

日本標準商品分類番号 87119

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

テクフィデラ®カプセル120mg
テクフィデラ®カプセル240mg

適正使用ガイド

監修

福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座 教授/
一般財団法人 脳神経疾患研究所 多発性硬化症・
視神経脊髄炎センター センター長

藤原 一男 先生

多発性硬化症治療剤

 **テクフィデラ**® カプセル 120mg
カプセル 240mg

Tecfidera capsules フマル酸ジメチル

薬価基準収載

処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、最新の電子添文を参照してください。

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

東京都中央区日本橋一丁目4番1号
www.biogen.co.jp

バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室
(フリーダイヤル)

0120-560-086

午前9:00～午後5:00
(祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)

目次

1. はじめに	3
(1) 効能・効果	4
(2) 用法・用量	5
(3) 禁忌	5
2. テクフィデラの治療スケジュール	6
3. 注意すべき副作用、有害事象	7
(1) 重大な副作用	7
①リンパ球減少、白血球減少	7
②進行性多巣性白質脳症 (PML)	13
③感染症	19
④急性腎不全	19
⑤肝機能障害	19
⑥アナフィラキシー	19
(2) その他の注意すべき有害事象：潮紅及び消化器系有害事象 ..	21
①潮紅	21
②消化器系有害事象	24
(3) 項目別有害事象発現頻度及び臨床検査値異常一覧	28
4. 参考資料	30
(1) 進行性多巣性白質脳症 (PML) とは	30
(2) PMLサーベイランス	32
(3) PMLとMS再発の臨床的鑑別	33
(4) MRIによるPMLとMS再発の鑑別	34
(5) 髄液のJCV遺伝子検査によるPMLとMS再発の鑑別	36
(6) 臨床試験の成績	37
(7) PML症例の補足資料	44
文献	52

1. はじめに

テクフィデラ®カプセル120mg・テクフィデラ®カプセル240mg (以下、テクフィデラ) は、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 治療を目的とした、新しい作用機序を有する経口の病態修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) です。テクフィデラは有効成分としてフマル酸ジメチルを含有するフマル酸エステル製剤です。テクフィデラの作用機序は末梢及び中枢神経系 (CNS) 細胞・組織で抗炎症作用及び神経細胞保護作用の両方に対して認められています。本邦においてもMS患者に対して高い治療効果が期待されるとともに、既存薬にはない新しい治療法となることが期待されます。

MSの病態は多様であり、持続的な炎症及び神経変性により進行しますが、MSの病態形成の一因として有害な酸化ストレスの関与も示唆されています。

テクフィデラの薬力学的反応は、酸化、炎症及び生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構であるNrf2 [Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2] 転写経路の活性化を介した機序が考えられています。また、テクフィデラはCNS及び末梢神経系の両方で炎症反応を抑制し、酸化的に引き起こされる細胞障害に対してCNS細胞の保護作用を促進し、MSの病態修飾に効果を示します。

テクフィデラは再発性MS (relapsing MS : RMS) 治療を適応として2013年に初めて米国で承認されて以降、欧州連合の加盟国 (2014年) を含め世界71ヵ国 (2020年3月26日時点) で承認されています。

日本においては、2016年12月19日に「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能・効果として製造販売が承認*されました。

本適正使用ガイドでは、テクフィデラを安全にご使用いただくために、注意すべき副作用であるリンパ球減少、白血球減少及び進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML)、感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシー、潮紅、消化器症状について解説しています。

テクフィデラのご使用に際しては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドをお読みいただき、適正にご使用いただきますようお願いいたします。

※本剤の承認条件

- 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 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ずること。

(1) 効能・効果

4. 効能・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

5. 効能・効果に関連する注意

進行型多発性硬化症に関する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【効能・効果に関連する補足情報】

- ①一次進行型及び二次進行型のMS患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性は検討されていません。
- ②視神経脊髄炎は、MSと異なる病態を有する疾患であり、本剤の有効性及び安全性について体系的な検討は行われていないことから、鑑別診断を適切に行った上で、本剤を視神経脊髄炎の患者には投与しないよう留意してください。

▼表1 成人の視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の診断基準

抗AQP4抗体陽性NMOSD診断基準
1. 主要臨床症候 (付表) が少なくとも1つ以上 2. 抗AQP4抗体陽性 (cell-based assay法が強く推奨される) 3. 他疾患を除外
抗AQP4抗体陰性もしくは未測定 NMOSD 診断基準
1. 主要臨床症候 (付表) が2つ以上あり、さらに以下をすべて満たす a. 主要臨床症候 (付表) の少なくとも1つが、視神経炎、急性脊髄炎、延髄最後野症候群である b. 空間的多発の証明 (2つ以上の異なる主要臨床症候 (付表)) c. MRIの追加必要条件 (付表) を満たす 2. 抗AQP4抗体陰性又は未測定 3. 他疾患を除外

