et al. (2015)] Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology*; 85(8):722-9.
- [Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al. (2007)] The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*; 10(1):54-60.
- [Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. (2009)] Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler*; 15(2):159-73.
- [Planche V, Gibelin M, Cregut D, et al. (2016)] Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*; 23(2):282-9.
- [Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. (2011)] Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*; 69(2):292-302.
- [Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. (2006)] Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*; 5(4):343-54.
- [Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. (2010)] The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*; 133(Pt 7):1914-29.
- [Strober L, Chiaravalloti N, Moore N, et al. (2014)] Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS Functional Composite and cognitive testing. *Mult Scler*; 20(1):112-5.
- [Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V (2008)] Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*; 14(3):314-24.
- [Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. (2009)] Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*; 73(20):1616-23.
- [Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. (2010)] New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*; 74(24):2004-15.
- [Vukusic S and Confavreux C (2003)] Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 206(2):135-7.

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン (2017) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 東京:医学書院. (internet) Available from:

<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html> (Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)

難病情報センター (2016) 多発性硬化症の特定疾患医療受給者証所持者数の推移 (Internet) Available form:

<<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>> (Accessed 07 October 2016) (available upon request)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 外国における使用状況等	3
2 外国の添付文書等の概要	3

表 一 覧

Table 1-1	主要国での申請・承認状況	3
Table 2-1	米国の添付文書の概略	3
Table 2-2	EU の添付文書の概略	15

1 外国における使用状況等

2020 年 2 月現在、本剤は米国及び EU において承認されている。また、スイスにおいて申請中である。主要国での申請及び承認状況を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 1- 主要国での申請・承認状況

国名	販売名	承認	剤型・含量	効能・効果
米国	MAYZENT	2019 年 3 月	フィルムコート錠・0.25, 2 mg	CIS, RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS を含む成人の再発型の MS
EU	MAYZENT	2020 年 1 月	フィルムコート錠・0.25, 2 mg	再発又は炎症活動性の画像所見により確認された疾患活動性を有する成人の SPMS
スイス	████████	申請中 (20██年██月██申請)	████████ ████████	████████

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティス ファーマ社の企業中核データシート（CCDS / Basic Prescribing Information, 20██年██月改訂）を添付する。米国の添付文書（2019 年 3 月）の概略を Table 2-1 に、EU の添付文書（2020 年 1 月）の概略を Table 2-2 に示す。

Table 2-1 米国の添付文書の概略

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
剤型・含量	0.25 mg 錠：薄い赤色，割線のない，はす縁の円形両凸フィルムコーティング錠 2 mg 錠：薄い黄色，割線のない，はす縁の円形両凸フィルムコーティング錠
効能・効果	CIS, RRMS 及び疾患活動性を有する SPMS を含む成人の再発型の MS
用法・用量	用法及び用量 初回投与前の評価 MAYZENT の投与開始前に以下の評価を行う。 <u>CYP2C9 遺伝子型判定</u> 患者の CYP2C9 変異を検査し CYP2C9 遺伝子型を判定する。シポニモドの投与を判断するために CYP2C9 変異を検出する，FDA が許可又は承認した検査は，現在市販されていない。 <u>全血算</u> 最近の全血算（CBC）の結果を確認する。 <u>眼科学的検査</u> 黄斑を含む眼底検査を行う。 <u>心臓の評価</u> 心電図（ECG）を記録し，既存の伝導異常の有無を確認する。特定の既存の疾患がある患者では，循環器を専門とする医師の助言を求め，初回投与時にモニタリングを行うことが推奨される。 心拍数減少又は房室伝導遅延の可能性のある薬物を投与されているか確認する。 <u>現在又は過去の投薬</u> 抗腫瘍薬，免疫抑制剤，又は免疫調節薬を投与されている患者，又はこれらの薬剤の投与歴がある患者では，MAYZENT の投与開始前に，予期せぬ相加的な免疫抑制作用の可能性を考慮する。

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use																																							
	<u>予防接種</u> MAYZENT の投与開始前に水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）抗体検査を行う。抗体陰性患者には、MAYZENT の投与開始前に VZV の予防接種を行うことが推奨される。 <u>肝機能検査</u> 最近（すなわち、6 ヶ月以内）のトランスアミナーゼ及びビリルビンを確認する。 CYP2C9*1/*1, *1/*2, 又は*2/*2 を保有する患者の推奨用量 <u>維持用量</u> 漸増開始の後、6 日目から推奨維持用量 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。CYP2C9 *1/*3 又は*2/*3 を保有する患者では用量調節が必要である。 <u>投与開始</u> 表 1 のとおり 5 日間の漸増法で MAYZENT を開始する。2 mg の維持用量まで漸増する患者に対しては、スタート用パックを使用すること。 <table><tr><th colspan="3">表 1 維持用量 2 mg までの漸増用法</th></tr><tr><th>漸増期</th><th>漸増用量</th><th>漸増用法</th></tr><tr><td>1 日目</td><td>0.25 mg</td><td>1 x 0.25 mg</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>0.25 mg</td><td>1 x 0.25 mg</td></tr><tr><td>3 日目</td><td>0.50 mg</td><td>2 x 0.25 mg</td></tr><tr><td>4 日目</td><td>0.75 mg</td><td>3 x 0.25 mg</td></tr><tr><td>5 日目</td><td>1.25 mg</td><td>5 x 0.25 mg</td></tr></table> 1 回の漸増用量を 24 時間超休薬した場合は、漸増用法の 1 日目から投与を再開すること。 CYP2C9*1/*3 又は*2/*3 を保有する患者の推奨用量 <u>維持用量</u> CYP2C9 *1/*3 又は*2/*3 を保有する患者では漸増期の後（投与開始を参照）、5 日目から推奨維持用量 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。 <u>投与開始</u> 表 2 のとおり 4 日間の漸増法で MAYZENT を開始する。維持用量 1 mg まで漸増する患者にはスタート用パックを使用しないこと。 <table><tr><th colspan="3">表 2 維持用量 1 mg までの漸増用法</th></tr><tr><th>漸増期</th><th>漸増用量</th><th>漸増用法</th></tr><tr><td>1 日目</td><td>0.25 mg</td><td>1 x 0.25 mg</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>0.25 mg</td><td>1 x 0.25 mg</td></tr><tr><td>3 日目</td><td>0.50 mg</td><td>2 x 0.25 mg</td></tr><tr><td>4 日目</td><td>0.75 mg</td><td>3 x 0.25 mg</td></tr></table> 1 回の漸増用量を 24 時間超休薬した場合は、漸増用法の 1 日目から投与を再開すること。 既存の心疾患がある患者の初回投与時モニタリング MAYZENT の投与開始により心拍数（HR）が減少するため、洞性徐脈（心拍数 55 bpm 未満）、第 1 度又は第 2 度 [モービッツ I 型] 房室ブロック、又は心筋梗塞又は心不全の既往がある患者では、初回投与時 6 時間のモニタリングが推奨される。 <u>初回投与時の 6 時間モニタリング</u> 症候性徐脈の適切な管理に必要な医療資源が整った状況で、初回投与を行う。初回投与後 6 時間まで徐脈の徴候及び症状を監視し、1 時間ごとに脈拍及び血圧を測定する。1 日目の観察期間終了時に心電図も測定する。	表 1 維持用量 2 mg までの漸増用法			漸増期	漸増用量	漸増用法	1 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg	2 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg	3 日目	0.50 mg	2 x 0.25 mg	4 日目	0.75 mg	3 x 0.25 mg	5 日目	1.25 mg	5 x 0.25 mg	表 2 維持用量 1 mg までの漸増用法			漸増期	漸増用量	漸増用法	1 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg	2 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg	3 日目	0.50 mg	2 x 0.25 mg	4 日目	0.75 mg	3 x 0.25 mg
表 1 維持用量 2 mg までの漸増用法																																								
漸増期	漸増用量	漸増用法																																						
1 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg																																						
2 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg																																						
3 日目	0.50 mg	2 x 0.25 mg																																						
4 日目	0.75 mg	3 x 0.25 mg																																						
5 日目	1.25 mg	5 x 0.25 mg																																						
表 2 維持用量 1 mg までの漸増用法																																								
漸増期	漸増用量	漸増用法																																						
1 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg																																						
2 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg																																						
3 日目	0.50 mg	2 x 0.25 mg																																						
4 日目	0.75 mg	3 x 0.25 mg																																						

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	<u>6時間モニタリング後の追加モニタリング</u> 6時間後に以下の異常が認められる場合は、無症状であっても、その異常が消失するまでモニタリングを続ける。 ● 投与後6時間の心拍数が45 bpm未満である ● 投与後6時間の心拍数が投与後の最小値であり、心臓に対する薬理作用が最大に至っていない可能性がある ● 投与後6時間の心電図で第2度又はそれより重度の房室ブロックが新規に発現している 投与後に症候性徐脈、徐脈性不整脈、又は伝導に関連する症状が発現した場合、又は投与後6時間の心電図で第2度又はそれより重度の房室ブロックが新規に発現、又はQTcが500 msec以上に延長した場合は、適切な管理を開始し、持続的な心電図モニターを行い、薬物治療が不要の場合は症状が消失するまでモニタリングを継続する。薬物治療が必要な場合は、一晩モニタリングを継続し、2日目の投与後も6時間モニタリングを行う。 以下の患者でMAYZENTの投与を考慮する場合は、投与開始時の最適なモニタリング方法（一晩のモニタリングもあり得る）を決定するため、循環器を専門とする医師の助言を求める。 ● 既存の心疾患又は脳血管疾患がある患者 ● 投与前又は6時間の観察中にQTc間隔延長が見られた、又はQT延長のリスクが増大している、又はトルサード・ド・ポアントのリスクが知られているQT延長作用のある薬剤を併用している患者 ● 心拍数が減少する又は房室伝導が遅延する薬剤を併用している患者 休薬後のMAYZENT再開 漸増開始期が完了した後、4日以上連続してMAYZENTを休薬した場合は、漸増期1日目の用量から投与を再開する。また、初回投与時モニタリングが推奨される患者にはモニタリングを行う。
使用上の注意	禁忌 以下の患者には禁忌である。 ● CYP2C9*3/*3。 ● 過去6ヵ月間の心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、入院を要する非代償性心不全、若しくはクラスIII又はIVの心不全 ● モービッツII型第2度房室ブロック、第3度房室ブロック、又は洞不全症候群（ペースメーカーが機能している場合を除く）。 警告及び注意 感染症 <u>感染症のリスク</u> MAYZENTはリンパ組織にリンパ球を可逆的に隔離するため、用量依存的に末梢血リンパ球数をベースライン値の20～30%に低下させる。したがってMAYZENTは感染症のリスクを増大させ、一部は重篤な感染症となる可能性がある。MAYZENTと関連して、生命を脅かす感染症、及び、まれに死に至る感染症が発現している。 試験1において感染症の発現率はMAYZENT投与患者とプラセボ投与患者で同等であった（それぞれ49.0%及び49.1%）。しかし、帯状疱疹、ヘルペス感染、気管支炎、副鼻腔炎、上気道感染、皮膚真菌感染はMAYZENT投与患者の方が発現頻度が高かった。試験1において、重篤な感染症の発現率はMAYZENT投与患者2.9%に対しプラセボ投与患者2.5%であった。 MAYZENTの投与開始前に、最近の全血算（すなわち、6ヵ月以内又は前治療の中止後）の結果を確認すること。

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	重度の活動性感染症のある患者では、感染症が消失するまで MAYZENT の投与開始を延期する。末梢血リンパ球数の低下作用等の薬力学作用は、MAYZENT の投与中止後 3～4 週間は残存する可能性があるため、この期間中も感染症に対する注意を継続すること。 MAYZENT の投与中に感染症状が見られた患者に対しては、有効な診断及び治療方針を決定する。重篤な感染症が発現した場合は、MAYZENT の投与休止を考慮する。 <u>クリプトコッカス感染症</u> 他のスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) 受容体調節薬で、致死的なクリプトコッカス性髄膜炎 (CM) 及び播種性クリプトコッカス感染症の症例が報告されている。MAYZENT でもまれに CM の症例が発現している。医師は CM の臨床症状又は徴候に注意すること。クリプトコッカス感染症と一致する症状又は徴候を呈する患者には、直ちに診断的評価及び治療を行う。クリプトコッカス感染症が除外されるまで、MAYZENT の投与を休止する。CM が診断された場合は、適切な治療を開始する。 <u>ヘルペスウイルス感染</u> MAYZENT の開発プログラムにおいて、ヘルペスウイルス感染（水痘帯状疱疹髄膜炎に至る水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染再燃の 1 例を含む）の発現例が報告されている。試験 1 においてヘルペス感染の発現率は、プラセボ投与患者の 3.0% に対し MAYZENT 投与患者は 4.6% であった。試験 1 において帯状疱疹感染の発現率は、プラセボ投与患者の 0.7% に対し MAYZENT 投与患者で 2.5% と増加していた。 水痘の既往歴が医療従事者によって確認されていない患者、又は VZV に対する全回数の予防接種の記録がない患者には、MAYZENT の投与開始前に VZV 抗体検査を行うこと。 <u>進行性多巣性白質脳症</u> 進行性多巣性白質脳症 (PML) は JC ウイルス (JCV) による脳の日和見感染で、通常は免疫不全患者にのみ発現し、死亡又は重度の障害に至ることが多い。PML に関連する典型的な症状は多様で、身体の一側の脱力又は四肢の不器用さ、視覚の障害、並びに錯乱及び人格変化に至る思考、記憶、及び見当識の変化が含まれ、日又は週単位で進行する。 開発プログラムでは MAYZENT 投与患者において PML の症例は報告されなかったが、他の S1P 受容体調節薬及び他の多発性硬化症 (MS) 治療で PML が報告されており、PML はいくつかのリスク因子（免疫不全患者、複数の免疫抑制剤投与等）と関連していた。医師は PML を示唆する臨床症状又は MRI 所見に注意すること。MRI 所見は臨床的な徴候又は症状に先行することがある。PML が疑われる場合は、PML が除外されるまで MAYZENT 投与を休止する。 <u>抗腫瘍薬、免疫調節薬、又は免疫抑制剤による前治療及び併用</u> 抗腫瘍薬、免疫調節薬、又は免疫抑制剤（コルチコステロイドを含む）は免疫系に対する相加作用のリスクがあるため、MAYZENT との併用は注意すること。 <u>予防接種</u> 水痘の既往歴が医療従事者によって確認されていない患者又は VZV に対する全回数の予防接種の記録がない患者には、MAYZENT の投与開始前に VZV 抗体検査を行うこと。抗体陰性患者には、MAYZENT の投与開始前に VZV の全回数の予防接種を行い、その後、予防接種の効果が十分に現れるまで MAYZENT の投与開始を 4 週間待つことが推奨される。 MAYZENT の投与中及び投与終了後 4 週間は弱毒化生ワクチンの接種を避ける。 MAYZENT の投与中は、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。計画的なワクチンの接種前 1 週間及び接種後 4 週間は MAYZENT を休薬することが推奨される。 <u>黄斑浮腫</u> 黄斑浮腫はプラセボ投与患者の 0.2% に対し、MAYZENT 投与患者の 1.8% で報告された。症例の大部分は投与初期の 4 ヶ月間に発現した。 黄斑を含め眼底の眼科学的検査を全患者で MAYZENT 投与開始前に行い、投与中は視覚に変化があれば随時行うことが推奨される。

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	黄斑浮腫が現れた患者における MAYZENT の投与継続については評価されていない。MAYZENT の投与中止の要否については、個々の患者における治療上の有益性と危険性を考慮すること。 <u>ぶどう膜炎又は糖尿病の病歴がある患者における黄斑浮腫</u> ぶどう膜炎の既往がある患者及び糖尿病のある患者は、MAYZENT 投与中の黄斑浮腫のリスクが増大する。黄斑浮腫の発現率は、ぶどう膜炎の既往がある MS 患者においても増加する。 成人患者にすべての用量を投与した臨床試験では、黄斑浮腫の発現率はぶどう膜炎又は糖尿病の病歴がある MS 患者で約 10%であったのに対し、これらの病歴がない患者では 2%であった。投与開始前に黄斑を含む眼底検査を行った上で、糖尿病合併又はぶどう膜炎の既往がある MS 患者では定期的な追跡検査を行う。 徐脈性不整脈及び房室伝導遅延 MAYZENT の投与開始により一過性の心拍数減少及び房室伝導の遅延が現れるため、MAYZENT の維持用量に達するまで漸増投与法を用いる。 以下の患者における MAYZENT の投与は検討されなかった。 - 過去 6 ヶ月間の心筋梗塞、不安定狭心症、脳卒中、一過性脳虚血発作、又は入院を要する非代償性心不全 - NYHA クラス II～IV の心不全 - ペースメーカーが機能している場合を除き、完全左脚ブロック、洞停止又は洞房ブロック、症候性徐脈、洞不全症候群、モービッツ II 型第 2 度房室ブロック、又はそれより重度の房室ブロックを含む心臓伝導障害又はリズム障害（既往又はスクリーニング時に認められたもの） - 著しい QT 延長（QTc が 500 msec を超える） - クラス Ia 又はクラス III 抗不整脈剤の投与を要する不整脈。 <u>心拍数の減少</u> 漸増時の MAYZENT の初回投与後、1 時間以内に心拍数が減少し始め、1 日目は投与から約 3～4 時間後に最も減少する。漸増期中も MAYZENT 投与後の心拍数の減少はみられ、5～6 日目に 1 日目のベースラインから最も減少する。投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は 1 日目に最も減少し、平均 5～6 bpm 減少する。その後の投与後の心拍数の減少はより小さくなる。投与を継続することにより心拍数は 6 日目以降に増加し始め、投与開始後 10 日以内にプラセボ投与後の心拍数と同じレベルとなる。 試験 1 において、徐脈はプラセボ投与患者の 2.9%に対し、MAYZENT 投与患者の 4.4%に発現した。徐脈を発現した患者は概して無症候性であった。浮動性めまい又は疲労等の症状が認められた患者もみられたが、これらの症状は 24 時間以内に無治療で消失した。40 bpm を下回る心拍数はまれに認められた。 <u>房室伝導遅延</u> MAYZENT の投与開始時に、漸増期中の心拍数減少と同様の時間経過で、一過性の房室伝導の遅延が認められた。房室伝導遅延の多くは第 1 度房室ブロック（ECG で PR 間隔の延長）として認められ、これは試験 1 において MAYZENT 投与患者の 5.1%及びプラセボ投与患者の 1.9%に発現した。臨床試験では、MAYZENT の投与開始時に、患者の 1.7%未満に第 2 度房室ブロックがみられたが、通常、モービッツ I 型（ウェンケバッハ型）であった。伝導異常は、概ね一過性かつ無症候性で、24 時間以内に消失し、アトロピン投与を要することはまれであり、MAYZENT の投与中止は必要なかった。 以下の患者に MAYZENT の投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師の助言を求める。 - 著しい QT 延長（QTc が 500 msec を超える）が認められる患者 - クラス Ia 又はクラス III 抗不整脈剤の投与が必要な不整脈のある患者

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	- 虚血性心疾患、心不全、心停止又は心筋梗塞の既往、脳血管障害、及びコントロール不良の高血圧症のある患者 - モービッツ II 型第 2 度房室ブロック又はそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群又は洞房ブロックのある患者 <u>投与開始時の推奨事項</u> - すべての患者で心電図を記録し、既存の伝導異常の有無を確認する。 - すべての患者で、心臓への作用を軽減するため、MAYZENT の投与開始には用量漸増が推奨される。 - 洞性徐脈（心拍数 55 bpm 未満）、第 1 度又は第 2 度 [モービッツ I 型] 房室ブロック、又は発症が投与開始の 6 ヶ月より前の心筋梗塞又は心不全の既往がある患者では、ECG 検査及び初回投与時モニタリングが推奨される。 - 心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症、又は重度の未治療睡眠時無呼吸の既往歴がある患者は、著しい徐脈に対する耐性が低い可能性があるため、MAYZENT の投与は推奨されない。投与を考慮する場合は、投与開始前に、最適なモニタリング方法を決定するため、循環器を専門とする医師の助言を求める。 - 再発性の失神又は症候性の徐脈の既往歴がある患者に MAYZENT を投与する場合は、有益性と危険性を総合的に評価すること。投与を考慮する場合は、投与開始前に、最適なモニタリング方法を決定するため、循環器を専門とする医師の助言を求める。 - 心拍数減少作用のある薬剤（β 遮断薬、ジルチアゼム、ベラパミル等のカルシウムチャネル拮抗薬、又はイブプラジン、ジゴキシン等の心拍数が減少する可能性のある他の薬剤等）を投与中の患者への MAYZENT の使用経験は限られている。MAYZENT の投与開始時にこれらの薬剤と併用すると、重度の徐脈及び心ブロックを引き起こすおそれがある。 - 維持量の β 遮断薬を投与中の患者は、MAYZENT の投与開始前に安静時心拍数を確認すること。長期に β 遮断薬が投与されており、安静時心拍数が 50 bpm を超える場合は、MAYZENT の投与を開始してもよい。安静時心拍数が 50 bpm 以下の場合は、β 遮断薬を休薬し、ベースラインの心拍数が 50 bpm を超えた後に MAYZENT の投与を開始してもよい。β 遮断薬の投与は、MAYZENT を維持用量まで漸増後に再開してもよい。 - 他の心拍数を減少させる薬剤を投与中の患者には、相加的に心拍数が減少する可能性があるため、通常、MAYZENT の投与を開始しない。投与する場合は循環器を専門とする医師と相談すること。 <u>漸増開始期の休薬及び休止後の投与再開</u> 漸増開始期に MAYZENT を 1 日以上休薬した場合、又は、維持期に 4 日以上連続して MAYZENT を休薬した場合は、1 日目の用量から MAYZENT の投与を再開し、初回投与時と同様に観察する。 <u>呼吸器への影響</u> MAYZENT の投与により、早ければ投与開始から 3 ヶ月後に、用量依存的な 1 秒量（FEV₁）の低下が認められた。成人患者におけるプラセボ対照試験で、ベースラインから 2 年後にかけての FEV₁ の低下はプラセボと比較して 88 mL [95%信頼区間（CI）：139, 37] であった。MAYZENT 投与患者とプラセボ投与患者の 2 年後の %FEV₁ の平均差は 2.8% (95% CI：-4.5, -1.0) であった。FEV₁ の低下の投与中止後の可逆性については十分な情報がない。試験 1 において 5 例が肺機能低下のために MAYZENT を中止した。軽度～中等度の喘息及び慢性閉塞性肺疾患を合併した MS 患者において MAYZENT が投与された。このサブグループにおける FEV₁ の変化は全集団と同様であった。MAYZENT 投与中は臨床的に適応があれば、スパイロメトリによる呼吸機能の評価を実施する。 <u>肝障害</u>

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	MAYZENT 投与患者でトランスアミナーゼ増加が発現することがある。MAYZENT の投与開始前に、最近（すなわち、6 ヶ月以内）のトランスアミナーゼ及びビリルビンを確認しておくこと。 試験 1 においてトランスアミナーゼ及びビリルビンの増加はプラセボ投与患者の 3.7% に対し、MAYZENT 投与患者では 10.1% に認められ、これは主にトランスアミナーゼ [アラニンアミノトランスフェラーゼ/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/γ グルタミルトランスフェラーゼ (ALT/AST/GGT)] 増加のためであった。 試験 1 において ALT 又は AST が正常上限 (ULN) の 3～5 倍に増加した患者は、プラセボ投与患者でそれぞれ 1.5% 及び 0.5% であったのに対し、MAYZENT 投与患者ではそれぞれ 5.6% 及び 1.4% であった。ALT 又は AST が ULN の 8～10 倍に増加した患者は、プラセボ投与患者では認められなかったのに対し、MAYZENT 投与患者ではそれぞれ 0.5% 及び 0.2% であった。増加は投与開始後 6 ヶ月以内に発現することが多かった。ALT は MAYZENT 中止後約 1 ヶ月以内に正常値に回復した。臨床試験では、正常域上限の 3 倍を超えて上昇した場合、又は患者に肝機能に関連する症状があらわれた場合は、MAYZENT の投与を中止した。 MAYZENT 投与中に原因不明の悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振、好酸球増加症を伴う発疹、又は黄疸及び/又は暗色尿等の肝機能障害を示唆する症状があらわれた場合には、肝機能検査を行う。著しい肝障害が認められた場合には、MAYZENT の投与を中止すること。 既存の肝疾患がある患者で MAYZENT 投与時に肝機能検査値増加を発現するリスクが増大しているか確定するデータはないが、重度の肝疾患の病歴がある患者に MAYZENT を投与する時は注意する。 血圧上昇 試験 1 において MAYZENT 投与患者はプラセボ投与患者より平均して収縮期圧が約 3 mmHg、拡張期圧が約 1.2 mmHg 高かった。この上昇は投与開始後約 1 ヶ月で最初に検出され、投与継続とともに持続した。高血圧は副作用として MAYZENT 投与患者の 12.5% 及びプラセボ投与患者の 9.2% で報告された。MAYZENT 投与中は血圧を観察し、適切に管理する。 胎児のリスク 動物実験によれば、MAYZENT は胎児に有害となる可能性がある。MAYZENT が体内から消失するには約 10 日かかるため、妊娠可能な女性は、MAYZENT の投与中及び投与中止後 10 日間は適切な避妊法を行って、妊娠を避けること。 可逆性後白質脳症症候群 スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体調節薬を投与した患者で、可逆性後白質脳症症候群 (PRES) がまれに報告されている。開発プログラムで MAYZENT を投与した患者に PRES は報告されていないが、MAYZENT を投与中の患者に、予測できない神経又は精神症状/徴候 (認知障害、行動の変化、皮質性視力障害、又はその他の皮質性の神経症状/徴候等)、頭蓋内圧上昇を示唆する症状/徴候、又は急速な神経症状の悪化があらわれた場合は、直ちに身体的及び神経学的検査を計画し、MRI 検査も考慮すること。PRES の症状は通常は可逆的であるが、虚血性脳卒中又は脳出血に進展することがある。診断及び治療の遅れは、永続的な神経学的後遺症につながる可能性がある。PRES が疑われる場合は MAYZENT を中止すること。 免疫抑制剤又は免疫調節薬による前治療からの予期せぬ相加的な免疫抑制作用 持続的な免疫作用のある薬剤から切り替える場合は、予期せぬ相加的な免疫抑制作用を避けるとともに、原疾患の再燃のリスクを最小限に抑えるために、MAYZENT 開始時に、これらの薬剤の半減期及び作用機序を考慮すること。 アレムツズマブの投与後に MAYZENT の投与開始は推奨されない。 MAYZENT 中止後の重度の障害進行

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	疾患のリバウンドを含め疾患の重度の増悪が，S1P 受容体調節薬の中止後にまれに報告されている。MAYZENT の投与中止後に疾患の重度の増悪が発現する可能性を考慮する。 MAYZENT 中止時には重度の障害進行について観察し，必要に応じて適切な治療を行う。 MAYZENT 中止後の免疫系への作用 MAYZENT は投与中止後最長で 10 日間血液中に残存する。この期間中に他の薬剤を投与すると，MAYZENT との同時曝露となる。 患者の 90%では，血中リンパ球数は MAYZENT の投与中止後 10 日以内に正常範囲となった。末梢血リンパ球数の低下作用等の薬力学作用は，最終投与後も最長で 3～4 週間持続する可能性がある。この期間内に免疫抑制作用を有する薬剤を投与すると，免疫系に相加的な作用が生じる可能性があるため，MAYZENT の最終投与後 3～4 週間注意すること。 副作用 以下の重篤な副作用については本文書の別の項目に記述する。 • 感染症 • 黄斑浮腫 • 徐脈性不整脈及び房室（AV）伝導遅延 • 呼吸器への影響 • 肝障害 • 血圧上昇 • 胎児のリスク • 可逆性後白質脳症症候群 • 免疫抑制剤又は免疫調節薬による前治療からの予期せぬ相加的な免疫抑制作用 • MAYZENT 中止後の重度の障害進行 • MAYZENT 中止後の免疫系への作用 臨床試験の結果 臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率は，別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず，また，診療において観察される発現率を反映しない可能性がある。 合計 1737 例の MS 患者に 1 日 2 mg 以上の MAYZENT を投与した。これらの患者は，試験 1 及び MS 患者を対象としたプラセボ対照第 2 相試験に組み入れられた。試験 1 の二重盲検パートを完了した患者は，プラセボ投与患者の 59.0%に対し MAYZENT 投与患者は 67%であった。投与中止に至った副作用は，プラセボ投与患者の 5.1%に対し MAYZENT 投与患者は 8.5%であった。試験 1 の MAYZENT 投与患者で最も発現率の高かった有害事象（発現率 10%以上）は，頭痛，高血圧，及びトランスアミナーゼ上昇であった。 表 3 に MAYZENT 投与患者の 5%以上に発現し，プラセボ投与患者より 1%以上発現率が高かった副作用を示す。

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use																																			
	表 3 試験 1 で報告された副作用（MAYZENT 投与患者の 5%以上で発現し、発現率がプラセボ投与患者より 1%以上高かったもの） <table><tr><th>副作用</th><th>MAYZENT 2 mg (N=1099)%</th><th>プラセボ (N=546)%</th></tr><tr><td>頭痛 ^a</td><td>15</td><td>14</td></tr><tr><td>高血圧 ^b</td><td>13</td><td>9</td></tr><tr><td>トランスアミナーゼ上昇 ^c</td><td>11</td><td>3</td></tr><tr><td>転倒 ^d</td><td>11</td><td>10</td></tr><tr><td>末梢性浮腫</td><td>8</td><td>4</td></tr><tr><td>悪心</td><td>7</td><td>4</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>下痢</td><td>6</td><td>4</td></tr><tr><td>徐脈 ^e</td><td>6</td><td>3</td></tr><tr><td>四肢痛 ^f</td><td>6</td><td>4</td></tr></table> 以下のとおりに用語を集計した。 a 頭痛、緊張性頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、頸原性頭痛、薬物離脱性頭痛、及び処置による頭痛 b 高血圧、血圧上昇、収縮期血圧上昇、本態性高血圧症、拡張期血圧上昇 c アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肝機能検査値上昇、肝機能異常、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇 d 末梢性浮腫、関節腫脹、体液貯留、顔面腫脹 e 徐脈、洞性徐脈、心拍数減少 f 四肢痛及び四肢不快感 以下の副作用は MAYZENT 投与患者の 5%未満に発現したが、発現率がプラセボ投与患者より 1%以上高かった：帯状疱疹、リンパ球減少症、痙攣発作、振戦、黄斑浮腫、AV ブロック（第一度及び第二度）、無力症、及び肺機能検査値低下。 痙攣発作 試験 1 において痙攣発作がプラセボ投与患者の 0.4%に対し、MAYZENT 投与患者では 1.7%に発現した。これらの事象が MS の影響、MAYZENT、又は両方の組合せに関連していたのかどうかは不明である。 呼吸器への影響 MAYZENT 投与患者で用量依存的な 1 秒量（FEV1）の低下が認められた。 血管イベント 虚血性脳卒中、肺塞栓症、及び心筋梗塞を含め血管イベントが、プラセボ投与患者の 2.6%に対し、MAYZENT 投与患者の 3.0%に発現した。これらの事象の一部は死亡に至った。医師及び患者は、過去に血管症状がない場合でも、投与期間を通じて血管事象の発現に注意を払うこと。血管事象に起因する心臓虚血又は脳虚血の症状及び発現した場合の対処法について患者に説明すること。 悪性腫瘍 試験 1 において MAYZENT 投与患者に表皮内悪性黒色腫及びセミノーマといった悪性腫瘍が発現した。他の S1P 調節薬に関連して皮膚悪性腫瘍のリスク上昇が報告されている。			副作用	MAYZENT 2 mg (N=1099)%	プラセボ (N=546)%	頭痛 ^a	15	14	高血圧 ^b	13	9	トランスアミナーゼ上昇 ^c	11	3	転倒 ^d	11	10	末梢性浮腫	8	4	悪心	7	4	浮動性めまい	7	5	下痢	6	4	徐脈 ^e	6	3	四肢痛 ^f	6	4
副作用	MAYZENT 2 mg (N=1099)%	プラセボ (N=546)%																																		
頭痛 ^a	15	14																																		
高血圧 ^b	13	9																																		
トランスアミナーゼ上昇 ^c	11	3																																		
転倒 ^d	11	10																																		
末梢性浮腫	8	4																																		
悪心	7	4																																		
浮動性めまい	7	5																																		
下痢	6	4																																		
徐脈 ^e	6	3																																		
四肢痛 ^f	6	4																																		

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	薬物相互作用 抗腫瘍薬、免疫調節薬、又は免疫抑制剤 MAYZENT と抗腫瘍薬、免疫調節薬、又は免疫抑制剤の併用は検討されていない。相加的な免疫作用のリスクがあるため、MAYZENT 投与中及び投与終了後数週間は、これらの薬剤との併用は注意して行う。 持続的な免疫作用のある薬剤から切り替える場合は、予期せぬ相加的な免疫抑制作用を避けるために、これらの薬剤の半減期及び作用機序を考慮すること。 アレムツズマブの免疫抑制作用の特性及び持続期間から、アレムツズマブの投与後に MAYZENT の投与開始は推奨されない。 MAYZENT は通常 β インターフェロン又はグラチラマー酢酸塩の中止直後に開始することができる。 抗不整脈薬、QT 延長作用のある薬剤、心拍数が減少する可能性のある薬剤 MAYZENT と QT 延長作用のある薬剤の併用は検討されていない。 クラス Ia（キニジン、プロカインアミド等）及びクラス III（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬は、徐脈のある患者でトルサード ド ポアントと関連する。MAYZENT の投与を考慮する場合は、循環器を専門とする医師の助言を求めること。 心拍数に対する相加的な作用の可能性があるため、不整脈原性が知られている QT 延長作用のある薬剤、心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）、又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤（イブブラジン、ジゴキシン等）を投与中の患者には、通常 MAYZENT の投与を開始しない。MAYZENT の投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切り替え、又は治療開始時の適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師の助言を求める。 β 遮断薬 β 遮断薬を投与中の患者で MAYZENT の投与を開始するときは、相加的な心拍数減少作用があるため注意すること。MAYZENT の投与開始前に β 遮断薬の一時的な休薬が必要な場合がある。維持用量の MAYZENT を投与している患者には、β 遮断薬の投与を開始することができる。 ワクチン接種 MAYZENT の投与中及び投与後 1 ヶ月間は、ワクチン接種の効果が減弱する可能性があるため、ワクチンの接種前 1 週間及び接種後 4 週間 MAYZENT を休薬する。 弱毒化生ワクチンの接種は感染症のリスクを伴う可能性があるため、MAYZENT の投与中及び投与終了後最低 4 週間は弱毒化生ワクチンの接種を避けること。 CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤 シボニモドの曝露量が著しく増加するため、中程度の CYP2C9 かつ中程度から強力な CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤と MAYZENT の併用は推奨されない。このような薬剤の組み合わせとしては、CYP2C9/CYP3A4 の両者を中程度に阻害する薬剤（フルコナゾール等）、又は中程度の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤と中程度から強力な CYP3A4 の阻害作用を有する別の薬剤の併用があり得る。 中程度の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤と MAYZENT を併用する際は注意すること。

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導作用を有する薬剤 シボニモドの曝露量が著しく減少するため、中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と MAYZENT の併用は、すべての患者で推奨されない。このような薬剤の組み合わせとしては、CYP2C9 を中程度に誘導し CYP3A4 を強力に誘導する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン等）、又は中程度の CYP2C9 誘導作用を有する薬剤と強力な CYP3A4 の誘導作用を有する別の薬剤の併用があり得る。 中程度の CYP2C9 誘導作用を有する薬剤と MAYZENT を併用する際は注意すること。 CYP2C9*1/*3 及び*2/*3 遺伝子型を保有する患者では、中程度（モダフィニル、エファビレンツ等）又は強力な CYP3A4 の誘導作用を有する薬剤と MAYZENT の併用は推奨されない。 特定の集団への投与 妊婦 <u>リスクの要約</u> 妊婦において MAYZENT の投与に関連する発生リスクに関して適切なデータはない。動物のデータ及び作用機序に基づけば、妊婦に投与したとき MAYZENT は胎児に有害となり得る（「データ」を参照）。妊娠ラット及び妊娠ウサギの生殖発生毒性試験において、MAYZENT による胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が示されている。最高推奨用量（2 mg/日）投与時のヒト曝露量の 2 倍の用量でシボニモドを出生前曝露したとき、ラットでは着床後死亡及び胎児異常（外表、泌尿生殖器及び骨格）の頻度増加が、ウサギでは胚・胎児死亡、流産、胎児の骨格及び内臓変異の頻度増加がみられている。 米国の一般人口では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。適応症集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。 <u>動物のデータ</u> シボニモド（0, 1, 5, 又は 40 mg/kg）を器官形成期の妊娠ラットに経口投与したとき、着床後死亡及び胎児奇形（内臓及び骨格）は試験した最低用量において増加しており、評価可能な胎児が得られたのはこの用量のみであった。ラットの胚・胎児発生に関して副作用の無影響量は確定されなかった。試験した最低用量における血漿曝露量 AUC は、ヒトの推奨用量（RHD）の 2 mg/日におけるヒトの曝露量の約 18 倍であった。 シボニモド（0, 0.1, 1, 又は 5 mg/kg）を器官形成期の妊娠ウサギに経口投与したとき、胚死亡及び胎児骨格変異の頻度増加が、試験した最低用量を除くすべての用量で認められた。 ウサギの胚・胎児発生に関する副作用の無影響量（0.1 mg/kg）における血漿曝露量（AUC）は RHD におけるヒトの曝露量より低かった。 妊娠期から授乳期を通して雌ラットにシボニモド（0, 0.05, 0.15, 又は 0.5 mg/kg）を経口投与したとき、仔において死亡の増加、体重減少、及び性成熟の遅延が、試験した最低用量を除くすべての用量で認められた。奇形の増加はすべての用量で認められた。ラットの出生前及び出生後の発達に関する副作用の無影響量は確定されなかった。試験した最低用量（0.05 mg/kg）は、mg/m²単位では RHD より低かった。 授乳 <u>リスクの要約</u> ヒト乳汁中のシボニモドの有無、授乳児に及ぼす MAYZENT の影響、又は乳汁生成に及ぼす MAYZENT の影響に関するデータはない。授乳中ラットの試験でシボニモド及び／又はその代謝物が乳汁中に分泌されることが示されている。母乳栄養の発達及び健康への有益性と母親に対する MAYZENT の臨床的必要性及び MAYZENT 又は母親の基礎疾患が授乳児に及ぼす有害作用の可能性を考慮すること。

販売名	MAYZENT (siponimod) tablets, for oral use
	生殖可能な女性及び男性 <u>避妊</u> 女性 MAYZENT の投与開始前に、妊娠可能な女性に対しては、胎児に対する重大なリスクの可能性及び MAYZENT 投与中の効果的な避妊の必要性について説明すること。MAYZENT は投与中止後に体内から消失するまで約 10 日かかるため、胎児に対する潜在的なリスクは持続することから、女性はこの期間中は有効な避妊法を行うこと。 小児への投与 小児患者における安全性及び有効性は確立していない。 高齢者への投与 MAYZENT の臨床試験では 65 歳以上の被験者数が不十分であったため、より若年の被験者の反応と差があるかは不明である。高齢者とより若年者の間に反応の差は認められないとする臨床使用経験も報告されている。一般に高齢者では肝機能、腎機能、又は心機能の低下及び併存疾患又は他の薬剤投与の頻度がより高いため、高齢者に対する用量選択は慎重に行う。 CYP2C9 遺伝子型 MAYZENT の投与開始前に患者の CYP2C9 遺伝子型を判定する。白人の約 0.4～0.5%及び他の人種ではより低い頻度でみられる CYP2C9*3 のホモ接合型（すなわち CYP2C9*3/*3 遺伝子型）の患者は、血漿中シボニモド濃度が著しく上昇するため、MAYZENT は禁忌である。CYP2C9 *1/*3 又は*2/*3 遺伝子型の患者はシボニモドの曝露量が増加するため、MAYZENT の用量調節が推奨される。 過量投与 MAYZENT を過量投与した患者では、徐脈の徴候及び症状の観察が重要で、一晚の経過観察も考慮すること。脈拍数及び血圧を定期的に測定し、心電図も測定すること。 シボニモドの特異的な解毒薬はない。また、シボニモドは透析又は血漿交換でほとんど体内から除去されない。MAYZENT で誘発された心拍数減少はアトロピン又はイソプレナリンによって回復し得る。
改訂年月日	2019 年 3 月

