

# テクフィデラカプセル 120mg/240mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイオジェン・ジャパン株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

バイオジェン・ジャパン株式会社

テクフィデラカプセル 120mg/240mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	テクフィデラカプセル 120mg/240mg	有効成分	フマル酸ジメチル
製造販売業者	バイオジェン・ジャパン株式会社	薬効分類	119
提出年月		平成29年2月	

### 1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
進行性多巣性白質脳症 (PML)	4	悪性腫瘍	12	該当なし	14
白血球およびリンパ球数減少	5	抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用	12		
PML 以外の感染症	6				
急性腎不全	7				
肝機能障害	8				
アナフィラキシー	9				
潮紅	10				
消化器症状 (下痢、悪心等)	10				

### 1.2. 有効性に関する検討事項

再発及び身体的障害の進行に対する有効性	15	進行型 MS 患者における有効性	15
---------------------	----	------------------	----

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	16
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	16
使用成績調査 (全例調査)	16
製造販売後臨床試験 (長期継続試験 109MS305 からの継続)	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査 (全例調査)	19
製造販売後臨床試験 (長期継続試験 109MS305 からの継続)	19

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	20
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	20
医療従事者向け資材の作成、配布 (適正使用ガイド)	20
患者向け資材の作成、配布 (Tecfidera Guidebook テクフィデラを服用される患者さんへ)	20

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 1 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋一丁目 4 番 1 号  
日本橋一丁目三井ビルディング 14 階  
氏名：バイオジェン・ジャパン株式会社  
代表取締役社長 スティーブ・ケンジ・スギノ

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016 年 12 月 19 日	薬効分類	119
再審査期間	10 年	承認番号	テクフィデラカプセル 120mg: 22800AMX00733000 テクフィデラカプセル 240mg: 22800AMX00734000
国際誕生日	2013 年 3 月 27 日		
販売名	テクフィデラカプセル 120mg テクフィデラカプセル 240mg		
有効成分	フマル酸ジメチル		
含量及び剤型	フマル酸ジメチル 120mg および 240mg 腸溶性マイクロ錠を含有する硬カプセル		
用法及び用量	通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 1 回 120mg1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 240mg1 日 2 回に増量する。 なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。		
効能又は効果	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制		
承認条件	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。 2. 製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤		

	の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
進行性多巣性白質脳症（PML）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>プラセボ対照の臨床試験ではPMLの症例は認められなかったが、長期継続試験（109MS303試験）において、重度のリンパ球数減少（<math>500/\text{mm}^3</math>未満）が長期間（3年6ヵ月以上）継続後、PMLが発現し死亡に至った症例が1例報告された。</p> <p>本剤の国内承認時の海外市販後の自発報告において、死亡には至っていないがPMLが3例報告されており、その転帰は未回復である。そのうち2例は重度のリンパ球数減少（<math>500/\text{mm}^3</math>未満）が長期間継続したのちに、もう1例は中等度のリンパ球数減少（<math>500/\text{mm}^3</math>以上<math>800/\text{mm}^3</math>未満）が長期間継続したのちに発現した。</p> <p>臨床試験または市販後においてPMLと確定された4例は、すべて中等度から重度のリンパ球数減少が長期間継続したのちに発症しており、PMLの発現にリンパ球数減少が関連していることが示唆されている。</p> <p>Fumaderm（ドイツで乾癬の治療薬として承認されているフマル酸塩の混合物）においてPMLが報告されている。Fumaderm投与症例において、2016年3月時点で10例のPML確定症例が報告された。10例のうち3例はリンパ球数減少以外のリスク因子は報告されなかった。その3例において、重度のリンパ球数減少（<math>227/\text{mm}^3</math>から<math>450/\text{mm}^3</math>）が認められた。そのうち2例は中等度のリンパ球数減少の期間が2年以上継続し、1例はリンパ球数減少が約13ヵ月継続した後、PMLと診断された。残りの7例のPML確定症例は、リンパ球数減少以外のリスク因子（悪性腫瘍、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、骨髄異形成症候群、efalizumab投与歴）が報告された症例であった。7例すべてにおいてリンパ球数減少が認められ、そのうち3例は継続するリンパ球数減少であった。7例のうち4例はリンパ球数<math>500/\text{mm}^3</math>未満であり、2例は<math>500/\text{mm}^3</math>から<math>600/\text{mm}^3</math>であった。残りの1例は、リンパ球数に著しいずれがあるため評価困難な症例であった。結果として、継続するリンパ球数減少（<math>500/\text{mm}^3</math>未満、12ヵ月以上）がFumaderm投与患者におけるPMLの発現リスクである。Psorinovo（オランダの薬局で配合されているジメチルフマル酸製剤、未承認）では、2例のPML確定症例が報告されている。1例は死亡に至った症例であった。リンパ球数減少は1例のみ報告されており、重度のリンパ球数減少（<math>500/\text{mm}^3</math>未満）が約5年間継続していた。もう1例のリンパ球数は報告されていない。要約すると、中等度から重度の持続するリンパ球数減少が、Fumaderm又はPsorinovo投与患者におけるPMLのリスク因子となっている。</p>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