付表

主要臨床症候
1. 視神経炎 2. 急性脊髄炎 3. 延髄最後野症候群 (他で説明のつかない吃逆、嘔気及び嘔吐) 4. 急性脳幹症候群 5. MRIでNMOSDに典型的な間脳病変を呈する症候性ナルコレプシー又は急性間脳症候群 6. MRIでNMOSDに典型的な脳病変を呈する症候性大脳症候群
MRIの追加必要条件
1. 視神経炎: 下記のaもしくはbを満たす a. 大脳は正常もしくは非特異的白質病変のみ b. 視神経の病変はT2強調画像で高信号又はT1強調Gd造影画像で視神経の1/2超の長さもしくは視交叉に及ぶ造影病変を認める 2. 急性脊髄炎: 3椎体以上の髄内病変 (LETM*) 又は急性脊髄炎と矛盾しない病歴のある患者の3椎体以上に及ぶ限局性萎縮を認める 3. 延髄最後野症候群: 延髄背側又は最後野の病変を認める 4. 急性脳幹症候群: 脳幹の上衣周辺に病変を認める ※: LETM (longitudinally extensive transverse myelitis)

Wingerchuk DM, et al. Neurology. 2015; 85 (2): 177-189.

(2) 用法・用量

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

7. 用法・用量に関連する注意

本剤の主な副作用である潮紅、消化器系副作用等が認められた場合には、患者の状態を慎重に観察しながら1ヵ月程度の期間1回120mg 1日2回投与に減量することができる。

なお、1回240mg 1日2回投与への再増量に対して忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。

【用法・用量に関連する補足情報】

- ①1回120mg 1日2回投与における、本剤の有効性は認められていません。なお、本剤低用量の有効性について検討したC-1900試験成績をp42に示します。
- ②国内外の治療ガイドラインにおいて、MSに対するDMDは単剤治療が推奨されています。また、本剤について他のDMDと併用した際の有効性及び安全性に関する体系的な検討は行われていません。
- ③抗腫瘍剤又は免疫抑制剤と併用した場合、免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大する可能性があります。

(3) 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. テクフィデラの治療スケジュール

以下の流れに沿ってテクフィデラ治療を行ってください。

【投与開始前の検査等の実施】

- 1) 全血球数（リンパ球を含む）の測定
- 2) 腎機能検査ならびに肝機能検査
- 3) ベースラインの基準となるMRIの撮影（初回投与前3ヵ月以内）

【患者・介護者への説明】

- 1) リンパ球減少、進行性多巣性白質脳症（PML）などの起こりうる副作用とこれらの症状を説明する
- 2) PMLを示唆する徴候・症状があらわれた場合には、すぐに主治医に連絡するように指導する
- 3) 投与開始前及び投与中は少なくとも3ヵ月に1回、リンパ球を含む全血球数の測定を行うことを説明する
- 4) 投与開始前及び投与中は、定期的に腎機能検査ならびに肝機能検査を行うことを説明する
- 5) リンパ球数の低下が認められている患者では感染症が重篤化する潜在的リスクがあると考えられることから、感染症の発現が認められた場合、医師に連絡するよう指導する
- 6) 患者向け資料を使用して、潮紅、消化器症状について情報提供する

治療開始前

投与開始前においてリンパ球数が低値の患者における臨床試験は実施されていないため、リンパ球数が低値の患者には十分注意して投与する

【治療中の検査・観察】

- 1) 全血球数（リンパ球を含む）の測定（少なくとも3ヵ月に1回）
- 2) 腎機能検査及び肝機能検査（定期的に）
- 3) PMLの発症リスクが高まる可能性があるため、リンパ球数をモニタリングし、以下の対応を行う

6ヵ月以上継続して、 500/mm ³ 未滿	投与中止を考慮する
6ヵ月以上継続して、 500/mm ³ 以上800/mm ³ 未滿	治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して、 投与継続の可否を判断する

- 4) 新たな神経機能障害の徴候・症状（運動機能障害、認知機能障害、精神症状等）がないか患者をモニタリングする。PMLの徴候・症状はMSと類似していることがある
- 5) 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

【患者・介護者への説明】

- 1) リンパ球減少、PMLなどの起こりうる副作用とこれらの症状を説明する
- 2) PMLを示唆する徴候・症状があらわれた場合には、すぐに主治医に連絡するように指導する