Table 2-2 EU の添付文書の概略

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠																												
組成・成分	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 1 錠中に、シボニモド フマル酸を含有する（シボニモドとして 0.25 mg）。主な添加物として、1 錠中に、乳糖 57.3 mg（一水和物として）及び大豆レシチン 0.092 mg を含有する。 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠 1 錠中に、シボニモド フマル酸を含有する（シボニモドフマル酸として 2 mg）。主な添加物として、1 錠中に、乳糖 57.3 mg（一水和物として）及び大豆レシチン 0.092 mg を含有する。																												
製剤の性状	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 薄い赤色のはず縁の円形両凸フィルムコーティング錠（直径約 6.1 mm）で、片面にノバルティス社のロゴ、もう一方の面に「T」と印字されている。 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠 薄い黄色のはず縁の円形両凸フィルムコーティング錠（直径約 6.1 mm）で、片面にノバルティス社のロゴ、もう一方の面に「II」と印字されている。																												
効能・効果	再発又は炎症活動性の画像所見により確認された疾患活動性を有する成人の SPMS																												
用法・用量	シボニモドは、多発性硬化症の管理に精通した医師の監督下で投与を開始すること。 投与開始前に CYP2C9 の代謝活性を判断するため、患者の CYP2C9 の遺伝子型を判定すること。 CYP2C9*3*3 を保有する患者には、シボニモドを投与しないこと。 CYP2C9 *2*3 又は*1*3 を保有する患者の推奨維持用量は、1 mg（0.25 mg を 4 錠）の 1 日 1 回投与である。 他の CYP2C9 遺伝子型を保有するすべての患者の推奨維持用量は 2 mg の 1 日 1 回投与である。 <u>用量</u> <u>投与開始</u> 投与は 5 日間の漸増法で開始すること。1 日目及び 2 日目は 0.25 mg 1 日 1 回投与で開始し、続いて 3 日目に 0.5 mg を、4 日目に 0.75 mg、5 日目に 1.25 mg を 1 日 1 回投与し、6 日目から維持用量の投与を開始する（表 1 参照）。 投与開始後最初の 6 日間は、推奨 1 日用量を朝食前又は朝食後に 1 日 1 回服用すること。 表 1 維持用量までの漸増用法 <table><tr><th>漸増期</th><th>漸増用量</th><th>漸増法</th><th>用量</th></tr><tr><td>1 日目</td><td>0.25 mg</td><td>1 x 0.25 mg</td><td></td></tr><tr><td>2 日目</td><td>0.25 mg</td><td>1 x 0.25 mg</td><td></td></tr><tr><td>3 日目</td><td>0.5 mg</td><td>2 x 0.25 mg</td><td>漸増</td></tr><tr><td>4 日目</td><td>0.75 mg</td><td>3 x 0.25 mg</td><td></td></tr><tr><td>5 日目</td><td>1.25 mg</td><td>5 x 0.25 mg</td><td></td></tr><tr><td>6 日目</td><td>2 mg¹</td><td>1 x 2 mg¹</td><td>維持</td></tr></table> ¹ CYP2C9 *2*3 又は*1*3 を保有する患者の推奨維持用量は、1 mg（4 x 0.25 mg）の 1 日 1 回投与である。5 日目に 0.25 mg を追加投与しても、患者の安全性に問題はな い。	漸増期	漸増用量	漸増法	用量	1 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg		2 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg		3 日目	0.5 mg	2 x 0.25 mg	漸増	4 日目	0.75 mg	3 x 0.25 mg		5 日目	1.25 mg	5 x 0.25 mg		6 日目	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	維持
漸増期	漸増用量	漸増法	用量																										
1 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg																											
2 日目	0.25 mg	1 x 0.25 mg																											
3 日目	0.5 mg	2 x 0.25 mg	漸増																										
4 日目	0.75 mg	3 x 0.25 mg																											
5 日目	1.25 mg	5 x 0.25 mg																											
6 日目	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	維持																										

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	<u>漸増期間中の休薬</u> 最初の 6 日間の投与期間中に漸増用量を 1 日休薬した場合は、新たに漸増法の投与 1 日目から再開する必要がある。 <u>6 日目以降の休薬</u> 休薬した場合は、次の規定の時間に投与すること。その際、2 倍の用量を投与しないこと。 <u>維持用量を投与中断した後の再開</u> 維持用量を 4 日以上連続して投与中断した場合は、新たな漸増法で投与を再開する必要がある。 <u>特別な集団</u> 高齢者 シボニモドの臨床試験では 65 歳以上の患者に投与されず、61 歳までの患者が登録された。高齢者における安全性及び有効性のデータが十分ではないため、高齢者に対し慎重に投与すること。 腎機能障害を有する患者 臨床薬理試験の結果から、腎機能障害を有する患者に対し用量調節の必要はない。 肝機能障害を有する患者 シボニモドは、重度の肝機能障害（Child-Pugh クラス C）のある患者に投与してはならない。軽度又は中等度の肝機能障害のある患者に対し用量調節の必要はないが、投与開始時には十分に注意すること。 小児 0～18 歳の小児及び青少年におけるシボニモドの安全性及び有効性に関する試験結果は得られておらず、確立していない。 <u>投与方法</u> シボニモドは食前又は食後に経口投与する。 フィルムコーティング錠は水で飲み込むこと。
禁忌	● 本剤の有効成分、ピーナッツ、大豆、又はいずれかの添加物に対して過敏症を有する患者 ● 免疫不全症候群の患者 ● 進行性多巣性白質脳症又はクリプトコッカス性髄膜炎の既往歴がある患者 ● 活動性悪性腫瘍のある患者 ● 重度の肝機能障害（Child-Pugh クラス C）のある患者 ● 過去 6 ヶ月間に心筋梗塞（MI）、不安定狭心症、脳卒中／一過性脳虚血発作（TIA）、非代償性心不全（入院治療を必要とするもの）、又はニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス III/IV の心不全を発症した患者 ● ペースメーカーを装着していない場合は、モービッツ II 型第 2 度房室（AV）ブロック、第 3 度房室ブロック、洞房ブロック又は洞不全症候群の既往がある患者 ● CYP2C9 *3 遺伝子型のホモ接合型（CYP2C9*3*3）の患者（低代謝型） ● 妊婦及び有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性
特別な警告及び使用上の注意	<u>感染症</u> <u>感染症のリスク</u> シボニモドは、末梢血リンパ球数をベースライン値の 20～30%まで用量依存的に低下させる。これはリンパ球のリンパ組織からの移出を抑制することにより生じる。 このため、シボニモドの免疫系に対する作用は、感染症のリスクを増大させる可能性がある。

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	投与開始前に、過去 6 ヶ月以内又は前治療の中止後の全血球算定結果（CBC）を検査すること。投与中も定期的に CBC の評価を行うことが推奨される。臨床試験において、リンパ球絶対数が $<0.2 \times 10^9/L$ を示した患者に対して、シボニモドを減量した。このため、リンパ球絶対数 $<0.2 \times 10^9/L$ が確認された場合には、用量を 1 mg に減量すること。既にシボニモド 1 mg を投与している患者においてリンパ球絶対数 $<0.2 \times 10^9/L$ が確認された場合は、シボニモドの投与を中断し、$0.6 \times 10^9/L$ に回復した後にシボニモドの投与再開を検討する。 重度の活動性感染症のある患者では、その症状が消失するまで本剤の投与開始を延期すること。本剤の薬理作用（末梢血リンパ球数を低下させる作用等）は、投与中止後も最長で 3～4 週間は残存する可能性があるため、その間は感染症の監視を継続すること。 患者には、感染症の症状が認められた場合は、すぐに医師に報告するよう指導すること。投与中に感染症の症状が認められた患者では、効果的に診断及び治療を行う必要がある。患者に重篤な感染症が発現した場合は、シボニモドの投与中断を考慮すること。 シボニモドでクリプトコッカス性髄膜炎（CM）の症例が報告されている。他のスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬で、CM の症例が報告されている。CM と一致する症状及び徴候を呈する患者には、直ちに診断的評価を行うこと。CM が除外されるまで、シボニモドの投与を休止する。CM と診断された場合は、適切な治療を開始すること。 シボニモドの開発プログラムにおいて、進行性多巣性白質脳症（PML）の症例は報告されなかったが、他の S1P 受容体調節薬で報告されている。医師は PML を示唆する臨床症状又は核磁気共鳴映像法（MRI）所見に注意すること。PML が疑われる場合は、PML が除外されるまでシボニモドの投与を休止すること。 シボニモドの開発プログラムにおいて、ヘルペスウイルス感染（水痘帯状疱疹髄膜炎に至る水痘帯状疱疹ウイルス [VZV] 感染再燃の 1 例を含む）の症例が報告されている。水痘の既往歴が医師によって確認されていない患者、又は VZV に対する全回数の予防接種の記録がない患者には、シボニモドの投与開始前に VZV 抗体検査を行うこと。 <u>予防接種</u> 抗体陰性患者には、シボニモドの投与開始前に水痘ワクチンの全回数の予防接種を行い、その後、予防接種の効果が十分に現れる 1 ヶ月後まで投与開始を延期することが推奨される。 シボニモドの投与中及び投与終了後 4 週間は、弱毒化生ワクチンの接種を避けること。 シボニモドの投与中は、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。計画的なワクチンの接種前 1 週間及び接種後 4 週間は本剤を休薬することが推奨される。ワクチン接種のためにシボニモドの投与を中止する際は、疾患活動性が再燃する可能性を考慮すること。 <u>抗腫瘍薬、免疫調節薬又は免疫抑制剤の併用投与</u> 抗腫瘍薬、免疫調節薬又は免疫抑制剤（コルチコステロイドを含む）は免疫系に対する相加的な作用のリスクがあるため、本剤との併用は注意すること。

黄斑浮腫

第 III 相試験では、視覚症状を伴う又は伴わない黄斑浮腫の報告頻度は、シポニモド投与患者（1.8%）の方がプラセボ投与患者（0.2%）よりも高かった。症例の大部分は投与開始後 3～4 ヶ月間に発現した。このため、投与開始 3～4 ヶ月後に眼科学的検査を行うことが推奨される。黄斑浮腫の症例はさらに長期間投与した患者にも発現しているため、患者にはシポニモドの投与中は視覚に障害があれば随時報告させるほか、黄斑を含め眼底の検査を行うことが推奨される。

黄斑浮腫のある患者には、回復するまでシポニモドの投与を開始しないこと。

糖尿病、ぶどう膜炎、又は網膜の基礎疾患／合併症の既往がある患者では、黄斑浮腫のリスクが増大する可能性があるため、シポニモドの投与は注意すること。これらの患者には、投与開始前に黄斑浮腫を検出するための眼科学的検査を行うほか、シポニモドの投与中も定期的に検査を行うことが推奨される。

黄斑浮腫の患者へのシポニモドの投与継続については評価を行っていない。患者に黄斑浮腫が発現した場合は、シポニモドの投与中止が推奨される。回復後のシポニモドの投与再開の要否については、個々の患者における潜在的な有益性と危険性を考慮して決定する必要がある。

徐脈性不整脈

心拍数の減少

シポニモドの投与開始により一過性の心拍数減少が発現するため、6 日目に維持用量に到達する漸増法を適用する。

初回投与後、1 時間以内に心拍数が減少し始め、1 日目は投与から約 3～4 時間後に最も減少する。漸増を継続することにより、その後も心拍数はさらに減少し、5～6 日目に 1 日目（ベースライン）から最も減少する。投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は 1 日目に最も減少し、平均 5～6 拍／分（bpm）減少する。その後の投与後の心拍数の減少はより小さくなる。投与を継続することにより心拍数は 6 日目を以降に増加し始め、投与開始後 10 日以内にプラセボ投与後の心拍数と同じレベルとなる。

40 bpm を下回る心拍数はほとんど観察されなかった。徐脈を発現した患者は概して無症候性であった。数名の患者に軽度から中等度の浮動性めまい及び非心臓性胸痛等の症状が認められたが、これらの症状は 24 時間以内に無治療で消失した。必要に応じて、シポニモドで誘発された心拍数減少は、アトロピン又はイソプレナリンの非経口投与によって回復し得る。

房室伝導

シポニモドの投与開始時に、用量漸増期中の心拍数減少と同様の時間経過で一過性の房室伝導遅延が認められた。房室伝導遅延のほとんどの症例では第 1 度房室（AV）ブロック（心電図で PR 間隔の延長）として認められた。臨床試験では、投与開始時に患者の 1.7%未満に第 2 度房室ブロックがみられたが、通常、モービッツ I 型（ウェンケバッハ型）であった。伝導異常は、概ね一過性かつ無症候性で、24 時間以内に消失し、投与中止は必要なかった。

一部の既存の心疾患がある患者への投与開始に関する推奨

以下の心疾患がある患者については、予防策として、シポニモドの初回投与後 6 時間は徐脈の徴候及び症状を監視すること：

- 洞性徐脈（心拍数<55 bpm）のある患者
- 第 1 度又は第 2 度 [モービッツ I 型] 房室ブロックの既往のある患者
- 心筋梗塞の既往のある患者
- 心不全（NYHA クラス I 及び II）の既往のある患者

これらの患者では、投与前及び観察期間終了時に心電図（ECG）を測定することが推奨される。投与後に徐脈性不整脈又は伝導に関連する症状が発現した場合、又は投与後 6 時間の心電図で第 2 度又はそれより重度の房室ブロックが新規に発現、又は QTc が 500 msec 以上に延長した場合

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	は、適切な管理を開始し、症状／所見が消失するまで観察を継続する。薬物治療が必要な場合は、一晩モニタリングを継続し、2日目の投与後も6時間モニタリングを行う。 重篤な心調律障害又は著しい徐脈のリスクがあるため、以下の患者にはシポニモドを投与しないこと： ・ 症候性徐脈又は再発性の失神の既往がある患者 ・ コントロールされていない高血圧症のある患者 ・ 重度の未治療睡眠時無呼吸のある患者 このような患者では、シポニモドの投与は期待される有益性が潜在的な危険性を上回る場合にのみ考慮し、投与開始前に最適なモニタリング方法を決定するため、循環器を専門とする医師の助言を求める。 Thorough QT 試験では、著しい直接的な QT 延長作用は示されず、シポニモドに QT 延長に関連する不整脈原性はない。投与開始により、漸増期中に心拍数が減少し、間接的に QT 間隔延長が発現する可能性がある。シポニモドは、著しい QT 延長 (QTc >500 msec) がある患者、又は QT 延長作用のある薬剤が投与されている患者において検討されていない。既に著しい QT 延長がある患者、又は既に不整脈原性が知られている QT 延長作用のある薬剤が投与されている患者にシポニモドの投与を検討する場合は、投与開始前に投与開始時の最適なモニタリング方法を決定するため、循環器を専門とする医師の助言を求める。 シポニモドは、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) の抗不整脈薬の投与が必要な不整脈のある患者で検討を行っていない。徐脈のある患者へのクラス Ia 及びクラス III 抗不整脈薬の投与時には、トルサード ド ポアントが発現している。シポニモドの投与開始により心拍数が減少するため、投与開始時はこれらの薬剤を併用投与しないこと。 臨床試験では、シポニモド投与患者において心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬 (ベラパミル、ジルチアゼム等) 又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤 (イバブラジン、ジゴキシン等) を検討していないため、これらの薬剤を投与中の患者へのシポニモドの使用経験は限られている。シポニモドの投与開始時にこれらの薬剤と併用すると、重度の徐脈及び心ブロックを引き起こすおそれがある。心拍数に対する相加的な作用の可能性があるため、これらの薬剤を投与中の患者には、通常シポニモドの投与を開始しない。このような患者では、シポニモドの投与は期待される有益性が潜在的な危険性を上回る場合にのみ考慮すること。 シポニモドの投与開始時に上記の薬剤の1つの併用投与を検討する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切り替え、又は投与開始時の適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師の助言を求める。 β 遮断薬の投与中にシポニモドを追加投与すると、徐脈性不整脈に対する作用がより顕著にあらわれる。維持量の β 遮断薬を投与中の患者については、本剤の投与開始前に安静時心拍数を確認すること。長期に β 遮断薬が投与されており、安静時心拍数が 50 bpm を超える場合は、シポニモドの投与を開始してもよい。安静時心拍数が 50 bpm 以下の場合は、ベースラインの心拍数が 50 bpm を超えるまで β 遮断薬を休薬し、その後シポニモドの投与を開始してもよい。β 遮断薬の投与は、シポニモドを目標の維持用量まで漸増した後再開してもよい。

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	<u>肝機能</u> シボニモドの投与開始前に、最近（すなわち、6 ヶ月以内）のトランスアミナーゼ及びビリルビン値を確認すること。 第 III 相試験において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常上限（ULN）の 3 倍に増加した患者は、プラセボ投与患者で 1.5%であったのに対し、シボニモド 2 mg 投与患者では 5.6%であった。臨床試験では、患者に正常上限の 3 倍を超えて上昇して肝機能に関連する症状があらわれた場合、又は 5 倍を超えて上昇した場合は投与を中止した。第 III 相試験では、すべての中止例の 1%がこれらの基準のひとつを満たした。 肝機能障害を示唆する症状があらわれた患者には肝酵素の検査を行い、著しい肝障害が認められた場合には、シボニモドの投与を中止すること。投与の再開は、肝障害の別の原因の有無や、患者への投与再開の有益性と肝機能障害が再発する危険性の評価により判断する。 既存の肝疾患がある患者において、肝機能検査値上昇が発現するリスクが高くなることを確認したデータはないが、著しい肝疾患の既往歴がある患者には、シボニモドを慎重に投与すること。 <u>皮膚悪性腫瘍</u> A2304 試験では、基底細胞癌が最も発現頻度の高い悪性腫瘍であり、発現率はシボニモド 2 mg 群（1.01%，12 例）及びプラセボ群（1.23%，7 例）とも同程度であると報告された。しかしシボニモド投与患者及び別の S1P 調節薬を長期投与中の患者において、黒色腫を含む他の皮膚悪性腫瘍も報告されている。シボニモド投与患者は、日焼け対策のない状態で日光にさらされないように注意すること。これらの患者には、UV-B 照射又は PUVA 光化学療法による光線療法を併用しないこと。 <u>予測できない神経又は精神症状／徴候</u> 他のスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬で、可逆性後白質脳症症候群（PRES）の症例がまれに報告されている。シボニモドの開発プログラムで PRES は報告されていないが、シボニモドを投与中の患者に予測できない神経又は精神症状／徴候（認知障害、行動の変化、皮質性視力障害、又はその他の皮質性の神経症状／徴候、又は頭蓋内圧上昇を示唆する症状／徴候等）、又は急速な神経症状の悪化があらわれた場合は、直ちに身体的及び神経学的検査を計画し、MRI 検査も考慮すること。 <u>免疫抑制剤又は免疫調節薬による前治療</u> 他の疾患修飾薬から切り替える場合は、相加的な免疫抑制作用を避けるとともに、原疾患の再燃のリスクを最小限に抑えるために、これらの薬剤の半減期及び作用機序を考慮すること。シボニモドの投与開始前に、末梢血リンパ球数（CBC）を測定して前治療の免疫抑制作用（すなわち、血球減少症）が消失したことを確認することが推奨される。 製品情報に記載されているアレムツズマブの免疫抑制作用の特性及び持続期間から、アレムツズマブの投与後のシボニモドの投与開始は推奨されない。

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	シボニモドは通常、β インターフェロン又はグラチラマー酢酸塩の中止直後に開始することができる。 <u>血圧への影響</u> 薬剤でコントロールされていない高血圧症患者は臨床試験の対象から除外したため、コントロールされていない高血圧症患者にシボニモドを投与する場合には特別な注意が必要である。 SPMS 患者を対象とした第 III 相試験において報告された高血圧の発現頻度は、シボニモド投与患者（12.6%）の方がプラセボ投与患者（9.0%）よりも高かった。シボニモドの投与により、投与開始後早期から収縮期及び拡張期血圧が上昇し、投与から約 6 ヶ月後に最高に到達し（収縮期 3 mmHg, 拡張期 1.2 mmHg）、その後は安定して維持された。この影響は投与を継続すると持続した。 シボニモドの投与中は血圧を定期的にモニターすること。 <u>CYP2C9 遺伝子型</u> シボニモドの投与開始前に患者の CYP2C9 の遺伝子型を判定し、CYP2C9 の代謝型を決定すること。CYP2C9*3 のホモ接合型の患者（CYP2C9 *3*3：人口の約 0.3～0.4%）にはシボニモドを投与してはならない。これらの患者にシボニモドを投与すると、血漿中シボニモド濃度が著しく上昇する。CYP2C9 *2*3 を保有する患者（人口の 1.4～1.7%）及び*1*3 を保有する患者（人口の 9～12%）では、シボニモドの曝露量の増加を避けるため、推奨維持用量は 1 mg/日である。 <u>妊娠可能な女性</u> 胎児にリスクがあるため、シボニモドは妊婦及び有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には禁忌である。投与開始前に、妊娠可能な女性には胎児に対するこのリスクについて説明し、妊娠検査結果が陰性であることを確認し、投与中及び投与中止後 10 日以上は有効な避妊法を行う必要がある。 <u>シボニモドの投与中止</u> 疾患のリバウンドを含め疾患の重度の増悪が、他の S1P 受容体調節薬の中止後にまれに報告されている。シボニモドの投与中止後に疾患の重度の増悪が発現する可能性を考慮すること。シボニモドの投与中止時には、重度の増悪が発現する可能性、又は高疾患活動性への再燃に関連する徴候について患者を観察し、必要に応じて適切な治療を開始すること。 シボニモドは投与中止後最長で 10 日間血中に残存する。この期間中に他の薬剤の投与を開始すると、シボニモドに同時曝露することになる。 SPMS 患者の大部分（90%）では、リンパ球数は投与中止後 10 日以内に正常範囲内に回復した。しかし、末梢血リンパ球数の低下作用等の残存する薬力学作用は、最終投与後も最長で 3～4 週間持続する可能性がある。この期間内に免疫抑制剤を投与すると、免疫系に相加的な作用が生じる可能性があるため、最終投与後 3～4 週間注意すること。 <u>血液学的検査への支障</u>

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	シポニモドは二次リンパ組織への再分布を介して血中リンパ球数を減少させるため、シポニモド投与患者のリンパ球サブセットの状態を評価するために末梢血リンパ球数を使用することはできない。末梢血リンパ球数の減少のため、末梢血単核細胞を使用する臨床検査には、通常よりも多くの血液量が必要となる。 <u>添加物</u> 本錠剤には大豆レシチンが含まれる。ピーナッツ又は大豆に対して過敏症を有する患者にはシポニモドを投与しないこと。 本錠剤には乳糖が含まれる。まれな遺伝的障害であるガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の患者には本剤を投与しないこと。
他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用	<u>抗腫瘍薬、免疫調節薬、又は免疫抑制剤</u> シポニモドと抗腫瘍薬、免疫調節薬、又は免疫抑制剤の併用は検討されていない。本剤とこれらの薬剤の併用投与中及びこれらの薬剤の投与終了後数週間は、相加的な免疫作用のリスクがあるため、これらの薬剤との併用は注意して行う。 アレムツズマブの製品情報に記載されている免疫抑制作用の特性及び持続期間から、個々の患者における投与の有益性が危険性を明らかに上回る場合を除き、アレムツズマブの投与後にシポニモドを投与することは推奨されない。 <u>抗不整脈薬、QT 延長作用のある薬剤、心拍数が減少する可能性のある薬剤</u> 心拍数に対する相加的な作用の可能性があるため、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）の抗不整脈薬、不整脈原性が知られている QT 延長作用のある薬剤、心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）、又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤（イバブラジン、ジゴキシン等）を投与中の患者には、シポニモドの投与を開始しない。これらの薬剤とシポニモドを併用したときのデータは得られていない。本剤の投与開始時にこれらの薬剤を併用すると、重度の徐脈及び心ブロックが発現する可能性がある。心拍数に対する相加的な作用の可能性があるため、これらの薬剤を投与中の患者には、通常シポニモドの投与を開始しない。シポニモドの投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切り替え、又は治療開始時の適切なモニタリングについて、循環器を専門とする医師の助言を求める。 <u>β 遮断薬</u> β 遮断薬の投与を受けている患者にシポニモドの投与を開始する際には、心拍数減少に対する相加的な作用があるため注意する必要がある。β 遮断薬は、維持用量のシポニモドを投与している患者に投与を開始できる。 専用の薬理／安全性試験において、シポニモド及びプロプラノロール併用投与の陰性変時作用を評価した。シポニモドの薬物動態／薬力学的定常状態の最高濃度でプロプラノロールを追加した場合の陰性変時作用は、プロプラノロールの薬物動態／薬力学的定常状態の最高濃度でシポニモドを追加した場合（HR に対する相加的作用）と比較してそれほど顕著ではなかった（相加的作用未満）。

ワクチン接種

感染のリスクを伴う可能性があるため、シボニモドの投与中及び投与中止の4週間後までは、弱毒化生ワクチンの接種は避けること。

シボニモドの投与中及び投与中止の4週間後までは、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。ワクチン接種前1週間及び接種後4週間シボニモドを休薬した場合、ワクチン接種の効果は減弱しないと考えられる。

他の薬剤がシボニモドの薬物動態に影響を及ぼす可能性

シボニモドは、主にチトクローム P450 2C9 (CYP2C9) (79.3%) やチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) (18.5%) を介して代謝される。CYP2C9 は遺伝子多型を有する薬物代謝酵素であり、CYP3A 又は CYP2C9 の阻害作用又は誘導作用を有する薬剤の存在下での薬物間相互作用 (DDI) は、CYP2C9 の遺伝子型によって予測する。

CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤

シボニモドの曝露量が著しく増加するため、中程度の CYP2C9 かつ中程度から強力な CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤とシボニモドの併用は推奨されない。このような薬剤の組み合わせとしては、CYP2C9/CYP3A4 の両者を中程度に阻害する薬剤（フルコナゾール等）、又は中程度の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤と中程度から強力な CYP3A4 阻害作用を有する別の薬剤の併用があり得る。

CYP2C9 *1*1 を保有する健康被験者に、フルコナゾール（CYP2C9 を中程度／CYP3A4 を強力に阻害する薬剤）200 mg/日の定常状態でシボニモド 4 mg を単回併用投与すると、シボニモドの血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が2倍増加した。生理学的薬物動態（PBPK）モデリングを使用した薬物相互作用の可能性の評価によると、CYP3A4 及び CYP2C9 の阻害作用を有するどの種類の薬剤を投与しても、CYP2C9 *2*2 を保有する患者を除き、あらゆる遺伝子型を保有する患者でシボニモドの AUC が最大で2倍増加すると予測される。CYP2C9*2*2 を保有する患者では、CYP2C9/CYP3A4 を中程度に阻害する薬剤を併用すると、シボニモドの AUC が2.7倍増加すると予測される。

CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導作用を有する薬剤

シボニモドは、CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導作用を有するほとんどの種類の薬剤と併用投与される可能性がある。しかし、シボニモドの曝露量が減少すると予測されるため、シボニモドを以下の薬剤と併用投与する場合は、投与の妥当性及び潜在的な利益を考慮すること：

- 遺伝子型にかかわらず、すべての患者に CYP3A4 を強力に誘導する／CYP2C9 を中程度に誘導する薬剤（カルバマゼピン等）を投与する場合
- CYP2C9 *1*3 又は*2*3 を保有する患者に CYP3A4 を中程度に誘導する薬剤（モダフィニル等）を投与する場合

PBPK モデリングを使用した薬物相互作用の可能性の評価によると、これらの条件下ではシボニモドの曝露量が著しく減少することが予測される（最大でそれぞれ 76%及び 51%）。CYP2C9*1*1 を保有する被験者では、シボニモド 2 mg/日をリファンピン（CYP3A4 を強力に誘導し、CYP2C9 を中程度に誘導する薬剤）600 mg/日と併用投与すると、シボニモドの AUC_{tau,ss} 及び C_{max,ss} がそれぞれ 57%及び 45%減少した。

経口避妊薬

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	シボニモドとの併用投与により、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合経口避妊薬の薬物動態及び薬力学に臨床上問題となる影響は認められなかった。このため、検討した経口避妊薬の有効性はシボニモド投与中も維持された。 他のプロゲスタゲンを含有する経口避妊薬を用いた薬物相互作用試験は実施されていないが、シボニモドは経口避妊薬の有効性に影響を及ぼさないと考えられる。
受胎能、妊婦及び授乳婦への投与	<u>妊娠可能な女性／女性の避妊</u> シボニモドは有効な避妊法を使用していない妊娠可能な女性には禁忌である。このため、妊娠可能な女性に投与を開始する前に、妊娠検査結果が陰性であることを確認する必要がある。胎児に重大なリスクが生じる可能性について十分に説明すること。妊娠可能な女性は、シボニモドの投与中及び最終投与後 10 日以上は有効な避妊法を行うこと。 具体的な対策は医師向け教育プログラムにも記載されている。女性患者にシボニモドを処方する前及び投与中は、これらの対策を実行しなければならない。 妊娠を計画するためシボニモドの投与を中止する場合は、疾患活動性が再燃する可能性を考慮すること。 <u>妊娠</u> 妊婦を対象としたシボニモドの投与に関するデータはほとんど得られていない。動物実験では、シボニモドはヒト曝露量である 1 日用量 2 mg に匹敵する曝露レベルで、ラット及びウサギで胚・胎児毒性、ラットで胚・胎児死亡及び骨格又は内臓奇形を含む催奇形性を誘発することが示されている。また、他のスフィンゴシン 1-リン酸受容体調節薬の臨床での使用経験から、妊娠中に投与した場合、重大な先天性奇形のリスクが一般集団における発生率よりも 2 倍高いことが示された。 したがって、妊娠中はシボニモドの投与は禁忌である。シボニモドは、妊娠を計画する 10 日以上前に中止すること。シボニモド投与中に女性が妊娠した場合は、投与を中止しなければならない。本剤投与に関連して胎児に悪影響が及ぶリスクについて医学的な助言を行い、超音波検査を実施すること。 <u>授乳</u> シボニモド又はその主要代謝物がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。シボニモド及びその代謝物は、ラットの乳汁中に移行する。授乳中はシボニモドを投与しないこと。 <u>受胎能</u> シボニモドのヒトの受胎能への影響については評価を行っていない。シボニモドは、ラット及びサルの雄の生殖器、又はラットの受胎能パラメータに影響を及ぼさなかった。
自動車運転及び機械操作能力への影響	シボニモドが自動車運転及び機械操作能力に与える影響は全くないか、あってもごくわずかである。しかし、シボニモドの投与開始時に、浮動性めまいが時に発現する可能性がある。したがって、患者はシボニモドの投与開始初日には自動車の運転又は機械の操作を避ける必要がある。
副作用	<u>安全性プロファイルの要約</u> 最も発現頻度の高い副作用は、頭痛（15%）及び高血圧（12.6%）である。

副作用の一覧

副作用をそれぞれの器官別大分類内で頻度分類別に、頻度が高いものから順に示す。また、それぞれの副作用に対応する頻度の分類は、以下の規則に基づいて示す：非常に高頻度（ $\geq 1/10$ ），高頻度（ $\geq 1/100$ から $< 1/10$ ），低頻度（ $\geq 1/1,000$ から $< 1/100$ ），まれ（ $\geq 1/10,000$ から $< 1/1,000$ ），非常にまれ（ $< 1/10,000$ ）。

表 2 副作用の一覧

感染症および寄生虫症	
高頻度	带状疱疹
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）	
高頻度	メラノサイト性母斑
血液およびリンパ系障害	
高頻度	リンパ球減少症
神経系障害	
非常に高頻度	頭痛
高頻度	浮動性めまい 痙攣発作 振戦
眼障害	
高頻度	黄斑浮腫
心臓障害	
高頻度	徐脈 房室ブロック（第1度及び第2度）
血管障害	
非常に高頻度	高血圧
胃腸障害	
高頻度	悪心 下痢
筋骨格系および結合組織障害	
高頻度	四肢痛
一般・全身障害および投与部位の状態	
高頻度	末梢性浮腫 無力症
臨床検査	
非常に高頻度	肝機能検査値上昇
高頻度	肺機能検査値低下

選択した副作用の記述感染症

SPMS患者を対象とした第III相試験における感染症の発現率は、シポニモド投与患者及びプラセボ投与患者とも同程度であった（それぞれ49.0%，49.1%）。しかし、带状疱疹の発現率は、シポニモド投与患者（2.5%）の方がプラセボ投与患者（0.7%）よりも高いと報告された。第III相試験の延長投与パートでは、クリプトコッカス性髄膜炎（CM）の症例が報告されている。

黄斑浮腫

黄斑浮腫の発現率は、シポニモド投与患者（1.8%）の方がプラセボ投与患者（0.2%）よりも高かった。症例の大部分はシポニモドの投与開始後3～4ヵ月以内に発現したが、シポニモドを6ヵ月超投与している患者でも報告された。一部の患者に霧視又は視力低下が認められたが、その他

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	の患者は無症候性で、定期的な眼科学的検査で診断された。黄斑浮腫は概して、投与中止後に改善するか自然に消失した。再投与後の再発のリスクについては評価を行っていない。 <u>徐脈性不整脈</u> シボニモドの投与開始により一過性の心拍数減少があらわれるほか、房室伝導遅延を伴う可能性もある。徐脈はプラセボ投与患者の 3.1%に対し、シボニモド投与患者の 6.2%で報告され、房室ブロックはプラセボ投与患者の 0.7%に対し、シボニモド投与患者の 1.7%で報告された。 心拍数は投与 6 時間後に最も大きく減少した。 投与初期に一過性の用量依存的な心拍数減少が認められ、5 mg 以上でプラトーとなった。徐脈性不整脈の事象（房室ブロック及び洞休止）が検出され、発現率はシボニモド投与患者の方がプラセボ投与患者よりも高かった。 房室ブロック及び洞休止のほとんどは治療用量の 2 mg を超える用量で発現し、発現率は用量漸増条件を使用しなかった場合の方が用量漸増条件を使用した場合よりも顕著に高かった。 シボニモドで誘発された心拍数減少は、アトロピン又はイソプレナリンによって回復し得る。 <u>肝機能検査</u> シボニモド投与中の MS 患者において、肝酵素上昇（主に ALT 増加）が報告されている。SPMS 患者を対象とした第 III 相試験では、肝機能検査値上昇の発現頻度はシボニモド投与患者（11.3%）の方がプラセボ投与患者（3.1%）よりも高く、主に肝トランスアミナーゼ（ALT/AST）及び GGT 上昇であった。上昇のほとんどは投与開始後 6 ヶ月以内に発現した。ALT 濃度は、シボニモドの投与中止後約 1 ヶ月以内に正常値に回復した。 <u>血圧</u> SPMS 患者を対象とした第 III 相試験では、高血圧の報告頻度はシボニモド投与患者（12.6%）の方がプラセボ投与患者（9.0%）よりも高かった。シボニモドの投与により、投与開始後早期から収縮期及び拡張期血圧が上昇し、投与から約 6 ヶ月後に最高に到達し（収縮期血圧が 3 mmHg, 拡張期血圧が 1.2 mmHg）、その後は安定して維持された。この影響は投与を継続すると持続した。 <u>痙攣発作</u> SPMS 患者を対象とした第 III 相試験において、痙攣発作はプラセボ投与患者において 0.4%、シボニモド投与患者において 1.7%に報告された。 <u>呼吸器への影響</u> シボニモド投与患者で 1 秒量（FEV₁）及び肺一酸化炭素拡散能（DLCO）の値のわずかな低下が認められた。SPMS 患者を対象とした第 III 相試験では、シボニモド群における投与開始から 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の FEV₁ のベースラインからの平均変化量は、いずれの時点も 0.1 L であり、プラセボ群では変化はなかった。これらの所見は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は喘息等の呼吸器系障害のあるシボニモド投与患者の方がわずかに高かった（FEV₁ のベースラインからの平均変化量は約 0.15 L）。長期投与ではこの低下は臨床問題となる有害事象とはならず、咳嗽又は呼吸困難の報告は増加しなかった。 <u>副作用が疑われる場合の報告</u>

製品名	MAYZENT 0.25 mg フィルムコーティング錠 MAYZENT 2 mg フィルムコーティング錠
	本剤承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、本剤のリスク／ベネフィットバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、副作用が疑われる場合、The national reporting system を介して報告すること。
過量投与	健康被験者において、75 mg を単回投与後に症候性徐脈が発生したことから、単回投与時の最大耐量は 25 mg と決定した。数例の被験者に最高で 200 mg/日が 3～4 日間にわたり意図せずに投与され、無症候性かつ軽度から中等度の一過性の肝機能検査値上昇が発現した。 シボニモド 84 mg を投与した 1 例の患者（うつ病の既往あり）に、軽度のトランスアミナーゼ上昇が発現した。 過量投与が初回投与時、又は用量漸増中に発生した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察が重要で、一晚の経過観察も考慮すること。脈拍数及び血圧を定期的に測定し、心電図も測定すること。 シボニモドに対する特異的な解毒薬はない。シボニモドは透析又は血漿交換で体内からほとんど除去されない。



MAYZENT™ (siponimod)
0.25 mg and 2 mg Film-coated tablets

Core Data Sheet (CDS)

*以下, P2～P31は削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MAYZENT safely and effectively. See full prescribing information for MAYZENT.

MAYZENT® (siponimod) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2019

INDICATIONS AND USAGE

MAYZENT is a sphingosine 1-phosphate receptor modulator indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Assessments are required prior to initiating MAYZENT (2.1)
- Titration is required for treatment initiation (2.2, 2.3)
- The recommended maintenance dosage is 2 mg (2.2)
- The recommended maintenance dosage in patients with a CYP2C9 *1/*3 or *2/*3 genotype is 1 mg (2.3)
- First-dose monitoring is recommended for patients with sinus bradycardia, first- or second-degree [Mobitz type I] atrioventricular (AV) block, or a history of myocardial infarction or heart failure (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 0.25 mg and 2 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Patients with a CYP2C9*3/*3 genotype (4)
- In the last 6 months, experienced myocardial infarction, unstable angina, stroke, TIA, decompensated heart failure requiring hospitalization, or Class III/IV heart failure (4)
- Presence of Mobitz type II second-degree, third-degree AV block, or sick sinus syndrome, unless patient has a functioning pacemaker (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Infections:** MAYZENT may increase the risk. Obtain a complete blood count (CBC) before initiating treatment. Monitor for infection during treatment. Do not start in patients with active infection. (5.1)

- Macular Edema:** An ophthalmic evaluation is recommended before starting treatment and if there is any change in vision while taking MAYZENT. Diabetes mellitus and uveitis increase the risk. (5.2)
- Bradycardia and Atrioventricular Conduction Delays:** MAYZENT may result in a transient decrease in heart rate; titration is required for treatment initiation. Consider resting heart rate with concomitant beta-blocker use; obtain cardiologist consultation before concomitant use with other drugs that decrease heart rate (5.3, 7.2, 7.3)
- Respiratory Effects:** May cause a decline in pulmonary function. Assess pulmonary function (e.g., spirometry) if clinically indicated. (5.4)
- Liver Injury:** Obtain liver enzyme results before initiation. Closely monitor patients with severe hepatic impairment. Discontinue if significant liver injury occurs. (5.5)
- Increased Blood Pressure (BP):** Monitor BP during treatment. (5.6)
- Fetal Risk:** Women of childbearing potential should use effective contraception during and for 10 days after stopping MAYZENT. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence greater than 10%) are headache, hypertension, and transaminase increases. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Vaccines:** Avoid live attenuated vaccines during and for up to 4 weeks after treatment with MAYZENT (7.4)
- CYP2C9 and CYP3A4 Inhibitors:** Increase in siponimod exposure; concomitant use of MAYZENT with moderate CYP2C9 and moderate or strong CYP3A4 inhibitors is not recommended (7.5)
- CYP2C9 and CYP3A4 Inducers:** Decrease in siponimod exposure; concomitant use of MAYZENT with moderate CYP2C9 and strong CYP3A4 inducers is not recommended (7.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 3/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Assessments Prior to First Dose of MAYZENT
- 2.2 Recommended Dosage in Patients With CYP2C9 Genotypes *1/*1, *1/*2, or *2/*2
- 2.3 Recommended Dosage in Patients With CYP2C9 Genotypes *1/*3 or *2/*3
- 2.4 First Dose Monitoring in Patients With Certain Preexisting Cardiac Conditions
- 2.5 Reinitiation of MAYZENT After Treatment Interruption

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Infections
- 5.2 Macular Edema
- 5.3 Bradycardia and Atrioventricular Conduction Delays
- 5.4 Respiratory Effects
- 5.5 Liver Injury
- 5.6 Increased Blood Pressure
- 5.7 Fetal Risk
- 5.8 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
- 5.9 Unintended Additive Immunosuppressive Effects From Prior Treatment With Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies
- 5.10 Severe Increase in Disability After Stopping MAYZENT
- 5.11 Immune System Effects After Stopping MAYZENT

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Anti-Neoplastic, Immune-Modulating, or Immunosuppressive Therapies
 - 7.2 Anti-Arhythmic Drugs, QT Prolonging Drugs, Drugs That may Decrease Heart Rate
 - 7.3 Beta-Blockers
 - 7.4 Vaccination
 - 7.5 CYP2C9 and CYP3A4 Inhibitors
 - 7.6 CYP2C9 and CYP3A4 Inducers
- ### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 CYP2C9 Genotype

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

MAYZENT is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Assessments Prior to First Dose of MAYZENT

Before initiation of treatment with MAYZENT, assess the following:

CYP2C9 Genotype Determination

Test patients for CYP2C9 variants to determine CYP2C9 genotype [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3), *Contraindications* (4), and *Use in Specific Populations* (8.6)]. An FDA-cleared or -approved test for the detection of CYP2C9 variants to direct the use of siponimod is not currently available.

Complete Blood Count

Review results of a recent complete blood count (CBC) [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Ophthalmic Evaluation

Obtain an evaluation of the fundus, including the macula [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Cardiac Evaluation

Obtain an electrocardiogram (ECG) to determine whether preexisting conduction abnormalities are present. In patients with certain preexisting conditions, advice from a cardiologist and first-dose monitoring is recommended [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Warnings and Precautions* (5.3)].

Determine whether patients are taking drugs that could slow heart rate or atrioventricular (AV) conduction [see *Drug Interactions* (7.2, 7.3)].

Current or Prior Medications

If patients are taking antineoplastic, immunosuppressive, or immune-modulating therapies, or if there is a history of prior use of these drugs, consider possible unintended additive immunosuppressive effects before initiating treatment with MAYZENT [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Drug Interactions* (7.1)].

Vaccinations

Test patients for antibodies to varicella zoster virus (VZV) before initiating MAYZENT; VZV vaccination of antibody-negative patients is recommended prior to commencing treatment with MAYZENT [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Liver Function Tests

Obtain recent (i.e., within last 6 months) transaminase and bilirubin levels [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

2.2 Recommended Dosage in Patients With CYP2C9 Genotypes *1/*1, *1/*2, or *2/*2

Maintenance Dosage

After treatment titration (see *Treatment Initiation*), the recommended maintenance dosage of MAYZENT is 2 mg taken orally once daily starting on Day 6. Dosage adjustment is required in patients with a CYP2C9 *1/*3 or *2/*3 genotype [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Treatment Initiation

Initiate MAYZENT with a 5-day titration, as shown in Table 1 [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. A starter pack should be used for patients who will be titrated to the 2-mg maintenance dosage [see *How Supplied/Storage and Handling* (16.1, 16.2)].