	<p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査（全例調査）</li> <li>3. 製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PML のリスク因子である中等度から重度の長期間継続するリンパ球数減少をモニターし予防するため。</li> <li>・ 長期間継続する中等度から重度のリンパ球数減少が本剤投与患者の PML 発現に及ぼす役割とその特徴、更に PML の発現に寄与する他の可能性のあるリスク因子を特定するためのデータを収集するため。</li> <li>・ PML 発現のリスク因子について製造販売後も引き続き検討するため。</li> </ul> <p>リスク最小化の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、PMLに関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
白血球およびリンパ球数減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤による治療を受けた患者の臨床検査データを分析した結果、平均値として白血球数（WBC）に約 10%、リンパ球数に約 30%の減少が認められた。白血球数の減少は、主にリンパ球数の減少によるものであった。白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値は、正常範囲内であった。いずれかの時点でリンパ球数が 500/mm<sup>3</sup>未満となった患者の割合は、プラセボ投与群では 1%未満であったのに対し、本剤 480 mg/日群では 6%、本剤 720 mg/日群では 3%であった。対照試験及び非対照試験の複合解析（2015 年 4 月 15 日データカット）。</p> <p>多発性硬化症（MS）における対照試験と非対照試験のデータについて追加解析を行ったところ、本剤を投与された全被験者の 2%では、ベースライン以降のリンパ球数が、少なくとも 6 ヶ月間継続的に 500 /mm<sup>3</sup>未満となったこと、これらの被験</p>

	<p>者において治療を継続した場合、リンパ球数は約 3.5 年以上、一定の値で推移する傾向にあったことが確認された。またこの解析において、患者の 9%でリンパ球数が少なくとも 6 ヶ月間 500 /mm<sup>3</sup>以上 800 /mm<sup>3</sup>未満であった。</p> <p>従って、これらの被験者（すなわち、ベースライン以降のリンパ球数が少なくとも 6 ヶ月間継続的に 500 /mm<sup>3</sup>未満である被験者）では、重度で持続的なリンパ球数減少を発症する危険が高いと考えられる。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査（全例調査）</li> <li>3. 製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤による製造販売後の白血球及びリンパ球数変化の発現状況と経過を把握するため。</li> <li>・ 白血球の変化が臨床的に重要な転帰に至るかどうかが調査するため。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、白血球及びリンパ球数減少に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
<p><b>PML以外の感染症</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>プラセボ対照試験において、日和見感染症の発現は認められなかった。また、プラセボ群と本剤投与群の間で、重篤な感染症の発現率に差は認められなかった。長期継続試験においても重篤な感染症又は日和見感染症の増加は認められなかった。しかし、海外製造販売後安全性情報において一定数の重篤な感染症が認められていること、有害事象として継続するリンパ球数減少が認められていることか</p>



	<p>ら、感染症リスクが増加する可能性は否定できない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査（全例調査）</li> <li>3. 製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による製造販売後の重篤な感染症・日和見感染症の発現状況及び特徴を把握するため。また、重篤な感染症・日和見感染症が発現した場合、その危険因子を調査するため。</p> <p>長期投与における本剤の安全性プロファイルの理解を高めるため</p> <p>重篤な感染症・日和見感染症とリンパ球数減少の関連性について検討するため</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、重篤な感染症・日和見感染症に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
急性腎不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>非臨床毒性試験において尿細管損傷が認められた。臨床試験では腎及び尿路障害の器官別大分類における有害事象の発現割合並びに腎機能検査値に投与群間で差異は認められなかったが、海外製造販売後安全性情報として急性腎不全等の有害事象が報告された。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul>