投与中

投与中止後

リンパ球数のモニタリング

リンパ球減少のために投与を中止する場合、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

※本剤のご使用に際しては、最新の電子添文をご確認ください。

3. 注意すべき副作用、有害事象

(1) 重大な副作用

①リンパ球減少(2.2%)、白血球減少(0.9%)

【リンパ球減少の発症機序】

テクフィデラ投与によりリンパ球数が減少する機序は明らかになっていません。影響は患者によって異なり、テクフィデラ治療中の患者において、リンパ球数がベースラインから平均30%低下することが報告されています。なお約60%のテクフィデラ投与患者のリンパ球数は正常範囲内を維持しました。リンパ球数の減少が報告されているDMDのフィンゴリモドでは、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を抑制するため、薬理作用としてすべての患者でリンパ球数が減少しますが、本剤では、有害事象として一部の患者でリンパ球数が減少する特徴があります。また本剤投与中に減少したリンパ球数が回復するまでの時間は患者個々によりさまざま、数ヵ月を要する場合もあることが分かっていますので、本剤投与中止後もリンパ球数が回復するまで患者のモニタリングを継続してください。

【臨床試験における発現状況】

プラセボ対照海外第Ⅱb相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験（DEFINE試験及びCONFIRM試験）、及びENDORSE延長試験（2014年5月14日時点での中間解析データ）の再発寛解型MS（relapsing-remitting MS：RRMS）患者（n=2,513）[テクフィデラ1日2回（n=1,136）、テクフィデラ1日3回（国内未承認用量）（n=1,249）、テクフィデラ低用量1日1回又は3回（国内未承認用量）（n=128）]の4試験におけるテクフィデラ240mg 1日2回又は1日3回投与を受けた患者の統合データの解析の結果、テクフィデラ1日2回群の患者において、平均白血球数のベースラインからの減少が4～48週の期間に緩徐ながらも着実に進行し、その後プラトー^{注)}に達しました。テクフィデラ1日2回群の患者の平均白血球数は48週までにベースライン（6,930/mm³）から約11%減少しました。同様の状況（48週までに平均白血球数のベースラインから減少し、プラトーに達する）は、テクフィデラ1日3回群の患者でもみられました。テクフィデラ1日2回群、1日3回群の両群ともに4週までにプラセボ群と比べて平均白血球数が減少したものの、すべての時点において正常範囲内を維持しました。

白血球減少の主な要因は、リンパ球数の減少でした。本解析において、4～48週の期間内に平均リンパ球数はベースラインから約30%減少してその後プラトーに達し、324週まで基準値範囲内を維持しました（Fox, 2016年）。61%の患者において、すべての時点でリンパ球数は基準値範囲内でした。CTCAEグレード3（200/mm³以上500/mm³未滿）又はグレード4（200/mm³未滿）に相当するリンパ球減少の発現率は48週までに経時的に増加し、その後312週まで安定しました。グレード3～4のリンパ球減少の発現率は7%でした〔表2〕（Fox, 2016年）。

注) プラトー：推移が行き止まり、横這いの状態になること。

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

▼表2 RRMS患者におけるテクフィデラ投与開始後のリンパ球減少グレード (リンパ球数が最も減少したとき)とその発現率 (Fox, 2016年)

海外データ

リンパ球減少グレード (CTCAE v4.0)	発現率 (n=2,513)
リンパ球数が基準値下限 (910/mm ³) 以上 (CTCAEグレード0)	61% (n=1,533)
リンパ球数800/mm ³ 以上基準値下限 (910/mm ³) 未満 (CTCAEグレード1)	9% (n=236)
リンパ球数500/mm ³ 以上800/mm ³ 未満 (CTCAEグレード2)	21% (n=528)
リンパ球数200/mm ³ 以上500/mm ³ 未満 (CTCAEグレード3)	7% (n=171)
リンパ球数200/mm ³ 未満 (CTCAEグレード4)	<1% (n=2)

CTCAE : 有害事象共通用語規準
(2014年5月14日時点での中間解析データ)

Fox RJ, et al. Neurol Clin Pract. 2016; 6(3): 220-229.より作表

利益相反: 本試験及び本論文の執筆はBiogenの支援により行われた。著者には、同社から謝礼金、研究助成金、顧問料、講演料などを受領している者、また同社の科学諮問委員、社員や株式及びストックオプションを保有している者が含まれる。