Table 1 Dose Titration Regimen to Reach MAYZENT 2 mg Maintenance Dosage

Titration	Titration Dose	Titration Regimen
Day 1	0.25 mg	1 x 0.25 mg
Day 2	0.25 mg	1 x 0.25 mg
Day 3	0.50 mg	2 x 0.25 mg
Day 4	0.75 mg	3 x 0.25 mg
Day 5	1.25 mg	5 x 0.25 mg

If one titration dose is missed for more than 24 hours, treatment needs to be reinitiated with Day 1 of the titration regimen.

2.3 Recommended Dosage in Patients With CYP2C9 *1/*3 or *2/*3

Maintenance Dosage

In patients with a CYP2C9 *1/*3 or *2/*3 genotype, after treatment titration (*see Treatment Initiation*), the recommended maintenance dosage of MAYZENT is 1 mg taken orally once daily starting on Day 5.

Treatment Initiation

Initiate MAYZENT with a 4-day titration, as shown in Table 2 [*see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.6)*]. Do not use the starter pack for patients who will be titrated to the 1-mg maintenance dosage.

Table 2 Dose Titration Regimen to Reach MAYZENT 1 mg Maintenance Dosage

Titration	Titration Dose	Titration Regimen
Day 1	0.25 mg	1 x 0.25 mg
Day 2	0.25 mg	1 x 0.25 mg
Day 3	0.50 mg	2 x 0.25 mg
Day 4	0.75 mg	3 x 0.25 mg

If one titration dose is missed for more than 24 hours, treatment needs to be reinitiated with Day 1 of the titration regimen.

2.4 First Dose Monitoring in Patients With Certain Preexisting Cardiac Conditions

Because initiation of MAYZENT treatment results in a decrease in heart rate (HR), first-dose 6 hour monitoring is recommended for patients with sinus bradycardia [HR less than 55 beats per minute (bpm)], first- or second-degree [Mobitz type I] AV block, or a history of myocardial infarction or heart failure [*see Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.2)*].

First Dose 6-Hour Monitoring

Administer the first dose of MAYZENT in a setting where resources to appropriately manage symptomatic bradycardia are available. Monitor patients for 6 hours after the first dose for signs and symptoms of bradycardia with hourly pulse and blood pressure measurement. Obtain an ECG in these patients at the end of the Day 1 observation period.

Additional Monitoring After 6-Hour Monitoring

If any of the following abnormalities are present after 6 hours (even in the absence of symptoms), continue monitoring until the abnormality resolves:

- The heart rate 6 hours postdose is less than 45 bpm
- The heart rate 6 hours postdose is at the lowest value postdose, suggesting that the maximum pharmacodynamic effect on the heart may not have occurred
- The ECG 6 hours postdose shows new onset second-degree or higher AV block.

If postdose symptomatic bradycardia, bradyarrhythmia, or conduction related symptoms occur, or if ECG 6 hours postdose shows new onset second degree or higher AV block or QTc greater than or equal to 500 msec, initiate appropriate management, begin continuous ECG monitoring, and continue monitoring until the symptoms have resolved if no pharmacological treatment is required. If pharmacological treatment is required, continue monitoring overnight and repeat 6-hour monitoring after the second dose.

Advice from a cardiologist should be sought to determine the most appropriate monitoring strategy (which may include overnight monitoring) during treatment initiation, if treatment with MAYZENT is considered in patients:

- with some preexisting heart and cerebrovascular conditions [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

- with a prolonged QTc interval before dosing or during the 6-hour observation, or at additional risk for QT prolongation, or on concurrent therapy with QT prolonging drugs with a known risk of torsades de pointes [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Drug Interactions* (7.2)]
- receiving concurrent therapy with drugs that slow heart rate or AV conduction [see *Drug Interactions* (7.2, 7.3)].

2.5 Reinitiation of MAYZENT After Treatment Interruption

After the initial titration is complete, if MAYZENT treatment is interrupted for 4 or more consecutive daily doses, reinitiate treatment with Day 1 of the titration regimen [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)]; also complete first-dose monitoring in patients for whom it is recommended [see *Dosage and Administration* (2.4)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

0.25 mg tablet: Pale red, unscored, round biconvex film-coated tablet with beveled edges, debossed with  on one side & 'T' on other side.

2 mg tablet: Pale yellow, unscored, round biconvex film-coated tablet with beveled edges, debossed with  on one side & 'II' on other side.

4 CONTRAINDICATIONS

MAYZENT is contraindicated in patients who have:

- A CYP2C9*3/*3 genotype [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.5)]
- In the last 6 months experienced myocardial infarction, unstable angina, stroke, TIA, decompensated heart failure requiring hospitalization, or Class III or IV heart failure
- Presence of Mobitz type II second-degree, third-degree AV block, or sick sinus syndrome, unless patient has a functioning pacemaker [see *Warnings and Precautions* (5.3)]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infections

Risk of Infections

MAYZENT causes a dose-dependent reduction in peripheral lymphocyte count to 20%-30% of baseline values because of reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues. MAYZENT may therefore increase the risk of infections, some serious in nature [see *Clinical Pharmacology* (12.2)]. Life-threatening and rare fatal infections have occurred in association with MAYZENT.

In Study 1 [see *Clinical Studies* (14)], the overall rate of infections was comparable between the MAYZENT-treated patients and those on placebo (49.0% vs. 49.1% respectively). However, herpes zoster, herpes infection, bronchitis, sinusitis, upper respiratory infection, and fungal skin infection were more common in MAYZENT-treated patients. In Study 1, serious infections occurred at a rate of 2.9% in MAYZENT-treated patients compared to 2.5% of patients receiving placebo.

Before initiating treatment with MAYZENT, results from a recent complete blood count (i.e., within 6 months or after discontinuation of prior therapy) should be reviewed.

Initiation of treatment with MAYZENT should be delayed in patients with severe active infection until resolution. Because residual pharmacodynamic effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, may persist for up to 3-4 weeks after discontinuation of MAYZENT, vigilance for infection should be continued throughout this period [see *Warnings and Precautions* (5.11)].

Effective diagnostic and therapeutic strategies should be employed in patients with symptoms of infection while on therapy. Suspension of treatment with MAYZENT should be considered if a patient develops a serious infection.

Cryptococcal Infections

Cases of fatal cryptococcal meningitis (CM) and disseminated cryptococcal infections have been reported with another sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator. Rare cases of CM have also occurred with MAYZENT. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or signs of CM. Patients with symptoms or signs consistent with a cryptococcal

infection should undergo prompt diagnostic evaluation and treatment. MAYZENT treatment should be suspended until a cryptococcal infection has been excluded. If CM is diagnosed, appropriate treatment should be initiated.

Herpes Viral Infections

Cases of herpes viral infection, including one case of reactivation of VZV infection leading to varicella zoster meningitis, have been reported in the development program of MAYZENT. In Study 1, the rate of herpetic infections was 4.6% in MAYZENT-treated patients compared to 3.0% of patients receiving placebo. In Study 1, an increase in the rate of herpes zoster infections was reported in 2.5% of MAYZENT-treated patients compared to 0.7% of patients receiving placebo. Patients without a healthcare professional confirmed history of varicella (chickenpox) or without documentation of a full course of vaccination against VZV should be tested for antibodies to VZV before initiating MAYZENT (see *Vaccinations below*).

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus (JCV) that typically only occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

No cases of PML have been reported in MAYZENT-treated patients in the development program; however, PML has been reported in patients treated with a S1P receptor modulator and other multiple sclerosis (MS) therapies and has been associated with some risk factors (e.g., immunocompromised patients, polytherapy with immunosuppressants). Physicians should be vigilant for clinical symptoms or MRI findings that may be suggestive of PML. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. If PML is suspected, treatment with MAYZENT should be suspended until PML has been excluded.

Prior and Concomitant Treatment with Antineoplastic, Immune-Modulating, or Immunosuppressive Therapies

Anti-neoplastic, immune-modulating, or immunosuppressive therapies (including corticosteroids) should be coadministered with caution because of the risk of additive immune system effects during such therapy [see *Drug Interactions (7.1)*].

Vaccinations

Patients without a healthcare professional confirmed history of chickenpox or without documentation of a full course of vaccination against VZV should be tested for antibodies to VZV before initiating MAYZENT treatment. A full course of vaccination for antibody-negative patients with varicella vaccine is recommended prior to commencing treatment with MAYZENT, following which initiation of treatment with MAYZENT should be postponed for 4 weeks to allow the full effect of vaccination to occur.

The use of live attenuated vaccines should be avoided while patients are taking MAYZENT and for 4 weeks after stopping treatment [see *Drug Interactions (7.1)*].

Vaccinations may be less effective if administered during MAYZENT treatment. MAYZENT treatment discontinuation 1 week prior to and until 4 weeks after a planned vaccination is recommended.

5.2 Macular Edema

Macular edema was reported in 1.8% of MAYZENT-treated patients compared to 0.2% of patients receiving placebo. The majority of cases occurred within the first four months of therapy.

An ophthalmic evaluation of the fundus, including the macula, is recommended in all patients before starting treatment and at any time if there is any change in vision while taking MAYZENT.

Continuation of MAYZENT therapy in patients with macular edema has not been evaluated. A decision on whether or not MAYZENT should be discontinued needs to take into account the potential benefits and risks for the individual patient.

Macular Edema in Patients with a History of Uveitis or Diabetes Mellitus

Patients with a history of uveitis and patients with diabetes mellitus are at increased risk of macular edema during MAYZENT therapy. The incidence of macular edema is also increased in MS patients with a history of uveitis. In the clinical trial experience in adult patients with all doses of MAYZENT, the rate of macular edema was approximately 10%

in MS patients with a history of uveitis or diabetes mellitus versus 2% in those without a history of these diseases. In addition to the examination of the fundus, including the macula, prior to treatment, MS patients with diabetes mellitus or a history of uveitis should have regular follow-up examinations.

5.3 **Bradyarrhythmia and Atrioventricular Conduction Delays**

Since initiation of MAYZENT treatment results in a transient decrease in heart rate and atrioventricular conduction delays, an up-titration scheme should be used to reach the maintenance dosage of MAYZENT [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.2)].

MAYZENT was not studied in patients who had:

- In the last 6 months experienced myocardial infarction, unstable angina, stroke, TIA, or decompensated heart failure requiring hospitalization
- New York Heart Association Class II-IV heart failure
- Cardiac conduction or rhythm disorders, including complete left bundle branch block, sinus arrest or sino-atrial block, symptomatic bradycardia, sick sinus syndrome, Mobitz Type II second degree AV-block or higher grade AV-block (either history or observed at screening), unless patient has a functioning pacemaker
- Significant QT prolongation (QTc greater than 500 msec)
- Arrhythmias requiring treatment with Class Ia or Class III anti-arrhythmic drugs [see *Drug Interactions* (7.2)].

Reduction in Heart Rate

After the first titration dose of MAYZENT, the heart rate decrease starts within an hour, and the Day 1 decline is maximal at approximately 3-4 hours. With continued up-titration, further heart rate decreases are seen on subsequent days, with maximal decrease from Day 1-baseline reached on Day 5-6. The highest daily post-dose decrease in absolute hourly mean heart rate is observed on Day 1, with the pulse declining on average 5-6 bpm. Post-dose declines on the following days are less pronounced. With continued dosing, heart rate starts increasing after Day 6 and reaches placebo levels within 10 days after treatment initiation.

In Study 1, bradycardia occurred in 4.4% of MAYZENT-treated patients compared to 2.9% of patients receiving placebo. Patients who experienced bradycardia were generally asymptomatic. Few patients experienced symptoms, including dizziness or fatigue, and these symptoms resolved within 24 hours without intervention [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Heart rates below 40 bpm were rarely observed.

Atrioventricular Conduction Delays

Initiation of MAYZENT treatment has been associated with transient atrioventricular conduction delays that follow a similar temporal pattern as the observed decrease in heart rate during dose titration. The AV conduction delays manifested in most of the cases as first-degree AV block (prolonged PR interval on ECG), which occurred in 5.1% of MAYZENT-treated patients and in 1.9% of patients receiving placebo in Study 1. Second-degree AV blocks, usually Mobitz type I (Wenckebach), have been observed at the time of treatment initiation with MAYZENT in less than 1.7% of patients in clinical trials. The conduction abnormalities typically were transient, asymptomatic, resolved within 24 hours, rarely required treatment with atropine, and did not require discontinuation of MAYZENT treatment.

If treatment with MAYZENT is considered, advice from a cardiologist should be sought:

- In patients with significant QT prolongation (QTc greater than 500 msec),
- In patients with arrhythmias requiring treatment with Class Ia or Class III anti-arrhythmic drugs [see *Drug Interactions* (7.2)].
- In patients with ischemic heart disease, heart failure, history of cardiac arrest or myocardial infarction, cerebrovascular disease, and uncontrolled hypertension
- In patients with a history of with second-degree Mobitz type II or higher AV block, sick-sinus syndrome, or sino-atrial heart block [see *Contraindications* (4)].

Treatment-Initiation Recommendations

- Obtain an ECG in all patients to determine whether preexisting conduction abnormalities are present.

- In all patients, a dose titration is recommended for initiation of MAYZENT treatment to help reduce cardiac effects [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].
- In patients with sinus bradycardia (HR less than 55 bpm), first- or second-degree [Mobitz type I] AV block, or a history of myocardial infarction or heart failure with onset > 6 months prior to initiation, ECG testing and first-dose monitoring is recommended [see *Dosage and Administration* (2.1, 2.4)].
- Since significant bradycardia may be poorly tolerated in patients with history of cardiac arrest, cerebrovascular disease, uncontrolled hypertension, or severe untreated sleep apnea, MAYZENT is not recommended in these patients. If treatment is considered, advice from a cardiologist should be sought prior to initiation of treatment in order to determine the most appropriate monitoring strategy.
- Use of MAYZENT in patients with a history of recurrent syncope or symptomatic bradycardia should be based on an overall benefit-risk assessment. If treatment is considered, advice from a cardiologist should be sought prior to initiation of treatment in order to determine the most appropriate monitoring.
- Experience with MAYZENT is limited in patients receiving concurrent therapy with drugs that decrease heart-rate (e.g., beta-blockers, calcium channel blockers - diltiazem and verapamil, and other drugs that may decrease heart rate, such as ivabradine and digoxin). Concomitant use of these drugs during MAYZENT initiation may be associated with severe bradycardia and heart block.
 - For patients receiving a stable dose of a beta-blocker, the resting heart rate should be considered before introducing MAYZENT treatment. If the resting heart rate is greater than 50 bpm under chronic beta-blocker treatment, MAYZENT can be introduced. If resting heart rate is less than or equal to 50 bpm, beta-blocker treatment should be interrupted until the baseline heart-rate is greater than 50 bpm. Treatment with MAYZENT can then be initiated and treatment with a beta-blocker can be reinitiated after MAYZENT has been up-titrated to the target maintenance dosage [see *Drug Interactions* (7.3)].
 - For patients taking other drugs that decrease heart rate, treatment with MAYZENT should generally not be initiated without consultation from a cardiologist because of the potential additive effect on heart rate [see *Dosage and Administration* (2.4) and *Drug Interactions* (7.2)].

Missed Dose During Treatment Initiation and Reinitiation of Therapy Following Interruption

If a titration dose is missed or if 4 or more consecutive daily doses are missed during maintenance treatment, reinitiate Day 1 of the dose titration and follow titration monitoring recommendations [see *Dosage and Administration* (2.2), (2.3)].

5.4 Respiratory Effects

Dose-dependent reductions in absolute forced expiratory volume over 1 second (FEV₁) were observed in MAYZENT-treated patients as early as 3 months after treatment initiation. In a placebo-controlled trial in adult patients, the decline in absolute FEV₁ from baseline compared to placebo was 88 mL [95% confidence interval (CI): 139, 37] at 2 years. The mean difference between MAYZENT-treated patients and patients receiving placebo in percent predicted FEV₁ at 2 years was 2.8% (95% CI: -4.5, -1.0). There is insufficient information to determine the reversibility of the decrease in FEV₁ after drug discontinuation. In Study 1, five patients discontinued MAYZENT because of decreases in pulmonary function testing. MAYZENT has been tested in MS patients with mild to moderate asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The changes in FEV₁ were similar in this subgroup compared with the overall population. Spirometric evaluation of respiratory function should be performed during therapy with MAYZENT if clinically indicated.

5.5 Liver Injury

Elevations of transaminases may occur in MAYZENT-treated patients. Recent (i.e., within last 6 months) transaminase and bilirubin levels should be reviewed before initiation of MAYZENT therapy.

In Study 1, elevations in transaminases and bilirubin were observed in 10.1% of MAYZENT-treated patients compared to 3.7% of patients receiving placebo, mainly because of transaminase [alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase/gamma-glutamyltransferase (ALT/AST/GGT)] elevations.

In Study 1, ALT or AST increased to three and five times the upper limit of normal (ULN) in 5.6% and 1.4% of MAYZENT-treated patients, respectively, compared to 1.5% and 0.5% of patients receiving placebo, respectively. ALT or AST increased eight and ten times ULN in MAYZENT-treated patients (0.5% and 0.2%, respectively) compared to no patients receiving placebo. The majority of elevations occurred within 6 months of starting treatment. ALT levels returned

to normal within approximately 1 month after discontinuation of MAYZENT. In clinical trials, MAYZENT was discontinued if the elevation exceeded a 3-fold increase and the patient showed symptoms related to hepatic dysfunction.

Patients who develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction, such as unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, rash with eosinophilia, or jaundice and/or dark urine during treatment, should have liver enzymes checked. MAYZENT should be discontinued if significant liver injury is confirmed.

Although there are no data to establish that patients with preexisting liver disease are at increased risk to develop elevated liver function test values when taking MAYZENT, caution should be exercised when using MAYZENT in patients with a history of significant liver disease.

5.6 Increased Blood Pressure

In Study 1, MAYZENT-treated patients had an average increase over placebo of approximately 3 mmHg in systolic pressure and 1.2 mmHg in diastolic pressure, which was first detected after approximately 1 month of treatment initiation and persisted with continued treatment. Hypertension was reported as an adverse reaction in 12.5% of MAYZENT-treated patients and in 9.2% of patients receiving placebo. Blood pressure should be monitored during treatment with MAYZENT and managed appropriately.

5.7 Fetal Risk

Based on animal studies, MAYZENT may cause fetal harm [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Because it takes approximately 10 days to eliminate MAYZENT from the body, women of childbearing potential should use effective contraception to avoid pregnancy during and for 10 days after stopping MAYZENT treatment.

5.8 Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) have been reported in patients receiving a sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator. Such events have not been reported for MAYZENT-treated patients in the development program. However, should a MAYZENT-treated patient develop any unexpected neurological or psychiatric symptoms/signs (e.g., cognitive deficits, behavioral changes, cortical visual disturbances, or any other neurological cortical symptoms/signs), any symptom/sign suggestive of an increase of intracranial pressure, or accelerated neurological deterioration, the physician should promptly schedule a complete physical and neurological examination and should consider a MRI. Symptoms of PRES are usually reversible but may evolve into ischemic stroke or cerebral hemorrhage. Delay in diagnosis and treatment may lead to permanent neurological sequelae. If PRES is suspected, MAYZENT should be discontinued.

5.9 Unintended Additive Immunosuppressive Effects From Prior Treatment With Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies

When switching from drugs with prolonged immune effects, the half-life and mode of action of these drugs must be considered to avoid unintended additive immunosuppressive effects while at the same time minimizing risk of disease reactivation, when initiating MAYZENT.

Initiating treatment with MAYZENT after treatment with alemtuzumab is not recommended [see *Drug Interactions (7.1)*].

5.10 Severe Increase in Disability After Stopping MAYZENT

Severe exacerbation of disease, including disease rebound, has been rarely reported after discontinuation of a S1P receptor modulator. The possibility of severe exacerbation of disease should be considered after stopping MAYZENT treatment. Patients should be observed for a severe increase in disability upon MAYZENT discontinuation and appropriate treatment should be instituted, as required.

5.11 Immune System Effects After Stopping MAYZENT

After stopping MAYZENT therapy, siponimod remains in the blood for up to 10 days. Starting other therapies during this interval will result in concomitant exposure to siponimod.

Lymphocyte counts returned to the normal range in 90% of patients within 10 days of stopping therapy [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. However, residual pharmacodynamics effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, may persist for up to 3-4 weeks after the last dose. Use of immunosuppressants within this period may lead to an additive effect on the immune system, and therefore caution should be applied 3-4 weeks after the last dose of MAYZENT [see *Drug Interactions (7.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Macular Edema *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Bradyarrhythmia and Atrioventricular (AV) Conduction Delays *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Respiratory Effects *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Increased Blood Pressure *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Fetal Risk *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Unintended Additive Immunosuppressive Effects From Prior Treatment With Immunosuppressive or Immune-Modulating Therapies *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Severe Increase in Disability After Stopping MAYZENT *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Immune System Effects After Stopping MAYZENT *[see Warnings and Precautions (5.11)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 1737 MS patients have received MAYZENT at doses of at least 2 mg daily. These patients were included in Study 1 *[see Clinical Studies (14)]* and in a Phase 2 placebo-controlled study in patients with MS. In Study 1, 67% of MAYZENT-treated patients completed the double-blind part of the study, compared to 59.0% of patients receiving placebo. Adverse events led to discontinuation of treatment in 8.5% of MAYZENT-treated patients, compared to 5.1% of patients receiving placebo. The most common adverse reactions (incidence at least 10%) in MAYZENT-treated patients in Study 1 were headache, hypertension, and transaminase increases.

Table 3 lists adverse reactions that occurred in at least 5% of MAYZENT-treated patients and at a rate at least 1% higher than in patients receiving placebo.

Table 3 Adverse Reactions Reported in Study 1 (Occurring in at Least 5% of MAYZENT-Treated Patients and at a Rate at Least 1% Higher Than in Patients Receiving Placebo)

Adverse Reaction	MAYZENT 2 mg (N = 1099) %	Placebo (N = 546) %
Headache ^a	15	14
Hypertension ^b	13	9
Transaminase increased ^c	11	3
Falls	11	10
Edema peripheral ^d	8	4
Nausea	7	4
Dizziness	7	5
Diarrhea	6	4
Bradycardia ^e	6	3
Pain in extremity ^f	6	4

Terms were combined as follows:

^a headache, tension headache, sinus headache, cervicogenic headache, drug withdrawal headache, and procedural headache

^b hypertension, blood pressure increased, blood pressure systolic increased, essential hypertension, blood pressure diastolic increased

^c alanine aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, liver function test increased, hepatic function abnormal, liver function test abnormal, transaminases increased

^d edema peripheral, joint swelling, fluid retention, swelling face

^e bradycardia, sinus bradycardia, heart rate decreased

^f pain in extremity and limb discomfort

The following adverse reactions have occurred in less than 5% of MAYZENT-treated patients but at a rate at least 1% higher than in patients receiving placebo: herpes zoster, lymphopenia, seizure, tremor, macular edema, AV block (1st and 2nd degree), asthenia, and pulmonary function test decreased [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)].

Seizures

In Study 1, cases of seizures were reported in 1.7% of MAYZENT-treated patients, compared to 0.4% in patients receiving placebo. It is not known whether these events were related to the effects of MS, to MAYZENT, or to a combination of both.

Respiratory Effects

Dose-dependent reductions in forced expiratory volume over 1 second (FEV₁) were observed in patients treated with MAYZENT [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Vascular Events

Vascular events, including ischemic strokes, pulmonary embolisms, and myocardial infarctions, were reported in 3.0% of MAYZENT-treated patients compared to 2.6% of patients receiving placebo. Some of these events were fatal. Physicians and patients should remain alert for the development of vascular events throughout treatment, even in the absence of previous vascular symptoms. Patients should be informed about the symptoms of cardiac or cerebral ischemia caused by vascular events and the steps to take if they occur.

Malignancies

Malignancies such as malignant melanoma *in situ* and seminoma were reported in MAYZENT-treated patients in Study 1. An increased risk of cutaneous malignancies has been reported in association with another S1P modulator.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Anti-Neoplastic, Immune-Modulating, or Immunosuppressive Therapies

MAYZENT has not been studied in combination with anti-neoplastic, immune-modulating, or immunosuppressive therapies. Caution should be used during concomitant administration because of the risk of additive immune effects during such therapy and in the weeks following administration [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

When switching from drugs with prolonged immune effects, the half-life and mode of action of these drugs must be considered in order to avoid unintended additive immunosuppressive effects [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Because of the characteristics and duration of alemtuzumab immune suppressive effects, initiating treatment with MAYZENT after alemtuzumab is not recommended.

MAYZENT can generally be started immediately after discontinuation of beta interferon or glatiramer acetate.

7.2 Anti-Arrhythmic Drugs, QT Prolonging Drugs, Drugs That may Decrease Heart Rate

MAYZENT has not been studied in patients taking QT prolonging drugs.

Class Ia (e.g., quinidine, procainamide) and Class III (e.g., amiodarone, sotalol) anti-arrhythmic drugs have been associated with cases of Torsades de Pointes in patients with bradycardia. If treatment with MAYZENT is considered, advice from a cardiologist should be sought.

Because of the potential additive effects on heart rate, treatment with MAYZENT should generally not be initiated in patients who are concurrently treated with QT prolonging drugs with known arrhythmogenic properties, heart rate lowering calcium channel blockers (e.g., verapamil, diltiazem), or other drugs that may decrease heart rate (e.g., ivabradine, digoxin) [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Drug Interactions* (7.3)]. If treatment with MAYZENT is considered, advice from a cardiologist should be sought regarding the switch to non-heart-rate lowering drugs or appropriate monitoring for treatment initiation.

7.3 Beta-Blockers

Caution should be applied when MAYZENT is initiated in patients receiving treatment with a beta-blocker because of the additive effects on lowering heart rate; temporary interruption of the beta-blocker treatment may be needed prior to initiation of MAYZENT [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. Beta-blocker treatment can be initiated in patients receiving stable doses of MAYZENT [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

7.4 Vaccination

During and for up to one month after discontinuation of treatment with MAYZENT, vaccinations may be less effective; therefore MAYZENT treatment should be paused 1 week prior and for 4 weeks after vaccination [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

The use of live attenuated vaccines may carry the risk of infection and should therefore be avoided during MAYZENT treatment and for up to 4 weeks after discontinuation of treatment with MAYZENT [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

7.5 CYP2C9 and CYP3A4 Inhibitors

Because of a significant increase in exposure to siponimod, concomitant use of MAYZENT and drugs that cause moderate CYP2C9 and moderate or strong CYP3A4 inhibition is not recommended. This concomitant drug regimen can consist of a moderate CYP2C9/CYP3A4 dual inhibitor (e.g., fluconazole) or a moderate CYP2C9 inhibitor in combination with a separate - moderate or strong CYP3A4 inhibitor.

Caution should be exercised for concomitant use of MAYZENT with moderate CYP2C9 inhibitors.

7.6 CYP2C9 and CYP3A4 Inducers

Because of a significant decrease in siponimod exposure, concomitant use of MAYZENT and drugs that cause moderate CYP2C9 and strong CYP3A4 induction is not recommended for all patients. This concomitant drug regimen can consist of moderate CYP2C9/strong CYP3A4 dual inducer (e.g., rifampin or carbamazepine) or a moderate CYP2C9 inducer in combination with a separate strong CYP3A4 inducer.

Caution should be exercised for concomitant use of MAYZENT with moderate CYP2C9 inducers.

Concomitant use of MAYZENT and moderate (e.g., modafinil, efavirenz) or strong CYP3A4 inducers is not recommended for patients with CYP2C9*1/*3 and *2/*3 genotype [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of MAYZENT in pregnant women. Based on animal data and its mechanism of action, MAYZENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman (*see Data*). Reproductive and developmental studies in pregnant rats and rabbits have demonstrated MAYZENT-induced embryotoxicity and fetotoxicity in rats and rabbits and teratogenicity in rats. Increased incidences of post-implantation loss and fetal abnormalities (external, urogenital and skeletal) in rat and of embryofetal deaths, abortions and fetal variations (skeletal and visceral) in rabbit were observed following prenatal exposure to siponimod starting at a dose 2 times the exposure in humans at the highest recommended dose of 2 mg/day.

In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

When siponimod (0, 1, 5, or 40 mg/kg) was orally administered to pregnant rats during the period of organogenesis, post implantation loss and fetal malformations (visceral and skeletal) were increased at the lowest dose tested, the only dose with fetuses available for evaluation. A no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rats was not identified. Plasma exposure AUC at the lowest dose tested was approximately 18 times that in humans at the recommended human dose (RHD) of 2 mg/day.

When siponimod (0, 0.1, 1, or 5 mg/kg) was orally administered to pregnant rabbits during the period of organogenesis, embryoletality and increased incidences of fetal skeletal variations were observed at all but the lowest dose tested. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (0.1 mg/kg) for adverse effects on embryofetal development in rabbits is less than that in humans at the RHD.

When siponimod (0, 0.05, 0.15, or 0.5 mg/kg) was orally administered to female rats throughout pregnancy and lactation, increased mortality, decreased body weight, and delayed sexual maturation were observed in the offspring at all but the lowest dose tested. An increase in malformations was observed at all doses. A no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats was not identified. The lowest dose tested (0.05 mg/kg) is less than the RHD, on a mg/m² basis.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of siponimod in human milk, the effects of MAYZENT on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. A study in lactating rats has shown excretion of siponimod and/or its metabolites in milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MAYZENT and any potential adverse effects on the breastfed infant from MAYZENT or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Before initiation of MAYZENT treatment, women of childbearing potential should be counselled on the potential for a serious risk to the fetus and the need for effective contraception during treatment with MAYZENT [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Since it takes approximately 10 days to eliminate the compound from the body after stopping treatment, the potential risk to the fetus may persist and women should use effective contraception during this period [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of MAYZENT did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 CYP2C9 Genotype

Before initiation of treatment with MAYZENT, test patients to determine CYP2C9 genotype. MAYZENT is contraindicated in patients homozygous for CYP2C9*3 (i.e., CYP2C9*3/*3 genotype), which is approximately 0.4%-0.5% of Caucasians and less in others, because of substantially elevated siponimod plasma levels. MAYZENT dosage adjustment is recommended in patients with CYP2C9 *1/*3 or *2/*3 genotype because of an increase in exposure to siponimod [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.5)].

10 OVERDOSAGE

In patients with overdosage of MAYZENT, it is important to observe for signs and symptoms of bradycardia, which may include overnight monitoring. Regular measurements of pulse rate and blood pressure are required, and ECGs should be performed [see *Warnings and Precautions* (5.3, 5.6) and *Clinical Pharmacology* (12.2)].

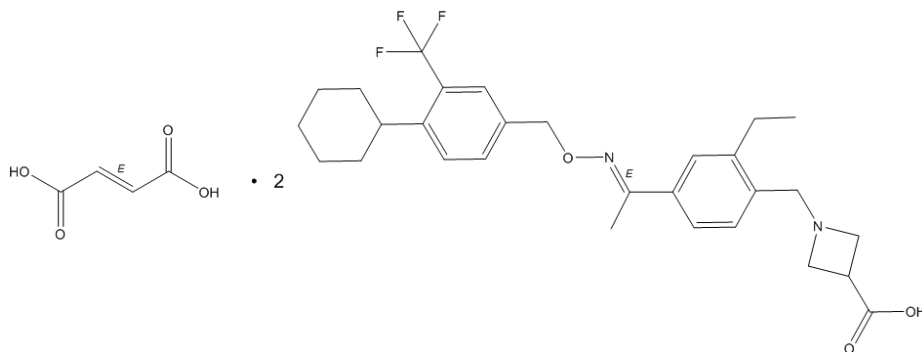
There is no specific antidote to siponimod available. Neither dialysis nor plasma exchange would result in meaningful removal of siponimod from the body. The decrease in heart rate induced by MAYZENT can be reversed by atropine or isoprenaline.

11 DESCRIPTION

MAYZENT tablets contains siponimod, a sphingosine 1-phosphate receptor modulator, as 2:1 co-crystal of siponimod and fumaric acid and has the following chemical name:

1-[[4-[(1*E*)-1-[[[4-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]imino]ethyl]-2-ethylphenyl]methyl]-3-azetidinecarboxylic acid (2*E*)-2-butenedioate (2:1). Its molecular formula is $C_{44}H_{44}O_4 \cdot 2C_{29}H_{35}F_3N_2O_3$, and its molecular weight is 1149.29 g/mol.

Its structure is shown below:



It is a white to almost white powder.

MAYZENT is provided as 0.25 mg and 2 mg film-coated tablets for oral use. Each tablet contains 0.25 mg or 2 mg siponimod, equivalent to 0.28 mg or 2.22 mg as 2:1 co-crystal of siponimod and fumaric acid, respectively.

MAYZENT tablets contain the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, glyceryl behenate, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, with a film coating containing iron oxides (black and red iron oxides for the 0.25 mg strength and red and yellow iron oxides for the 2 mg strength), lecithin (soy), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and xanthan gum.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Siponimod is a sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator. Siponimod binds with high affinity to S1P receptors 1 and 5. Siponimod blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymph nodes, reducing the number of lymphocytes in

peripheral blood. The mechanism by which siponimod exerts therapeutic effects in multiple sclerosis is unknown, but may involve reduction of lymphocyte migration into the central nervous system.

12.2 Pharmacodynamics

Immune System

MAYZENT induces a dose-dependent reduction of the peripheral blood lymphocyte count within 6 hours of the first dose, caused by the reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues.

With continued daily dosing, the lymphocyte count continues to decrease, reaching a nadir median (90% CI) lymphocyte count of approximately 0.560 (0.271-1.08) cells/nL in a typical CYP2C9*1/*1 or *1/*2, non-Japanese patient, corresponding to 20% to 30% of baseline. Low lymphocyte counts are maintained with chronic daily dosing [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Lymphocyte counts returned to the normal range in 90% of patients within 10 days of stopping therapy. After stopping MAYZENT treatment, residual lowering effects on peripheral lymphocyte count may persist for up to 3-4 weeks after the last dose [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Heart Rate and Rhythm

MAYZENT causes a transient reduction in heart rate and atrioventricular conduction upon treatment initiation [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. The maximum decline in heart rate is seen in the first 6 hours post dose. Autonomic responses of the heart, including diurnal variation of heart rate and response to exercise, are not affected by siponimod treatment.

A transient, dose-dependent decrease in heart rate was observed during the initial dosing phase of MAYZENT, which plateaued at doses greater than or equal to 5 mg, and bradyarrhythmic events (AV blocks and sinus pauses) were detected at a higher incidence under MAYZENT treatment, compared to placebo.

No second-degree AV blocks of Mobitz type II or higher degree were observed. Most AV blocks and sinus pauses occurred above the recommended dose of 2 mg, with notably higher incidence under non-titrated conditions compared to dose titration conditions [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

The decrease in heart rate induced by MAYZENT can be reversed by atropine or isoprenaline.

Beta-Blockers

The negative chronotropic effect of coadministration of siponimod and propranolol was evaluated in a dedicated pharmacodynamics (PD)/safety study. The addition of propranolol on top of siponimod at steady-state had less pronounced negative chronotropic effects (less than additive effect) than the addition of siponimod to propranolol at steady state (additive HR effect) [see *Drug Interactions* (7.3)].

Cardiac Electrophysiology

In a thorough QT study with doses of 2 mg (recommended dose) and 10 mg (five times the recommended dose) siponimod at steady-state, siponimod treatment resulted in a prolongation of QT_c, with the maximum mean (upper bound of the two-sided 90% CI) of 7.8 (9.93) ms at 2 mg dose and 7.2 (9.72) ms at 10 mg dose. There was an absence of dose- and exposure-response relationship for QT_c effects with the 5-fold dose and exposures achieved by the supratherapeutic dose. No subject had absolute QT_{cF} greater than 480 ms or ΔQT_{cF} greater than 60 ms for siponimod treatment.

Pulmonary Function

Dose-dependent reductions in absolute forced expiratory volume over 1 second were observed in MAYZENT-treated patients and were greater than in patients taking placebo [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

12.3 Pharmacokinetics

Siponimod concentration increases in an apparent dose-proportional manner after multiple once-daily doses of siponimod 0.3 mg to 20 mg. Steady-state plasma concentrations are reached after approximately 6 days of once-daily dosing, and steady-state levels are approximately 2-3-fold greater than the initial dose. An up-titration regimen is used to reach the clinical therapeutic dose of siponimod of 2 mg after 6 days, and 4 additional days of dosing are required to reach the steady-state-plasma concentrations.

Absorption

The time ($T_{\max}$) to reach maximum plasma concentrations ($C_{\max}$) after oral administration of immediate release oral dosage forms of siponimod was about 4 hours (range 3 - 8 hours). Siponimod absorption is extensive (greater than or equal to 70%, based on the amount of radioactivity excreted in urine and the amount of metabolites in feces extrapolated to infinity). The absolute oral bioavailability of siponimod is approximately 84%. After administration of siponimod 2 mg once-daily over 10 days, a mean $C_{\max}$ of 30.4 ng/mL and mean area under plasma concentration-time curve over dosing interval (AUC_{τ}) of 558 h*ng/mL were observed on day 10. Steady-state was reached after approximately 6 days of once-daily administration of siponimod.

Food Effect

Food intake resulted in delayed absorption (the median $T_{\max}$ increased by approximately 2-3 hours). Food intake had no effect on the systemic exposure of siponimod ($C_{\max}$ and AUC). Therefore, MAYZENT may be taken without regard to meals.

Distribution

Siponimod distributes to body tissues with a moderate mean volume of distribution of 124 L. Siponimod fraction found in plasma is 68% in humans. Animal studies show that siponimod readily crosses the blood-brain-barrier. Protein binding of siponimod is greater than 99.9% in healthy subjects and in hepatic and renal impaired patients.

Elimination

Metabolism

Siponimod is extensively metabolized, mainly via CYP2C9 (79.3%), followed by CYP3A4 (18.5%). The pharmacological activity of the main metabolites M3 and M17 is not expected to contribute to the clinical effect and the safety of siponimod in humans.

Excretion

An apparent systemic clearance (CL/F) of 3.11 L/h was estimated in MS patients. The apparent elimination half-life is approximately 30 hours.

Siponimod is eliminated from the systemic circulation mainly due to metabolism, and subsequent biliary/fecal excretion. Unchanged siponimod was not detected in urine.

Specific Populations

Male and Female Patients

Gender has no influence on siponimod pharmacokinetics (PK).

Racial or Ethnic Groups

The single-dose PK parameters were not different between Japanese and Caucasians healthy subjects, indicating absence of ethnic sensitivity on the PK of siponimod.

Patients with Renal Impairment

No dose adjustments are needed in patients with renal impairment. Mean siponimod half-life and $C_{\max}$ (total and unbound) were comparable between subjects with severe renal impairment and healthy subjects. Unbound AUCs were only slightly increased (by 33%), compared to healthy subjects, and it is not expected to be clinically significant. The effects of end-stage renal disease or hemodialysis on the PK of siponimod has not been studied. Due to the high plasma protein binding (greater than 99.9%) of siponimod, hemodialysis is not expected to alter the total and unbound siponimod concentration and no dose adjustments are anticipated based on these considerations.

Patients with Hepatic Impairment

No dose adjustments for siponimod are needed in patients with hepatic impairment. The unbound siponimod AUC parameters are 15% and 50% higher in subjects with moderate and severe hepatic impairment, respectively, in comparison with healthy subjects for the 0.25 mg single dose studied. The increased unbound siponimod AUC in subjects with moderate and severe hepatic impairment is not expected to be clinically significant. The mean half-life of siponimod was unchanged in hepatic impairment.

Drug Interaction Studies

Siponimod (and Metabolites M3, M17) as a Causative Agent of Interaction

In vitro investigations indicated that siponimod and its major systemic metabolites M3 and M17 do not show any clinically relevant drug-drug interaction potential at the therapeutic dose of 2 mg once-daily for all investigated CYP enzymes and transporters.

Siponimod as an Object of Interaction

CYP2C9 is polymorphic and the genotype influences the fractional contributions of the two oxidative metabolism pathways to overall elimination. Physiologically based PK modeling indicates a differential CYP2C9 genotype-dependent inhibition and induction of CYP3A4 pathways. With decreased CYP2C9 metabolic activity in the respective genotypes, a larger effect of the CYP3A4 perpetrators on siponimod exposure is anticipated.

Coadministration of Siponimod with CYP2C9 and CYP3A4 Inhibitors

The coadministration of fluconazole (moderate CYP2C9 and CYP3A4 dual inhibitor) 200 mg daily at steady-state and a single dose of siponimod 4 mg in CYP2C9*1/*1 healthy volunteers led to a 2-fold increase in the AUC of siponimod. Mean siponimod terminal half-life was increased by 50%. Fluconazole led to a 2-to 4-fold increase in the AUC_{tau,ss} of siponimod across different CYP2C9 genotypes, according to *in silico* evaluation [see Drug Interactions (7.5)].

Coadministration of Siponimod with CYP2C9 and CYP3A4 Inducers

The coadministration of siponimod 2 mg daily in the presence of 600 mg daily doses of rifampin (strong CYP3A4 and moderate CYP2C9 dual inducer) decreased siponimod AUC_{tau,ss} and C_{max,ss} by 57% and 45%, respectively in CYP2C9*1/*1 subjects. Rifampin and efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) reduced the AUC_{tau,ss} of siponimod by up to 78% and up to 52%, respectively, across CYP2C9 genotypes, according to *in silico* evaluation [see Drug Interactions (7.6)].