	<p>1. 市販直後調査 2. 使用成績調査（全例調査）</p> <p><b>【選択理由】</b> 本剤による製造販売後の急性腎不全の発現状況を把握するとともに、そのリスク因子について検討するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、急性腎不全に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
<b>肝機能障害</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>臨床試験において、本剤投与患者に一時的なトランスアミナーゼ上昇が認められたが、本剤により重篤な肝機能障害が引き起こされた証拠はない。製造販売後に医療従事者によって確認された因果関係があるすべての肝障害事象を特定するため、2013年3月27日から2016年3月26日までの本剤のグローバル安全性データベースの累積検索を行った。個別症例の評価、累積症例の分析及び入手したすべての安全性情報の包括的な再検討に基づき、本剤と可逆的な肝機能検査異常（具体的には、ビリルビン血症を伴うトランスアミナーゼ上昇）との間に合理的な因果関係の可能性が確認された。海外製造販売後安全性情報として重篤な肝機能障害の有害事象が報告された。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査（全例調査）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 臨床試験で治療開始時に一時的な発現が認められた肝酵素上昇の発現と経過に関</p>

	<p>する情報を把握するため。 これらの肝酵素の変化が、肝臓の臨床的に重要な病的状態に至らないことを確認するため、また、臨床的に重要な異常が発生する場合には、その病態の特徴を確認するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、肝機能障害に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
<p>アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内外臨床試験において、BG00012群でアナフィラキシーの発現は認められなかった。海外製造販売後安全性情報において、アナフィラキシーが疑われる症例が報告されている。また、本事象は潮紅と鑑別する必要がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査（全例調査）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】 本剤による製造販売後のアナフィラキシーの発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> </ol> </li> </ul>

	<p>2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b> 医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、アナフィラキシーに関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
潮紅	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 109MS301 試験及び109MS302 試験の併合データの解析では、24 週間の潮紅（ほてりを含む）の発現率は、プラセボ群では5%であったのに対し、BG00012 240 mg BID 群及びTID 群ではそれぞれ35%及び31%であった。109MS305 試験（パート1）における24 週間の潮紅（ほてりを含む）の発現率は、BG00012 群（27%）の方が、プラセボ群（9%）よりも高く、これらの発現率は、海外の109MS301 試験及び109MS302 試験の併合データ（24 週間）と同程度であった。潮紅が認められて忍容性に問題が生じたため、一時的な減量が必要となった症例が認められた。また、本事象はアナフィラキシー及び血管浮腫と鑑別する必要がある。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査（全例調査）</p> <p><b>【選択理由】</b> 本剤による製造販売後の潮紅の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布</p> <p><b>【選択理由】</b> 医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、潮紅に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
消化器症状（下痢、悪心等）	

重要な特定されたリスクとした理由：

109MS301試験及び109MS302試験の併合データ（24週間）では、消化器症状の発現率は、プラセボ群では23%であったのに対し、BG00012 BID群では33%、BG00012 TID群では36%、GA（glatiramer acetate）群では8%であった。アジア地域及び他の国々で実施した109MS305 試験（パート1 [24 週間]）から報告された消化管忍容性事象の発現率は、109MS301試験及び109MS302 試験の併合データと同程度であった。しかし、109MS305試験（パート1）の消化管忍容性事象の発現率は、BG00012 BID 群の方が、プラセボ群よりも高かった（日本人被験者：それぞれ36%及び19%、アジア人被験者：36%及び18%、東欧人被験者：29%及び12%）。109MS301 試験及び109MS302 試験の併合データ（2 年間）では、消化器症状の発現率はプラセボ群33%、BG00012 BID群43%、BG00012 TID 群46%、GA 群16%であった。消化器症状が認められて忍容性に問題が生じたため、一時的な減量が必要となった症例が認められた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 市販直後調査
  2. 使用成績調査（全例調査）

**【選択理由】**

本剤による製造販売後の消化器症状の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 市販直後調査
  2. 医療従事者向け資材の作成、配布
  3. 患者向け資材の作成、配布