テクフィデラ投与を6ヵ月以上受けた患者 (n=2,099) の2.2% (n=47) において、リンパ球数 (absolute lymphocyte count: ALC) が500/mm³未満の状態が6ヵ月以上持続しました。これらの患者の多くで治療継続によりALCが500/mm³未満の状態が持続しました。患者 (n=2,470) の84%は投与開始後6ヵ月間においてALCが基準値下限 (lower limit of normal: LLN) 以上であり、また76%は投与開始後1年間でALCがLLN以上でした。これらの患者のうち、その後のいずれかの時点でALCが500/mm³未満となり、この状態が6ヵ月以上持続したのは、前者においては0.1%、後者においては0%でした [図1、表3] (Fox, 2016年)。

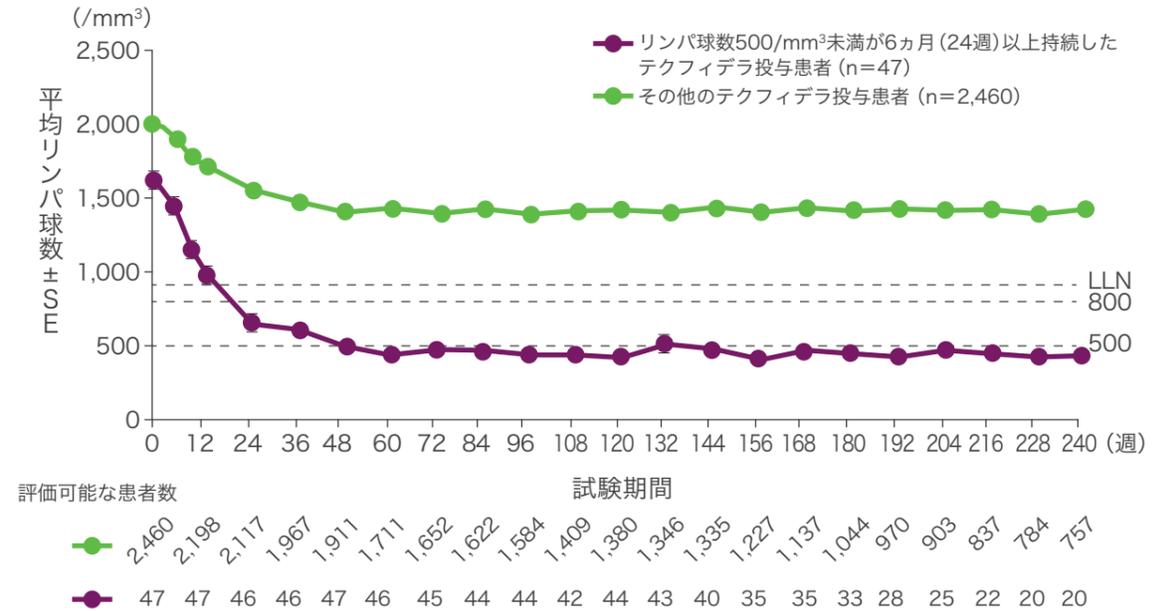
なお、プラセボ群及びテクフィデラ群の全体において、リンパ球減少の患者とリンパ球減少を認めない患者の試験組入れ前のベースライン特性は類似していました (Fox, 2016年)。

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

▼図1 平均リンパ球数の経時的変化 (リンパ球数500/mm³未満が6ヵ月以上持続した患者 vs. その他すべての患者) (Fox, 2016年)

海外データ



SE: 標準誤差, LLN: 基準値下限
(2014年5月14日時点での中間解析データ)

Fox RJ, et al. Neurol Clin Pract. 2016; 6(3): 220-229.

利益相反: 本試験及び本論文の執筆はBiogenの支援により行われた。著者には、同社から謝礼金、研究助成金、顧問料、講演料などを受領している者、また同社の科学諮問委員、社員や株式及びストックオプションを保有している者が含まれる。

▼表3 リンパ球数の長期フォローアップ (治療開始後最長7年まで) —投与開始後6ヵ月間、1年間のリンパ球数とその後のリンパ球数の推移に与える影響について— (Fox, 2016年)

海外データ

投与開始後6ヵ月間 (n=2,470)	左記のうち長期フォローアップ中にリンパ球数500/mm ³ 未満が6ヵ月以上持続した患者数 (%)	投与開始後1年間 (n=2,470)	左記のうち長期フォローアップ中にリンパ球数500/mm ³ 未満が6ヵ月以上持続した患者数 (%)		
すべてのリンパ球数が基準値下限 (910/mm ³) 以上の患者数	2,083人	3人 (0.1%)	すべてのリンパ球数が基準値下限 (910/mm ³) 以上の患者数	1,876人	0人 (0%)
すべてのリンパ球数が800/mm ³ 以上の患者数	2,219人	9人 (0.4%)	すべてのリンパ球数が800/mm ³ 以上の患者数	2,050人	0人 (0%)
すべてのリンパ球数が500/mm ³ 以上の患者数	2,446人	37人 (1.5%)	すべてのリンパ球数が500/mm ³ 以上の患者数	2,409人	16人 (0.7%)
少なくとも1回のリンパ球数が800/mm ³ 未満の患者数	251人	38人 (15%)	少なくとも1回のリンパ球数が800/mm ³ 未満の患者数	420人	47人 (11%)
少なくとも1回のリンパ球数が500/mm ³ 未満の患者数	24人	10人 (42%)	少なくとも1回のリンパ球数が500/mm ³ 未満の患者数	61人	31人 (51%)