Oral Contraceptives

The effects of coadministration of siponimod 2 mg and 4 mg (twice the recommended dosage) once daily with a monophasic oral contraceptive (OC) containing 30 mcg ethinyl estradiol and 150 mcg levonorgestrel were assessed in 24 healthy female subjects (18 to 40 years of age; CYP2C9*1/*1 genotype). There were no clinically relevant effects on the PK or PD of the OC. No interaction studies have been performed with OCs containing other progestagens; however, an effect of siponimod on their exposure is not expected.

12.5 Pharmacogenomics

The CYP2C9 genotype has a significant impact on siponimod metabolism. After a single dose of 0.25 mg siponimod, AUC_{inf} and AUC_{last} was approximately 2- and 4-fold higher in subjects with the CYP2C9*2/*3 and CYP2C9*3/*3 genotypes, respectively, while there was only a minor increase of C_{max} by 21% and 16%, respectively, compared to extensive metabolizers (CYP2C9*1/*1). Mean half-life is prolonged in CYP2C9*2/*3 and CYP2C9*3/*3 carriers (51 hours and 126 hours, respectively).

An apparent systemic clearance (CL/F) of about 3.11 L/h was estimated in CYP2C9 extensive metabolizer (CYP2C9*1/*1 and CYP2C9*1/*2) MS patients after multiple oral administrations of siponimod. CL/F is 2.5, 1.9, 1.6, and 0.9 L/h in subjects with the CYP2C9*2/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*3, and CYP2C9*3/*3 genotypes respectively. The resultant increase in siponimod AUC was approximately 25, 61, 91, and 285% higher in CYP2C9*2/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*3, and CYP2C9*3/*3 subjects, respectively, as compared to CYP2C9*1/*1 subjects [see Dosage and Administration (2.1, 2.3) and Contraindications (4)]. As the apparent clearance estimated for CYP2C9*1/*2 subjects is comparable to that of CYP2C9*1/*1 subjects, similar siponimod exposure is expected for both genotypes.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Oral carcinogenicity studies of siponimod were conducted in mice and rats. In mice administered siponimod (0, 2, 8, or 25 mg/kg/day) for up to 104 weeks, there was an increase in malignant lymphoma in females at all doses and in hemangiosarcoma and combined hemangioma and hemangiosarcoma at all doses in males and females. The lowest dose tested is approximately 5 times the recommended human dose (RHD) of 2 mg/day, on a body surface area (mg/m²) basis.

In rats, administration of siponimod (0, 10, 30, or 90 mg/kg/day in males; 0, 3, 10, or 30 mg/kg/day in females) for up to 104 weeks, there was an increase in thyroid follicular cell adenoma and combined thyroid follicular cell adenoma and carcinoma in males at the highest dose tested. These findings are considered secondary to liver enzyme induction in rats and are not considered relevant to humans. Plasma siponimod exposure (AUC) at the highest dose tested is approximately 200 times that in humans at the RHD.

Mutagenesis

Siponimod was negative in a battery of *in vitro* (Ames, chromosomal aberration in mammalian cells) and *in vivo* (micronucleus in mouse and rat) assays.

Impairment of Fertility

When siponimod was administered orally (0, 2, 20, or 200 mg/kg) to male rats (mated with untreated females) prior to and throughout the mating period, there was a dose-related increase in precoital interval at all doses. A decrease in implantation sites, an increase in preimplantation loss, and a decrease in the number of viable fetuses were observed at the highest dose tested. The higher no-effect dose for adverse effects on fertility (20 mg/kg) is approximately 100 times the RHD on a mg/m² basis.

When siponimod was administered orally (0, 0.1, 0.3, or 1 mg/kg) to female rats (mated with untreated males) prior to and during mating, and continuing to Day 6 of gestation, no effects on fertility were observed up to the highest dose tested (1 mg/kg). Plasma siponimod exposure (AUC) at the highest dose tested is approximately 16 times that in humans at the RHD.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of MAYZENT was demonstrated in Study 1, a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, time-to-event study in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) who had evidence of disability progression in the prior 2 years, no evidence of relapse in 3 months prior to study enrollment, and an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 3.0-6.5 at study entry (NCT 01665144).

Patients were randomized to receive either once daily MAYZENT 2 mg or placebo, beginning with a dose titration [see *Dosage and Administration* (2.2)]. Evaluations were performed at screening, every 3 months during the study, and at the time of a suspected relapse. MRI evaluations were performed at screening and every 12 months.

The primary endpoint of the study was the time to 3-month confirmed disability progression (CDP), defined as at least a 1-point increase from baseline in EDSS (0.5-point increase for patients with baseline EDSS of 5.5 or higher) sustained for 3 months. A prespecified hierarchical analysis consisted of the primary endpoint and 2 secondary endpoints, the time to 3-month confirmed worsening of at least 20% from baseline on the timed 25-foot walk test and the change from baseline in T2 lesion volume. Additional endpoints included annualized relapse rate (relapses/year) and MRI measures of inflammatory disease activity.

Study duration was variable for individual patients (median study duration was 21 months, range 1 day-37 months).

Study 1 randomized 1651 patients to either MAYZENT 2 mg (N = 1105) or placebo (N = 546); 82% of MAYZENT-treated patients and 78% of placebo-treated patients completed the study. Median age was 49.0 years, 95% of patients were white, and 60% female. The median disease duration was 16.0 years, and median EDSS score at baseline was 6.0 (56% of patients had ≥ 6.0 EDSS at baseline); 36% of patients had one or more relapses in the 2 years prior to study entry; 22% of those patients with available imaging had one or more gadolinium-enhancing lesions on their baseline MRI scan; 78% of patients had been previously treated with an MS therapy.

Results are presented in Table 4. MAYZENT was superior to placebo in reducing the risk of confirmed disability progression, based on a time-to-event analysis (hazard ratio 0.79, $p < 0.0134$; see Figure 1). MAYZENT did not significantly delay the time to 20% deterioration in the timed 25-foot walk, compared to placebo. Patients treated with MAYZENT had a 55% relative reduction in annualized relapse rate, compared to patients on placebo (nominal p -value < 0.0001). The absolute reduction in the annualized relapse rate was 0.089. Although MAYZENT had a significant effect on disability progression compared to placebo in patients with active SPMS (e.g., SPMS patients with an MS relapse in the 2 years prior to the study), the effect of MAYZENT in patients with non-active SPMS was not statistically significant (see Figure 2).

Table 4 Clinical and MRI Results From Study 1

	MAYZENT	PLACEBO
Clinical Outcomes		
Proportion of patients with confirmed disability progression ¹	26%	32%
Relative risk reduction	21% (<i>p</i> = 0.0134)*	
Absolute risk Reduction	6%	
Proportion of patients with confirmed worsening in timed 25-foot walk	40%	41%
	<i>p</i> = NS	
Annualized relapse rate ²	0.071	0.160
Relative reduction (%)	55% (<i>p</i> < 0.01)^	
Absolute reduction	0.089	
	<i>p</i> < 0.01^	
MRI Endpoints		
Change from baseline in T2 lesion volume (mm ³) (95% CI) ³	184 (54; 314)	879 (712;1047)
	<i>p</i> < 0.01^	

All analyses are based on the full analysis set (FAS), which includes all randomized subjects who took at least one dose of study medication. p-values are two-sided.

(1) Defined as an increase of 1.0 point or more from the baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score for patients with baseline score of 5.5 or less, or 0.5 or more when the baseline score is greater than 5.5. Progression confirmed at 3 months. Cox proportional hazard model

(2) Defined as the average number of confirmed relapses per year (estimated from negative binomial regression model for recurrent events)

(3) Adjusted mean averaged over Months 12 and 24

* Statistically significant

NS Not statistically significant

^ Nominal p value, not corrected for multiple comparisons

Figure 1 Time to Confirmed Disability Progression Based on EDSS (Study 1)

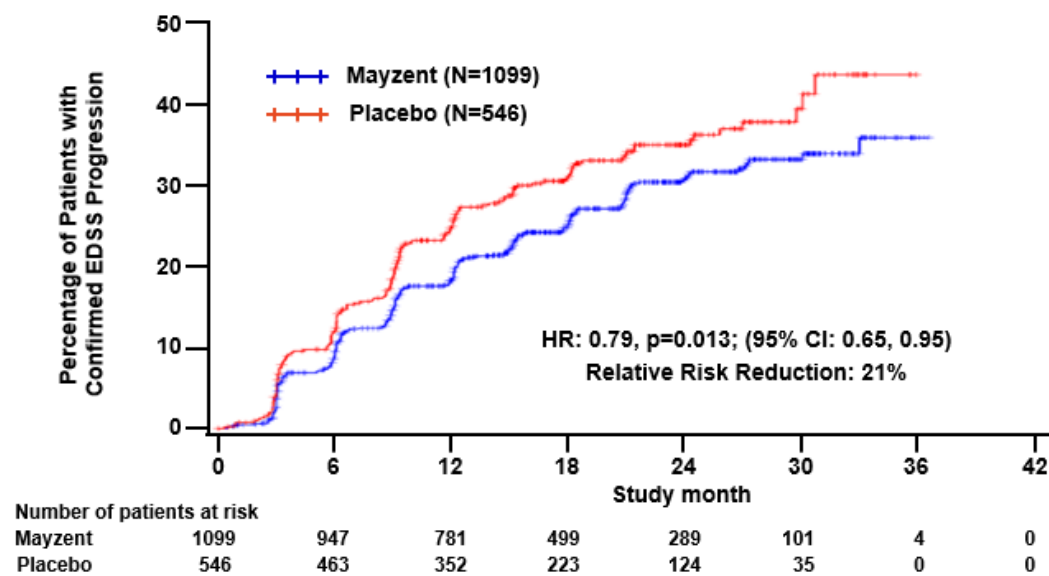
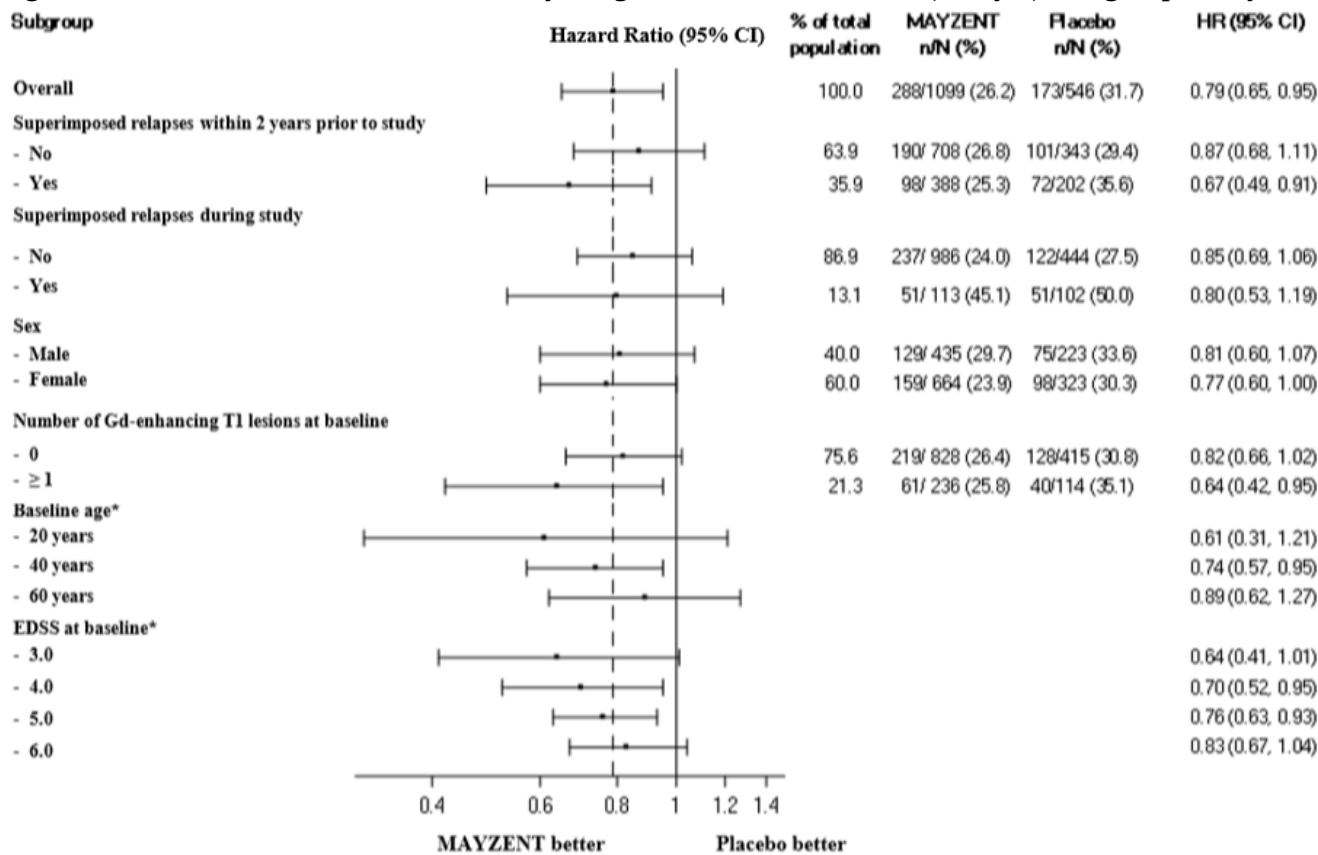


Figure 2 Time to Confirmed Disability Progression Based on EDSS (Study 1), Subgroup Analysis



* HR and 95% CI presented are model-based estimates for a range of values of age and EDSS.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 HOW SUPPLIED

MAYZENT film-coated tablets are supplied as follows:

0.25 mg tablet: Pale red, unscored, round biconvex film-coated tablet with beveled edges, debossed with  on one side and 'T' on other side.

Starter Pack* – blister card of twelve 0.25 mg tablets in a calendarized blister wallet.....NDC 0078-0979-12

*This starter pack is only intended for patients who will receive the 2 mg maintenance dosage.

Bottle of 28 tablets.....NDC 0078-0979-50

2 mg tablet: Pale yellow, unscored, round biconvex film-coated tablet with beveled edges, debossed with  on one side and 'II' on other side.

Bottle of 30 tablets.....NDC 0078-0986-15

16.2 STORAGE AND HANDLING

Unopened Containers

Store unopened containers of MAYZENT 0.25 mg and 2 mg film-coated tablets in a refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

Opened Containers

Store opened containers of MAYZENT as follows:

Starter Pack/Blister Card

MAYZENT 0.25 mg film-coated tablets in the Starter Pack may be stored at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature] for up to 1 week after opening the blister. Store in original container.

Bottles

MAYZENT 0.25 mg and 2 mg film-coated tablets in bottles may be stored at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature] for up to 1 month after opening the bottles.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Tell patients not to discontinue MAYZENT without first discussing this with the prescribing physician. Advise patients to contact their physician if they accidentally take more MAYZENT than prescribed.

Risk of Infections

Inform patients that they may have an increased risk of infections, some of which could be life-threatening, when taking MAYZENT, and that they should contact their physician if they develop symptoms of infection [see *Warnings and Precautions* (5.1)]. Advise patients that the use of some vaccines containing live virus (live attenuated vaccines) should be avoided during treatment with MAYZENT and MAYZENT should be paused 1 week prior and until 4 weeks after a planned vaccination. Recommend that patients postpone treatment with MAYZENT for at least 1 month after VZV vaccination. Inform patients that prior or concomitant use of drugs that suppress the immune system may increase the risk of infection.

Macular Edema

Advise patients that MAYZENT may cause macular edema, and that they should contact their physician if they experience any changes in their vision while taking MAYZENT [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Inform patients with diabetes mellitus or a history of uveitis that their risk of macular edema is increased.

Cardiac Effects

Advise patients that initiation of MAYZENT treatment results in transient decrease in heart rate [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. Inform patients that to reduce this effect, dosage titration is required. Advise patients that dosage titration is also required if a dose is missed for more than 24 hours during the titration or if 4 or more consecutive daily maintenance doses are missed [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3, 2.5) and *Warnings and Precautions* (5.3)]. Inform certain patients with certain pre-existing cardiac conditions that they will need to be observed in the doctor's office or other facility for at least 6 hours after the first dose and after reinitiation if treatment is interrupted or discontinued for certain periods [see *Dosage and Administration* (2.4)].

Respiratory Effects

Advise patients that they should contact their physician if they experience new onset or worsening of dyspnea [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Liver Injury

Inform patients that MAYZENT may increase liver enzymes. Advise patient that they should contact their physician if they experience any unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine during treatment [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Pregnancy and Fetal Risk

Inform patients that, based on animal studies MAYZENT may cause fetal harm [see *Warnings and Precautions* (5.7)]. Discuss with women of childbearing age whether they are pregnant, might be pregnant, or are trying to become pregnant. Advise women of childbearing potential of the need for effective contraception during treatment with MAYZENT and for 10 days after stopping MAYZENT. Advise a female patient to immediately inform that prescriber if she is pregnant or planning to become pregnant [see *Warnings and Precautions* (5.7) and *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Advise patients to immediately report to their healthcare provider any symptoms involving sudden onset of severe headache, altered mental status, visual disturbances, or seizure. Inform patients that delayed treatment could lead to permanent neurological sequelae [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Severe Increase in Disability After Stopping MAYZENT

Inform patients that severe increase in disability has been reported after discontinuation of another sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator like MAYZENT. Advise patients to contact their physician if they develop worsening symptoms of MS following discontinuation of MAYZENT [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

Immune System Effects After Stopping MAYZENT

Advise patients that MAYZENT continues to have effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, for up to 3-4 weeks after the last dose [see *Warnings and Precautions* (5.11)].

Storage and Handling

Instruct patients to store any unopened containers of MAYZENT in a refrigerator. Inform patients that opened starter packs may be stored at room temperature for 1 week and opened bottles may be stored at room temperature for 1 month [see *How Supplied/Storage and Handling* (16.2)].

Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

MAYZENT is a trademark of Novartis AG
© Novartis

MEDICATION GUIDE
MAYZENT (Mā'zěnt)
(siponimod)
tablets, for oral use

What is the most important information I should know about MAYZENT?

- 1. MAYZENT may cause serious side effects, including: Slow heart rate (bradycardia or bradyarrhythmia) when you start taking MAYZENT.** MAYZENT can cause your heart rate to slow down, especially after you take your first dose. You should have a test to check the electrical activity of your heart called an electrocardiogram (ECG) before you take your first dose of MAYZENT.

During the initial updosing period (4 days for the 1 mg daily dose or 5 days for the 2 mg daily dose), if you miss 1 or more doses of MAYZENT, you need to restart the updosing. Call your healthcare provider if you miss a dose of MAYZENT. See **"How should I take MAYZENT?"**

- 2. Infections.** MAYZENT can increase your risk of serious infections that can be life-threatening and cause death. MAYZENT lowers the number of white blood cells (lymphocytes) in your blood. This will usually go back to normal within 3 to 4 weeks of stopping treatment. Your healthcare provider should review a recent blood test of your white blood cells before you start taking MAYZENT.

Call your healthcare provider right away if you have any of these symptoms of an infection during treatment with MAYZENT and for 3 to 4 weeks after your last dose of MAYZENT:

- fever
- tiredness
- body aches
- chills
- nausea
- vomiting
- headache with fever, neck stiffness, sensitivity to light, nausea, confusion (these may be symptoms of meningitis, an infection of the lining around your brain and spine)

- 3.** A problem with your vision called macular edema. Macular edema can cause some of the same vision symptoms as a multiple sclerosis (MS) attack (optic neuritis). You may not notice any symptoms with macular edema. If macular edema happens, it usually starts in the first 1 to 4 months after you start taking MAYZENT. Your healthcare provider should test your vision before you start taking MAYZENT and any time you notice vision changes during treatment with MAYZENT. Your risk of macular edema is higher if you have diabetes or have had an inflammation of your eye called uveitis.

Call your healthcare provider right away if you have any of the following:

- blurriness or shadows in the center of your vision
- sensitivity to light
- a blind spot in the center of your vision
- unusually colored (tinted) vision

See "What are possible side effects of MAYZENT?" for more information about side effects.

What is MAYZENT?

MAYZENT is a prescription medicine that is used to treat relapsing forms of multiple sclerosis, to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.

It is not known if MAYZENT is safe and effective in children.

Who should not take MAYZENT?

Do not take MAYZENT if you:

- have a CYP2C9 *3*3 genotype. Before starting treatment with MAYZENT, your CYP2C9 genotype should be determined by your healthcare provider. Ask your healthcare provider if you are not sure.
- have had a heart attack, chest pain called unstable angina, stroke or mini-stroke (transient ischemic attack or TIA), or certain types of heart failure in the last 6 months
- have certain types of heart block or irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia), unless you have a pacemaker

What should I tell my healthcare provider before taking MAYZENT?

Before taking MAYZENT, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an irregular or abnormal heartbeat
- a history of stroke or other diseases related to blood vessels in the brain
- breathing problems, including during your sleep
- a fever or infection, or you are unable to fight infections due to a disease or taking medicines that lower your immune system. Tell your healthcare provider if you have had chicken pox or have received the vaccine for chicken pox. Your healthcare provider may do a blood test for chicken pox virus. You may need to get the full course of vaccine for chicken pox and then wait 1 month before you start taking MAYZENT.

- have slow heart rate
- have liver problems
- have diabetes
- have eye problems, especially an inflammation of the eye called uveitis
- have high blood pressure
- are pregnant or plan to become pregnant. MAYZENT may harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider right away if you become pregnant while taking MAYZENT or if you become pregnant within 10 days after you stop taking MAYZENT.
 - If you are a woman who can become pregnant, you should use effective birth control during your treatment with MAYZENT and for at least 10 days after you stop taking MAYZENT.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if MAYZENT passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take MAYZENT.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Especially tell your healthcare provider if you:

- take medicines to control your heart rhythm (antiarrhythmics), or blood pressure (antihypertensives), or heart beat (such as calcium channel blockers or beta-blockers)
- take medicines that affect your immune system, such as beta-interferon or glatiramer acetate, or any of these medicines that you took in the past
- have recently received a live vaccine. You should avoid receiving **live** vaccines during treatment with MAYZENT. MAYZENT should be stopped 1 week before and for 4 weeks after receiving a live vaccine. If you receive a live vaccine, you may get the infection the vaccine was meant to prevent. Vaccines may not work as well when given during treatment with MAYZENT.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

Using MAYZENT and other medicines together may affect each other causing serious side effects.

How should I take MAYZENT?

The daily maintenance dose of MAYZENT is either 1 mg or 2 mg, depending on your CYP2C9 genotype. Ask your healthcare provider if you are not sure about your daily maintenance dose.

Start your treatment with MAYZENT using the following titration schedule:

For the 1 mg daily maintenance dose:	Tablets a day
Day 1	1 x 0.25 mg tablet
Day 2	1 x 0.25 mg tablet
Day 3	2 x 0.25 mg tablets
Day 4	3 x 0.25 mg tablets
Day 5 and every day after	4 x 0.25 mg tablets

For the 2 mg daily maintenance dose, use the starter pack:	Tablets a day
Day 1	1 x 0.25 mg tablet
Day 2	1 x 0.25 mg tablet
Day 3	2 x 0.25 mg tablets
Day 4	3 x 0.25 mg tablets
Day 5	5 x 0.25 mg tablets
Day 6 and every day after	1 x 2 mg tablet

- Take MAYZENT exactly as your healthcare provider tells you. Do not change your dose or stop taking MAYZENT unless your healthcare provider tells you to.
- Take MAYZENT 1 time each day.
- Take MAYZENT with or without food.
- If you miss 1 or more doses of MAYZENT **during** the initial dose titration, you need to restart the medication.
- If you miss a dose of MAYZENT **after** the initial dose-titration, take it as soon as you remember.
- If MAYZENT treatment is stopped for 4 days in a row, treatment has to be restarted with the titration.
- **Do not stop taking MAYZENT without talking with your healthcare provider first.**

What are the possible side effects of MAYZENT?

MAYZENT may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about MAYZENT?"**
- **increased blood pressure.** Your healthcare provider should check your blood pressure during treatment with MAYZENT.
- **liver problems.** MAYZENT may cause liver problems. Your healthcare provider should do blood tests to check your liver before you start taking MAYZENT. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms of liver problems:
 - nausea
 - vomiting
 - stomach pain
 - tiredness
 - loss of appetite
 - your skin or the whites of your eyes turn yellow
 - dark urine
- **breathing problems.** Some people who take MAYZENT have shortness of breath. Call your healthcare provider right away if you have new or worsening breathing problems.
- **swelling and narrowing of the blood vessels in your brain.** A condition called PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) has happened with drugs in the same class. Symptoms of PRES usually get better when you stop taking MAYZENT. However, if left untreated, it may lead to a stroke. Call your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
 - sudden severe headache
 - sudden confusion
 - sudden loss of vision or other changes in your vision
 - seizure
- **severe worsening of multiple sclerosis after stopping MAYZENT.** When MAYZENT is stopped, symptoms of MS may return and become worse compared to before or during treatment. Always talk to your doctor before you stop taking MAYZENT for any reason. Tell your healthcare provider if you have worsening symptoms of MS after stopping MAYZENT.

The most common side effects of MAYZENT include:

- headache
- high blood pressure (hypertension)
- abnormal liver tests

Tell your healthcare provider if you have any side effects that bother you or that do not go away.

These are not all of the possible side effects of MAYZENT. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store MAYZENT?

Before opening:

- MAYZENT 0.25 mg and 2 mg tablets should be stored in a refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).

After opening:

- MAYZENT 0.25 mg tablets **in the Starter Pack** may be stored at room temperature, 68°F to 77°F (20°C to 25°C), for up to 1 week after opening.
- MAYZENT 0.25 and 2 mg tablets **in bottles** may be stored at room temperature, 68°F to 77°F (20°C to 25°C), for up to 1 month after opening.

Keep MAYZENT and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of MAYZENT

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use MAYZENT for a condition for which it was not prescribed. Do not give MAYZENT to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for more information about MAYZENT that is written for health professionals.

What are the ingredients in MAYZENT?

Active ingredient: siponimod

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, glyceryl behenate, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, with a film coating containing iron oxides (black and red iron oxides for the 0.25 mg strength and red and yellow iron oxides for the 2 mg strength), lecithin (soy), polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and xanthan gum.

Distributed by: Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936
For more information, go to www.pharma.us.novartis.com or call 1-888-669-6682.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Issued: 3/2019

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

Mayzent 2 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains siponimod fumaric acid equivalent to 0.25 mg siponimod.

Excipient with known effect

Each tablet contains 59.1 mg lactose (as monohydrate) and 0.092 mg soya lecithin.

Mayzent 2 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains siponimod fumaric acid equivalent to 2 mg siponimod.

Excipient with known effect

Each tablet contains 57.3 mg lactose (as monohydrate) and 0.092 mg soya lecithin.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

Pale red, round, biconvex, bevelled-edged film-coated tablet of approximately 6.1 mm diameter with company logo on one side and “T” on the other side.

Mayzent 2 mg film-coated tablets

Pale yellow, round, biconvex, bevelled-edged film-coated tablet of approximately 6.1 mm diameter with company logo on one side and “II” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Mayzent is indicated for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with siponimod should be initiated and supervised by a physician experienced in the management of multiple sclerosis.

Before initiation of treatment, patients must be genotyped for CYP2C9 to determine their CYP2C9 metaboliser status (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).

In patients with a CYP2C9*3*3 genotype, siponimod should not be used (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

In patients with a CYP2C9*2*3 or *1*3 genotype, the recommended maintenance dose is 1 mg taken once daily (four tablets of 0.25 mg) (see sections 4.4 and 5.2).

The recommended maintenance dose of siponimod in all other CYP2C9 genotype patients is 2 mg.

Mayzent is taken once daily.

Posology

Treatment initiation

Treatment has to be started with a titration pack that lasts for 5 days. Treatment starts with 0.25 mg once daily on days 1 and 2, followed by once-daily doses of 0.5 mg on day 3, 0.75 mg on day 4, and 1.25 mg on day 5, to reach the patient's prescribed maintenance dose of siponimod starting on day 6 (see Table 1).

During the first 6 days of treatment initiation the recommended daily dose should be taken once daily in the morning with or without food.

Table 1 Dose titration regimen to reach maintenance dosage

Titration	Titration dose	Titration regimen	Dose
Day 1	0.25 mg	1 x 0.25 mg	TITRATION
Day 2	0.25 mg	1 x 0.25 mg	
Day 3	0.5 mg	2 x 0.25 mg	
Day 4	0.75 mg	3 x 0.25 mg	
Day 5	1.25 mg	5 x 0.25 mg	
Day 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	MAINTENANCE
¹ In patients with CYP2C9*2*3 or *1*3 genotype, the recommended maintenance dose is 1 mg taken once daily (4 x 0.25 mg) (see above and sections 4.4 and 5.2). Additional exposure of 0.25 mg on day 5 does not compromise patient safety.			

Missed dose(s) during treatment initiation

During the first 6 days of treatment, if a titration dose is missed on one day treatment needs to be re-initiated with a new titration pack.

Missed dose after day 6

If a dose is missed, the prescribed dose should be taken at the next scheduled time; the next dose should not be doubled.

Re-initiation of maintenance therapy after treatment interruption

If maintenance treatment is interrupted for 4 or more consecutive daily doses, siponimod needs to be re-initiated with a new titration pack.

Special populations

Elderly

Siponimod has not been studied in patients aged 65 years and above. Clinical studies included patients up to the age of 61 years. Siponimod should be used with caution in the elderly due to insufficient data on safety and efficacy (see section 5.2).

Renal impairment

Based on clinical pharmacology studies, no dose adjustment is needed in patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

Siponimod must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 4.3). Although no dose adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment, caution should be exercised when initiating treatment in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of siponimod in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use. Siponimod is taken with or without food.

The film-coated tablets should be swallowed whole with water.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, or to peanut, soya or any of the excipients listed in section 6.1.
- Immunodeficiency syndrome.
- History of progressive multifocal leukoencephalopathy or cryptococcal meningitis.
- Active malignancies.
- Severe liver impairment (Child-Pugh class C).
- Patients who in the previous 6 months had a myocardial infarction (MI), unstable angina pectoris, stroke/transient ischaemic attack (TIA), decompensated heart failure (requiring inpatient treatment), or New York Heart Association (NYHA) class III/IV heart failure (see section 4.4).
- Patients with a history of second-degree Mobitz type II atrioventricular (AV) block, third-degree AV block, sino-atrial heart block or sick-sinus syndrome, if they do not wear a pacemaker (see section 4.4).
- Patients homozygous for CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotype (poor metaboliser).
- During pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception (see sections 4.4 and 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Risk of infections

A core pharmacodynamic effect of siponimod is a dose-dependent reduction of the peripheral lymphocyte count to 20-30% of baseline values. This is due to the reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues (see section 5.1).

The immune system effects of siponimod may increase the risk of infections (see section 4.8).

Before initiating treatment, a recent complete blood count (CBC) (i.e. within last 6 months or after discontinuation of prior therapy) should be available. Assessments of CBC are also recommended periodically during treatment. Absolute lymphocyte counts $<0.2 \times 10^9/l$, if confirmed, should lead to dose reduction to 1 mg, because in clinical studies siponimod dose was reduced in patients with absolute lymphocyte counts $<0.2 \times 10^9/l$. Confirmed absolute lymphocyte counts $<0.2 \times 10^9/l$ in a patient already receiving siponimod 1 mg should lead to interruption of siponimod therapy until the level reaches $0.6 \times 10^9/l$ when re-initiation of siponimod can be considered.

Initiation of treatment should be delayed in patients with severe active infection until resolution. Because residual pharmacodynamic effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, may persist for up to 3 to 4 weeks after discontinuation, vigilance for infection should be continued throughout this period (see below section “Stopping siponimod therapy”).

Patients should be instructed to report symptoms of infection to their physician promptly. Effective diagnostic and therapeutic strategies should be employed in patients with symptoms of infection while on therapy. Suspension of treatment with siponimod should be considered if a patient develops a serious infection.

A case of cryptococcal meningitis (CM) has been reported for siponimod. Cases of CM have been reported for another sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator. Patients with symptoms and signs consistent with CM should undergo prompt diagnostic evaluation. Siponimod treatment should be suspended until CM has been excluded. If CM is diagnosed, appropriate treatment should be initiated.

No cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported for siponimod in the development programme; however, they have been reported for another S1P receptor modulator. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or magnetic resonance imaging (MRI) findings that may be suggestive of PML. If PML is suspected, siponimod treatment should be suspended until PML has been excluded.

Cases of herpes viral infection (including one case of reactivation of varicella zoster virus [VZV] infection leading to varicella zoster meningitis) have been reported in the siponimod development programme. Patients without a physician-confirmed history of varicella or without documentation of a full course of vaccination against VZV should be tested for antibodies to VZV before starting siponimod (see below section “Vaccination”).

Vaccination

A full course of vaccination with varicella vaccine is recommended for antibody-negative patients prior to commencing treatment with siponimod, following which initiation of treatment should be postponed for 1 month to allow the full effect of vaccination to occur (see section 4.8).

The use of live attenuated vaccines should be avoided while patients are taking siponimod and for 4 weeks after stopping treatment (see section 4.5).

Vaccinations may be less effective if administered during siponimod treatment. Discontinuation of treatment 1 week prior to planned vaccination until 4 weeks after is recommended. When stopping siponimod therapy for vaccination, the possible return of disease activity should be considered (see below section “Stopping siponimod therapy”).

Concomitant treatment with anti-neoplastic, immune-modulating or immunosuppressive therapies

Anti-neoplastic, immune-modulating or immunosuppressive therapies (including corticosteroids) should be co-administered with caution due to the risk of additive immune system effects during such therapy (see section 4.5).

Macular oedema

Macular oedema with or without visual symptoms was more frequently reported on siponimod (1.8%) than on placebo (0.2%) in the phase III clinical study (see section 4.8). The majority of cases occurred within the first 3-4 months of therapy. An ophthalmological evaluation is therefore recommended 3-4 months after treatment initiation. As cases of macular oedema have also occurred on longer-term treatment, patients should report visual disturbances at any time while on siponimod therapy and an evaluation of the fundus, including the macula, is recommended.

Siponimod therapy should not be initiated in patients with macular oedema until resolution.

Siponimod should be used with caution in patients with a history of diabetes mellitus, uveitis or underlying/co-existing retinal disease due to a potential increase in the risk of macular oedema (see section 4.8). It is recommended that these patients should undergo an ophthalmological evaluation prior to initiating therapy and regularly while receiving siponimod therapy to detect macular oedema.

Continuation of siponimod therapy in patients with macular oedema has not been evaluated. It is recommended that siponimod be discontinued if a patient develops macular oedema. A decision on whether or not siponimod should be re-initiated after resolution needs to take into account the potential benefits and risks for the individual patient.

Bradyarrhythmia

Reduction in heart rate

Initiation of siponimod treatment results in a transient decrease in heart rate (see sections 4.8 and 5.1), and a titration scheme to reach the maintenance dose on day 6 is therefore applied at the start of treatment (see section 4.2).

After the first titration dose, the heart rate decrease starts within one hour and the day 1 decline is maximal at approximately 3 to 4 hours. With continued up-titration, further heart rate decreases are seen on subsequent days, with maximal decrease from day 1 (baseline) reached on day 5 to 6. The highest daily post-dose decrease in absolute hourly mean heart rate is observed on day 1, with the pulse declining on average 5 to 6 beats per minute (bpm). Post-dose declines on the following days are less pronounced. With continued dosing heart rate starts increasing after day 6 and reaches placebo levels within 10 days after treatment initiation.

Heart rates below 40 bpm were rarely observed. Patients who experienced bradycardia were generally asymptomatic. A few patients experienced mild to moderate symptoms including dizziness and non-cardiac chest pain, which resolved within 24 hours without intervention (see section 4.8). If necessary, the decrease in heart rate induced by siponimod can be reversed by parenteral doses of atropine or isoprenaline.

Atrioventricular conduction

Initiation of siponimod treatment has been associated with transient atrioventricular conduction delays that follow a similar temporal pattern to the observed decrease in heart rate during dose titration. The atrioventricular conduction delays manifested in most of the cases as first-degree atrioventricular (AV) blocks (prolonged PR interval on electrocardiogram). In clinical studies, second-degree AV blocks, usually Mobitz type I (Wenckebach), have been observed in less than 1.7% of patients at the time of treatment initiation. The conduction abnormalities typically were transient, asymptomatic, resolved within 24 hours and did not require discontinuation of treatment.

Treatment initiation recommendation in patients with certain pre-existing cardiac conditions

As a precautionary measure, patients with the following cardiac conditions should be observed for a period of 6 hours after the first dose of siponimod for signs and symptoms of bradycardia (see also section 4.3):

- sinus bradycardia (heart rate <55 bpm),
- history of first- or second-degree [Mobitz type I] AV block,
- history of myocardial infarction, or
- history of heart failure (patients with NYHA class I and II).

In these patients, it is recommended that an electrocardiogram (ECG) is obtained prior to dosing and at the end of the observation period. If post-dose bradyarrhythmia or conduction-related symptoms occur or if ECG 6 hours post-dose shows new onset second-degree or higher AV block or QTc $\geq$ 500 msec, appropriate management should be initiated and observation continued until the symptoms/findings have resolved. If pharmacological treatment is required, monitoring should be continued overnight and 6-hour monitoring should be repeated after the second dose.

Due to the risk of serious cardiac rhythm disturbances or significant bradycardia, siponimod **should not be used** in patients with:

- history of symptomatic bradycardia or recurrent syncope,
- uncontrolled hypertension, or
- severe untreated sleep apnoea.

In such patients, treatment with siponimod should be considered only if the anticipated benefits outweigh the potential risks, and advice from a cardiologist should be sought prior to initiation of treatment in order to determine the most appropriate monitoring strategy.

A thorough QT study demonstrated no significant direct QT-prolonging effect and siponimod is not associated with an arrhythmogenic potential related to QT prolongation. Initiation of treatment may result in decreased heart rate and indirect prolongation of the QT interval during the titration phase. Siponimod was not studied in patients with significant QT prolongation (QTc >500 msec) or who were treated with QT-prolonging medicinal products. If treatment with siponimod is considered in patients with pre-existing significant QT prolongation or who are already being treated with QT-prolonging medicinal products with known arrhythmogenic properties, advice from a cardiologist should be sought prior to initiation of treatment in order to determine the most appropriate monitoring strategy during treatment initiation.

Siponimod has not been studied in patients with arrhythmias requiring treatment with class Ia (e.g. quinidine, procainamide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medicinal products. Class Ia and class III antiarrhythmic medicinal products have been associated with cases of torsades de pointes in patients with bradycardia. Since initiation of treatment results in decreased heart rate, siponimod should not be used concomitantly with these medicinal products during treatment initiation.

Experience is limited in patients receiving concurrent therapy with heart-rate-lowering calcium channel blockers (such as verapamil or diltiazem) or other substances that may decrease heart rate (e.g. ivabradine or digoxin) as these medicinal products were not studied in patients receiving siponimod in clinical studies. Concomitant use of these substances during treatment initiation may be associated with severe bradycardia and heart block. Because of the potential additive effect on heart rate, treatment with siponimod should generally not be initiated in patients who are concurrently treated with these substances (see section 4.5). In such patients, treatment with siponimod should be considered only if the anticipated benefits outweigh the potential risks.

If concomitant treatment with one of the above substances is considered during initiation of treatment with siponimod, advice from a cardiologist should be sought regarding the switch to a non-heart-rate-lowering medicinal product or appropriate monitoring for treatment initiation.

Bradyarrhythmic effects are more pronounced when siponimod is added to beta-blocker therapy. For patients receiving a stable dose of beta blocker, the resting heart rate should be considered before introducing treatment. If the resting heart rate is >50 bpm under chronic beta-blocker treatment, siponimod can be introduced. If resting heart rate is ≤50 bpm, then beta-blocker treatment should be interrupted until the baseline heart rate is >50 bpm. Treatment with siponimod can then be initiated and treatment with beta blocker can be re-initiated after siponimod has been up-titrated to the target maintenance dose (see section 4.5).

Liver function

Recent (i.e. within last 6 months) transaminase and bilirubin levels should be available before initiation of treatment with siponimod.

In the phase III clinical study, alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) three times the upper limit of normal (ULN) was observed in 5.6% of patients treated with siponimod 2 mg compared to 1.5% of patients who received placebo (see section 4.8). In clinical studies treatment was discontinued if the elevation exceeded a 3-fold increase and the patient showed symptoms related to hepatic function or if the elevation exceeded a 5-fold increase. In the phase III clinical study, 1% of all discontinuations met one of these criteria.

Patients who develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction should have liver enzymes checked and siponimod should be discontinued if significant liver injury is confirmed. Resumption of therapy will be dependent on whether or not another cause of liver injury is determined and on the benefits to the patient of resuming therapy versus the risks of recurrence of liver dysfunction.

Although there are no data to establish that patients with pre-existing liver disease are at increased risk of developing elevated liver function test values when taking siponimod, caution should be exercised in patients with a history of significant liver disease.

Cutaneous neoplasms

In study A2304, basal cell carcinoma was the most common neoplasm and was reported with a similar incidence in the siponimod 2 mg (1.01%, 12 patients) and placebo (1.23%, 7 patients) groups. However, other skin malignancies, including melanoma, have also been reported in patients treated with siponimod and in patients on long-term therapy with another S1P modulator. Patients treated with siponimod should be cautioned against exposure to sunlight without protection. These patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B radiation or PUVA-photochemotherapy.

Unexpected neurological or psychiatric symptoms/signs

Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) have been reported for another sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator. Such events have not been reported for siponimod in the development programme. However, should a patient on siponimod treatment develop any unexpected neurological or psychiatric symptoms/signs (e.g. cognitive deficits, behavioural changes, cortical visual disturbances or any other neurological cortical symptoms/signs or any symptom/sign suggestive of an increase in intracranial pressure) or accelerated neurological deterioration, a complete physical and neurological examination should promptly be scheduled and MRI should be considered.