**【選択理由】**

医療関係者及び患者に本剤の適切な使用についての理解を促し、消化器症状に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>マウス及びラットがん原性試験において尿細管腺腫、尿細管癌等の発生率が増加したこと、本剤の作用点となるNrf2は悪性腫瘍の悪化、腫瘍病巣の維持に関連するとの報告がある（Carcinogenesis 2015; 36: 769-781）。プラセボ対照試験における悪性腫瘍の発現率は低く、プラセボ投与群との間に差は認められなかった。プラセボ投与群 (&lt;1%、3例)、本剤1日2回投与群 (&lt;1%、2例)、本剤1日3回投与群 (&lt;1%、2例)。実薬対照群のグラチラマー酢酸塩投与群は1% (4例)であった。長期投与患者を含めた本剤投与患者の全体的な悪性腫瘍の発現率は10万患者年当たり375.4例 (95% CI: 218.7, 601.0)であり、これは自然発生率の範囲内である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査（全例調査）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤投与中及び本剤投与歴のある患者における、悪性腫瘍の発現について調査するため。</p> <p>悪性腫瘍患者において、病勢進展を促進する可能性がないか検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に本剤の適切な使用についての理解を促し、悪性腫瘍に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>
抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>抗悪性腫瘍剤または免疫抑制剤を投与中の被験者は臨床開発プログラムの対象に含まれていない。既知の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤と併用した場合、免疫機</p>

	<p>能に対する本剤の効果は付加的なものと考えられる。第Ⅱ相併用投与試験（109MS201試験）において、インターフェロンや酢酸グラチラマーなど一般的に使われているMS治療薬と本剤を併用した場合に安全性や忍容性の変化を示唆するデータはなかった。さらに、MS再発治療のための間欠的な短期ステロイド静注療法は、臨床試験での臨床的に意義のある感染増大と関連していなかった。本剤によって白血球やリンパ球数は減るものの、プラセボと比べて感染率、感染の種類、重症度に有意差がある免疫機能の変化は確認されていない。したがって、抗悪性腫瘍剤あるいは免疫抑制剤を本剤と併用する患者の場合、感染が増大するリスクは低い。しかし、本剤によるリンパ球の減少等により、抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤の作用に影響を与える可能性が否定できない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> <li>2. 使用成績調査（全例調査）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤と併用した場合の安全性及びリンパ球数への影響を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市販直後調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に本剤の適切な使用についての理解を促し、抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤の投与に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。</p>

重要な不足情報

該当なし



## 1.2 有効性に関する検討事項

再発及び身体的障害の進行に対する有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相臨床試験では、投与2年目における12週間持続する障害進行を有した患者の割合が有意に減少し身体的障害の進行抑制に対する有効性が示された。日本人MS患者に長期間投与したときの再発及び身体的障害の進行に対する有効性を検討することが重要であると考えられるため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査（全例調査）、製造販売後臨床試験（長期継続試験109MS305からの継続）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用成績調査（全例調査）、製造販売後臨床試験（長期継続試験109MS305からの継続）において、安全性に関する評価を行うとともに、再発及び身体的障害の進行に対する有効性に関する情報を収集する。</p>
進行型MS患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>国内外の第Ⅲ相試験の対象が再発寛解型MS患者であり、進行型MSにおける有効性に関する情報が国内外ともに十分でないため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>使用成績調査（全例調査）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>使用成績調査（全例調査）において、安全性に関する評価を行うとともに、進行型MSに対する有効性に関する情報を収集する。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 国内外 of 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策を検討し実行する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
使用成績調査（全例調査）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            重要な特定されたリスク：PML、白血球及びリンパ球数減少、PML 以外 of 感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシー、潮紅、消化器症状            重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用</p> <p><b>【目的】</b>            本剤 of 使用実態下における安全性及び有効性を調査する。</p> <p><b>【実施計画】</b>            実施期間：販売開始日から 8 年間            目標症例数：1,700 症例            登録期間：販売開始日から 6 年間、または目標症例登録 of いずれか早い方。ただし、承認条件が解除されるまでの間は、患者 of 登録は継続し、必要に応じ調査票を回収する。            患者登録方法：全例調査方式            観察期間：2 年間、ただし投与 2 年時点で継続している患者 of うち、直近 of リンパ球数が 800/mm<sup>3</sup> 未満、または調査期間中 800/mm<sup>3</sup> 未満が 6 ヶ月を超えて持続していた患者においては、リンパ球数が正常値下限以上を 2 回連続で観察された時点、本剤投与終了時点、実施期間終了時点 of いずれかまで調査を継続する。            重点調査項目：PML、白血球及びリンパ球数減少、PML 以外 of 感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシー、潮紅、消化器症状、悪性腫瘍、抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用            その他 of 調査項目：有効性に関する調査項目として、臨床的 MS 再発、総合障害度評価尺度（EDSS）、MRI 所見、全般改善度を収集し解析を実施する。</p> <p><b>【実施計画 of 根拠】</b>            本剤は国内臨床試験時に得られた日本人 of 症例数及び長期投与 of 情報が限られて</p>