(2014年5月14日時点での中間解析データ)

Fox RJ, et al. Neurol Clin Pract. 2016; 6(3): 220-229.より改変

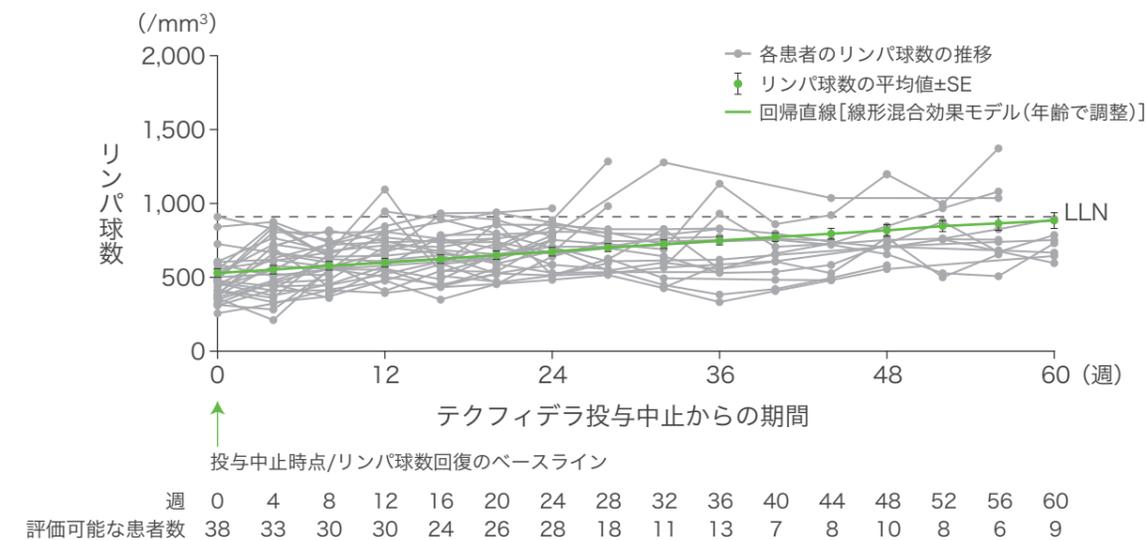
利益相反: 本試験及び本論文の執筆はBiogenの支援により行われた。著者には、同社から謝礼金、研究助成金、顧問料、講演料などを受領している者、また同社の科学諮問委員、社員や株式及びストックオプションを保有している者が含まれる。

プラセボ対照海外第Ⅱb相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験 (DEFINE 試験及び CONFIRM 試験)、及び ENDORSE 延長試験 (2017年9月1日時点での中間解析データ) の4試験の統合解析 [n=2,513 (各群の用法・用量及び患者数はp7を参照)]において、テクフィデラ投与中にALCが500/mm³未満の状態が6ヵ月以上持続し、投与中止時のALCがLLN未満であった患者 (n=38) における投与中止後のフォローアップデータを示します [図2] (Chan, 2020年)。投与中止後のALCは、50%の患者で800/mm³以上、29%の患者でLLNまで回復し、投与中止からALCが800/mm³に回復するまでの期間の中央値は35週でした (Chan, 2020年)。

この統合解析でALCの評価が可能であった患者 (n=2,470) におけるリンパ球減少のALCレベル別の重篤な感染症、日和見感染症、悪性腫瘍の発現率を示します [表4] (Gold, 2020年)。500/mm³未満が6ヵ月以上持続したリンパ球減少及び500/mm³以上800/mm³未満が6ヵ月以上持続したリンパ球減少の発現は、感染症及び重篤な感染症の発現率上昇と関連しませんでした (Gold, 2020年)。日和見感染症として致命的なPMLの発現が1例報告されました。本症例はテクフィデラ1日3回投与群の患者で、ALCが500/mm³未満の状態が約3.5年持続していました (Rosenkranz, 2015年)。市販後にも、リンパ球減少が長期間持続した患者においてPMLの発現例が複数確認されています (PML症例の詳細はp13を参照)。