Prior treatment with immunosuppressive or immune-modulating therapies

When switching from other disease-modifying therapies, the half-life and mode of action of the other therapy must be considered to avoid an additive immune effect whilst at the same time minimising the risk of disease reactivation. A peripheral lymphocyte count (CBC) is recommended prior to initiating siponimod to ensure that immune effects of the previous therapy (i.e. cytopenia) have resolved.

Due to the characteristics and duration of alemtuzumab immune suppressive effects described in its product information, initiating treatment with siponimod after alemtuzumab is not recommended.

Siponimod can generally be started immediately after discontinuation of beta interferon or glatiramer acetate.

Blood pressure effects

Patients with hypertension uncontrolled by medication were excluded from participation in clinical studies and special care is indicated if patients with uncontrolled hypertension are treated with siponimod.

Hypertension was more frequently reported in patients on siponimod (12.6%) than in those given placebo (9.0%) in the phase III clinical study in patients with SPMS. Treatment with siponimod resulted in an increase of systolic and diastolic blood pressure starting early after treatment initiation, reaching maximum effect after approximately 6 months of treatment (systolic 3 mmHg, diastolic 1.2 mmHg) and staying stable thereafter. The effect persisted with continued treatment.

Blood pressure should be regularly monitored during treatment with siponimod.

CYP2C9 genotype

Before initiation of treatment with siponimod, patients should be genotyped for CYP2C9 to determine their CYP2C9 metaboliser status (see section 4.2). Patients homozygous for CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 genotype: approximately 0.3 to 0.4% of the population) should not be treated with siponimod. Use of siponimod in these patients results in substantially elevated siponimod plasma levels. The recommended maintenance dose is 1 mg daily in patients with a CYP2C9*2*3 genotype (1.4-1.7% of the population) and in patients with a *1*3 genotype (9-12% of the population) to avoid increased exposure to siponimod (see sections 4.2 and 5.2).

Women of childbearing potential

Due to risk for the foetus, siponimod is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Before initiation of treatment, women of childbearing potential must be informed of this risk to the foetus, must have a negative pregnancy test and must use effective contraception during treatment and for at least 10 days after treatment discontinuation (see sections 4.3 and 4.6).

Stopping siponimod therapy

Severe exacerbation of disease, including disease rebound, has been rarely reported after discontinuation of another S1P receptor modulator. The possibility of severe exacerbation of disease after stopping siponimod treatment should be considered. Patients should be observed for relevant signs of possible severe exacerbation or return of high disease activity upon siponimod discontinuation and appropriate treatment should be instituted as required.

After siponimod therapy has been stopped, siponimod remains in the blood for up to 10 days. Starting other therapies during this interval will result in concomitant exposure to siponimod.

In the vast majority (90%) of SPMS patients, lymphocyte counts return to the normal range within 10 days of stopping therapy. However, residual pharmacodynamic effects, such as lowering effects on peripheral lymphocyte count, may persist for up to 3-4 weeks after the last dose. Use of immunosuppressants within this period may lead to an additive effect on the immune system and therefore caution should be exercised for 3 to 4 weeks after the last dose.

Interference with haematological testing

Since siponimod reduces blood lymphocyte counts via re-distribution in secondary lymphoid organs, peripheral blood lymphocyte counts cannot be utilised to evaluate the lymphocyte subset status of a patient treated with siponimod. Laboratory tests involving the use of circulating mononuclear cells require larger blood volumes due to reduction in the number of circulating lymphocytes.

Excipients

The tablets contain soya lecithin. Patients who are hypersensitive to peanut or soya should not take siponimod (see section 4.3).

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Antineoplastic, immune-modulating or immunosuppressive therapies

Siponimod has not been studied in combination with antineoplastic, immune-modulating or immunosuppressive therapies. Caution should be exercised during concomitant administration due to the risk of additive immune effects during such therapy and in the weeks after administration of any of

these medicinal products is stopped (see section 4.4).

Due to the characteristics and duration of alemtuzumab immune suppressive effects described in its product information, initiating treatment with siponimod after alemtuzumab is not recommended unless the benefits of treatment clearly outweigh the risks for the individual patient (see section 4.4).

Anti-arrhythmic medicinal products, QT-prolonging medicinal products, medicinal products that may decrease heart rate

During treatment initiation siponimod should not be concomitantly used in patients receiving class Ia (e.g. quinidine, procainamide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol) anti-arrhythmic medicinal products, QT-prolonging medicinal products with known arrhythmogenic properties, heart-rate-lowering calcium channel blockers (such as verapamil or diltiazem) or other substances that may decrease heart rate (e.g. ivabradine or digoxin) because of the potential additive effects on heart rate (see section 4.4). No data are available for concomitant use of these medicinal products with siponimod. Concomitant use of these substances during treatment initiation may be associated with severe bradycardia and heart block. Because of the potential additive effect on heart rate, treatment with siponimod should generally not be initiated in patients who are concurrently treated with these substances (see section 4.4). If treatment with siponimod is considered, advice from a cardiologist should be sought regarding the switch to non-heart-rate-lowering medicinal products or appropriate monitoring for treatment initiation.

Beta blockers

Caution should be exercised when siponimod is initiated in patients receiving beta blockers due to the additive effects on lowering heart rate (see section 4.4). Beta-blocker treatment can be initiated in patients receiving stable doses of siponimod.

The negative chronotropic effect of co-administration of siponimod and propranolol was evaluated in a dedicated pharmacodynamic/safety study. The addition of propranolol on top of siponimod pharmacokinetic/pharmacodynamic steady state had less pronounced negative chronotropic effects (less than additive) in comparison to addition of siponimod on top of propranolol pharmacokinetic/pharmacodynamic steady state (additive HR effect).

Vaccination

The use of live attenuated vaccines may carry the risk of infection and should therefore be avoided during siponimod treatment and for up to 4 weeks after treatment (see section 4.4).

During and for up to 4 weeks after treatment with siponimod vaccinations may be less effective. The efficacy of vaccination is not considered to be compromised if siponimod treatment is paused 1 week prior to vaccination until 4 weeks after (see section 4.4).

Potential of other medicinal products to affect siponimod pharmacokinetics

Siponimod is metabolised primarily by cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) (79.3%) and to a lesser extent by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (18.5%). CYP2C9 is a polymorphic enzyme and the drug-drug interaction (DDI) effect in the presence of CYP3A or CYP2C9 perpetrator drugs is predicted to be dependent on the CYP2C9 genotype.

CYP2C9 and CYP3A4 inhibitors

Because of a significant increase in exposure to siponimod, concomitant use of siponimod and medicinal products that cause moderate CYP2C9 and moderate or strong CYP3A4 inhibition is not recommended. This concomitant drug regimen can consist of a moderate CYP2C9/CYP3A4 dual inhibitor (e.g. fluconazole) or a moderate CYP2C9 inhibitor in combination with a separate moderate or strong CYP3A4 inhibitor.

The co-administration of fluconazole (moderate CYP2C9/strong CYP3A4 inhibitor) 200 mg daily at steady state and a single dose of siponimod 4 mg in healthy volunteers with a CYP2C9*1*1 genotype led to a 2-fold increase in the area under the curve (AUC) of siponimod. According to evaluation of the drug interaction potential using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling, a maximum of a 2-fold increase in the AUC of siponimod is predicted across genotypes with any type of CYP3A4 and CYP2C9 inhibitors except for patients with a CYP2C9*2*2 genotype. In CYP2C9*2*2 patients, a 2.7-fold increase in the AUC of siponimod is expected in the presence of moderate CYP2C9/CYP3A4 inhibitors.

CYP2C9 and CYP3A4 inducers

Siponimod may be combined with most types of CYP2C9 and CYP3A4 inducers. However, because of an expected reduction in siponimod exposure, the appropriateness and possible benefit of the treatment should be considered when siponimod is combined:

- with strong CYP3A4/moderate CYP2C9 inducers (e.g. carbamazepine) in all patients regardless of genotype
- with moderate CYP3A4 inducers (e.g. modafinil) in patients with a CYP2C9*1*3 or *2*3 genotype.

A significant reduction of siponimod exposure (by up to 76% and 51%, respectively) is expected under these conditions according to evaluation of the drug interaction potential using PBPK modelling. The co-administration of siponimod 2 mg daily in the presence of 600 mg daily doses of rifampin (strong CYP3A4 and moderate CYP2C9 inducer) decreased siponimod AUC_{tau,ss} and C_{max,ss} by 57% and 45%, respectively, in CYP2C9*1*1 subjects.

Oral contraceptives

Co-administration with siponimod did not reveal clinically relevant effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the combined ethinylestradiol and levonorgestrel oral contraceptive. Therefore the efficacy of the investigated oral contraceptive was maintained under siponimod treatment.

No interaction studies have been performed with oral contraceptives containing other progestagens, however an effect of siponimod on the efficacy of oral contraceptives is not expected.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Siponimod is contraindicated in women of childbearing potential not using effective contraception (see section 4.3). Therefore, before initiation of treatment in women of childbearing potential a negative pregnancy test result must be available and counselling should be provided regarding serious risk to the foetus. Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and for at least ten days following the last dose of siponimod (see section 4.4).

Specific measures are also included in the Physician Education Pack. These measures must be implemented before siponimod is prescribed to female patients and during treatment.

When stopping siponimod therapy for planning a pregnancy, the possible return of disease activity should be considered (see section 4.4).

Pregnancy

There are no or limited amount of data available from the use of siponimod in pregnant women. Animal studies have demonstrated siponimod-induced embryotoxicity and foetotoxicity in rats and rabbits and teratogenicity in rats, including embryo-foetal deaths and skeletal or visceral malformations at exposure levels comparable to the human exposure at the daily dose of 2 mg (see section 5.3). In addition, clinical experience with another sphingosine-1-phosphate receptor modulator

indicated a 2-fold higher risk of major congenital malformations when administered during pregnancy compared with the rate observed in the general population.

Consequently, siponimod is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Siponimod should be stopped at least 10 days before a pregnancy is planned (see section 4.4). If a woman becomes pregnant while on treatment, siponimod must be discontinued. Medical advice should be given regarding the risk of harmful effects to the foetus associated with treatment and ultrasonography examinations should be performed.

Breast-feeding

It is unknown whether siponimod or its major metabolites are excreted in human milk. Siponimod and its metabolites are excreted in the milk of rats. Siponimod should not be used during breast-feeding.

Fertility

The effect of siponimod on human fertility has not been evaluated. Siponimod had no effect on male reproductive organs in rats and monkeys or on fertility parameters in rats.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Siponimod has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness may occasionally occur when initiating therapy with siponimod. Therefore, patients should not drive or use machines during the first day of treatment initiation with siponimod (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse drug reactions are headache (15%) and hypertension (12.6%).

Tabulated list of adverse reactions

Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 2 Tabulated list of adverse reactions

Infections and infestations	
Common	Herpes zoster
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	
Common	Melanocytic naevus
Blood and lymphatic system disorders	
Common	Lymphopenia
Nervous system disorders	
Very common	Headache
Common	Dizziness Seizure Tremor
Eye disorders	
Common	Macular oedema
Cardiac disorders	
Common	Bradycardia Atrioventricular block (first and second degree)

Vascular disorders	
Very common	Hypertension
Gastrointestinal disorders	
Common	Nausea Diarrhoea
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Common	Pain in extremity
General disorders and administration site conditions	
Common	Oedema peripheral Asthenia
Investigations	
Very common	Liver function test increased
Common	Pulmonary function test decreased

Description of selected adverse reactions

Infections

In the phase III clinical study in patients with SPMS the overall rate of infections was comparable between the patients on siponimod and those on placebo (49.0% versus 49.1%, respectively). However, an increase in the rate of herpes zoster infections was reported on siponimod (2.5%) compared to placebo (0.7%). In the extension part of the phase III clinical study, a case of cryptococcal meningitis (CM) has been reported (see section 4.4).

Macular oedema

Macular oedema was more frequently reported in patients receiving siponimod (1.8%) than in those given placebo (0.2%). Although the majority of cases occurred within 3 to 4 months of commencing siponimod, cases were also reported in patients treated with siponimod for more than 6 months (see section 4.4). Some patients presented with blurred vision or decreased visual acuity, but others were asymptomatic and diagnosed on routine ophthalmological examination. The macular oedema generally improved or resolved spontaneously after discontinuation of treatment. The risk of recurrence after re-challenge has not been evaluated.

Bradycardia

Initiation of siponimod treatment results in a transient decrease in heart rate and may also be associated with atrioventricular conduction delays (see section 4.4). Bradycardia was reported in 6.2% of patients treated with siponimod compared to 3.1% on placebo and AV block in 1.7% of patients treated with siponimod compared to 0.7% on placebo (see section 4.4).

The maximum decline in heart rate is seen in the first 6 hours post-dose.

A transient, dose-dependent decrease in heart rate was observed during the initial dosing phase and plateaued at doses ≥ 5 mg. Bradycardic events (AV blocks and sinus pauses) were detected with a higher incidence under siponimod treatment compared to placebo.

Most AV blocks and sinus pauses occurred above the therapeutic dose of 2 mg, with notably higher incidence under non-titrated conditions compared to dose titration conditions.

The decrease in heart rate induced by siponimod can be reversed by atropine or isoprenaline.

Liver function tests

Increased hepatic enzymes (mostly ALT elevation) have been reported in MS patients treated with siponimod. In the phase III study in patients with SPMS, liver function test increases were more frequently observed in patients on siponimod (11.3%) than in those on placebo (3.1%), mainly due to liver transaminase (ALT/AST) and GGT elevations. The majority of elevations occurred within 6 months of starting treatment. ALT levels returned to normal within approximately 1 month after discontinuation of siponimod (see section 4.4).

Blood pressure

Hypertension was more frequently reported in patients on siponimod (12.6%) than in those given placebo (9.0%) in the phase III clinical study in patients with SPMS. Treatment with siponimod resulted in an increase of systolic and diastolic blood pressure starting early after treatment initiation, reaching maximum effect after approximately 6 months of treatment (systolic 3 mmHg, diastolic 1.2 mmHg) and staying stable thereafter. The effect persisted with continued treatment.

Seizures

Seizures were reported in 1.7% of patients treated with siponimod compared to 0.4% on placebo in the phase III clinical study in patients with SPMS.

Respiratory effects

Minor reductions in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and in the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) values were observed with siponimod treatment. At months 3 and 6 of treatment in the phase III clinical study in patients with SPMS, mean changes from baseline in FEV₁ in the siponimod group were -0.1 L at each time point, with no change in the placebo group. These observations were slightly higher (approximately 0.15 L mean change from baseline in FEV₁) in patients with respiratory disorders such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma treated with siponimod. On chronic treatment, this reduction did not translate into clinically significant adverse events and was not associated with an increase in reports of cough or dyspnoea (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

In healthy subjects, the single maximum tolerated dose was determined to be 25 mg based upon the occurrence of symptomatic bradycardia after single doses of 75 mg. A few subjects received unintended doses of up to 200 mg daily for 3 to 4 days and experienced asymptomatic mild to moderate transient elevations of liver function tests.

One patient (with a history of depression) who took 84 mg siponimod experienced a slight elevation in liver transaminases.

If the overdose constitutes first exposure to siponimod or occurs during the dose titration phase of siponimod it is important to observe for signs and symptoms of bradycardia, which could include overnight monitoring. Regular measurements of pulse rate and blood pressure are required and electrocardiograms should be performed (see sections 4.2 and 4.4).

There is no specific antidote to siponimod available. Neither dialysis nor plasma exchange would result in meaningful removal of siponimod from the body.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA42

Mechanism of action

Siponimod is a sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator. Siponimod binds selectively to two out of five G-protein-coupled receptors (GPCRs) for S1P, namely S1P1 and S1P5. By acting as a functional antagonist on S1P1 receptors on lymphocytes, siponimod prevents egress from lymph nodes. This reduces the recirculation of T cells into the central nervous system (CNS) to limit central inflammation.

Pharmacodynamic effects

Reduction of the peripheral blood lymphocytes

Siponimod induces a dose-dependent reduction of the peripheral blood lymphocyte count within 6 hours of the first dose, due to the reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues.

With continued daily dosing, the lymphocyte count continues to decrease, reaching a nadir median (90% CI) lymphocyte count of approximately 0.560 (0.271-1.08) cells/nL in a typical CYP2C9*1*1 or *1*2 non-Japanese SPMS patient, corresponding to 20-30% of baseline. Low lymphocyte counts are maintained with daily dosing.

In the vast majority (90%) of SPMS patients, lymphocyte counts return to the normal range within 10 days of stopping therapy. After stopping siponimod treatment residual lowering effects on peripheral lymphocyte count may persist for up to 3-4 weeks after the last dose.

Heart rate and rhythm

Siponimod causes a transient reduction in heart rate and atrioventricular conduction on treatment initiation (see sections 4.4 and 4.8), which is mechanistically related to the activation of G-protein-coupled inwardly rectifying potassium (GIRK) channels via S1P1 receptor stimulation leading to cellular hyperpolarisation and reduced excitability. Due to its functional antagonism at S1P1 receptors, initial titration of siponimod successively desensitises GIRK channels until the maintenance dose is reached.

Potential to prolong the QT interval

The effects of therapeutic (2 mg) and suprathreshold (10 mg) doses of siponimod on cardiac repolarisation were investigated in a thorough QT study. The results did not suggest an arrhythmogenic potential related to QT prolongation with siponimod. Siponimod increased the placebo-corrected baseline-adjusted mean QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) by more than 5 ms, with a maximum mean effect of 7.8 ms (2 mg) and 7.2 ms (10 mg), respectively, at 3 h post-dose. The upper bound of the one-sided 95% CI for the $\Delta\Delta\text{QTcF}$ at all time points remained below 10 ms. Categorical analysis revealed no treatment-emergent QTc values above 480 ms, no QTc increases from baseline of more than 60 ms and no corrected or uncorrected QT/QTc value exceeded 500 ms.

Pulmonary function

Siponimod treatment with single or multiple doses for 28 days is not associated with clinically relevant increases in airway resistance as measured by forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) and forced expiratory flow (FEF) during expiration of 25 to 75% of the forced vital capacity ($\text{FEF}_{25-75\%}$). A slight trend of reduced FEV_1 was detected at non-therapeutic single doses (>10 mg). Multiple doses of siponimod were associated with mild to moderate changes in FEV_1 and $\text{FEF}_{25-75\%}$ which were not dose- and daytime-dependent and were not associated with any clinical signs of increased airway resistance.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of siponimod has been investigated in a phase III study evaluating once-daily doses of 2 mg in patients with SPMS.

Study A2304 (EXPAND) in SPMS

Study A2304 was a randomised, double-blind, placebo-controlled, event and follow-up duration driven, phase III study in patients with SPMS who had documented evidence of progression in the prior 2 years in the absence or independent of relapses, no evidence of relapse in the 3 months prior to study enrolment and with a median Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 3.0 to 6.5 at study entry. The median EDSS was 6.0 at baseline. Patients above 61 years of age were not included. With regard to disease activity, features characteristic of inflammatory activity in SPMS can be relapse- or imaging-related (i.e. Gd-enhancing T1 lesions or active [new or enlarging] T2 lesions).

Patients were randomised 2:1 to receive either once-daily siponimod 2 mg or placebo. Clinical evaluations were performed at screening and every 3 months and at the time of relapse. MRI evaluations were performed at screening and every 12 months.

The primary endpoint of the study was the time to 3-month confirmed disability progression (CDP) determined as at least a 1-point increase from baseline in EDSS (0.5 point increase for patients with baseline EDSS of 5.5 or more) sustained for 3 months. Key secondary endpoints were time to 3-month confirmed worsening of at least 20% from baseline in the timed 25-foot walk test (T25W) and change from baseline in T2 lesion volume. Additional secondary endpoints included time to 6-month CDP, percent brain volume change and measures of inflammatory disease activity (annualised relapse rate, MRI lesions). Change in cognitive processing speed on Symbol Digit Modality Test score was an exploratory endpoint.

Study duration was variable for individual patients (median study duration was 21 months, range: 1 day to 37 months).

The study involved randomisation of 1,651 patients to either siponimod 2 mg (N=1,105) or placebo (N=546); 82% of patients treated with siponimod and 78% of placebo-treated patients completed the study. Median age was 49 years, median disease duration was 16 years and median EDSS score was 6.0 at baseline. 64% of patients had no relapses in the 2 years prior to study entry and 76% had no gadolinium (Gd)-enhancing lesions on their baseline MRI scan. 78% of patients had been previously treated with a therapy for their MS.

Time to onset of 3-month and 6-month CDP was significantly delayed for siponimod, with reduction in risk of 3-month CDP by 21% compared to placebo (hazard ratio [HR] 0.79, p=0.0134) and reduction in risk of 6-month CDP by 26% compared to placebo (HR 0.74, p=0.0058).

Figure 1 Patients with 3- and 6-month CDP based on EDSS-Kaplan-Meier curves (full analysis set, study A2304)

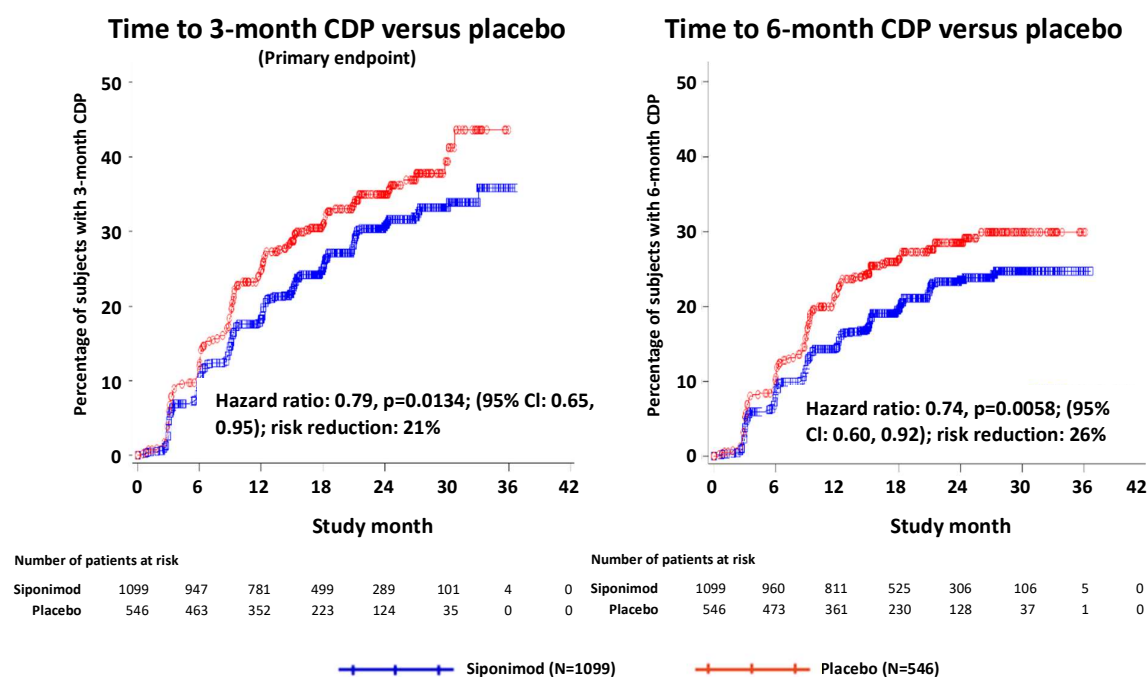


Table 3 Clinical and MRI results of study A2304

Endpoints	A2304 (EXPAND)	
	Siponimod 2 mg (n=1,099)	Placebo (n=546)
Clinical endpoints		
Primary efficacy endpoint: Proportion of patients with 3-month confirmed disability progression (primary endpoint)	26.3%	31.7%
Risk reduction ¹	21% (p=0.0134)	
Proportion of patients with 3-month confirmed 20% increase in timed 25-foot walk test	39.7%	41.4%
Risk reduction ¹	6% (p=0.4398)	
Proportion of patients with 6-month confirmed disability progression	19.9%	25.5%
Risk reduction ¹	26% [(p=0.0058)] ⁶	
Annualised relapse rate (ARR)	0.071	0.152
Rate reduction ²	55% [(p<0.0001)] ⁶	
MRI endpoints		
Change from baseline in T2 lesion volume (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Difference in T2 lesion volume change	-695 mm ³ (p<0.0001) ⁷	
Percentage brain volume change relative to baseline (95% CI) ³	-0.497%	-0.649%
Difference in percentage brain volume change	0.152% [(p=0.0002)] ⁶	
Average cumulative number of Gd-enhancing T1 weighted lesions (95% CI) ⁴	0.081	0.596
Rate reduction	86% [(p<0.0001)] ⁶	
Proportion of patients with 4-point worsening in Symbol Digit Modality Test ⁵	16.0%	20.9%
Risk reduction ¹	25% [(p=0.0163)] ⁶	
¹	From Cox modelling for time to progression	
²	From a model for recurrent events	
³	Average over month 12 and month 24	
⁴	Up to month 24	
⁵	Confirmed at 6 months	
⁶	[Nominal p-value for endpoints not included in the hierarchical testing and not adjusted for multiplicity]	
⁷	Non-confirmatory p-value; hierarchical testing procedure terminated before reaching endpoint	

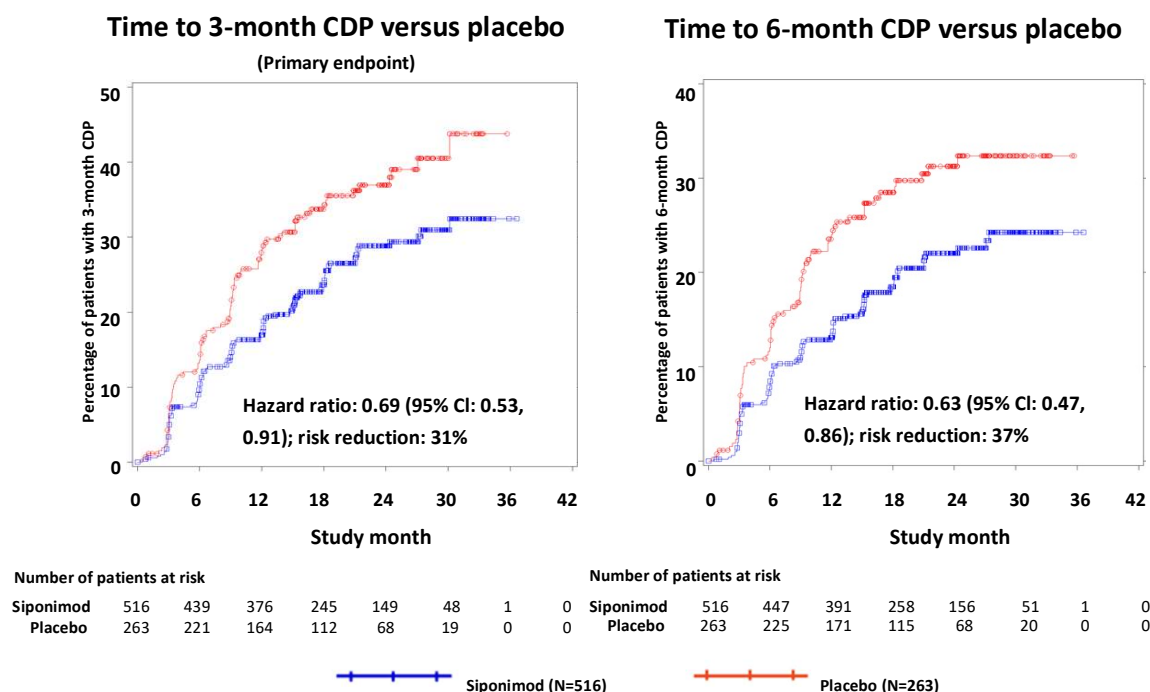
Results from the study showed a variable but consistent risk reduction in the time to 3- and 6-month CDP with siponimod compared to placebo in subgroups defined based on gender, age, pre-study relapse activity, baseline MRI disease activity, disease duration and disability levels at baseline.

In the subgroup of patients (n=779) with active disease (defined as patients with relapse in the 2 years prior to the study and/or presence of Gd-enhancing T1 lesions at baseline) the baseline characteristics were similar to the overall population. Median age was 47 years, median disease duration was 15 years and median EDSS score at baseline was 6.0.

Time to onset of 3-month and 6-month CDP was significantly delayed in siponimod-treated patients with active disease, by 31% compared to placebo (hazard ratio [HR] 0.69; 95% CI: 0.53, 0.91) and by 37% compared to placebo (HR 0.63; 95% CI: 0.47, 0.86), respectively. The ARR (confirmed relapses) was reduced by 46% (ARR ratio 0.54; 95% CI: 0.39, 0.77) compared to placebo. The relative rate reduction of cumulative number of Gd-enhancing T1 weighted lesions over 24 months was 85% (rate ratio 0.155; 95% CI: 0.104, 0.231) compared to placebo. The differences in T2 lesion volume change and in percentage of brain volume change (average over months 12 and 24) compared to placebo

were -1163 mm^3 (95% CI: $-1484, -843 \text{ mm}^3$) and 0.141% (95% CI: $0.020, 0.261\%$), respectively.

Figure 2 Patients with 3- and 6-month CDP based on EDSS-Kaplan-Meier curves – Subgroup with active SPMS (full analysis set, study A2304)



In the subgroup of patients ($n=827$) without signs and symptoms of disease activity (defined as patients without relapse in the 2 years prior to the study and without presence of Gd-enhancing T1 lesions at baseline), effects on 3-month and 6-month CDP were small (risk reductions were 7% and 13%, respectively).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with siponimod in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of multiple sclerosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The time ($T_{\max}$) to reach maximum plasma concentrations ($C_{\max}$) after multiple oral administration of siponimod is about 4 hours (range: 2 to 12 hours). Siponimod absorption is extensive ($\geq 70\%$, based on the amount of radioactivity excreted in urine and the amount of metabolites in faeces extrapolated to infinity). The absolute oral bioavailability of siponimod is approximately 84%. For 2 mg siponimod given once daily over 10 days, a mean $C_{\max}$ of 30.4 ng/ml and mean AUC_{τ} of 558 h*ng/ml were observed on day 10. Steady state was reached after approximately 6 days of multiple once-daily administration of siponimod.

Despite a delay in $T_{\max}$ to 8 hours after a single dose, food intake had no effect on the systemic exposure of siponimod ($C_{\max}$ and AUC), therefore siponimod may be taken without regard to meals (see section 4.2).

Distribution

Siponimod is distributed to body tissues with a moderate mean volume of distribution of 124 litres. The siponimod fraction found in plasma is 68% in humans. Siponimod readily crosses the blood-brain barrier. Protein binding of siponimod is >99.9% in healthy subjects and in patients with hepatic or renal impairment.

Biotransformation

Siponimod is extensively metabolised, mainly by cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) (79.3%), and to a lesser extent by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (18.5%).

The pharmacological activity of the main metabolites M3 and M17 is not expected to contribute to the clinical effect and the safety of siponimod in humans.

In vitro investigations indicated that siponimod and its major systemic metabolites M3 and M17 do not show any clinically relevant drug-drug interaction potential at the therapeutic dose of 2 mg once daily for all investigated CYP enzymes and transporters, and do not necessitate clinical investigation.

CYP2C9 is polymorphic and the genotype influences the fractional contributions of the two oxidative metabolism pathways to overall elimination. PBPK modelling indicates a differential CYP2C9 genotype-dependent inhibition and induction of CYP3A4 pathways. With decreased CYP2C9 metabolic activity in the respective genotypes, a larger effect of the CYP3A4 perpetrators on siponimod exposure is anticipated (see section 4.5).

Elimination

An apparent systemic clearance (CL/F) of 3.11 l/h was estimated in MS patients. The apparent elimination half-life of siponimod is approximately 30 hours.

Siponimod is eliminated from the systemic circulation mainly due to metabolism and subsequent biliary/faecal excretion. Unchanged siponimod was not detected in urine.

Linearity

Siponimod concentration increases in an apparent dose proportional manner after multiple once-daily doses of siponimod 0.3 mg to 20 mg.

Steady-state plasma concentrations are reached after approximately 6 days of once-daily dosing and steady-state levels are approximately 2- to 3-fold greater than after the initial dose. An up-titration regimen is used to reach the clinically therapeutic dose of 2 mg siponimod after 6 days and 4 additional days of dosing are required to reach the steady-state plasma concentrations.

Characteristics in specific groups or special populations

CYP2C9 genotype

The CYP2C9 genotype influences siponimod CL/F. Two population pharmacokinetic analyses indicated that CYP2C9*1*1 and *1*2 subjects behave as extensive metabolisers, *2*2 and *1*3 subjects as intermediate metabolisers and *2*3 and *3*3 subjects as poor metabolisers. Compared to CYP2C9*1*1 subjects, individuals with the CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 and *3*3 genotypes have 20%, 35-38%, 45-48% and 74% smaller CL/F values, respectively. Siponimod exposure is therefore approximately 25%, 61%, 91% and 284% higher in CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 and *3*3 subjects, respectively, as compared to *1*1 subjects (see Table 4) (see sections 4.2 and 4.4).

Table 4 CYP2C9 genotype effect on siponimod CL/F and systemic exposure

CYP2C9 genotype	Frequency in Caucasians	Estimated CL/F (L/h)	% of CYP2C9*1*1 CL/F	% exposure increase versus CYP2C9*1*1
Extensive metabolisers				
CYP2C9*1*1	62-65	3.1-3.3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3.1-3.3	99-100	-
Intermediate metabolisers				
CYP2C9*2*2	1-2	2.5-2.6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1.9-2.1	62-65	61
Poor metabolisers				
CYP2C9*2*3	1.4-1.7	1.6-1.8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0.3-0.4	0.9	26	284

Elderly

Results from population pharmacokinetics suggest that dose adjustment is not necessary in elderly patients (age 65 years and above). No patients over 61 years of age were enrolled in clinical studies. Siponimod should be used with caution in the elderly (see section 4.2).

Gender

Results from population pharmacokinetics suggest that gender-based dose adjustment is not necessary.

Race/Ethnicity

The single-dose pharmacokinetic parameters were not different between Japanese and Caucasian healthy subjects, indicating absence of ethnic sensitivity on the pharmacokinetics of siponimod.

Renal impairment

No siponimod dose adjustments are needed in patients with mild, moderate or severe renal impairment. Mean siponimod half-life and C_{max} (total and unbound) were comparable between subjects with severe renal impairment and healthy subjects. Total and unbound AUCs were only slightly increased (by 23 to 33%) compared to healthy subjects. The effects of end-stage renal disease or haemodialysis on the pharmacokinetics of siponimod have not been studied. Due to the high plasma protein binding (>99.9%) of siponimod, haemodialysis is not expected to alter the total and unbound siponimod concentration and no dose adjustments are anticipated based on these considerations.

Hepatic impairment

Siponimod must not be used in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3). No dose adjustments for siponimod are needed in patients with mild or moderate hepatic impairment. The unbound siponimod pharmacokinetics AUC is 15% and 50% higher in subjects with moderate and severe hepatic impairment, respectively, in comparison with healthy subjects for the 0.25 mg single dose studied. The mean half-life of siponimod was unchanged in hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

In repeat-dose toxicity studies in mice, rats and monkeys, siponimod markedly affected the lymphoid system (lymphopenia, lymphoid atrophy and reduced antibody response), which is consistent with its primary pharmacological activity at S1P1 receptors (see section 5.1).

Dose-limiting toxicities in animal species were nephrotoxicity in mice, body weight development in rats and adverse CNS and gastrointestinal effects in monkeys. The main target organs of toxicity in rodents included the lung, liver, thyroid, kidney and uterus/vagina. In monkeys, effects on muscle and skin were additionally observed. These toxicities developed at more than 30-fold higher systemic siponimod levels than the AUC-based human exposure at the maintenance dose of 2 mg/day.

Siponimod did not exert any phototoxic or dependence potential and was not genotoxic *in vitro* and *in vivo*.

Carcinogenicity

In carcinogenicity investigations, siponimod induced lymphoma, haemangioma and haemangiosarcoma in mice, whereas follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland were identified in male rats. These tumour findings were either regarded as mouse-specific or attributable to metabolic liver adaptations in the particularly sensitive rat species and are of questionable human relevance.

Fertility and reproductive toxicity

Siponimod did not affect male and female fertility in rats up to the highest dose tested, representing an approximate 19-fold safety margin based on human systemic exposure (AUC) at a daily dose of 2 mg.

The receptor affected by siponimod (sphingosine-1-phosphate receptor) is known to be involved in vascular formation during embryogenesis.

In embryofoetal development studies conducted in rats and rabbits, siponimod induced embryotoxic effects in the absence of maternal toxicity. In both species, prenatal mortality was increased. While in rats a higher number of foetuses with external, skeletal and visceral malformations (e.g. cleft palate and misshapen clavicles, cardiomegaly and oedema) were noted, in rabbit foetuses skeletal and visceral variations were predominantly observed.

In the prenatal and postnatal development study performed in rats, there was an increased number of dead (stillborn or found dead before postnatal day 4) and malformed pups (male pups with urogenital malformations and/or decreased anogenital distance; pups of both sexes with oedema, swollen soft cranium, or flexed hindlimbs).

The exposure levels (AUC) at the respective NOAELs for embryofoetal (rats and rabbits) and pre/postnatal (rats) development were below the human systemic exposure (AUC) at a daily dose of 2 mg and consequently no safety margin exists.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Glycerol dibehenate
Colloidal anhydrous silica

Tablet coating

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)
Talc
Soya lecithin
Xanthan gum

Mayzent 2 mg film-coated tablets

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Crospovidone
Glycerol dibehenate
Colloidal anhydrous silica

Tablet coating

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)
Talc
Soya lecithin
Xanthan gum

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

Titration packs of 12 film-coated tablets in PA/alu/PVC/alu blister in wallet.
Packs of 120 film-coated tablets in PA/alu/PVC/alu blisters.

Mayzent 2 mg film-coated tablets

Packs of 28 film-coated tablets in PA/alu/PVC/alu blisters.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

EU/1/19/1414/001-002

Mayzent 2 mg film-coated tablets

EU/1/19/1414/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

13 January 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Mayzent in each Member State the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority (NCA).

The MAH shall ensure that in each Member State (MS) where Mayzent is marketed, all physicians who intend to prescribe Mayzent are provided with an updated Physician Education Pack, including:

- Summary of Product Characteristics;
- Physician's Checklist to consider prior to prescribing Mayzent;
- Patient/Caregiver Guide to be provided to all patients;
- Pregnancy Reminder Card for women of childbearing potential.

