

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

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
提出年月日		令和5年11月24日	

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
進行性多巣性白質脳症 (PML)	悪性腫瘍	該当なし
白血球およびリンパ球数減少	抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用	
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 (下痢、悪心等)		

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	進行型 MS 患者における有効性
-------------------------------------	----------------------------------

↓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
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
使用成績調査 (全例調査)
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)

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材の作成、配布 (適正使用ガイド)
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)

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：バイオジェン・ジャパン株式会社

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		
含量及び剤形	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

令和5年4月1日

変更内容の概要：

- ① 安全性検討事項における電子添文の記載項目の変更（軽微な変更）
- ② 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」、「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」から製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）を削除
- ③ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における使用成績調査（全例調査）の登録期間の説明書きを変更
- ④ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における使用成績調査（全例調査）の実施計画書の登録期間の説明書きを変更（添付資料）
- ⑤ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における使用成績調査（全例調査）の実施計画書の業務委託者（販売提携）を削除（添付資料）（軽微な変更）

変更理由：

- ① 新記載要領による電子添文改訂に基づく記載整備のため
- ② 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除
- ③, ④ 2023年8月10日付「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関するQ&Aについて」の一部改正の事務連絡が発出されたことに伴い、医療機関への新規登録依頼を終了するため
- ⑤ 業務委託終了のため

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 (500/mm³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 (500/mm³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 (500/mm³以上800/mm³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 (227/mm³から450/mm³) 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500/mm³未満であり、2例は500/mm³から600/mm³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 (500/mm³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 (500/mm³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：

【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. 使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

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、電子添文の「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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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、PML に関する情報提供を効果的かつ適切に実施するため。

白血球およびリンパ球数減少

重要な特定されたリスクとした理由：

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/mm³未滿となった患者の割合は、プラセボ投与群では 1%未滿であったのに対し、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）。

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 /mm³未滿となったこと、これらの被験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 /mm³以上 800 /mm³未滿であった。

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 /mm³未滿である被験者）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。

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. 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。
- ・ 白血球の変化が臨床的に重要な転帰に至るかどうか調査するため。

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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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、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。

PML 以外の感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

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ら、感染症リスクが増加する可能性は否定できない。

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. 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。
- ・ 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
- ・ 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

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、電子添文の「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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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、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。

急性腎不全

重要な特定されたリスクとした理由：

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。

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. 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。

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、電子添文の「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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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、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。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

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。

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. 使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

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。

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、電子添文の「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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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、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。

アナフィラキシー

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。

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. 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アナフィラキシー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、電子添文の「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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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、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。

潮紅

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。

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. 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潮紅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、電子添文の「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. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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、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。

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. 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、電子添文の「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. 医療従事者向け資材の作成、配布
 2. 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

重要な潜在的リスクとした理由：

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 (<1%、3 例)、本剤 1 日 2 回投与群 (<1%、2 例)、本剤 1 日 3 回投与群 (<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。

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. 使用成績調査 (全例調査)

【選択理由】

- ・ 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。
- ・ 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。

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、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

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。

抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

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。

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. 使用成績調査（全例調査）

【選択理由】

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。

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、電子添文の「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。

【選択理由】

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。

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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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、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。
進行型 MS 患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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。

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	
使用成績調査（全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】</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 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</p> <p>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>【目的】</p> <p>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>【実施計画】</p> <p>実施期間：販売開始日から 8 年間</p> <p>目標症例数：1,700 症例</p> <p>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。<u>調査票対象症例 of 登録は 2019 年 9 月 4 日登録分までとする。なお、「テクフィデラカプセル使用成績調査登録票」による本剤使用患者 of 登録は 2019 年 9 月 5 日から 2023 年 11 月 30 日までとし、本剤使用患者 of 登録終了後から承認条件解除までの間は、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が追加入手できる体制を維持する。</u></p> <p>患者登録方法：全例調査方式</p> <p>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のうち、直近 of リンパ球数が 800/mm³ 未満、または調査期間中 800/mm³ 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。</p> <p>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</p> <p>その他の調査項目：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>【実施計画 of 根拠】</p> <p>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 情報が限られていることから、国内 of 使用実態下における長期投与時 of 安全性、有効性を検討するため</p>

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。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

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。

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。

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。

【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】

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。

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

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

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： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）	
	<p>【安全性検討事項】 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>【目的】 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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 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。・ 企業ホームページに掲載する。 <p>【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】 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>
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>【安全性検討事項】 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>【目的】 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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 患者向け資材を作成し、配布する。

・ 医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。

【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】

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

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	終了	作成済み (2017年 10月提出)
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	販売開始時 より実施	安全性定期報告書提出時
		中間解析時	終了	6ヵ月間の 情報集積 (2019年6 月提出) 24ヵ月間の 情報集積 (2020年6 月提出)
		最終報告書提出時		最終報告書提出時

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 終了	安全性定期報告書提出時 24ヵ月間の情報集積 （2020年6月提出） 最終報告書提出時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
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	終了
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
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