▼ 図2 テクフィデラ投与中止後のリンパ球数の推移—リンパ球数500/mm³未満が6ヵ月以上持続し、テクフィデラ投与中止時のリンパ球数がLLN未満であった患者 (n=38)—(Chan, 2020年)

海外データ



SE: 標準誤差、LLN: 基準値下限
(2017年9月1日時点での中間解析データ)

Chan A, et al. Neurol Clin Pract. 2020; 10(5): 1-10. doi:10.1212/CPJ.0000000000000800

利益相反: 本試験はBiogenの支援により行われ、同社は本論文の執筆編集の支援を行った。
著者には、同社から謝礼金、研究助成金、顧問料などを受領している者、また同社の運営委員、科学諮問委員、治験責任医師や、同社の社員及び元社員、株式及びストックオプションを保有している者が含まれる。

▼ 表4 テクフィデラ投与中のALCレベル別の重篤な感染症、日和見感染症、悪性腫瘍の発現率 (Gold, 2020年)

海外データ

	リンパ球数 500/mm ³ 未満が 6ヵ月以上持続した 患者 (n=53)	リンパ球数 500/mm ³ 以上 800/mm ³ 未満が 6ヵ月以上持続した 患者 (n=238) ^{※1}	少なくとも1回の リンパ球数が 基準値下限 (910/mm ³) 未満の 患者 (n=686) ^{※2}	すべての リンパ球数が 基準値下限 (910/mm ³) 以上の 患者 (n=1,475)	リンパ球数 解析対象全体 (n=2,470)
患者年の合計値 (患者年)	311	1,581	3,634	5,397	10,970
100患者年あたりの 重篤な感染症の発現率	1.6	0.8	1.1	1.0	1.0
100患者年あたりの 日和見感染症の発現率	0.3	0	0	0	0.1
100患者年あたりの 悪性腫瘍の発現率	0.6	0.6	0.5	0.4	0.5

※1: リンパ球数500/mm³未満が6ヵ月以上持続した患者は除外した。

※2: リンパ球数800/mm³未満が6ヵ月以上持続した患者は除外した。
(2017年9月1日時点での中間解析データ)

Gold R, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1756286420915005.

doi: 10.1177/1756286420915005. eCollection 2020.

利益相反: 本試験はBiogenの支援により行われた。著者には、同社から謝礼金、研究助成金、顧問料などを受領している者、また同社の社員や株式及びストックオプションを保有している者が含まれる。

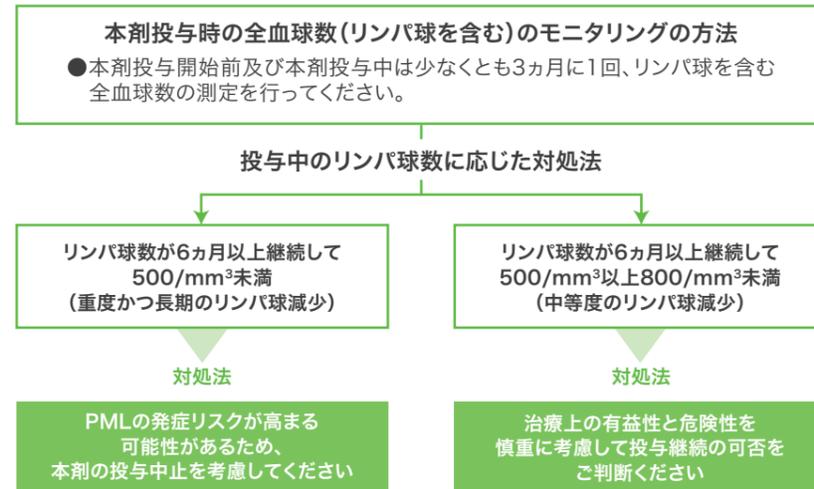
6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

【対策】

PML発現リスクを低減するための対策として、全血球数（リンパ球を含む）の測定を投与開始前及び投与中は少なくとも3ヵ月ごとに実施する必要があります【図3】。

▼ 図3 本剤投与時の全血球数のモニタリング及びリンパ球減少が持続した場合の対処法



リンパ球減少のために投与を中止する場合は、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察してください。

②進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

PMLが報告された症例の多くでは、6ヵ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されています。テクフィデラ投与開始前及び投与中は少なくとも3ヵ月に1回、リンパ球を含む全血球数の測定を行う必要があります。また、PMLは脳の日和見感染であり、死亡又は重度の障害に至ることがあります。PMLの症状は、MS再発と類似していることがあります。PMLに特徴的な症状は多様であり、数日から数週間にわたって進行します。PMLを示唆する以下のような徴候・症状があらわれた場合には、テクフィデラの投与を中断しMRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を実施するとともに、適切な処置を行う必要があります。