Physician's Checklist:

The Physician's Checklist shall contain the following key messages:

- Potential long-term safety implications in CYP2C9 poor metabolisers:
 - Perform genotyping for CYP2C9 before treatment initiation to determine the siponimod maintenance dose. Test requires a DNA sample obtained via blood or saliva (buccal swab). The test identifies two variant alleles for CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) and CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Both are single nucleotide polymorphisms. This genotyping can be done using a Sanger sequencing method or PCR-based assay methods. For further clarifications please refer to your local laboratory.
 - Do not prescribe siponimod in patients homozygous for CYP2C9*3*3.
 - Adjust the maintenance dose to 1 mg in patients with CYP2C9*2*3 or *1*3 genotypes.
- Bradyarrhythmia (including conduction defects) during treatment initiation:
 - Initiate treatment with a titration pack that lasts for 5 days. Start treatment with 0.25 mg on day 1, up-titrated to the maintenance dose of 2 mg or 1 mg on day 6 based on the CYP2C9 metaboliser status.
 - If a titration dose is missed on one day during the first 6 days of treatment, treatment must be re-initiated with a new titration pack.
 - If the maintenance dose is interrupted for 4 or more consecutive daily doses, treatment must be re-initiated with a new titration pack.
 - Monitoring requirements at treatment initiation:
 - Prior to initiating treatment:*
 - Perform vitals and baseline ECG prior to the first dose of siponimod in patients with sinus bradycardia (heart rate [HR] <55 bpm), history of first- or second-degree [Mobitz type I] AV block, or a history of myocardial infarction or heart failure (patients with NYHA class I and II).
 - Until 6 hours after first dose:*
 - Observe patients with sinus bradycardia (heart rate <55 bpm), history of first- or second-degree [Mobitz type I] AV block or a history of myocardial infarction or heart failure (patients with NYHA class I and II) for a period of 6 hours after the first dose of siponimod for signs and symptoms of bradycardia and obtain an ECG at the end of the 6-hour monitoring period.
 - If necessary, the decrease in heart rate induced by siponimod can be reversed by parenteral doses of atropine or isoprenaline.
 - Extended observation (>6 hours after first dose):*
 - If, at the 6-hour time point, the heart rate is at the lowest value following the first dose, extend heart rate monitoring for at least 2 more hours and until the heart rate increases again.
 - Extend heart rate monitoring for at least overnight in a medical facility and until resolution of findings in patients requiring pharmacological intervention during monitoring at treatment initiation/re-initiation. Repeat the first-dose monitoring after the second dose of siponimod.
 - Appropriate management should be initiated and observation continued until the symptoms/findings have resolved if the following events are observed:
 - a. New onset third-degree AV block occurring at any time
 - b. Where at the 6-hour time point the ECG shows: New onset second-degree or higher AV block, or QTc interval ≥ 500 msecIf pharmacological treatment is required, monitoring should be continued overnight and 6-hour monitoring should be repeated after the second dose.
- Mayzent is contraindicated in:
 - Patients who, in the previous 6 months, had a myocardial infarction, unstable angina pectoris, stroke/transient ischaemic attack (TIA), decompensated heart failure (requiring in-patient treatment), or New York Heart Association (NYHA)

- class III/IV heart failure.
- Patients with a history of second-degree Mobitz type II atrioventricular (AV) block, third-degree AV block, sino-atrial heart block or sick sinus syndrome, if they do not wear a pacemaker.
- Mayzent is not recommended in:
 - Patients with the below conditions. Siponimod treatment should be considered in these patients only if the anticipated benefits outweigh the potential risks and a cardiologist must be consulted to determine appropriate monitoring. At least overnight extended monitoring is recommended.
 - QTc prolongation >500 msec
 - Severe untreated sleep apnoea
 - History of symptomatic bradycardia
 - History of recurrent syncope
 - Uncontrolled hypertension
 - Concomitant treatment with class Ia (e.g. quinidine, procainamide) or class III anti-arrhythmic medications, calcium channel blockers (such as verapamil, diltiazem) and other medications (e.g. ivabradine or digoxin) which are known to decrease the heart rate
- Infections, including varicella zoster reactivation, reactivation of the other viral infections, PML and other rare opportunistic infections:
 - There is an increased risk of infections including serious infections, in patients treated with siponimod.
 - Before initiating treatment, a recent complete blood count (CBC) (i.e. within 6 months or after discontinuation of prior therapy) should be available. Assessments of CBC are also recommended periodically during treatment.
 - Before starting siponimod, test for antibodies to varicella zoster virus (VZV) in patients without a physician-confirmed history of varicella or without documentation of a full course of vaccination against VZV. If tested negative, vaccination is recommended and treatment with siponimod should be postponed for 1 month to allow the full effect of vaccination to occur.
 - Siponimod is contraindicated in patients with immunodeficiency syndrome.
 - Siponimod is contraindicated in patients with history of progressive multifocal leukoencephalopathy or cryptococcal meningitis.
 - Do not initiate siponimod treatment in patients with severe active infection until infection is resolved.
 - Exercise caution when administering concomitant treatment with anti-neoplastic, immune-modulating or immunosuppressive therapies (including corticosteroids) due to the risk of additive immune system effects.
 - Patients should be instructed to report signs and symptoms of infections immediately to their prescriber during and for up to one month after treatment with siponimod.
 - Monitor patients carefully for signs and symptoms of infections during and after treatment with siponimod:
 - A case of cryptococcal meningitis (CM) has been reported for siponimod. Prompt diagnostic evaluation should be performed in patients with symptoms and signs consistent with cryptococcal meningitis; appropriate treatment, if diagnosed, should be initiated. Siponimod treatment should be suspended until CM has been excluded.
 - Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported with another sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator. Physicians should be vigilant for clinical symptoms or MRI findings suggestive of PML. If PML is suspected, treatment should be suspended until PML has been excluded.
- Macular oedema:
 - Arrange an ophthalmological evaluation prior to initiating therapy and follow-up evaluations while receiving therapy in patients with a history of diabetes mellitus, uveitis

- or underlying/co-existing retinal disease.
 - An ophthalmological evaluation 3-4 months after treatment initiation with siponimod is recommended.
 - Instruct the patient to report visual disturbances at any time while on siponimod therapy.
 - Do not initiate siponimod treatment in patients with macular oedema until resolution.
- Reproductive toxicity:
 - Siponimod is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Advise women of potential serious risks to the foetus if siponimod is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking it.
 - A negative pregnancy test result is required prior to initiation of treatment in women of childbearing potential.
 - Women of childbearing potential should be counselled before treatment initiation and regularly thereafter about the serious risks of siponimod to the foetus, facilitated by the pregnancy-specific patient reminder card.
 - Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and for at least 10 days following discontinuation of treatment with siponimod.
 - Siponimod should be stopped at least 10 days before a pregnancy is planned. When stopping siponimod for planning a pregnancy the possible return of disease activity should be considered.
 - Counsel the patient in case of inadvertent pregnancy.
 - If a woman becomes pregnant while on treatment with siponimod, treatment must be discontinued. Pregnant women should be advised of potential serious risks to the foetus, and ultrasonography examinations should be performed.
 - Should a pregnancy occur during treatment or within 10 days following discontinuation of treatment with siponimod, please report it to Novartis by calling [insert local number] or visiting [insert URL], irrespective of adverse outcomes observed.
 - Novartis has put in place a PRenancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM) programme, which is a registry based on enhanced follow-up mechanisms to collect information about pregnancy in patients exposed to siponimod immediately before or during pregnancy and on infant outcomes 12 months post-delivery.
- Other reminders:
 - Perform liver function tests prior to initiating siponimod treatment. If patients develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction during treatment with siponimod, request a liver enzymes check. Discontinue treatment if significant liver injury is confirmed. Siponimod is contraindicated in patients with severe liver impairment (Child-Pugh class C).
 - Be vigilant for skin malignancies while on treatment with siponimod. Patients treated with siponimod should be cautioned against exposure to sunlight without protection. These patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B radiation or PUVA-photochemotherapy. Siponimod is contraindicated in patients with active malignancies.
 - Should a patient develop any unexpected neurological or psychiatric symptoms/signs or accelerated neurological deterioration, a complete physical and neurological examination should promptly be scheduled and MRI should be considered.
 - Caution should be exercised in elderly patients with multiple co-morbidities, or advanced disease/disability (due to possible increased risks of, for example, infections, bradyarrhythmic events during treatment initiation).
 - If siponimod is discontinued, the possibility of recurrence of high disease activity should be considered.
 - Provide patients with the Patient/Caregiver Guide and Pregnancy Reminder Card for women of childbearing potential.
 - Be familiar with the Mayzent Prescribing Information.

Patient/Caregiver Guide:

The Patient/Caregiver Guide shall contain the following key messages:

- What Mayzent is and how it works.
- What multiple sclerosis is.
- Patients should read the package leaflet thoroughly before starting treatment and should keep the package leaflet in case they need to refer to it again during treatment.
- The importance of reporting adverse reactions.
- Before starting treatment, a DNA sample via blood or saliva (buccal swab) is taken to determine the CYP2C9 genotype to help determine appropriate dosing of siponimod. In certain cases the patient may not receive treatment with siponimod due to specific CYP2C9 genotype status.
- Patients need to have chickenpox vaccination 1 month before starting siponimod treatment, if the patient is not protected against the virus.
- Siponimod is not recommended in patients with cardiac disease or taking concomitant medicines known to decrease heart rate. Patients should tell any doctor they see that they are being treated with siponimod.
- For patients with certain heart problems, an ECG before initiating treatment with siponimod will be needed. The need for observation (including an ECG monitoring) for 6 hours in a clinic after the first dose of siponimod on day 1, if the patient has heart problems. Information that the monitoring may need to extend overnight, if the patient experiences symptoms during the first 6 hours.
- Patients should report immediately symptoms indicating low heart rate (such as dizziness, vertigo, nausea or palpitations) after the first dose of siponimod and during the titration period.
- Before starting treatment patients should provide a recent complete blood count.
- The signs and symptoms of infection during, and up to one month after treatment with siponimod need to be reported immediately to the prescriber.
- Patients should report any symptoms of visual impairment immediately to the prescriber during and for up to one month after the end of treatment with siponimod.
- Patients should call the doctor if a dose is missed during the first 6 days of treatment or for 4 or more consecutive days after initiating treatment with siponimod. Treatment needs to be reinitiated with a new titration pack.
- Liver function tests should be performed before starting treatment and repeated if there are symptoms suggestive of hepatic dysfunction.
- Patients should report any unexpected neurological or psychiatric symptoms/signs (such as sudden onset of severe headache, confusion, seizures and vision changes) or accelerated neurological deterioration to their doctors.
- Due to the potential teratogenic risk of siponimod women of childbearing potential should:
 - Be informed before treatment initiation and regularly thereafter by their physician about siponimod serious risks to the foetus and about the contraindication in pregnant women and in women of childbearing potential not using effective contraception, facilitated by the Pregnancy Reminder Card.
 - Have a negative pregnancy test before starting siponimod, which should be repeated at suitable intervals.
 - Be using effective contraception during treatment and for at least 10 days after stopping treatment to avoid pregnancy due to the potential risk of harm to the unborn baby.
 - Report immediately to the prescribing physician any (intended or unintended) pregnancy, during treatment and up to 10 days following discontinuation of siponimod treatment.
- Patients should be informed about the risk of skin malignancies while on treatment with siponimod and should be cautioned against exposure to sunlight without protection. Also, these patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B radiation or PUVA-photochemotherapy.
- After stopping treatment with Mayzent, patients should inform their doctor immediately if their disease symptoms are getting worse (e.g. weakness or visual changes) or if they notice any new symptoms.
- Contact details of the siponimod prescriber.

Pregnancy Reminder Card for women of childbearing potential:

The pregnancy-specific patient reminder card shall contain the following key messages:

- Siponimod is contraindicated during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.
- Doctors will provide counselling before treatment initiation and regularly thereafter regarding the potential teratogenic risk of siponimod and required actions to minimise this risk.
- Patients will be informed by their doctor of the need for effective contraception while on treatment and for 10 days after discontinuation.
- A pregnancy test must be carried out and negative results verified by the doctor before starting treatment. It must be repeated at suitable intervals.
- Patients must use effective contraception during the treatment with siponimod.
- While on treatment, women must not become pregnant. If a woman becomes pregnant or wants to become pregnant, siponimod should be discontinued. Effective contraception should be maintained for at least 10 days following discontinuation of treatment with siponimod.
- Doctors will provide counselling in the event of pregnancy and evaluation of the outcome of any pregnancy.
- Patients should inform their doctor straight away if there is worsening of multiple sclerosis after stopping treatment with siponimod.
- Women exposed to siponimod during pregnancy are encouraged to join the pregnancy exposure programme (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM) that monitors outcomes of pregnancy.
- Should a pregnancy occur during treatment or within 10 days following discontinuation of treatment with siponimod, it should be immediately reported to the doctor or to Novartis by calling [insert local number] or visiting [insert URL], irrespective of adverse outcomes observed.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF UNIT PACK****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets
siponimod

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 0.25 mg siponimod (as fumaric acid).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose and soya lecithin. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

Titration pack
12 film-coated tablets
120 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/19/1414/001
EU/1/19/1414/002

Titration pack of 12 film-coated tablets
120 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Mayzent 0.25 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE INNER PACKAGING

WALLET CONTAINING BLISTER (titration pack of 12 film-coated tablets of 0.25 mg)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets
siponimod

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 0.25 mg siponimod (as fumaric acid).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose and soya lecithin. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

Titration pack
12 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Oral use

Take tablet(s) at the same time every day.

Start

Day 1

Day 2

Day 3

Day 4

Day 5

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Novartis Europharm Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1414/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS (pack of 120 film-coated tablets of 0.25 mg)
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets
siponimod

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**CARTON OF UNIT PACK****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mayzent 2 mg film-coated tablets
siponimod

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 2 mg siponimod (as fumaric acid).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose and soya lecithin. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1414/003

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Mayzent 2 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**BLISTERS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mayzent 2 mg film-coated tablets
siponimod

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon.
Tue.
Wed.
Thu.
Fri.
Sat.
Sun.
Mon.
Tue.
Wed.
Thu.
Fri.
Sat.
Sun.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

Mayzent 2 mg film-coated tablets

siponimod

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Mayzent is and what it is used for
2. What you need to know before you take Mayzent
3. How to take Mayzent
4. Possible side effects
5. How to store Mayzent
6. Contents of the pack and other information

1. What Mayzent is and what it is used for

What Mayzent is

Mayzent contains the active substance siponimod. Siponimod belongs to a group of medicines called sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators.

What Mayzent is used for

Mayzent is used to treat adults with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease. Active disease in SPMS is when there are still relapses or when MRI (magnetic resonance imaging) results show signs of inflammation.

How Mayzent works

Mayzent helps to protect the central nervous system (CNS) from attacks by the body's own immune system. It does this by:

- making some white blood cells (called lymphocytes) less able to move freely within the body, and
- stopping these cells from reaching the brain and spinal cord.

This reduces nerve damage caused by SPMS and as a result Mayzent helps to slow down the effects of the disease activity (such as worsening disability, brain lesions and relapses).

2. What you need to know before you take Mayzent

Do not take Mayzent

- if you are allergic to siponimod, peanut, soya or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have an immunodeficiency syndrome.
- if you have ever had progressive multifocal leukoencephalopathy or cryptococcal meningitis.

- if you have an active cancer.
- if you have severe liver problems.
- if, in the last 6 months, you have had a heart attack, unstable angina, stroke or certain types of heart failure.
- if you have certain types of irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia) and you do not have a pacemaker.
- if blood tests show that your body cannot break down this medicine well enough, you should not take it (see “Blood tests before and during treatment” below).
- if you are pregnant or could become pregnant and are not using effective contraception.

Warnings and precautions

Talk to your doctor **before** taking Mayzent:

- if you have an infection or if your immune system does not work properly (for example due to a disease or to medicines that suppress the immune system; see also “Other medicines and Mayzent”).
- if you have never had chickenpox and have not been vaccinated against it. You may be at greater risk of complications if you develop chickenpox during Mayzent treatment. Your doctor may want to vaccinate you against chickenpox before you start treatment.
- if you are planning to have any vaccinations. Your doctor will advise you on this (see “Other medicines and Mayzent”).
- if you have ever had, or have, difficulties with your vision (in particular a condition called macular oedema) or an infection or inflammation of the eye (uveitis). Your doctor may want you to have eye examinations before you start treatment and regularly while you are on treatment. Mayzent can cause a swelling in the macula (the area of the eye that enables you to see shapes, colours and details) known as macular oedema. Your chance of developing macular oedema is higher if you have had it before or if you have ever had uveitis (an inflammation of the eye).
- if you have diabetes. The chance of developing macular oedema (see above) is higher in patients with diabetes.
- if you have ever had any of the following conditions (even if you are receiving treatment for them): severe heart disease, irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia), stroke or other disease related to the blood vessels in the brain, a slow heart rate, fainting, disturbance of heart rhythm (indicated by abnormal ECG results).
- if you have severe breathing problems when sleeping (sleep apnoea).
- if you have high blood pressure that cannot be controlled by medicines. Your blood pressure will need to be checked regularly.
- if you have ever had liver problems. Your doctor may want to perform blood tests to check your liver function before prescribing Mayzent.
- if you could become pregnant, because siponimod can harm the unborn baby when used during pregnancy. Before you start treatment, your doctor will explain the risk and ask you to do a pregnancy test to ensure that you are not pregnant. You must use effective contraception during treatment and up to 10 days after stopping treatment (see “Pregnancy, breast-feeding and fertility”).

If any of the above applies to you, tell your doctor **before** taking Mayzent.

Look out for the following while taking Mayzent

If you get any of the following while taking Mayzent, **tell your doctor immediately** because it could be serious:

- if you have an infection. Mayzent lowers the number of white cells in your blood. White blood cells fight infection, so you may get infections more easily while you are taking Mayzent (and up to 3 to 4 weeks after you stop taking it). These could be serious and possibly even life-threatening.
- if you think your MS is getting worse or if you notice any new or unusual symptoms. A very rare brain infection called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) can cause symptoms similar to SPMS. It can occur in patients taking medicines like Mayzent and other medicines used for treating MS.

- if you have fever, feel like you have flu or have a headache together with a stiff neck, sensitivity to light, nausea or confusion. These may be symptoms of a type of meningitis caused by a fungal infection (cryptococcal meningitis).
- if you have changes in your vision, for example if the centre of your vision becomes blurred or has shadows, a blind spot develops in the centre of your vision, or you have problems seeing colours or fine detail. These may be symptoms of macular oedema. You may not notice any symptoms in the early stages of macular oedema, and it can cause some of the same visual symptoms as an MS attack (optic neuritis). Your doctor may want you to have an eye examination 3 or 4 months after starting treatment and possibly again later. If macular oedema is confirmed, your doctor may advise you to stop Mayzent treatment.
- if you have symptoms such as sudden onset of severe headache, confusion, seizures and vision changes. These may be symptoms of a condition called posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES).
- if you have symptoms such as unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, tiredness, yellowing of the skin or whites of the eyes or abnormally dark urine. These may be symptoms of liver problems.

Slow heart rate (bradycardia) and irregular heartbeat

During the first days of treatment, Mayzent can cause the heart rate to slow down (bradycardia). You may not feel anything or you may feel dizzy or tired. It may also cause your heartbeat to become irregular at the beginning of treatment. If anything indicates that you may be at higher risk of suffering from these effects, your doctor may decide to monitor you more closely at the start of treatment, refer you first to a heart specialist (cardiologist), or choose not to give you Mayzent.

Tests before and during treatment

How quickly this medicine is broken down (metabolised) in the body varies from patient to patient and different people therefore require different doses. Your doctor will perform a blood or saliva test before you start treatment to determine which dose is best for you. In rare cases, the test result may indicate that you should not take Mayzent.

Your blood may also be tested before the start of treatment and periodically during treatment to check the white blood cell count. Your doctor may need to stop or reduce your Mayzent dose if the white blood cell count is too low.

Before the start of treatment your blood will also be tested to check how well your liver is working.

Exposure to the sun and protection against the sun

Mayzent weakens your immune system. This may increase your risk of developing skin cancer. You should limit your exposure to the sun and UV rays by:

- wearing appropriate protective clothing.
- regularly applying sunscreen with a high degree of UV protection.

Worsening of MS after stopping Mayzent treatment

Do not stop taking Mayzent or change your dose without talking to your doctor first.

Tell your doctor straight away if you think your MS worsens after you have stopped treatment with Mayzent (see “If you stop taking Mayzent” in section 3).

Elderly patients (65 years of age and above)

There is no experience with Mayzent in elderly patients. Talk to your doctor if you have any concerns.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children and adolescents below 18 years of age because it has not yet been studied in this age group.

Other medicines and Mayzent

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Make sure to tell your doctor if you are taking or receiving any of the following medicines or therapies:

- medicines for an irregular heartbeat, such as amiodarone, procainamide, quinidine or sotalol. Your doctor may decide not to prescribe Mayzent because it could intensify the effect on irregular heartbeat.
- medicines that slow down the heartbeat, such as diltiazem or verapamil (which belong to a group of medicines called calcium channel blockers), digoxin or ivabradine. Your doctor may refer you to a heart specialist, as your medicines may need to be changed because Mayzent may also slow down your heartbeat in the first days of treatment. If you are taking a beta blocker, such as atenolol or propranolol, your doctor may ask you to temporarily stop your beta-blocker treatment until you have reached your full daily dose of Mayzent.
- medicines that affect the immune system, such as chemotherapy, immunosuppressants or other medicines to treat MS. Your doctor may ask you to stop taking these to avoid an increased effect on the immune system.
- vaccines. If you need to have a vaccination, talk to your doctor first. During and for up to 4 weeks after stopping treatment with Mayzent, you should not be given certain types of vaccine (called live attenuated vaccines) as they could trigger the infection that they were supposed to prevent (see section 2).
- fluconazole and certain other medicines can increase the levels of Mayzent in the blood and are not recommended to be taken in combination with Mayzent. Your doctor will advise you on this.
- carbamazepine and certain other medicines can lower the levels of Mayzent in your blood and can therefore stop it from working properly. Your doctor will advise you on this.
- modafinil and certain other medicines can lower the levels of Mayzent in the blood of certain patients and can therefore stop it from working properly. Your doctor will advise you on this if this is relevant for you.
- phototherapy with UV radiation or PUVA photochemotherapy. UV therapy during Mayzent treatment may increase your risk of developing skin cancer.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Do not use Mayzent during pregnancy, if you are trying to become pregnant or if you are a woman who could become pregnant and you are not using effective contraception. If Mayzent is used during pregnancy, there is a risk of harm to the unborn baby. If you are a woman who could become pregnant, your doctor will inform you about this risk before you start treatment with Mayzent and will ask you to do a pregnancy test in order to ensure that you are not pregnant. You must use effective contraception while taking Mayzent and for at least 10 days after you stop taking it to avoid becoming pregnant. Ask your doctor about reliable methods of contraception.

If you do become pregnant while taking Mayzent, tell your doctor straight away. Your doctor will decide to stop treatment (see “If you stop taking Mayzent” in section 3). Specialised pre-natal monitoring will be performed.

You should not breast-feed while you are taking Mayzent. Mayzent may pass into breast milk and there is a risk of serious side effects for the baby.

Driving and using machines

Your doctor will tell you whether your illness allows you to drive vehicles and use machines safely. Mayzent is not expected to affect your ability to drive and use machines when you are on your regular treatment dose. At the start of treatment you may occasionally feel dizzy. On your first day of treatment with Mayzent, therefore, you should not drive or use machines.

Mayzent contains lactose and soya lecithin

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

If you are allergic to peanut or soya, do not use this medicine.

3. How to take Mayzent

Treatment with Mayzent will be overseen by a doctor who is experienced in the treatment of MS.

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

How much Mayzent to take**Starting treatment**

You will be given a titration pack, with which your dose will be gradually increased over 5 days. Follow the instructions on the pack (see also the “Titration pack” table).

The purpose of the titration phase is to reduce the risk of side effects on your heart at the start of treatment. Your doctor may monitor you closely at the start of treatment if you are at risk of your heartbeat becoming slower or irregular.

Titration pack

Day	Dose	Number of Mayzent 0.25 mg tablets to take
Day 1	0.25 mg	1 tablet
Day 2	0.25 mg	1 tablet
Day 3	0.5 mg	2 tablets
Day 4	0.75 mg	3 tablets
Day 5	1.25 mg	5 tablets

On day 6, you will switch to your regular treatment dose.

On the first 6 days of treatment, it is recommended that you take the tablets in the morning with or without food.

Treatment dose

The recommended dose is 2 mg once daily (one tablet of 2 mg Mayzent) with or without food.

Your doctor may instruct you to take only 1 mg once daily (four 0.25 mg tablets) if the blood test performed before the start of treatment showed that your body breaks down Mayzent slowly (see “Tests before and during treatment”). If this applies to you, note that it is nevertheless safe for you to take five 0.25 mg tablets on day 5 of the titration period as indicated above.

Mayzent is for oral use. Take the tablet with water.

If you take more Mayzent than you should

If you have taken too many Mayzent tablets, or if you take your first tablet from the treatment dose pack instead of the titration pack by mistake, call your doctor straight away. Your doctor may decide to keep you under observation.

If you forget to take Mayzent

During the first 6 days of treatment, if you have forgotten to take your dose on one day, call your doctor before you take the next dose. Your doctor will need to prescribe a new titration pack. You will have to restart at day 1.

If you miss a dose when you are on the regular treatment dose (day 7 onwards), take it as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose and continue as usual. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If you forget to take Mayzent for 4 or more days in a row, call your doctor before you take the next dose. Your doctor will need to prescribe a new titration pack and you will have to restart treatment at day 1.

If you stop taking Mayzent

Do not stop taking Mayzent or change your dose without talking to your doctor first.

Mayzent will stay in your body for up to 10 days after you stop taking it. Your white blood cell (lymphocyte) count may remain low for up to 3 to 4 weeks after you stop taking Mayzent. The side effects described in this leaflet may still occur during this period (see “Possible side effects” in section 4).

If you have to restart Mayzent more than 4 days after you stopped taking it, your doctor will prescribe a new titration pack and you will have to restart treatment at day 1 again.

Tell your doctor straight away if you think your MS worsens after you have stopped treatment with Mayzent.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some side effects could be serious

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Rash with small fluid-filled blisters, appearing on reddened skin (symptoms of a viral infection called herpes zoster that can be severe)
- Fever, sore throat and/or mouth ulcers due to infection (lymphopenia)
- Convulsions, fits
- Visual disturbances such as a shadow or a blind spot in the centre of vision, blurred vision, problems seeing colours or details (symptoms of macular oedema, which is a swelling in the macular area of the retina at the back of the eye)
- Irregular heartbeat (atrioventricular block)
- Slow heartbeat (bradycardia)

If you get any of these, **tell your doctor straight away**.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- Cryptococcal infections (a type of fungal infection), including cryptococcal meningitis with symptoms such as headache together with stiff neck, sensitivity to light, feeling sick (nausea) or confusion.

Other possible side effects

Other side effects include those listed below. If any of these side effects becomes severe, **tell your doctor or pharmacist**.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- headache
- high blood pressure (hypertension), sometimes with symptoms such as headache and dizziness
- blood test results showing increased liver enzyme levels

Common (may affect up to 1 in every 10 people)

- new moles
- dizziness
- involuntary shaking of the body (tremor)
- diarrhoea
- feeling sick (nausea)
- pain in hands or feet
- swollen hands, ankles, legs or feet (peripheral oedema)
- weakness (asthenia)
- lung function test results showing decreased function

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system](#) listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Mayzent

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton/blister foil after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 25°C.

Do not use this medicine if you notice that the pack is damaged or shows signs of tampering.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Mayzent contains

- The active substance is siponimod.

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets

- Each tablet contains 0.25 mg siponimod (as siponimod fumaric acid).
- The other ingredients are:
Tablet core: Lactose monohydrate (see “Mayzent contains lactose”), microcrystalline cellulose, croscopovidone, glycerol dibehenate, colloidal anhydrous silica.
Tablet coating: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172), talc, soya lecithin, xanthan gum.

Mayzent 2 mg film-coated tablets

- Each tablet contains 2 mg siponimod (as siponimod fumaric acid).
- The other ingredients are:
Tablet core: Lactose monohydrate (see “Mayzent contains lactose”), microcrystalline cellulose, croscopovidone, glycerol dibehenate, colloidal anhydrous silica.
Tablet coating: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), talc, soya lecithin, xanthan gum.

What Mayzent looks like and contents of the pack

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets are pale red, round film-coated tablets with the company logo on

one side and “T” on the other side.

Mayzent 2 mg film-coated tablets are pale yellow, round film-coated tablets with the company logo on one side and “II” on the other side.

Mayzent 0.25 mg film-coated tablets are available in the following pack sizes:

- Titration pack as wallet containing 12 tablets, and
- Pack containing 120 tablets

Mayzent 2 mg film-coated tablets are available in packs containing 28 tablets.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

目 次

目 次	2
1 シポニモド フマル酸/フィンゴリモド塩酸塩/インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)	3
2 シポニモド フマル酸/フマル酸ジメチル/インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	3

1 シポニモド フマル酸/フィンゴリモド塩酸塩/インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）

販売名	メーゼント錠 0.25 mg／メーゼント錠 2 mg	[イムセラカプセル 0.5 mg] [ジレニアカプセル 0.5 mg]	[ベタフェロン皮下注用 960 万国単位]
一般名	シポニモド フマル酸	フィンゴリモド塩酸塩	インターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社 ノバルティス ファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
添付文書改訂日	—	2019 年 12 月	2019 年 12 月
備考		本剤と同じ S1P 受容体調節薬であることから同種同効品とした	多発性硬化症の治療薬である。

2 シポニモド フマル酸/フマル酸ジメチル/インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）

販売名	メーゼント錠 0.25 mg／メーゼント錠 2 mg	[テクフィデラカプセル 120 mg／テクフィデラカプセル 240 mg]	[アボネックス筋注用シリンジ 30 µg] [アボネックス筋注 30 µg ペン]
一般名	シポニモド フマル酸	フマル酸ジメチル	インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
効能又は効果	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	多発性硬化症の再発予防
添付文書改訂日	—	2016 年 12 月	2019 年 1 月
備考		多発性硬化症の治療薬である。	多発性硬化症の治療薬である

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号
873999

貯法：2～8℃
有効期間：24ヵ月

多発性硬化症治療薬
シポニモド フマル酸錠
メーゼント錠 0.25mg
メーゼント錠 2mg
MAYZENT Tablets

	0.25mg	2mg
承認番号		
販売開始		

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。〔8.2、11.1.2 参照〕
- 1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、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。〔8.1.1-8.1.4、8.6、10.2、11.1.1参照〕
- 1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、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本剤の投与を開始すること。〔7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2 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〔8.1.1、8.1.4、10.2、11.1.1参照〕
- 2.3 本剤の投与開始6ヵ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、入院を要する非代償性心不全、NYHA分類III度又はIV度の心不全を発症した患者〔8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2参照〕
- 2.4 モビッツII型第2度房室ブロック又はそれより重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者（ペースメーカー使用患者を除く）〔8.3.1、8.3.2、11.1.3、17.3.2参照〕
- 2.5 著明なQT延長のある患者〔11.1.4参照〕
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕
- 2.7 生ワクチンを接種しないこと。〔10.1参照〕
- 2.8 クラスIa（キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール）又はクラスIII（アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン）抗不整脈剤、ペプリジル塩酸塩を投与中の患者〔10.1参照〕
- 2.9 CYP2C9*3/*3 を保有している患者〔7.3参照〕

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	メーゼント錠 0.25mg	メーゼント錠2mg
有効成分	1錠中シポニモド フマル酸 0.278mg （シポニモドとして0.25mg）	1錠中シポニモド フマル酸 2.224mg （シポニモドとして2mg）
添加剤	乳糖、セルロース、クロスポビドン、ベヘン酸グリセリル、無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、三酸化鉄、酸化鉄、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム	乳糖、セルロース、クロスポビドン、ベヘン酸グリセリル、無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、三酸化鉄、タルク、大豆レシチン、キサンタンガム

3.2 製剤の性状

販売名	メーゼント錠0.25mg	メーゼント錠2mg
性状	薄い赤色のフィルムコーティング錠	薄い黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	♂ T	♂ II
外形	  	  
大きさ（約）	直径：6.2 mm 厚さ：2.8 mm 質量：89.6 mg	直径：6.2 mm 厚さ：2.8 mm 質量：89.6 mg

- 4. 効能又は効果**
二次性進行型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 再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。〔17.1.1 参照〕
- 6. 用法及び用量**
通常、成人にはシポニモドとして1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7

日目を以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 漸増期間（6日間）中に本剤を休薬した場合は、開始用量である0.25mgから本剤の投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。また、維持用量投与時に4日間以上連続して本剤を休薬した場合においても、初回投与時と同様に、開始用量である0.25mgから投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。投与再開時も、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。

[8.3.1、8.3.2 参照]

7.2 漸増期間（6日間）中は本剤投与後に心拍数の減少がみられ、投与後6時間以内に最も減少する。また、一般的に心拍数は日内変動し、深夜1～3時頃に最も減少する。これら心拍数の減少時期が重なるのを避けるために、漸増期間（6日間）中は朝に投与すること。

[1.3、8.3.1、8.3.2、9.1.4-9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照]

7.3 本剤投与開始前にCYP2C9遺伝子型を確認すること。

[2.9、7.4、9.1.1、15.1.1、16.6.3 参照]

7.4 CYP2C9*1/*3 又は*2/*3を保有する患者については、維持用量は1日1回1mgとすることが望ましい。維持用量を1日1回1mgとする場合は、4日目までは用法及び用量と同様に漸増を行い、5日目以降は1mgとすること。[7.3、9.1.1、15.1.1、16.6.3 参照]

7.5 0.25mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.25mg錠を使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 感染症のリスクが増大するおそれがあるので、本剤投与開始前及び投与中は以下の8.1.1-8.1.4に注意すること。

8.1.1 本剤投与開始前（投与開始前6ヵ月以内又は前治療から切り替える場合には前治療中止後）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、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、本剤の維持用量を半量に減量すること。半量に減量後も、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、本剤を休薬し、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すること。投与再開及び減量後の再増量については、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。[1.2、2.2、8.6、9.1.2、10.2、11.1.1 参照]

8.1.2 重篤な感染症のある患者では、感染症が回復するまで本剤の投与を開始しないこと。本剤投与中に感染症の症状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。[1.2、8.6、9.1.2、10.2、11.1.1 参照]

8.1.3 クリプトкокカス性髄膜炎があらわれることがあるため、患者の状態を十分に観察し、クリプトкокカス性髄膜炎の臨床症状又は徴候に注意すること。クリプトкокカス性髄膜炎の症状及び徴候が認められた場合は、本剤を休薬し、速やかに診断を行うこと。

[1.2、8.6、9.1.2、10.2、11.1.1 参照]

8.1.4 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。[1.2、2.2、8.6、9.1.2、10.1、10.2、11.1.1 参照]

8.2 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すること。また、本剤投与期間中には定期的に眼科学的検査を実施するとともに、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、9.1.3、11.1.2 参照]

8.3 本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤の投与開始前及び漸増期間中は以下の8.3.1、8.3.2に注意すること。

8.3.1 初回投与日の投与前及び投与後6時間は継続して、バイタルサイン及び心電図を測定すること。本剤投与後6時間以内に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が認められた場合、第2度以上の房室ブロックや著明なQTc間隔の延長が認められた場合、又は心拍数減少の最低値からの回復が認められていない場合は、さらに継続して心電図を測定すること。なお、4日以上連続して本剤を休薬した場合の投与再開日についても、初回投与日と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。また初回投与後の経過に応じて、漸増期間（6日間）中は連続的に心電図を測定することを検討すること。[1.3、2.3、2.4、7.1、7.2、9.1.4-9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照]

8.3.2 漸増期間中は心拍数が減少するため、患者又はその家族等に対し、失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。また、少なくとも投与開始7日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が50 bpm未満を示した場合にも主治医に連絡するよう指導すること。臨床試験において、漸増時の初回投与日に、投与後1時間以内に脈拍数が減少し、約4時間後に最も低下し、投与6時間後までに回復傾向が認められた。投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は1日目に最も減少し、投与5～6日目にベースラインから最も減少するが、6日目以降に心拍数は増加し始め、投与後10日以内にプラセボと同程度に回復が認められた。

[1.3、2.3、2.4、7.1、7.2、9.1.4-9.1.7、11.1.3、17.3.2 参照]

8.4 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。

8.5 肝機能検査値異常がみられることがあるので、本剤の投与開始前に肝機能検査（トランスアミナーゼ及びビリルビン等）を行うとともに、本剤投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3 参照]

8.6 本剤投与中止後に、本剤が血中から消失するには最長で10日間かかる場合があり、末梢血リンパ球数減少などの薬理学作用は、最終投与後から最長で3～4週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。[1.2、8.1.1-8.1.4、9.1.2、10.2、11.1.1 参照]

8.7 血圧上昇があらわれることがあるので、定期的に血圧測定等を実施すること。

8.8 本剤投与中に1秒努力呼気量（FEV₁）及び肺の一酸化炭素拡散能（DL_{CO}）の減少が認められることがあるの

で、呼吸器疾患の症状がみられた場合には呼吸機能検査を行うこと。[9.1.10 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 CYP2C9*1/*3 又は*2/*3 を保有する患者

本剤の血中濃度が上昇する。[7.3、7.4、10.2、16.6.3参照]

9.1.2 感染症のある患者

重度の活動性感染症のある患者では、感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期すること。[8.1.1-8.1.4、8.6、10.2、11.1.1 参照]

9.1.3 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者又はこれら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眼科学的検査を実施すること。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.4 心拍数低下又は房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者

- 心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症又は重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
- 洞性徐脈（心拍数 55bpm 未満）のある患者
- 第1度又はウェンケバッハ型（モビッツ I 型）第2度房室ブロックのある患者
- 心筋梗塞又は心不全の既往歴がある患者
- 再発性の失神又は症候性の徐脈の既往歴がある患者

本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。[7.2、8.3.1、8.3.2、11.1.3 参照]

9.1.5 QT 延長がある患者又は不整脈原性を有することが知られている QT 延長作用のある薬剤を投与中の患者

本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。QT 間隔が延長するおそれがある。[7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.4 参照]

9.1.6 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者

これらの薬剤を投与中の患者には、本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切替え又は投与開始時の患者の状態に応じた適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。[7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3 参照]

9.1.7 β 遮断薬を投与中の患者

長期に β 遮断薬が投与されており、安静時心拍数が 50bpm を超える場合は、本剤の投与を開始してもよい。安静時心拍数が 50bpm 以下の場合は、β 遮断薬を休薬し、ベースラインの心拍数が 50bpm を超えた後に本剤の投与を開始してもよい。β 遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増後に再開してもよい。[7.2、8.3.1、8.3.2、10.2、11.1.3、16.7.4 参照]

9.1.8 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[8.8 参照]

9.1.9 痙攣発作又はその既往歴のある患者

痙攣をおこすおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、動物実験で本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。本剤の投与中及び投与中止後少なくとも10日間は適切な避妊法（妊娠率が1%未満の方法）を行うよう指導すること。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。動物実験において、胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められている。ラットでは吸収胚数の増加、外表異常（異常回転肢及び口蓋裂）、内臓異常（巨心及び雄生殖器官異常）並びに骨格異常（鎖骨形態異常）が、ウサギでは母動物で流産、胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加がみられている。これらの変化は、臨床用量（2 mg）投与時のヒト曝露量の約2倍以上の曝露量で認められている。[2.6、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットに本剤10mg/kgを単回経口投与したとき、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行した。

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。

10. 相互作用

本剤の主代謝酵素はCYP2C9（79.3%）であり、CYP3A4（18.5%）も寄与する。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥BCG等） [2.7、8.1.4 参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低4週間は接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラス Ia 抗不整脈剤 キニジン（硫酸キニジン） プロカインアミド（アミサリン） ジソピラミド（リスモダン） シベンゾリン（シベノール） ビルメノール（ビメノール） クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン（アンカロン） ソタロール（ソタコール） ニフェカラン（シンビット） ペブリジル塩酸塩（ペブリコール） [2.8 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減少するため、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
抗腫瘍薬、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [1.2、2.2、8.1.1-8.1.4、8.6、9.1.2、11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、及びこれらの薬剤の投与中止後数週間以内に本剤を投与する場合は注意すること。 本剤の最終投与後 3～4 週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と抗腫瘍薬又は免疫抑制剤との併用の試験は行われていない。
多発性硬化症治療剤 インターフェロンβ グラチラマー酢酸塩 フマル酸ジメチル フィンゴリモド塩酸塩 ナタリズマブ等 [1.2、2.2、8.1.1-8.1.4、8.6、9.1.2、11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。 インターフェロンβ又はグラチラマー酢酸塩であれば、通常、これらの薬剤の投与中止直後に本剤の投与を開始してもよい。また、他の薬剤から本剤に切り替える場合は、他の薬剤の消失半減期及び作用機序を考慮すること。 本剤の最終投与後 3～4 週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と他の多発性硬化症治療剤との併用の試験は行われていない。
心拍数を低下させる可能性のある薬剤 ジゴキシン等 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 不整脈原性を有することが知られている QT 延長作用のある薬剤 [9.1.5、9.1.6 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT 延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数に対して潜在的な相加作用がある。
β遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [9.1.7、16.7.4 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT 延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。β遮断薬を投与中の患者に、本剤の投与を開始する場合は注意すること。なお、本剤の維持用量を投与されている患者には、β遮断薬の投与を開始してもよい。	心拍数減少に相加的な作用がある。
不活化ワクチン [8.1.4 参照]	ワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低 4 週間は不活化ワクチンの接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。ワクチンの接種前 1 週間及び接種後 4 週間本剤を休薬した場合、ワクチン接種の効果は損なわれないと考えられる。
中程度の CYP2C9 阻害作用かつ中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等 [15.1.1、16.6.3、16.7.1 参照]	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 プロコーム等 [15.1.1、16.6.3 参照]	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。
中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等 [15.1.1、16.6.3、16.7.2 参照]	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。
中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 エファビレンツ等 [9.1.1、15.1.1、16.6.3、16.7.5 参照]	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。CYP2C9*1/*3 又は*2/*3 を保有する患者では、これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。

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

帯状疱疹（2.6%）、クリプトコッカス性髄膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれることがある。感染症の症状がみられた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、適切な診断及び処置を行うこと。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。
[1.2、2.2、8.1.1-8.1.4、8.6、9.1.2、10.2 参照]

11.1.2 黄斑浮腫（1.3%）

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。ほとんどの黄斑浮腫が、本剤の投与開始後 3～4 ヶ月以内にみられたが、6 ヶ月以上投与された患者でも報告されている。
[1.1、8.2、9.1.3 参照]

11.1.3 徐脈性不整脈（徐脈：5.5%、房室ブロック（第 1 度及び第 2 度）：1.6%）

本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。[1.3、2.3、2.4、7.2、8.3.1、8.3.2、9.1.4-9.1.7 参照]

11.1.4 QT 間隔延長（0.2%）

[2.5、9.1.5、17.3.1 参照]

11.1.5 悪性リンパ腫（頻度不明）

11.1.6 末梢動脈閉塞性疾患（頻度不明）

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。

11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

他のスフィンゴシン 1-リン酸（SIP）受容体調節薬で、進行性多巣性白質脳症が報告されているため、本剤の投与中及び投与中止後は患者の

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

11.1.8 可逆性後白質脳症候群（頻度不明）

他の S1P 受容体調節薬で、可逆性後白質脳症候群が報告されているため、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。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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	メラノサイト性母斑	—
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症	—	—
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい	痙攣発作、振戦
血管障害	高血圧	—	—
胃腸障害	—	悪心、下痢	—
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	末梢性浮腫	無力症
臨床検査	肝機能検査値上昇	肺機能検査値低下	—

13. 過量投与

13.1 処置

本剤の初回投与時又は漸増期間中に過量投与した場合は、徐脈の徴候及び症状の観察を行い、入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は、脈拍数及び血圧を定期的に測定し、心電図も測定すること。
なお、本剤は透析又は血漿交換で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

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 貯法は 2～8℃であるが、薬剤交付後は 25℃以下で保存可能である。8℃を超え 25℃以下で保存する場合には、3 ヶ月以内に使用するよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 遺伝子型 CYP2C9*3/*3 の頻度は、白人では約 0.3～0.4%で、他の人種ではそれより少ない。日本人における CYP2C9 遺伝子型の頻度は、それぞれ、CYP2C9*1/*1：95～96%、CYP2C9*1/*3：4～5%、CYP2C9*3/*3：0～0.1%、CYP2C9*1/*2、CYP2C9*2/*2 及び CYP2C9*2/*3：0%である。〔7.3、7.4、10.2、16.6.3 参照〕