	<p>いることから、国内の使用実態下における長期投与時の安全性、有効性を検討するため本調査を計画した。目標症例数は、0.3%以上の頻度で発現する有害事象について、少なくとも1事象を95%以上の確率で観察することが可能な症例数が1,000例であり、投与脱落率を40%と仮定し、本剤を2年間投与した安全性解析対象症例として1,000例収集するために必要な症例数として1,700症例を設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>安全性定期報告書提出時：安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p>中間解析時：300例の6ヵ月調査票の情報が収集された時点で、早期に本剤の安全性情報を検討、報告、提供するとともに、調査計画の改訂の要否について検討する。また、300例の24ヵ月調査票の情報が収集された時点で、本剤の長期安全性情報を検討、報告、提供するとともに、調査計画の改訂の要否について検討する。</p> <p>最終報告書の作成時：本調査の終了後に本剤の安全性、有効性の検討、報告、提供を行う。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、使用成績調査の計画内容の変更の要否について検討を行う。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重要な特定されたリスク：PML、白血球及びリンパ球数減少、PML以外の感染症</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>109MS305 試験の長期継続試験完了例における、本剤の長期投与時の安全性及び有効性の検討</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>承認後は109MS305 試験を製造販売後臨床試験に移行して継続する</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び根拠】</b></p> <p>試験終了時</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p>

試験終了時に、RMP の見直しを行う。
---------------------

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（全例調査）	
2	医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査（全例調査）を参照
製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）	
2	医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）を参照

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> PML、白血球及びリンパ球数減少、PML 以外の感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシー、潮紅、消化器症状</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の適正使用に関する理解を促すため、医師に対し、PML、白血球及びリンパ球数減少などのリスク管理のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療従事者向け資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</b> 安全性定期報告書提出時において、資材配布状況及び安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、または新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材の作成、配布（Tecfidera Guidebook テクフィデラを服用される患者さんへ）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> PML、白血球及びリンパ球数減少、PML 以外の感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシー、潮紅、消化器症状</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の投与を受ける上で特に考慮すべき安全性に関する情報を患者に伝達することを目的とする。早期に医師の助言を求めることができるよう、PML の早い段階にみられる徴候・症状について患者への理解を促す。また、PML につながる恐れのある重度のリンパ球数減少を防ぐため、定期的な血液検査を実施することへ</p>

<p>の理解を促す。また、それ以外の副作用についても注意喚起を行うため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者向け資材を作成し、配布する。</li> <li>・ 医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある追加の措置】</b></p> <p>安全性定期報告書提出時において、資材配布状況及び安全性検討事項の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、または新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
---

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
国内外の副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策を検討し実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始から8ヵ月以内
使用成績調査（全例調査）	300例/1,700例	安全性定期報告書提出時  中間解析時  最終報告書提出時	販売開始時より実施予定	安全性定期報告書提出時  中間解析対象データ収集後を予定  最終報告書提出時
製造販売後臨床試験（長期継続試験109MS305からの継続）	70例	試験終了時	承認取得日より実施	再審査申請時（承認から10年）

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査（全例調査）	300例/1,700例	安全性定期報告書提出時  中間解析時  最終報告書提出時	販売開始時より実施予定	安全性定期報告書提出時  中間解析対象データ収集後を予定  最終報告書提出時
製造販売後臨床試験（長期継続試験109MS305からの継続）	70例	試験終了時	承認取得日より実施	再審査申請時（承認から10年）



### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材の作成、配布	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定
患者向け資材の作成、配布	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定