・片麻痺 ・四肢麻痺 ・認知機能障害 ・失語症 ・視覚障害

PML軽減のための対応

- ①PMLの発症リスクが高まる可能性があるため、6ヵ月以上継続してリンパ球数500/mm³未満（すなわち重度かつ長期のリンパ球減少）である場合は、テクフィデラの投与中止を考慮してください。
- ②6ヵ月以上継続してリンパ球数500/mm³以上800/mm³未満（すなわち中等度かつ長期のリンパ球減少）である場合は、治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して投与継続の可否を判断してください。

PMLと確定された症例

	年齢・性別	テクフィデラ投与期間	MS前治療歴	テクフィデラ投与期間中に測定されたリンパ球数の最低値 (/mm ³)	テクフィデラ投与期間中に測定された抗JCV抗体価	主な症状	治療*	転帰
症例1	54歳女性	4年6ヵ月	—	290	—	重度の歩行障害、会話障害、左腕の協調運動障害	血漿交換	死亡
症例2	64歳男性	23ヵ月	—	300	1.31	下肢しびれ感の進行、痙直、平衡障害、失見当識	ミルタザピン、メフロキン	生存
症例3	59歳男性	16ヵ月	IFNβ-1a	476	—	疲労、無感情、認知機能障害	ミルタザピン、メフロキン	後遺症を伴って回復
症例4	61歳女性	22ヵ月	IFNβ-1a、IVIG、ナタリズマブ	600	—	左腕脱力、失行症	—	生存
症例5	66歳女性	3年5ヵ月	グラチラマー酢酸塩、IFNβ-1a（皮下注射）	300	—	構音障害、運動失調	ミルタザピン	後遺症を伴って回復

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

症例	年齢・性別	テクフィデラ投与期間	MS前治療歴	テクフィデラ投与期間中に測定されたリンパ球数の最低値 (/mm ³)	テクフィデラ投与期間中に測定された抗JCV抗体価	主な症状	治療*	転帰
症例6	60歳女性	3年	IFN β -1a (皮下注射)	372	—	霧視、浮動性めまい、下肢の感覚障害、左同名半盲、記憶障害	—	後遺症を伴って回復
症例7	66歳女性	4年4ヵ月	IFN β -1a	810	—	右側運動障害、小脳性運動失調、悪心、嘔吐、体重減少	—	生存
症例8	39歳女性	3年6ヵ月	ナタリズマブ	640	—	左上肢の運動時振戦及び企図振戦、体幹運動失調	—	生存
症例9	63歳女性	3年7ヵ月	IFN β -1a	330	—	歩行不安定、言語障害、小脳症状	副腎皮質ステロイド、メフロキン、ミルタザピン	死亡
症例10	41歳女性	20ヵ月	IFN β -1a (皮下注射)	900	—	記憶障害、見当識障害、眼振、左側運動障害、振戦、測定障害、感覚異常、言語障害、認知障害	ステロイド	生存
症例11	66歳女性	5年9ヵ月	ナタリズマブ	420	—	転倒、左片麻痺	—	生存

※：テクフィデラ投与患者におけるPMLに対する治療法は確立していません。

【症例1：54歳、女性】

(Rosenkranz, 2015年)

海外データ

海外臨床試験において、多発性硬化症に対しテクフィデラ240mg 1日3回投与開始。約4年6ヵ月後、新たな神経学的徴候・症状（重度の歩行障害、会話障害、左腕の協調運動障害）を認めた。MS再発を疑い、メチルプレドニゾロンの静脈内投与（1日1,000mg 3日間連続、1日2,000mg 3日間連続、1日2,000mg 3日間連続）が行われたが状態の改善に至らず、本剤投与は中止された。さらに血漿交換を5回実施したが臨床的改善はみられなかった。その後、MRI検査によりPMLと一致する所見を認め、脳脊髄液のJCV DNA検査が陽性であったことからPMLと確定された。重度のリンパ球減少が投与開始から1年以内に発現し約3.5年にわたり重度のリンパ球減少（290～580/mm³）が持続していたことが確認された。リンパ球減少以外のリスク因子は認められなかった。患者は、誤嚥性肺炎及びPMLにより死亡した。

【症例2：64歳、男性】

(Baharnoori, 2016年)