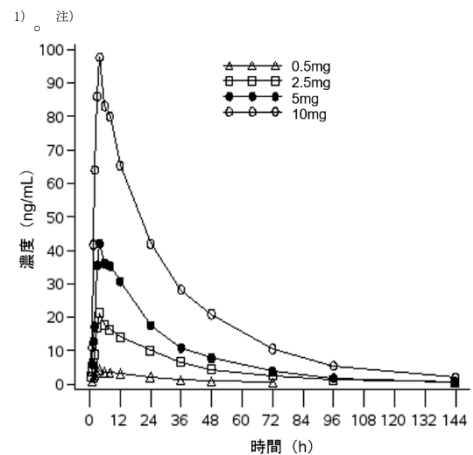
- 15.1.2 他の S1P 受容体調節薬で、投与中止後に重度の疾患増悪が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（40例）に本剤0.5、2.5、5、10mgを単回経口投与したとき、投与約4時間後（中央値）に最高血漿薬物濃度（Cmax）に到達した。消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は28.5～39.7時間であった。Cmax及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加した¹⁾。注）



本剤0.5、2.5、5、10mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移（n=8、幾何平均値）

本剤0.5、2.5、5、10mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.5mg n=8	2.5mg n=8	5mg n=8	10mg n=8
Tmax (h)	4 (3～6) ※	4 (3～4) ※	3.5 (2～12) ※	4 (3～6) ※
Cmax (ng/mL)	4.55 ± 0.712	21.5 ± 2.73	46.1 ± 9.96	102 ± 18.1
AUCinf (ng・h/mL)	162 ± 47.5	686 ± 60.5	1290 ± 262	3330 ± 1000
T1/2 (h)	30.2 ± 9.23	28.6 ± 2.20	29.9 ± 7.16	42.2 ± 14.3
	29.0	28.5	29.1	39.7

平均値±標準偏差、幾何平均値 ※中央値（最小値～最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人（50例）に本剤0.3mg～20mgを1日1回反復経口投与したとき、投与4時間後（中央値）にCmaxに到達した。 $t_{1/2}$ は68.8～110時間であった。血漿中トラフ濃度は約6日で定常状態に達し、累積率は約2～3倍であった。Cmax及びAUCは用量に比例して増加した²⁾。
健康成人（304例）に本剤2mgを6日間の漸増期間を設け1日1回反復経口投与したとき、投与開始10日目には

定常状態に到達し、Cmax及びAUCtauはそれぞれ30.4ng/mL及び558ng・h/mLであった³⁾（外国人データ）。^{注)}

二次性進行型多発性硬化症患者（1,651例）に6日間の漸増期間を設け本剤2mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった⁴⁾。

本剤2mgを反復経口投与したときの血漿中トラフ濃度

評価 時期	28日目	12ヵ月目	試験終了時
	投与前	投与前	最終投与24 時間後
n	1011	775	488
ng/mL	23.2	23.6	20.1

幾何平均値

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人（16例）に本剤0.25mgを単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは約84%であった⁵⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人（60例）に本剤0.25又は4 mgを空腹時又は高脂肪食摂取後30分に単回経口投与したとき、Cmax、AUC及び $t_{1/2}$ に食事の影響は認められなかった⁶⁾（外国人データ）。^{注)}

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

健康成人（15例）に本剤0.25mgを3時間点滴静脈内投与したときの分布容積は124Lであった⁵⁾。

16.3.2 血漿中分布率

シボニモドの全血における *in vitro* 血漿中分布率は68%であった。

16.3.3 血漿タンパク結合率

シボニモドの *ex vivo* 血漿蛋白結合率は99.9%を上回った⁷⁾。

16.3.4 血液-脳関門通過性

動物試験の結果、シボニモドの血液脳関門の通過は速やかであった²¹⁾。

16.4 代謝

本剤の主な代謝酵素はチトクローム P450 (CYP) 2C9（寄与率：79.3%）であり、その他 CYP3A4（寄与率：18.5%）が関与する⁸⁾。

16.5 排泄

本剤は主に代謝、その後の胆汁及び糞中排泄により全身循環から消失した。健康成人（4例）に、¹⁴C標識した本剤10mgを単回経口投与したとき、糞中には投与放射能の9.2%が未変化体として排泄され、45.1%が主代謝物M5（水酸化代謝物）として排泄された。また尿中には未変化体は認められず、投与放射能の2.1%が主代謝物M3（M5のグルクロン酸抱合体）として排泄された¹⁰⁾（外国人データ）。^{注)}

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者における薬物動態

高度（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）の腎機能障害者（8例）並びに健康成人（8例）に本剤0.25mgを単回経口投与したとき、高度の腎機能障害者の総シボニモド（血漿蛋白非結合型+血漿蛋白結合型）及び非結合型シボニモドのCmaxは、健康成人と同程度であったが、AUCは1.24（90%信頼区間：0.90, 1.72）倍及び1.33（90%

信頼区間：1.02, 1.75）倍高かった。健康成人及び高度の腎機能障害者の総シボニモドの $t_{1/2}$ はそれぞれ、25.4及び36.2時間であった。¹¹⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害者における薬物動態

軽度（Child-Pughスコア 5～6）、中等度（Child-Pughスコア 7～9）及び高度（Child-Pughスコア 10～15）の肝機能障害者（24例）並びに健康成人（14例）に本剤0.25mgを単回経口投与したとき、肝機能障害による総シボニモドの薬物動態への影響は認められなかった。非結合型シボニモドのAUCは、軽度の肝機能障害による影響は認められなかったが、中等度及び高度の肝機能障害者では、健康成人よりもAUCがそれぞれ1.15（90%信頼区間：1.05, 1.27）倍及び1.50（90%信頼区間：0.968, 2.33）倍高かった。Cmaxは軽度、中等度、高度でそれぞれ1.22（90%信頼区間：0.953, 1.57）倍、1.17（90%信頼区間：1.08, 1.27）倍及び1.11（90%信頼区間：0.878, 1.40）倍高かった。 $t_{1/2}$ は肝障害者と健康成人で同程度であった¹²⁾（外国人データ）。

16.6.3 CYP2C9遺伝子型

CYP2C9の遺伝子型*1/*1、*2/*3及び*3/*3を保有する健康成人（24例）に本剤0.25mgを単回経口投与したとき、*2/*3及び*3/*3を保有する健康成人のシボニモドのAUCは、*1/*1を保有する健康成人に比べて、それぞれ2.05（90%信頼区間：1.71, 2.45）倍及び3.84（90%信頼区間：3.22, 4.59）倍高かった（Cmaxはそれぞれ1.21（90%信頼区間：1.02, 1.44）倍及び1.16（90%信頼区間：0.98, 1.37）倍高かった）。*1/*1、*2/*3及び*3/*3を保有する健康成人におけるシボニモドの $t_{1/2}$ はそれぞれ28、51及び126時間であった¹³⁾（外国人データ）。

二次性進行型多発性硬化症患者を対象とした母集団薬物動態解析から、CYP2C9*1/*1及び*1/*2を保有する被験者のCL/Fが3.11L/hと推定されたのに対し、*2/*2、*1/*3、*2/*3を保有する被験者ではそれぞれ2.5、1.9及び1.6L/hと推定された。AUCはそれぞれ1.25、1.61、1.91倍に増加すると予測された^{9,14)}。また、第I相及び第II相試験結果を用いた母集団薬物動態解析から、*3/*3を保有する被験者のCL/Fは0.9L/hと推定され、AUCは3.84倍に増加すると予測された^{14,15)}。[7.3、7.4、9.1.1、10.2、15.1.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルコナゾール

健康成人（14例）に、フルコナゾール200mgを19日間1日1回反復経口投与し（1日目は1日2回投与）、3日目に本剤4mgを併用で単回経口投与したとき、シボニモドのCmaxは同程度であったが、AUCは1.98（90%信頼区間：1.87, 2.10）倍に増加し、 $t_{1/2}$ は1.51（90%信頼区間：1.34, 1.71）倍に延長した¹³⁾（外国人データ）。^{注)} 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、フルコナゾール200mgを19日間1日1回反復経口投与し（1日目は1日2回投与）、3日目に本剤4mgを併用で単回経口投与したとき、本剤の曝露量は最大で約2.7倍に増加すると予測された。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

健康成人（16例）に、本剤2mgを5日間の漸増期間を設け24日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与

し、13日目からリファンピシン600mgを併用で1日1回12日間反復経口投与したとき、C_{max}が45（90%信頼区間:42, 48）%減少し、AUCが57（90%信頼区間:55, 59）%減少した¹⁶⁾（外国人データ）。
生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、本剤2mgを単独で12日間1日1回反復経口投与したときと、リファンピシン600mgを1日2回併用投与したときと比較すると、本剤の曝露量は最大で76%低下すると予測された。[10.2参照]

16.7.3 経口避妊薬

健康成人女性（24例）に経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30μg 及びレボノルゲストレル 150μg の配合剤）を21日間反復投与し、その後本剤4mgを6日間の漸増期間を設け27日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与し、7日目から経口避妊薬を21日間併用反復投与した。経口避妊薬の薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に重要な影響は認められなかった。経口避妊薬の効果は本剤併用下でも保たれた¹⁷⁾（外国人データ）。^{注)}

16.7.4 プロプラノロール

健康成人（76例）に、本剤2mgを5日間の漸増期間を設け20日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与し、11日目からプロプラノロール80mgを併用で1日1回10日間反復経口投与、又はプロプラノロール80mgを20日間1日1回反復経口投与し、11日目から本剤2mgを5日間の漸増期間を設け10日間（漸増投与期間を含む）1日1回反復経口投与し、本剤とプロプラノロールの併用投与の負の変時作用を評価した。本剤の定常状態時にプロプラノロールを併用投与したときは相加的な心拍数減少は認められなかったのに対し、プロプラノロールの定常状態時に本剤を併用投与したときの心拍数の減少は相加的であった¹⁸⁾（外国人データ）。[9.1.7、10.2参照]

16.7.5 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション（エファビレンツ）

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション結果から、本剤2mgを単独で12日間1日1回反復経口投与したときと、エファビレンツ600mgを1日1回併用投与したときで、本剤の曝露量は最大で51%低下すると予測された。[10.2参照]

注) 本剤の承認用量（維持用量）は2mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験

二次性進行型多発性硬化症患者[1645例、うち日本人患者23例]を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。
二次性進行型多発性硬化症患者を「時折みられる再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す病型」と定義し、「再発とは無関係な神経学的障害の増大（6ヵ月以上持続）」及び「Expanded Disability Status Scale（EDSS）が3.0以上6.5以下で、試験開始前2年間にEDSSに基づく障害進行が認められた患者」が選択基準として設定された。
本剤2mg/日又はプラセボを2:1の比で割り付け、最初の患者が無作為化されてから3年経過した時点で終了とした。なお、本剤の投与開始時の心臓の影響を軽減させるため、本剤の用法及び用量は、1及び2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に

0.75mg、5日目に1.25mg、6日目以降は2mgが1日1回経口投与され、漸増期間の6日間は朝に経口投与された。
主要評価項目であるEDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行は下表のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較して障害進行の発現リスクが21.2%減少した（p=0.0134）。

EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行の群間比較

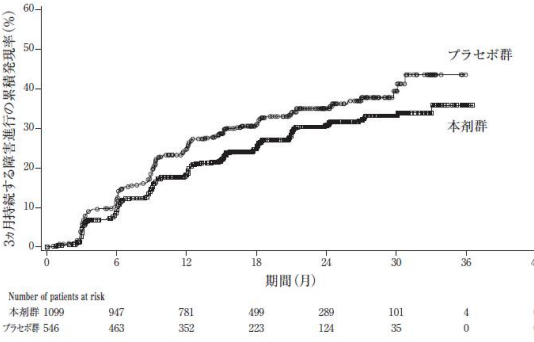
投与群	評価例数	障害進行例数	障害進行例の割合	ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
本剤 2 mg/日 群	1096	288	26.3%	0.79 (0.65, 0.95)	0.0134
プラセボ群	545	173	31.7%	-	-

評価例数：共変量データに欠測のない被験者数

投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、及びベースラインのEDSSスコアを共変量としたCox比例ハザードモデルでハザード比及びその95%信頼区間、p値を算出した。

本試験では、漸増期間中の本剤投与による心拍数減少作用等により盲検性に影響を及ぼさないよう、評価者に応じて独立したデータベースで管理する計画としていたが、一部の評価者に対し誤って異なるデータベースへのアクセス権が付与された。該当する患者を除外した解析においても、全体集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

Kaplan-Meier法で推定したEDSSに基づく3ヵ月持続する障害進行の累積発現率は下図のとおりであり、本剤群ではプラセボ群に比べ障害進行が有意に遅延した（p=0.0129、log-rank検定）。



Kaplan-Meier 法で推定した 3 ヶ月持続する障害進行の累積発現率

年間再発率（副次的評価項目）の負の二項回帰モデルによる推定値は下表のとおりであり、本剤群において、プラセボ群と比較して年間再発率が55.5%低下した（p<0.0001）。

年間再発率の群間比較

投与群	年間再発率の推定値	年間再発率の低下率	年間再発率比 (95%信頼区間)	p 値
本剤 2mg/日 群	0.071 (0.055, 0.092)	55.5%	0.445 (0.337, 0.587)	<0.0001
プラセボ群	0.160	-	-	-

	(0.12 3、 0.207)			
--	-----------------------	--	--	--

負の二項回帰モデルを用いて解析した。投与群、国又は地域、スクリーニング前2年間の再発の有無、ベースラインのEDSSスコア、及びベースラインのガドリニウム (Gd) 造影病変数を共変量とし、コアパート参加年数の自然対数をオフセット変数としてモデルに含めた。

本試験では、漸増期間中の本剤投与による心拍数減少作用等により盲検性に影響を及ぼさないよう、評価者に応じて独立したデータベースで管理する計画としていたが、一部の評価者に対し誤って異なるデータベースへのアクセス権が付与された。該当する患者を除外した解析においても、全体集団と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

コアパートでの副作用発現率は、本剤群で 47.7% (524/1099 例) であった。主な副作用は、頭痛 5.3% (58/1099 例)、高血圧 4.5% (50/1099 例)、徐脈 4.5% (49/1099 例) 等であった。[5.1 参照]

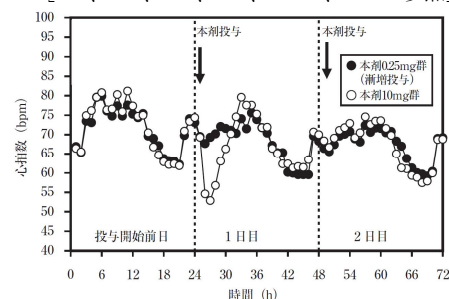
17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する作用

健康成人 (304 例) に本剤 2mg 及び 10mg 又はプラセボを漸増期間を設け 1 日 1 回反復投与したとき、時間を一致させたベースライン値及びプラセボ群の値で補正した QTcF 変化量 ($\Delta \Delta$ QTcF) の平均値と両側 90% 信頼区間は、本剤投与 3 時間後に最大値 (2mg 群で 7.83[5.80, 9.86]msec、10mg 群で 7.20[4.72, 9.69]msec) を示し、両側 90% 信頼区間の上限は閾値の 10msec を下回った。なお、国際共同第 III 相試験では、500 msec 超又はベースラインから 60 msec 超の QTcF 延長を示した患者が本剤群で、各々、漸増期間に 0.1%及び 0.3%、維持期間に 0%及び 0.3%認められた。^{注)} [11.1.4 参照]

17.3.2 心拍数に対する作用

健康成人 (各 14 例) を対象にシボニモドを 0.25mg 及び 10mg を反復経口投与したとき、心拍数は以下のように推移した。(外国人データ)。^{注)} [1.3、2.3、2.4、7.2、8.3.1、8.3.2 参照]



注) 本剤の承認用量は、1 日目と 2 日目は 0.25mg、維持用量は 2mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

シボニモドは 5 種類のスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体サブタイプのうち S1P₁ 及び S1P₅ 受容体を選択性を示す。S1P₁ 受容体に結合し内在化を誘導することで、S1P₁ 受容体の機能的アンタゴニストとして作用する¹⁹⁾。S1P₅ 受容体に結合するものの、内在化を誘導せず、S1P₅ 受容体のアゴニストとして作用する²⁰⁾。

18.2 二次リンパ組織からのリンパ球の移出抑制作用

シボニモドは S1P₁ 受容体に対する機能的アンタゴニスト作用により二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制し、血中リンパ球数を減少させる。自己反応性リンパ球も同様に二次リンパ組織からの移出が抑制されるため、中枢神経系 (CNS) 局所への浸潤が抑制される^{19, 21)}。

18.3 中枢神経系 (CNS) に対する保護作用

シボニモドは CNS への移行性を有し²²⁾、*in vitro* の検討において S1P₁ 受容体を介してアストロサイトの活性化を抑制すること²³⁾、及び *in vitro* 又はアフリカツメガエルのおタマジャクシの検討において S1P₅ 受容体を介してオリゴデンドロサイトの再ミエリン化を促進することが明らかにされている^{24, 25)}。

18.4 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対する作用

多発性硬化症の動物モデルであるマウスの慢性型 EAE において、血中リンパ球数に有意な影響を与えない用量を脳室内投与したとき、シボニモドは神経症状スコアを改善し、CNS に対して直接的な神経保護作用を示した²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

シボニモド フマル酸 (Siponimod Fumaric Acid)

化学名

1-({4-[(1*E*)-1-({[4-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}imino)ethyl]-2-ethylphenyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid hemifumaric acid

分子式

(C₂₉H₃₅F₃N₂O₃)₂ · C₄H₄O₄

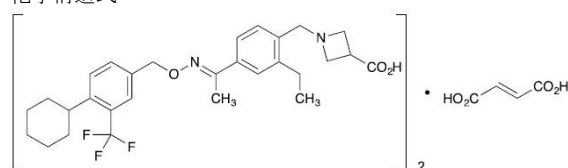
分子量

1,149.26

性状

白色の粉末。水にほとんど溶けず、エタノール (99.5) に溶けにくい。

化学構造式



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の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。

22. 包装

<メーゼント錠スタート用パック>

(0.25mg×12錠)×1パック

<メーゼント錠 0.25mg>

14錠 (PTP)×1シート

<メーゼント錠 2mg>

14錠 (PTP)×1シート

23. 主要文献

- 社内資料：日本人の薬物動態試験 (CTD2.7.6-2.1.1) [20200203]
- 社内資料：反復投与時の薬物動態試験 (CTD2.7.2-2.2.1.3) [20200204]
- Shakeri-Nejad K, et al.: Clin Ther. 2015; 37 (11): 2489-2505 [20200205]

- 4) 社内資料：第 III 相試験での血漿中濃度 (CTD2.7.6-4.1.1) [20200206]
- 5) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験 (CTD2.7.6-1.1.1) [20200207]
- 6) 社内資料：食事の影響試験 (CTD2.7.6-1.2.2) [20200208]
- 7) 社内資料：血球移行の評価試験 (CTD2.7.2-2.1) [20200209]
- 8) Glaenzel U, et al.: Drug Metab Dispos. 2018; 46 (7) : 1001-1013 [20200210]
- 9) 社内資料：第 III 相試験の母集団薬物動態解析 (CTD2.7.2-3.1.8.2) [20200211]
- 10) 社内資料：ADME 試験 (CTD2.7.6-2.1.5) [20200212]
- 11) Gardin A, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2017; 55 (1) : 54-65 [20200213]
- 12) Shakeri-Nejad K, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2017; 55 (1) : 41-53 [20200214]
- 13) Gardin A, et al.: Clin Pharmacokinet. 2019; 58 : 349-361 [20200215]
- 14) 社内資料：特別な患者集団での薬物動態 (CTD2.7.2-1.2.1.3) [20200220]
- 15) 社内資料：第 I 相及び第 II 相試験の母集団薬物動態解析 (CTD2.7.2-3.1.8.1) [20200216]
- 16) Gardin A, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74 (12) : 1593-1604 [20200217]
- 17) Biswal S, et al.: Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2014; 52 (11) : 996-1004 [20200218]
- 18) Biswal S, et al.: Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015; 53: 855-865 [20200219]
- 19) Gergely P, et al.: Br J Pharmacol. 2012; 167 (5) : 1035-47. [20200229]
- 20) Bigaud M, et al.: Neurology, 2018; 90(Suppl.15): P3.404. [20200222]
- 21) 社内資料：マウス EAE に対する急性期投与での効果 (経口) (20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2-2.3.2.2 項) [20200223]
- 22) Briard E, et al.: ChemMedChem. 2015; 10 (6) : 1008-18. [20200224]
- 23) O'Sullivan C, et al.: J Neuroinflammation. 2016; 13: 31. [20200225]
- 24) Jackson SJ, et al.: J Neuroinflammation. 2011; 8: 76. [20200226]
- 25) Mannioui A, et al.: Mult Scler. 2018; 24 (11) : 1421-32. [20200227]
- 26) Gentile A, et al.: J Neuroinflammation. 2016; 13 (1) : 207 [20200228]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレク
ト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、薬価収載後 1 年を経過す

る月の月末までは、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とする。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

(01)

**1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び
その設定根拠**

目 次

目 次	2
略号一覧	3
用語の定義一覧	3
1 効能又は効果及びその設定根拠.....	4
1.1 効能又は効果	4
1.2 効能又は効果の設定根拠	4
1.3 効能又は効果に関連する注意	5
1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠	5
2 用法及び用量及びその設定根拠.....	7
2.1 用法及び用量	7
2.2 用法及び用量の設定根拠	7
2.3 用法及び用量に関連する注意	8
2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠	9
3 参考文献	11

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
3mCDP	3-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 3 ヶ月持続する障害進行
6mCDP	6-month confirmed disability progression based on EDSS	EDSS に基づく 6 ヶ月持続する障害進行
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EDSS	expanded disability status scale	総合障害度スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
PPMS	primary progressive multiple sclerosis	一次性進行型多発性硬化症
RRMS	relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
S1P	sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン 1 リン酸
SPMS	secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記方法	シボニモド フマル酸は、本文中は BAF 又は本剤と表記した。
群	シボニモド フマル酸の投与群名は、BAF 群と表記した。
EDSS	EDSS は神経学的検査に基づき MS の身体障害度を評価する標準的な順序尺度であり、7 種類（視覚機能、脳幹機能、錐体路機能、小脳機能、感覚機能、膀胱直腸機能、大脳機能）の FS の各スコアと歩行障害のスコアから成り、EDSS スコア（0：正常～10：MS による死亡）として表される。歩行障害を伴う場合は 4.0 以上となる。
EDSS に基づく障害進行	ベースラインの EDSS スコアが 5.0 以下の被験者はベースラインから 1 以上増加した場合、ベースラインの EDSS スコアが 5.5 以上の被験者はベースラインから 0.5 以上増加した場合とした（A2304 試験での定義）。
再発	新たな神経学的な異常の発現、又は以前から認められたが安定若しくは軽快していた神経学的異常の悪化が、前回の臨床的脱髄イベントの発生から 30 日以上経過して認められた場合。当該異常は 24 時間以上持続するものとし、また発熱や感染を伴わない（体温 37.5℃ 未満）。
ARR	ARR は、1 年あたりの確定再発の平均数と定義し、調査期間中に認められた確定再発の定義に合致した再発数の合計を参加期間（日）の合計で除し、さらに年間日数 365.25 を乗じて算出した。

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果

二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

1.2 効能又は効果の設定根拠

多発性硬化症（multiple sclerosis, MS）は、脳・視神経・脊髄といった中枢神経内に病変が多発する炎症性脱髄疾患であり、中枢神経内の炎症により脱髄や軸索の損傷が起き、神経障害を来す。MS は、臨床経過に基づき再発寛解型（relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS）、二次性進行型（secondary progressive multiple sclerosis, SPMS）、一次性進行型（primary progressive multiple sclerosis, PPMS）の3病型に分類される。SPMS は、再発と寛解を繰り返す RRMS としてある期間経過した後に、「再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する」病型と定義される（厚生労働省診断基準 2015, [Lublin et al. 2014](#)）。近年 MS 患者は増加しており、MS 患者の約 85%を占める RRMS 患者のうち、約半数が SPMS へ移行するとの報告もあり、今後 SPMS 患者の数も増加することが予想される（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)）。

SPMS 患者では、身体的障害が日常生活に支障をきたすことから、障害の進行を抑制することが第一の治療目標である（[EMA CHMP 2015](#), [多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)）。また、SPMS 患者では、RRMS 患者と比べ頻度は減少するものの再発が生じ得る。SPMS 患者でも再発すると、その後遺症により身体的障害が増悪するリスクがあるため、RRMS 患者と同様に再発予防も重要な治療目標となる。

本剤の第 III 相国際共同検証試験（A2304 試験）は BAF の有効性及び安全性を検証する目的で開始し、対象患者は EMA のガイドラインや各国の規制当局から得られた助言を踏まえ、国際的に参照されている SPMS の定義に合致した患者とし（[Lublin and Reingold 1996](#)），expanded disability status scale（EDSS）スコアが 3.0～6.5 で、試験開始前 2 年間に EDSS に基づく障害進行が認められ、かつ、ランダム化前 3 ヶ月以内に再発を伴わず、副腎皮質ステロイド治療のない患者を組み入れた [\[2.5-1.2.2\]](#)。

A2304 試験は、BAF の SPMS に対する障害進行抑制効果がプラセボに比べて優れることを検証することを主要目的とした。主要評価項目は 3 ヶ月持続する障害進行（3-month confirmed disability progression based on EDSS, 3mCDP）が認められるまでの期間とした。なお、障害進行の評価に用いた EDSS は神経学的検査に基づき MS 患者の身体的障害を総合的に評価する標準的な指標である（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)）。また、副次評価項目は年間再発率（Annualized Relapse Rate, ARR）を評価した[\[2.5-1.2.2\]](#)。

A2304 試験の結果から、主要評価項目である 3mCDP が認められるリスクを、BAF 群はプラセボ群に比べて 21.2%減少（ $p = 0.0134$, Cox 比例ハザードモデル）させた。BAF による SPMS に対する身体的障害度の進行抑制効果は、より厳格な評価指標である 6 ヶ月持続する障害進行（6-month confirmed disability progression based on EDSS, 6mCDP）が認められるリスクを、プラセボ群

に比べて 25.9%減少（ $p=0.0058$ ，Cox 比例ハザードモデル）させたことから確認された。また SPMS 患者に対し，BAF はプラセボに比べ ARR を 55.5%抑制した（ $p<0.0001$ ，負の二項回帰モデル）ことから，SPMS に対する再発予防効果も示された[2.5-4.3.3]。

日本人部分集団では，主要評価指標である 3mCDP が認められた被験者の割合は，プラセボ群に比べて BAF 群で高かった。また，再発はプラセボ群のみで認められ，BAF の SPMS に対する再発予防効果が日本人部分集団でも示唆された。日本人症例数が少なく，結果の解釈には限界があるものの，被験者別の EDSS スコアの推移及び身体的障害度が高い被験者が BAF 群に偏っていたことを考慮すると，全体集団で確認された BAF の SPMS に対する身体的障害の進行抑制効果は日本人被験者でも同様に認められることが示唆された[2.5-4.4.2]。

また本剤の安全性は，同じ S1P 受容体調節薬である既承認のフィンゴリモドの使用経験から予測される範囲内であった。フィンゴリモドの副作用として知られる肝機能検査値上昇，黄斑浮腫，高血圧等が本剤でも生じる場合があり注意を要するが，適切な処置により管理可能であり，忍容可能な安全性プロファイルが確認された[2.5-6.4]。なお，日本人被験者の安全性に特段の問題はなく，全体集団の安全性と大きく異なるものではなかった。

以上から，SPMS 患者を対象として実施した A2304 試験において，BAF の SPMS に対する障害進行抑制効果が見られ，また再発予防効果も示された。そのため，本剤の効能又は効果を「二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」と設定した。なお，本剤の薬効分類名は同種同効薬と合わせ「多発性硬化症治療薬」とした。

1.3 効能又は効果に関連する注意

再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。

1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

MS は，通常，再発と寛解の経過を経た後，発症から 15～20 年で半数以上が再発とは無関係に身体的障害の進行がみられる SPMS に移行する。SPMS は後方視的に診断され，RRMS から SPMS への移行時点を画像や病理学的に判断する明確な基準はない（[多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017](#)，[Rovaris et al. 2006](#)，[Lublin et al. 2014](#)，[Tremlett et al. 2010](#)）。MS の経過は個々の患者により異なるものの，身体的障害度の評価指標である EDSS スコアが 4.0（歩行能力は低下しているが補助又は休息を要さず少なくとも 500 m 歩行可能）になると，再発の有無にかかわらず一定の速度で障害が進行していくとの報告がある（[Confavreux et al. 2000](#)，[Vukusic and Confavreux 2003](#)，[Tremlett et al. 2008](#)，[Tremlett et al. 2009](#)，[Scalfari et al. 2010](#)，[Novotna et al. 2015](#)）。そのため，患者ごとの病態に応じて有効性が期待できる薬剤を用いた積極的な治療介入の重要性が示唆されている。

本剤は、EDSS が 3.0 以上 6.5 以下の SPMS 患者を対象とした A2304 試験で、プラセボと比べ有意な身体的障害の進行抑制効果を示したことから、再発とは無関係に進行する障害進行を抑制するのに適した治療法となる。一方、本剤の効能又は効果を「SPMS の再発予防及び身体的障害の進行抑制」と設定したことから、SPMS の診断が適切なタイミングで実施されない限り、RRMS に比べ不可逆的な神経変性が主な病態となってくる SPMS に対する本剤による治療介入が遅れ、身体的障害度が進行する懸念がある。また、これまで SPMS に対する十分な有効性のエビデンスを有する治療薬はなかったことから、SPMS の診断を積極的に行う医療環境ではなく、SPMS への移行が疑われる患者に対しても RRMS に対する治療薬が漫然と投与されていると推察される。

これらのことを踏まえ、実臨床下でも SPMS の診断を適切なタイミングで行い、本剤による治療介入を適切なタイミングで行えるようにするための指針を提示する必要があると考え、以下の使用上の注意を設定した。

再発を伴う場合でも、歩行又は認知機能に障害がみられる患者では、再発寛解型から二次性進行型に移行している可能性があるため、本剤の臨床試験で用いられた二次性進行型多発性硬化症の定義や臨床試験成績を参照した上で、適応患者を選択すること。

A2304 試験では、SPMS を「時折みられる再発、軽微な寛解及び停滞期を伴うことはあっても、発症初期の再発寛解型の疾患経過後に進行型の経過を示す病型」と定義し、進行型の経過を「再発とは無関係な神経学的障害の増大（6 ヶ月以上持続）」と定義した。この臨床試験時の定義を参照することにより、時折、再発がみられる段階であっても、過去に、再発とは無関係な 6 ヶ月以上持続する神経学的障害の増大がみられた患者であれば、本剤の適応となる SPMS として診断可能であることが明確になり、実臨床下でも SPMS の診断を適切なタイミングで行い、本剤による治療介入を適切なタイミングで行えるようになる考えた。

SPMS になると、歩行への影響が顕著になり、やがて、歩行に補助具を要するようになる。また、SPMS では、RRMS に比べ、認知機能への影響も顕著になり、就労にも影響が生じてくる（[Strober et al. 2014](#), [MSIF 2016b](#), [Chiaravalloti and DeLuca 2008](#), [Planche et al. 2016](#)）。これらの所見は、実臨床下でも比較的容易に認識可能な SPMS への移行を疑うべき所見と考えられていることから、歩行又は認知機能に支障がみられた場合には、SPMS への移行を疑い、本剤の適応の有無を検討するよう使用上の注意に加えた。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

通常、成人にはシポニモドとして 1 日 0.25 mg から開始し、2 日目に 0.25 mg、3 日目に 0.5 mg、4 日目に 0.75 mg、5 日目に 1.25 mg、6 日目に 2 mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、7 日目を以降は維持用量である 2 mg を 1 日 1 回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

2.2 用法及び用量の設定根拠

本剤の用法及び用量は SPMS 患者を対象とした A2304 試験の結果に基づき設定した。以下に A2304 試験で用いた用法及び用量の設定根拠、及びその試験結果を示す。

維持期の用法及び用量の設定根拠

A2304 試験の用法は、外国人健康被験者を対象とした単回投与試験（A2101 試験）で確認された BAF の薬理作用に伴う血中リンパ球数減少の回復期間、及び BAF の見かけの消失半減期（27～57 時間）に基づき、血中リンパ球数の減少作用の維持が可能な BAF の用法として 1 日 1 回投与を設定した [2.5-4.2]。

用量は、RRMS 患者を対象とした試験（A2201 試験）の解析結果より設定した。A2201 試験の活動性 MRI 病変数に対する用量反応性の解析結果では、BAF 2 mg でほぼ最大効果を示すことが確認された [2.5-1.2.1]。SPMS は RRMS から緩徐に進行していく疾患であり、SPMS の障害進行を評価するための確立された MRI 画像所見やバイオマーカーが存在しないことから、SPMS 患者に対する用量反応を評価することは困難であると考えられた。そのため、RRMS 維持期の用法及び用量（1 日 1 回 2 mg）を用いて SPMS 患者を対象に A2304 試験で有効性及び安全性を検討した。その結果、BAF の SPMS に対する身体的障害の進行抑制効果は、プラセボに比べて優れることが検証された。試験に参加した日本人 SPMS 患者でも全体集団と同様の有効性が示唆され、安全性も全体集団と大きく異なるものではなかった。

この結果より、本剤の維持期の用法及び用量は、A2304 試験で用いた 1 日 1 回 2 mg が妥当と考え設定した。

漸増投与の設定根拠

外国人健康被験者を対象に BAF を単回投与及び反復投与した結果（A2101 試験，A2105 試験），心拍数（平均値）が一過性かつ用量依存的に減少し，投与 2 時間後に最低値となった。また外国人健康被験者を対象とした漸増投与を検討する試験（A2107 試験）では，2 つの異なる BAF 漸増投与における BAF の心臓に対する心拍数及び房室伝導への影響を，固定用量投与時と比較検討した。漸増投与時ではいずれも固定用量投与時にみられた心拍数の低下及び房室ブロック及び洞停止の発現が低減した。そのため，A2107 試験以降に立案された MS 患者を対象とした試験では

漸増投与を適用することとした[2.5-1.2.1], [2.5-3.2.2.2]。それらを踏まえ，A2304 試験では BAF を 0.25 mg から投与開始し 6 日間かけて 2 mg まで漸増する投与スケジュール（Day1, 2: 0.25 mg, Day3: 0.5 mg, Day4: 0.75 mg, Day5: 1.25 mg, Day6: 2 mg）を適応した（[2.5-4.1.1]）。

A2304 試験において，投与開始時の心臓モニタリング（バイタルサイン，心電図，有害事象）を評価した結果，BAF の初回投与後（Day 1）の脈拍数は，一時的に減少したものの，Day 7 では投与前からの平均変化量に大きな変動はなかった。投与開始時に有害事象として報告された徐脈，洞性徐脈，及び第一度房室ブロックの重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 で，かつ無症候性又は一過性であった。重篤又は投与中止に至った有害事象は少なかった。投与再開時の徐脈関連の心電図所見及び有害事象の発現率は，投与開始時と比べ同程度か低かった。よって本剤の投与開始時に漸増投与法を適用することで心伝導への影響を軽減することができ，管理可能と考えられた[2.5-5.5.1]。

以上より，本剤の漸増期における用法及び用量は，「1 日 1 回 0.25 mg から投与を開始し，6 日間かけて 2 mg まで漸増すること」が妥当と考え設定した。

なお通常，本剤投与後 6 時間以内に心拍数は最も低くなることと，日内変動により心拍数は夜間から早朝にかけて最も低くなることを考慮し，漸増期間中により安全に投与できるよう「朝に投与すること」を設定した。

2.3 用法及び用量に関連する注意

7.1 漸増期間（6 日間）中に本剤を休薬した場合は，開始用量である 0.25 mg から本剤の投与を再開し，用法及び用量のとおり漸増すること。また，維持用量投与時に 4 日間以上連続して本剤を休薬した場合においても，初回投与時と同様に，開始用量である 0.25 mg から投与を再開し，用法及び用量のとおり漸増すること。投与再開時も，心拍数低下，房室伝導の遅延が生じることがあるため，初回投与時と同様に観察を行い，バイタルサイン及び心電図を測定すること。

7.2 漸増期間（6 日間）中は本剤投与後に心拍数の減少がみられ，投与後 6 時間以内に最も減少する。また，一般的に心拍数は日内変動し，深夜 1～3 時頃に最も減少する。これら心拍数の減少時期が重なるのを避けるために，漸増期間（6 日間）中は朝に投与すること。

7.3 本剤投与開始前に CYP2C9 遺伝子型を確認すること。

7.4 CYP2C9*1/*3 又は*2/*3 を保有する患者については，維持用量は 1 日 1 回 1 mg とすることが望ましい。維持用量を 1 日 1 回 1 mg とする場合は，4 日目までは用法及び用量と同様に漸増を行い，5 日目以降は 1 mg とすること。

7.5 0.25 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため，2 mg を投与する際には 0.25 mg 錠を使用しないこと。

2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

以下の用法及び用量に関する注意 7.1 及び 7.2 では本剤を服用できなかった場合の注意事項の設定根拠を示す。

7.1 漸増期間（6 日間）中に本剤を休薬した場合は、開始用量である 0.25 mg から本剤の投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。また、維持用量投与時に 4 日間以上連続して本剤を休薬した場合においても、初回投与時と同様に、開始用量である 0.25 mg から投与を再開し、用法及び用量のとおり漸増すること。投与再開時も、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与時と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。

漸増開始からの 6 日間に本剤の服用を 1 日できなかった場合については投与経験がなく、休薬後に 0.25 mg より高用量を投与したときの投与初日の心拍数の減少が懸念されるため、漸増投与 1 日目の 0.25 mg から本剤の漸増投与を再開することとした。また再開時も心拍数の減少が懸念されるため初回投与時と同様に注意、観察が必要と考え注意を設定した。

外国人健康被験者を対象に、BAF の投与休止後の再開時の心臓に対する負の変時作用（心拍数減少）の影響を検討した A2110 試験の結果、休薬期間が 120 時間を上回った場合、30 bpm 超の心拍数減少が高頻度にみられた[2.7.2-2.2.4]。そのため、維持期に 4 日以上連続して本剤の投与を中断した場合には再度、漸増投与法を適用することが適切であるため設定した。

以下の用法及び用量に関する注意 7.2 では漸増期間中の注意事項の設定根拠を示す。

7.2 漸増期間中は、本剤による心拍数の減少がみられ、投与後 6 時間以内に最も減少する。また、一般的に心拍数は日内変動し、深夜 1～3 時頃に最も減少する。これら心拍数の減少時期が重なるのを避けるために、漸増開始からの 6 日間は朝に投与すること。

通常、本剤投与後 6 時間以内に心拍数は最も低くなることと、日内変動により心拍数は夜間から早朝にかけて最も低くなることを考慮し、漸増期間中により安全に投与できるよう「朝に投与すること」を設定した。

以下の用法及び用量に関連する注意 7.3 及び 7.4 では、CYP2C9 の遺伝子多型に関する注意事項の設定根拠を示す。BAF の主要代謝酵素は CYP2C9 であり、BAF の曝露量は CYP2C9 の遺伝子型の影響を受ける。そのため、国内で CYP2C9*1*1 以外の遺伝子多型を保有する患者数は諸外国に比べ少ないと考えられるが、CYP2C9 の遺伝子型に応じた注意が必要であると考え用法及び用量に関連する注意を設定した。

7.3 本剤投与開始前に CYP2C9 遺伝子型を確認すること。

CYP2C9 の遺伝子型に応じた注意が必要であるため設定した。

7.4 CYP2C9*1/*3 又は*2/*3 を保有する患者については、維持用量は 1 日 1 回 1 mg とすることが望ましい。維持用量を 1 日 1 回 1 mg とする場合は、4 日目までは用法及び用量と同様に漸増を行い、5 日目以降は 1 mg とすること。

健康被験者を対象に実施した A2128 試験では、CYP2C9*2/*3 を保有する被験者に BAF0.25 mg を単回経口投与したとき、CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して、BAF の AUC が約 2 倍に増加した。また母集団薬物動態解析の結果から、CYP2C9*1*1 を保有する被験者と比較して、CYP2C9*1*3, *2/*3 を保有する被験者では BAF の AUC がそれぞれ 1.61, 1.91 倍に増加することが示された。以上の結果を踏まえ、CYP2C9*1*3 又は CYP2C9*2/*3 を保有する患者に対しては、BAF の曝露量の慢性的な増加が長期的に安全性上のリスクを引き起こす可能性を回避するため、CYP2C9*1*1 を保有する患者が 1 日 1 回 2 mg を投与した場合と同程度の曝露量が得られる 1 日 1 回 1 mg を維持用量として設定した[2.5-3.1.4.4]。

以下の用法及び用量に関する注意 7.6 では 0.25 mg 錠と 2 mg 錠の互換使用に関する注意事項の設定根拠を示す。

7.6 0.25 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg を投与する際には 0.25 mg 錠を使用しないこと。

2 mg 用量を投与する場合に、2 mg 錠では 1 錠のみの服用で済むが、0.25 mg 錠では一度に 8 錠服用する必要が生じ、2 mg 錠と 0.25 mg 錠が同じ大きさであることも考慮すると、服用時の負担が大きくなり、さらに、服用錠数が増えることにより服薬管理も煩雑になると考えられる。以上より、0.25 mg 錠と 2 mg 錠の互換使用については想定せず、生物学的同等性が示されていないことから、互換使用について推奨しない旨の注意を設定した。

3 参考文献

[Chiaravalloti ND and DeLuca J (2008)] Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*; 7(12):1139-51.

[Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. (2000)] Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 343(20):1430-8.

[European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP) (2015)] Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2.

[Lublin FD and Reingold SC (1996)] Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*; 46(4):907-11.

[Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. (2014)] Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*; 83(3):278-86.

MSIF (2016b) Global MS employment report 2016. (Internet) Available from: <<https://www.msif.org/wp-content/uploads/2016/05/Global-MS-Employment-Report-2016.pdf>> (Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)

[Novotna M, Paz Soldán MM, Abou Zeid N, et al. (2015)] Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology*; 85(8):722-9.

[Planche V, Gibelin M, Cregut D, et al. (2016)] Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*; 23(2):282-9.

[Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. (2006)] Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*; 5(4):343-54.

[Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. (2010)] The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*; 133(Pt 7):1914-29.

[Strober L, Chiaravalloti N, Moore N, et al. (2014)] Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS Functional Composite and cognitive testing. *Mult Scler*; 20(1):112-5.

[Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V (2008)] Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*; 14(3):314-24.

[Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. (2009)] Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*; 73(20):1616-23.

[Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. (2010)] New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*; 74(24):2004-15.

[Vukusic S and Confavreux C (2003)] Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 206(2):135-7.

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン (2017) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 東京:医学書院. (internet) Available from: <https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html> (Accessed 22 Jun 2018) (available upon request)

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次	
目 次	2
1 「1. 警告」欄	4
1.1 「1. 警告」	4
1.2 「1. 警告」の設定根拠	4
2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄	5
2.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」	5
2.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠	5
3 「8. 重要な基本的注意」欄	6
3.1 「8. 重要な基本的注意」	6
3.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠	7
4 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄	8
4.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄	8
4.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」	8
4.1.2 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の設定根拠	9
4.2 「9.3 肝機能障害患者」欄	10
4.2.1 「9.3 肝機能障害患者」	10
4.2.2 「9.3 肝機能障害患者」の設定根拠	10
4.3 「9.4 生殖能を有する者」欄	10
4.3.1 「9.4 生殖能を有する者」	10
4.3.2 「9.4 生殖能を有する患者」の設定根拠	10
4.4 「9.5 妊婦」欄	10
4.4.1 「9.5 妊婦」	10
4.4.2 「9.5 妊婦」の設定根拠	11
4.5 「9.6 授乳婦」欄	11
4.5.1 「9.6 授乳婦」	11
4.5.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠	11
4.6 「9.7 小児等」欄	11
4.6.1 「9.7 小児等」	11
4.6.2 「9.7 小児等」の設定根拠	11
5 「10. 相互作用」欄	11
5.1 「10. 相互作用」欄	11
5.1.1 「10. 相互作用」	11
5.1.2 「10. 相互作用」の設定根拠	11
5.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」欄	11
5.2.1 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」	11
5.2.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」の設定根拠	12

5.3	「10.2 併用注意（併用に注意すること）」欄	12
5.3.1	「10.2 併用注意（併用に注意すること）」	12
5.3.2	「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の設定根拠	14
6	「11. 副作用」欄	14
6.1	「11. 副作用」欄	14
6.1.1	「11. 副作用」	14
6.1.2	「11. 副作用」の設定根拠	14
6.2	「11.1 重大な副作用」欄	14
6.2.1	「11.1 重大な副作用」	14
6.2.2	「11.1 重大な副作用」の設定根拠	15
6.3	「11.2 その他の副作用」欄	16
6.3.1	「11.2 その他の副作用」	16
6.3.2	「11.2 その他の副作用」の設定根拠	16
7	「13. 過量投与」欄	16
7.1	「13. 過量投与」	16
7.2	「13. 過量投与」の設定根拠	16
8	「14. 適用上の注意」欄	17
8.1	「14. 適用上の注意」	17
8.2	「14. 適用上の注意」の設定根拠	17
9	「15. その他の注意」欄	17
9.1	「15.1 臨床使用に基づく情報」欄	17
9.1.1	「15.1 臨床使用に基づく情報」	17
9.1.2	「15.1 臨床使用に基づく情報」の設定根拠	17

1 「1. 警告」欄

1.1 「1. 警告」

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。[8.2, 11.1.2 参照]
- 1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されているので、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。[8.1.1-8.1.4, 8.6, 10.2, 11.1.1参照]
- 1.3 本剤の漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、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本剤の投与を開始すること。[7.2, 8.3.1, 8.3.2, 11.1.3, 17.3.2 参照]

1.2 「1. 警告」の設定根拠

- 1.1 国内外での使用経験が限られており、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、多発性硬化症の十分な治療経験があり、十分な知識のある医師のもとで本剤を使用することが必要である。さらに、副作用として黄斑浮腫が認められており、眼科医と連携がとれる場合にのみ使用する旨の注意喚起をすることが適切と考え設定した。
- 1.2 重篤な感染症により死亡に至る例が報告されていることから設定した。
- 1.3 本剤は他の SIP 受容体調整薬と同様に一過性の心拍数減少（負の変時作用）及び房室伝導異常（負の変伝導作用）を引き起こす。臨床試験では、漸増時の初回投与日に、投与後 1 時間以内に脈拍数が減少し、約 4 時間後に最も低下（平均 5～6 拍数/分）し、投与 6 時間後までに回復傾向が認められた。また、投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は 1 日目に最も減少し、2 日目以降は投与後の心拍数の減少は減弱するものの、投与 5～6 日目にベースラインから最も減少する。6 日目以降に増加し始め、投与後 10 日以内にプラセボと同程度に回復することが認められた。漸増投与法を適用することで心伝導への影響を軽減することができるが、本剤の漸増期間中は心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがある。このため、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し、初回投与日の投与前及び投与後 6 時間は継続して、バイタルサイン及び心電図を測定することとした。また、漸増期間中は徐脈性不整脈関連の事象や所見の発現に注意が必要であり、患者又はその家族等に十分に情報提供する必要があることから設定した。

2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄

2.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」

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 [8.1.1, 8.1.4, 10.2, 11.1.1参照]
- 2.3 本剤の投与開始6ヵ月以内に心筋梗塞, 不安定狭心症, 入院を要する非代償性心不全, NYHA分類III度又はIV度の心不全を発症した患者 [8.3.1, 8.3.2, 11.1.3, 17.3.2参照]
- 2.4 モビッツII型第2度房室ブロック又はそれより重度の房室ブロック, 洞不全症候群のある患者（ペースメーカー使用患者を除く） [8.3.1, 8.3.2, 11.1.3, 17.3.2参照]
- 2.5 著明なQT延長のある患者 [11.1.4参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.7 生ワクチンを接種しないこと。 [10.1 参照]
- 2.8 クラスIa（キニジン, プロカインアミド, ジソピラミド, シベンゾリン, ピルメノール）又はクラスIII（アミオダロン, ソタロール, ニフェカラント）抗不整脈剤, ペプリジル塩酸塩を投与中の患者 [10.1参照]
- 2.9 CYP2C9*3/*3 を保有している患者 [7.3参照]

2.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠

- 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往のある患者に投与した場合, 重篤な過敏症症状が発現する可能性が一般的にあることから, 禁忌として設定することとした。
- 2.2 重大な副作用として感染症が認められていることから, スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体を標的とする類薬 (フィンゴリモド) の添付文書を参考に設定した。
- 2.3 これらの患者では本剤投与開始時にみられる一過性の徐脈性作用に対する忍容性に懸念があることから, 米国添付文書を参考に設定した。
- 2.4 「1. 警告の1.3 項」の設定根拠を参照
- 2.5 本剤の投与により, 心拍数が減少し間接的に QT 間隔が延長するおそれがあることから設定した。
- 2.6 ラット及びウサギにおける胚・胎児の死亡率の増加や催奇形性が認められていることに加え, 臨床使用においても S1P 受容体を標的とする類薬 (フィンゴリモド) で催奇形性が認められていること, 本剤は緊急的に生命の維持等を目的として用いられる薬剤ではないことを踏まえて設定した。
- 2.7 本剤は免疫系に抑制的に作用することから, S1P 受容体を標的とする類薬 (フィンゴリモド) の添付文書を参考に設定した。
- 2.8 臨床試験ではクラス Ia 又はクラス III 抗不整脈剤が投与されている患者への本剤の投与経験はなく, また, クラス Ia 又は III 抗不整脈薬と併用した場合, 特に投与開始時の心拍数低下により Torsades de pointes が発現する可能性は否定できないことから設定した。
- 2.9 A2128 試験において, CYP2C9*3/*3 を保有する被験者に本剤 0.25 mg を単回経口投与したとき, CYP2C9*1/*1 を保有する被験者と比較して, $AUC_{0-\infty}$ が 3.84 倍に増加した。これらの患

者に本剤を投与した場合、慢性的に曝露量が増加した状態で投与が長期間継続することになる。なお、国際共同第Ⅲ相試験（A2304 試験）では CYP2C9*3/*3 の患者は除外基準に設定されていた。また、米国及び欧州において CYP2C9*3/*3 の患者は禁忌とされている。以上を踏まえ設定した。

3 「8. 重要な基本的注意」欄

3.1 「8. 重要な基本的注意」

- 8.1 感染症のリスクが増大するおそれがあるので、本剤投与開始前及び投与中は以下の 8.1.1-8.1.4 に注意すること。
- 8.1.1 本剤投与開始前（投与開始前 6 ヶ月以内又は前治療から切り替える場合には前治療中止後）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、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、本剤の維持用量を半量に減量すること。半量に減量後も、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、本剤を休薬し、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すること。投与再開及び減量後の再増量については、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。[1.2, 2.2, 8.6, 9.1.2, 10.2, 11.1.1 参照]
- 8.1.2 重篤な感染症のある患者では、感染症が回復するまで本剤の投与を開始しないこと。本剤投与中に感染症の症状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。[1.2, 8.6, 9.1.2, 10.2, 11.1.1 参照]
- 8.1.3 クリプトコッカス性髄膜炎があらわれることがあるため、患者の状態を十分に観察し、クリプトコッカス性髄膜炎の臨床症状又は徴候に注意すること。クリプトコッカス性髄膜炎の症状及び徴候が認められた場合は、本剤を休薬し、速やかに診断を行うこと。[1.2, 8.6, 9.1.2, 10.2, 11.1.1 参照]
- 8.1.4 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。[1.2, 2.2, 8.6, 9.1.2, 10.1, 10.2, 11.1.1 参照]
- 8.2 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 ヶ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を実施すること。また、本剤投与期間中には定期的に眼科学的検査を実施するとともに、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, 9.1.3, 11.1.2 参照]
- 8.3 本剤の漸増期間中は、心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤の投与開始前及び漸増期間中は以下の 8.3.1, 8.3.2 に注意すること。

- 8.3.1** 初回投与日の投与前及び投与後 6 時間は継続して、バイタルサイン及び心電図を測定すること。本剤投与後 6 時間以内に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状が認められた場合、第 2 度以上の房室ブロックや著明な QTc 間隔の延長が認められた場合、又は心拍数減少の最低値からの回復が認められていない場合は、さらに継続して心電図を測定すること。なお、4 日以上連続して本剤を休薬した場合の投与再開日についても、初回投与日と同様に観察を行い、バイタルサイン及び心電図を測定すること。また初回投与後の経過に応じて、漸増期間（6 日間）中は連続的に心電図を測定することを検討すること。[1.3, 2.3, 2.4, 7.1, 7.2, 9.1.4-9.1.7, 11.1.3, 17.3.2 参照]
- 8.3.2** 漸増期間中は心拍数が減少するため、患者又はその家族等に対し、失神、浮動性めまい、息切れなどの症状がみられた場合には主治医に連絡するよう指導すること。また、少なくとも投与開始 7 日目までは家庭で脈拍数を測定し、脈拍数が 50bpm 未満を示した場合にも主治医に連絡するよう指導すること。
臨床試験において、漸増時の初回投与日に、投与後 1 時間以内に脈拍数が減少し、約 4 時間後に最も低下し、投与 6 時間後までに回復傾向が認められた。投与後の日内の絶対心拍数（時間平均）は 1 日目に最も減少し、投与 5～6 日目にベースラインから最も減少するが、6 日目以降に心拍数は増加し始め、投与後 10 日以内にプラセボと同程度に回復が認められた。[1.3, 2.3, 2.4, 7.1, 7.2, 9.1.4-9.1.7, 11.1.3, 17.3.2 参照]
- 8.4** 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。
- 8.5** 肝機能検査値異常がみられることがあるので、本剤の投与開始前に肝機能検査（トランスアミナーゼ及びビリルビン等）を行うとともに、本剤投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。[9.3 参照]
- 8.6** 本剤投与中止後に、本剤が血中から消失するには最長で 10 日間かかる場合があり、末梢血リンパ球数減少などの薬力学作用は、最終投与後から最長で 3～4 週間持続する可能性があるため、投与終了後においても感染症に対する注意を継続すること。[1.2, 8.1.1-8.1.4, 9.1.2, 10.2, 11.1.1 参照]
- 8.7** 血圧上昇があらわれることがあるので、定期的に血圧測定等を実施すること。
- 8.8** 本剤投与中に 1 秒努力呼気量（FEV₁）及び肺の一酸化炭素拡散能（DL_{CO}）の減少が認められることがあるので、呼吸器疾患の症状がみられた場合には呼吸機能検査を行うこと。[9.1.10 参照]

3.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

- 8.1** 本剤は末梢血リンパ球数を減少させる作用を有することから、感染症のリスクが増大するおそれがあるため 8.1.1-8.1.4 の注意喚起を設定した。
- 8.1.1** 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に末梢血リンパ球数等を確認する必要がある。また、リンパ球数が 200 cells/mm³ を下回った場合には再検査し、連続して 200 cells/mm³ 未満を示した場合には、A2304 試験時と同様に、本剤の維持用量を半量に減量し、投与を継続する。さらに、本剤の維持用量を半量に減量してもリンパ球数が 200 cells/mm³ を連続して下回った場合には、投与を中断し、リンパ球数が 600 cells/mm³ 以上に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するよう規定した。

- 8.1.2 感染症が重症化するのを避けるため、患者に対して、感染症状があらわれた場合には連絡するよう指導する必要があることから設定した。また、重篤な感染症が発現した場合は、本剤の投与を中断する必要がある。
- 8.1.3 本剤を投与された患者でクリプトコッカス性髄膜炎があらわれることがあるため、患者の状態の観察、及び症状があらわれた場合の対応を記載した。
- 8.1.4 本剤の投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあることから、水痘又は帯状疱疹の既往歴や予防接種の実施状況を確認する必要がある。また、必要に応じて本剤の投与前に予防接種を行うことが推奨されることから設定した。
- 8.2 投与初期に黄斑浮腫（無症候性を含む）があらわれることがあるため、類薬（フィンゴリド）の添付文書を参考に、投与開始3～4カ月後に眼底検査を含む眼科学的検査を行うよう規定した。また、本剤投与中は定期的に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検査を実施するよう設定した。
- 8.3, 8.3.1, 8.3.2 「1. 警告」の1.3項の設定根拠を参照。
- 8.4 投与初期には心拍数が減少し、めまい、ふらつきを生じるおそれがあることから設定した。
- 8.5 肝機能検査値異常がみられることがあることから、肝機能検査を投与開始前だけでなく、投与開始後も定期的の実施することを規定した。
- 8.6 本剤の臨床試験で、可逆性後白質脳症症候群は報告されていないが、他のS1P受容体調節薬でまれな発現例が報告されているため、本剤を投与中の患者に、予測できない神経又は精神症状／徴候又は急速な神経症状の悪化があらわれた場合の対応を記載した。
- 8.6 本剤の投与中止後の血液中に残存する期間と薬力学作用の持続期間を考慮する必要があることから記載した。
- 8.7 血圧上昇があらわれることがあることから設定した。
- 8.8 肺機能検査値の低下があらわれることがあることから設定した。

4 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

4.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄

4.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」

9.1.1 CYP2C9*1/*3 又は*2/*3 を保有する患者

本剤の血中濃度が上昇する。[7.3, 7.4, 10.2, 16.6.3 参照]

9.1.2 感染症のある患者

重度の活動性感染症のある患者では、感染症が消失するまで本剤の投与開始を延期すること。[8.1.1-8.1.4, 8.6, 10.2, 11.1.1 参照]

9.1.3 糖尿病、ブドウ膜炎、網膜の疾患がある患者又はこれら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眼科学的検査を実施すること。[8.2, 11.1.2 参照]

9.1.4 心拍数低下又は房室伝導の遅延によるリスクが高い以下の患者

- 心停止、脳血管疾患、コントロール不良の高血圧症又は重度かつ未治療の睡眠時無呼吸の既往歴がある患者
- 洞性徐脈（心拍数 55bpm 未満）のある患者
- 第1度又はウェンケバッハ型（モビッツ I 型）第2度房室ブロックのある患者
- 心筋梗塞又は心不全の既往歴がある患者
- 再発性の失神又は症候性の徐脈の既往歴がある患者

本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。[7.2, 8.3.1, 8.3.2, 11.1.3 参照]

9.1.5 QT 延長がある患者又は不整脈原性を有することが知られている QT 延長作用のある薬剤を投与中の患者

本剤の投与を考慮する場合は、投与開始前に、患者の状態に応じた最適なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。QT 間隔が延長するおそれがある。

[7.2, 8.3.1, 8.3.2, 10.2, 11.1.4 参照]

9.1.6 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム等）又は心拍数が減少する可能性のある他の薬剤を投与中の患者

これらの薬剤を投与中の患者には、本剤の投与を避けることが望ましい。本剤の投与を考慮する場合は、心拍数減少作用のない薬剤への切替え又は投与開始時の患者の状態に応じた適切なモニタリング方法について、循環器を専門とする医師と相談すること。[7.2, 8.3.1, 8.3.2, 10.2, 11.1.3 参照]

9.1.7 β 遮断薬を投与中の患者

長期に β 遮断薬が投与されており、安静時心拍数が 50bpm を超える場合は、本剤の投与を開始してもよい。安静時心拍数が 50bpm 以下の場合は、 β 遮断薬を休薬し、ベースラインの心拍数が 50bpm を超えた後に本剤の投与を開始してもよい。 β 遮断薬の投与は、本剤を維持用量まで漸増後に再開してもよい。[7.2, 8.3.1, 8.3.2, 10.2, 11.1.3, 16.7.4 参照]

9.1.8 重度の呼吸器疾患を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[8.8 参照]

9.1.9 痙攣発作又はその既往歴のある患者

痙攣をおこすおそれがある。

4.1.2 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の設定根拠

9.1.1 「7.用法及び用量に関連する注意の 7.4 項」の設定根拠を参照

9.1.2 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有するため、感染症が増悪するおそれがあることから設定した。

9.1.3 本剤の臨床試験で、黄斑浮腫が認められており、これらの患者では、黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため設定した。

9.1.4 本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。これらの患者では、本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討する必要があることから設定した。

9.1.5 本剤の投与開始により、心拍数が減少し間接的に QT 間隔が延長する可能性があることから設定した。

- 9.1.6 本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。これらの薬剤を投与中の患者では、相加的に心拍数が減少する可能性があり、本剤の投与を開始しないことが望ましいことから設定した。
- 9.1.7 本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ、房室伝導の遅延を伴うことがある。β遮断薬を投与中の患者に本剤を投与すると、徐脈性不整脈の作用が増強される可能性があるため、慎重に投与する必要があることから設定した。
- 9.1.8 A2304 試験での呼吸機能検査において、本剤投与後に 1 秒努力呼気量（FEV1）及び一酸化炭素拡散能（DLCO）の軽微な減少が認められており、ヒトにおいて呼吸器に悪影響を及ぼす可能性が否定できないことから設定した。
- 9.1.9 A2304 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く、また本剤群でのみ重篤な有害事象が認められ、因果関係が否定されていない事象も認められていることを踏まえ設定した。

4.2 「9.3 肝機能障害患者」欄

4.2.1 「9.3 肝機能障害患者」

肝機能障害が悪化するおそれがある。[8.5 参照]

4.2.2 「9.3 肝機能障害患者」の設定根拠

本剤の臨床試験で肝機能検査値上昇が認められていることから設定した。

4.3 「9.4 生殖能を有する者」欄

4.3.1 「9.4 生殖能を有する者」

妊娠可能な女性に対しては、動物実験で本剤が発達中の胎児に有害であることが示されていることを説明すること。本剤の投与中及び投与中止後少なくとも 10 日間は適切な避妊法（妊娠率が 1%未満の方法）を行うよう指導すること。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]

4.3.2 「9.4 生殖能を有する患者」の設定根拠

動物実験において、「9.5 妊婦」に記載した胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められていることから設定した。避妊を行う期間は、本剤は投与中止後最長で 10 日間血液中に残存していることから設定した。

4.4 「9.5 妊婦」欄

4.4.1 「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。動物実験において、胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められている。ラットでは吸収胚数の増加、外表異常（異常回転肢及び口蓋裂）、内臓異常（巨心及び雄生殖器異常）並びに骨格異常

（鎖骨形態異常）が、ウサギでは母動物で流産、胎児で吸収胚数並びに骨格及び内臓変異の増加がみられている。これらの変化は、臨床用量（2 mg）投与時のヒト曝露量の約 2 倍以上の曝露量で認められている。[2.6, 9.4 参照]

4.4.2 「9.5 妊婦」の設定根拠

動物実験において、胚・胎児毒性（ラット及びウサギ）及び催奇形性（ラット）が認められていることから設定した。

4.5 「9.6 授乳婦」欄

4.5.1 「9.6 授乳婦」

授乳しないことが望ましい。ラットに本剤 10mg/kg を単回経口投与したとき、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行した。

4.5.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠

ラットで、本剤及びその代謝物が乳汁中に移行したことから、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について（その1）」（平成30年3月13日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）36を踏まえて設定した。

4.6 「9.7 小児等」欄

4.6.1 「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。

4.6.2 「9.7 小児等」の設定根拠

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから、その旨を記載した。

5 「10. 相互作用」欄

5.1 「10. 相互作用」欄

5.1.1 「10. 相互作用」

本剤の主代謝酵素は CYP2C9（79.3%）であり、CYP3A4（18.5%）も寄与する。

5.1.2 「10. 相互作用」の設定根拠

本剤の代謝酵素に関する情報を記載した。

5.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」欄

5.2.1 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒性麻しんワクチン、乾燥弱毒性風しんワクチン、乾燥 BCG 等） [2.7, 8.1.4 参照]	生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低 4 週間は接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわすおそれがある。
クラス Ia 抗不整脈剤 キニジン（硫酸キニジン） プロカインアミド（アミサリン） ジソピラミド（リスモダン） シベンゾリン（シベノール） ピルメノール（ピメノール） クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン（アンカロン） ソタロール（ソタコール） ニフェカラント（シンビット） ベプリジル塩酸塩（ベプリコール） [2.8 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減少するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。

5.2.2 「10.1 併用禁忌（併用しないこと）」の設定根拠

禁忌の項の 2.7, 2.8 の設定根拠参照

5.3 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」欄

5.3.1 「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
抗腫瘍薬、免疫抑制剤 ミトキサントロン等 [1.2, 2.2, 8.1.1- 8.1.4, 8.6, 9.1.2, 11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、及びこれらの薬剤の投与中止後数週間以内に本剤を投与する場合は注意すること。本剤の最終投与後 3~4 週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と抗腫瘍薬又は免疫抑制剤との併用の試験は行われていない。
多発性硬化症治療剤 インターフェロンβ グラチラマー酢酸塩 フマル酸ジメチル フィンゴリモド塩酸塩 ナタリズマブ等 [1.2, 2.2, 8.1.1- 8.1.4, 8.6, 9.1.2, 11.1.1 参照]	過剰な免疫系の抑制により、感染症などのリスクが増大するおそれがある。インターフェロンβ又はグラチラマー酢酸塩であれば、通常、これらの薬剤の投与中止直後に本剤の投与を開始してもよい。また、他の薬剤から本剤に切り替える場合は、他の薬剤の消失半減期及び作用機序を考慮すること。本剤の最終投与後 3~4 週間以内にこれらの薬剤を投与する場合も同様に注意すること。	相加的に免疫系に作用するリスクがある。なお、本剤と他の多発性硬化症治療剤との併用の試験は行われていない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
心拍数を低下する可能性のある薬剤 ジゴキシン等 心拍数減少作用のあるカルシウムチャネル拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等 不整脈原性を有することが知られている QT 延長作用のある薬剤 [9.1.5, 9.1.6 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT 延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。本剤の投与開始時に、これらの薬剤と併用しないことが望ましい。	心拍数に対して潜在的な相加作用がある。
β 遮断薬 アテノロール プロプラノロール等 [9.1.7, 16.7.4 参照]	心拍数の減少により、徐脈、QT 延長、房室ブロックなどの徐脈性不整脈が発現するおそれがある。β 遮断薬を投与中の患者に、本剤の投与を開始する場合は注意すること。なお、本剤の維持用量を投与されている患者には、β 遮断薬の投与を開始してもよい。	心拍数減少に相加的な作用がある。
不活化ワクチン [8.1.4 参照]	ワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。本剤の投与中及び投与終了後最低 4 週間は不活化ワクチンの接種を避けること。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチン接種の効果が減弱する可能性がある。ワクチンの接種前 1 週間及び接種後 4 週間本剤を休薬した場合、ワクチン接種の効果は損なわれまいと考えられる。
中程度の CYP2C9 阻害作用かつ中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等 [15.1.1, 16.6.3, 16.7.1 参照]	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。
中程度の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 ブコローム等 [15.1.1, 16.6.3 参照]	本剤の曝露量が増加し、副作用が発現するおそれがあるため、併用しないことが望ましい。	本剤の代謝が阻害され曝露量が増加する。
中程度の CYP2C9 誘導作用かつ強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン等 [15.1.1, 16.6.3, 16.7.2 参照]	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。
中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 エファビレンツ等 [9.1.1, 15.1.1, 16.6.3, 16.7.5 参照]	本剤の曝露量が低下し、有効性が減弱するおそれがある。CYP2C9*1/*3 又は *2/*3 を保有する患者では、これらの薬剤と併用する際には注意すること。	本剤の代謝が促進され曝露量が低下する。

5.3.2 「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の設定根拠

本剤との併用により相加的に薬理作用が増強され副作用が発現するおそれのある薬剤，ワクチン，及び代謝酵素を介した相互作用の可能性がある薬剤を記載し，それらの各「臨床症状・措置方法」，「機序・危険因子」を記載した。

6 「11. 副作用」欄

6.1 「11. 副作用」欄

6.1.1 「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。

6.1.2 「11. 副作用」の設定根拠

副作用に対する全般的な注意として記載した。

6.2 「11.1 重大な副作用」欄

6.2.1 「11.1 重大な副作用」

11.1.1 感染症

带状疱疹（2.6%），クリプトコッカス性髄膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれることがある。感染症の症状がみられた場合には，本剤の投与中断を考慮するとともに，適切な診断及び処置を行うこと。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。[1.2, 2.2, 8.1.1-8.1.4, 8.6, 9.1.2, 10.2 参照]

11.1.2 黄斑浮腫（1.3%）

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。ほとんどの黄斑浮腫が，本剤の投与開始後 3～4 ヶ月以内にみられたが，6 ヶ月以上投与された患者でも報告されている。[1.1, 8.2, 9.1.3 参照]

11.1.3 徐脈性不整脈（徐脈：5.5%，房室ブロック（第1度及び第2度）：1.6%）

本剤の投与開始で一過性の心拍数減少があらわれ，房室伝導の遅延を伴うことがある。
[1.3, 2.3, 2.4, 7.2, 8.3.1, 8.3.2, 9.1.4-9.1.7 参照]

11.1.4 QT 間隔延長（0.2%）

[2.5, 9.1.5, 17.3.1 参照]

11.1.5 悪性リンパ腫（頻度不明）

11.1.6 末梢動脈閉塞性疾患（頻度不明）

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。

11.1.7 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

他のスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節薬で、進行性多巣性白質脳症が報告されているため、本剤の投与中及び投与中止後は患者の状態を十分に観察すること。意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

他の S1P 受容体調節薬で、可逆性後白質脳症症候群が報告されているため、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。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。

6.2.2 「11.1 重大な副作用」の設定根拠

感染症、黄斑浮腫、徐脈性不整脈：

本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）「6 Adverse drug reactions」の項に記載されている副作用のうち、潜在的に重篤性を有していると考えられるものを記載した。

QT 間隔延長：

A2304 試験において、本剤投与後に QTcF が 500 msec を超えた又はベースラインから 60 msec を超えて延長した患者が、それぞれ漸増期間で 0.1%及び 0.3%、維持期間では 0%及び 0.3%認められた。また、本剤投与により心拍数が減少することで間接的に QT 間隔が延長する可能性があることも踏まえ設定した。

悪性リンパ腫：

本剤の臨床試験では悪性リンパ腫の発現リスクが高くなる傾向は認められていないが、S1P 受容体を標的とする類薬（フィンゴリモド）では、悪性リンパ腫の報告があり、国内治験では死亡例の報告があったため、重大な副作用として注意喚起を設定した。

末梢動脈閉塞性疾患：

A2304 試験のコアパートにおいて、本剤群のみ有害事象が認められていること、A2304 試験の継続投与パートで重篤な有害事象が認められていること、A2304 試験において、血栓塞栓症関連の重篤な有害事象が本剤群で認められていることから設定した。

進行性多巣性白質脳症（PML）、可逆性後白質脳症症候群：

本剤の臨床試験において、これらの副作用は認められていないが、フィンゴリモドの添付文書を参考に設定した。

各発現頻度は、二次性進行型多発性硬化症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（A2304 試験）での副作用の集計に基づき記載した。

6.3 「11.2 その他の副作用」欄

6.3.1 「11.2 その他の副作用」

	5%以上	1～5%未満	1%未満
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	—	メラノサイト性母斑	—
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少症	—	—
神経系障害	—	頭痛，浮動性めまい，	痙攣発作，振戦
血管障害	高血圧	—	—
胃腸障害	—	悪心，下痢	—
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	末梢性浮腫	無力症
臨床検査	肝機能検査値上昇	肺機能検査値低下	—

6.3.2 「11.2 その他の副作用」の設定根拠

本剤の CCDS 「6 Adverse drug reactions」の項に記載されている副作用のうち，「重大な副作用」の項に記載した以外のものを記載した。各発現頻度は，「重大な副作用」と同様に，A2304試験での副作用の集計に基づき記載した。

7 「13. 過量投与」欄

7.1 「13. 過量投与」

13.1 処置

本剤の初回投与時又は漸増期間中に過量投与した場合は，徐脈の徴候及び症状の観察を行い，入院下での経過観察も考慮すること。経過観察中は，脈拍数及び血圧を定期的に測定し，心電図も測定すること。

なお，本剤は透析又は血漿交換でほとんど除去されない。

7.2 「13. 過量投与」の設定根拠

本剤の過量投与で，徐脈があらわれるおそれがあることから設定した。

8 「14. 適用上の注意」欄

8.1 「14. 適用上の注意」

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 貯法は 2～8℃であるが、薬剤交付後は 25℃以下で保存可能である。8℃を超え 25℃以下で保存する場合には、3 ヶ月以内に使用するよう指導すること。

8.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠

14.1.1 本剤は PTP 包装であることから設定した。

14.1.2 安定性試験結果を踏まえ、本剤交付後の患者の利便性を考慮して設定した。

9 「15. その他の注意」欄

9.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」欄

9.1.1 「15.1 臨床使用に基づく情報」

15.1.1 遺伝子型 CYP2C9*3/*3 の頻度は、白人では約 0.3～0.4%で、他の人種ではそれより少ない。

日本人における CYP2C9 遺伝子型の頻度は、それぞれ、CYP2C9*1/*1：95～96%，CYP2C9*1/*3：4～5%，CYP2C9*3/*3：0～0.1%，CYP2C9*1/*2，CYP2C9*2/*2 及び CYP2C9*2/*3：0%である。[7. 3, 7. 4, 10. 2, 16. 6. 3 参照]

15.1.2 他の S1P 受容体調節薬で、投与中止後に重度の疾患増悪が報告されている。

9.1.2 「15.1 臨床使用に基づく情報」の設定根拠

15.1.1 本剤の主な代謝酵素は CYP2C9 であり、その遺伝子型が酸化的代謝経路の消失全体への寄与度に影響を及ぼすことから、白人、他の人種、日本人における CYP2C9 遺伝子型の頻度を情報として記載した。

15.1.2 類薬（フィンゴリモド）の米国添付文書において、投与中止後に重度の疾患増悪が注意喚起されていることを踏まえ設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

本剤の有効成分はシポニモド フマル酸であり、一般的名称は以下のとおりである。

1 医薬品一般的名称 (JAN)

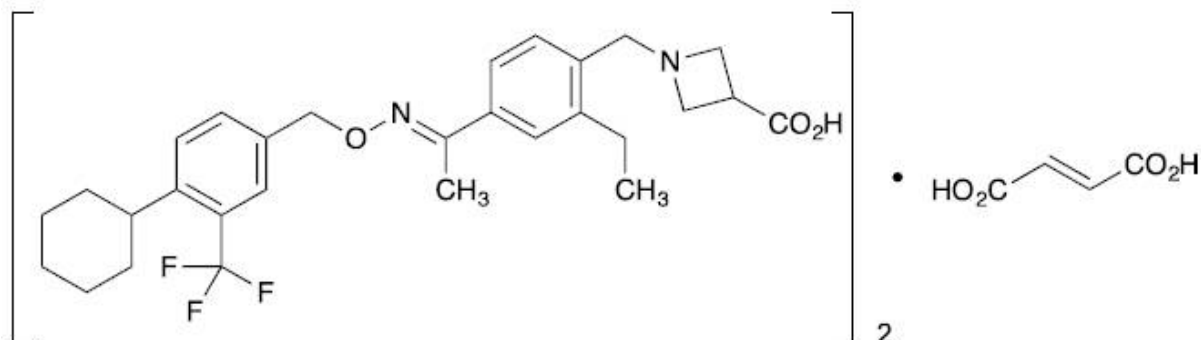
医薬品一般的名称は、2018 年 5 月 11 日付薬生薬審発 0511 第 3 号にて以下のとおり通知された。

登録番号 : 29-4-B10

JAN (日本名) : シポニモド フマル酸

JAN (英 名) : Siponimod Fumaric Acid

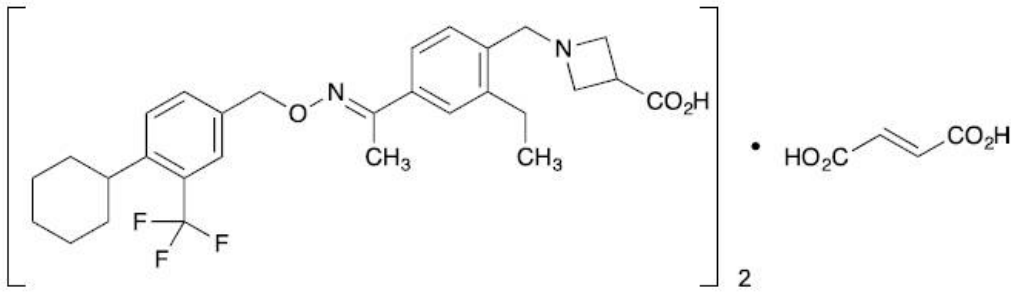
化学構造式 :



2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

siponimod: WHO Drug Information Vol. 26, No. 1, 2012, Recommended INN: List 67 の 86 頁に r-INN として収載された。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-({4-[(1 <i>E</i>)-1-({[4-Cyclohexyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}imino)ethyl]-2-ethylphenyl}methyl)azetidine- 3-carboxylic acid hemifumaric acid（別名：シポニモド フマル酸）及びその製剤				
構 造 式					
効能・効果	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制				
用法・用量	通常，成人にはシポニモドとして1日 0.25mg から開始し，2日目に 0.25mg，3日目に 0.5mg，4日目に 0.75mg，5日目に 1.25mg，6日目に 2mg を1日1回朝に経口投与し，7日目以降は維持用量である 2mg を1日1回経口投与するが，患者の状態により適宜減量する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：シポニモド フマル酸 製剤：メーゼント錠 0.25mg（1錠中シポニモド フマル酸 0.278mg [シポニモドとして 0.25mg] ），メーゼント錠 2mg（1錠中シポニモド フマル酸 2.224mg [シポニモドとして 2mg] ）				
毒 性	単回投与毒性試験				
	動物種	投与経路		概略の致死量	
	マウス	静脈内		200 mg/kg 超	
	ラット	経口		2000 mg/kg 超	
	カンクイザル	経口		60 mg/kg 超	
	反復投与毒性試験				
動物種	投与期間 (週)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス	13	経口	0, 5, 15, 35, 80	設定されず	体重増加，接種量増加 白血球数・リンパ球数減少，総タンパク質・アルブミン減少，ALT 増加 肝臓重量増加 肺にフィブリン／硝子物質の沈着巣・炎症・線維化・泡沫マクロファージ増加・肺胞内マクロファージ増加，脾臓にリンパ組織萎縮（辺縁帯）又は過形成（PALS）・髓外造血増加，胸腺にリンパ組織過形成（髓質），リンパ節に組織球症（髓質）・リンパ組織過形成（傍皮質），肝臓に小葉中心性肝細胞肥大・組織球症，涙腺に空胞変性・萎縮・腺房細胞の細胞質好酸性低下

	ラット	4	経口	雄: 0, 10, 50, 200 雌: 0, 10, 50, 200→100 ^a	雌雄ともに10	糞便減少・下腹部の汚れ・易刺激性・異常発声・脱水・被毛の汚れ・粗毛, 体重減少, 摂餌量減少 リンパ球数・好酸球数・好塩基球数・LUC 数減少, 血小板数・網赤血球数増加, カリウム・無機リン増加 脾臓・下垂体・子宮重量減少, 肝臓・副腎・胸腺・心臓重量増加 胸腺に髄質拡大, 脾臓にリンパ組織萎縮 (PALS), リンパ節に組織球症・リンパ球枯渇 (リンパ洞), 腎臓に硝子滴 (近位尿細管), 肝臓に小葉中心性肝細胞肥大, 肺に肺炎・泡沫マクロファージ集簇・細気管支炎, 子宮の萎縮, 膈上皮の粘液産生
	ラット	26	経口	雄: 0, 15, 50, 150 雌: 0, 5, 15, 50	雄:50 雌:15	体重減少, 摂餌量減少 白血球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少, 総タンパク・アルブミン・グロブリン減少, 無機リン増加 脾臓・下垂体重量減少, 肝臓・甲状腺・胸腺・副腎重量増加 胸腺に髄質縮小, 脾臓にリンパ組織萎縮 (PALS) 又は過形成 (辺縁帯), 甲状腺に濾胞上皮細胞肥大, 肝臓に小葉中心性肝細胞肥大, リンパ節にリンパ組織萎縮
	カニクイザル	4	経口	0, 10, 50, 200→150 ^b	10	切迫殺 (200→150 mg/kg/日群) 軟便・下痢・運動失調・自発運動の減少・間代性痙攣・振戦・眼瞼下垂・タール状便・嘔吐, 摂餌量減少 白血球数・リンパ球数減少 胸腺重量減少, 胸腺の小型化 胸腺にリンパ球枯渇
	カニクイザル	26	経口	0, 10, 50, 100	雄:10 雌:設定されず	切迫殺 (50 及び 100 mg/kg/日群) 水様便・被毛の汚れ・背骨の突出・腹部膨満・削瘦・過敏反応・振戦, 体重減少 白血球数・リンパ球数・赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少, 血小板数・RDW・網赤血球数増加, 総タンパク・アルブミン・ALP 減少 末梢血 T 細胞数・B 細胞数・NK 細胞数減少, 抗 KLH IgM 及び IgG 抗体価の低下 十二指腸・空腸・回腸の壁の肥厚, 胸腺・脾臓の小型化 胸腺・脾臓重量減少, 肝臓重量増加

						脾臓にリンパ組織萎縮（PALS）、複数臓器（胃、十二指腸、空腸、盲腸、結腸、皮膚/皮下組織、腎臓）に血管障害、消化管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）に陰窩の過形成・びらん・杯細胞の増加を伴う炎症、リンパ節にリンパ組織萎縮（傍皮質）、胸腺にリンパ組織萎縮
	カニクイザル	52	経口	0, 10, 30, 100	10	死亡及び切迫殺（100 mg/kg/日群） 振戦、痙攣、水様便、腹部膨満、嘔吐、体重減少、摂餌量減少 白血球数・リンパ球数・好塩基球数・LUC 数減少、RDW 増加、グロブリン・アルブミン・総タンパク・ALP 減少 末梢血中 B 細胞・T 細胞・ヘルパーT 細胞・細胞傷害性 T 細胞減少 脾臓・胸腺重量減少、胸腺の小型化、皮膚に色素沈着・過角化症、陰嚢に膿瘍 胸腺に細胞密度の減少（皮質）又は増加（髄質）、脾臓に胚中心の減少、リンパ節に髄外造血の増加・胚中心の減少・細胞密度の減少（傍皮質）、GALT に胚中心の減少、骨髄に骨髄球系細胞の過形成・リンパ濾胞・リンパ球集簇、骨格筋（大腿二頭筋）の変性／再生、皮膚に毛包の萎縮・皮膚炎
	PALS = 動脈周囲鞘，LUC = 大型非染色細胞，RDW = 赤血球容積粒度分布幅，KLH = スカシガイヘモシアニン，GALT = 腸管関連リンパ組織，a = 雌動物では試験 13 日に 200 から 100 mg/kg/日に減量 b = 試験 8 日に 200 から 150 mg/kg/日に減量					
副 作 用	国際共同第Ⅲ相臨床試験（二重盲検期間中） プラセボ群の 36.3%（198/546 例）及び本剤群の 47.7%（524/1099 例）（以下同順）に認められ、主な事象は、頭痛（30 例，58 例），高血圧（22 例，50 例），徐脈（14 例，49 例），ALT 増加（3 例，42 例），疲労（19 例，36 例），悪心（6 例，35 例），尿路感染（17 例，25 例）であった。					
会 社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：輸入					