海外データ

海外市販後において、一次進行型多発性硬化症*に対し、テクフィデラ240mg 1日2回、23ヵ月間投与。PMLのリスク因子となる基礎疾患や免疫抑制剤による治療歴はなし。患者は、下肢のしびれ感の進行、痙直、平衡障害の症状を呈していた。ベースラインのMRI画像所見は正常であったが、投与開始から22ヵ月後のMRI画像所見で前頭葉に新たな病変を認めた。さらに患者が失見当識を訴えた後、2ヵ月後のMRI画像所見で前頭葉病変の拡大を認め、MS進行と解釈された。さらに検査したところ、病変内に斑状の増強をいくつか認めた。患者に新たな症状は認められなかった。テクフィデラの投与が中止された。その後、血清中抗JCV抗体価は1.31であり、脳脊髄液JCV DNA検査が陽性（12 copies/mL）であったことから、PMLと確定された。HIV検査は陰性であった。PMLの治療としてミルタザピン、メフロキンが投与された。約2ヵ月後、患者の神経学的な状態は安定した。追加のMRI検査では、前回検査と比較して前頭葉病変の縮小を認めた。6ヵ月後、患者は継続する眼窩後部の頭痛を訴えたが、神経学的検査の結果は安定していた。テクフィデラ投与開始直前のリンパ球数及び投与開始から8ヵ月間のリンパ球数は不明である。しかし、本症例で報告された検査結果は少なくとも1.5年間にわたって500/mm³未満を示し、重度のリンパ球減少を認めた。

*：日本において、進行型多発性硬化症に対するテクフィデラの有効性及び安全性は確立していません。

【症例3：59歳、男性】

(Lehmann-Horn, 2016年)

海外データ

海外市販後において、16ヵ月間テクフィデラを投与。多発性硬化症に対し、過去にインターフェロン β -1aを投与していた。ナタリズマブ及び免疫抑制剤による治療歴はなし。ベースラインのリンパ球数は、テクフィデラ投与開始時2,184/mm³であった。投与開始から6ヵ月後のリンパ球数は486/mm³であった。PMLが疑われた時点において、患者のリンパ球数は476/mm³であった。PMLが疑われる以前にはMRI検査が3回施行され、変化は認められていなかった。入院する数週間前から患者に疲労、無感情が生じるようになり、鑑別診断を行うため入院しMRI検査が実施された。T2強調画像上で、皮質下に増強を伴わない大きな病変を認めた。この病変は脳炎と考えられ、PMLが疑われた。脳脊髄液JCV DNA検査は陰性であった。髄液細胞増加症はなく血清中の抗JCV抗体は陽性であった。患者の認知機能は徐々に悪化した。入院から2週間後のMRI画像所見では病変のわずかな進行が示唆された。脳生検が実施され最終的に病理組織学的結果よりPMLと診断された。その後、腰椎穿刺を行ったところ、髄液中JCVは172 copies/mLであった。テクフィデラ投与中止後、MRI画像所見で軽度の免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）の徴候を認めた。PML治療としてミルタザピン、メフロキンが投与された。患者の症状は改善し、入院型のリハビリテーション施設に転院となった。

【症例4：61歳、女性】

(社内資料)

海外データ

海外市販後において22ヵ月間テクフィデラを投与。免疫抑制剤の治療歴なし。多発性硬化症に対しインターフェロン β -1a、免疫グロブリン静注療法（IVIG）による治療を行い、その後ナタリズマブを投与した。ナタリズマブ投与中のリンパ球数は約3,200/mm³であった。血清中抗JCV抗体価が2.8であったため、ナタリズマブの投与を中止しテクフィデラの投与を開始した。テクフィデラ投与開始から4ヵ月後のリンパ球数は1,000/mm³であり、その後700、600、600/mm³と推移した。左腕脱力、失行症の新たな症状を呈した。MRI画像所見によりPMLが疑われ、脳脊髄液中のJCV DNA検査は陽性であった。患者の状態は安定しており、PML治療のための入院は行われなかった。

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

【症例5：66歳、女性】

(社内資料)

海外データ

海外市販後において、約3年5ヵ月間テクフィデラを投与。免疫抑制剤による治療歴はなし。過去に多発性硬化症に対し、グラチラマー酢酸塩、インターフェロンβ-1a(皮下注射)を投与していた。テクフィデラ投与中に測定されたリンパ球数は、23ヵ月間にわたり中等度から重度のリンパ球減少を呈していた。テクフィデラ投与開始6ヵ月前のリンパ球数は1,400/mm³であった。投与開始から18ヵ月後のリンパ球数は600/mm³であり、その後700/mm³(32ヵ月後)、300/mm³(40ヵ月後)、500/mm³(41ヵ月後)と推移した。投与開始から39ヵ月後、構音障害及び運動失調が発現した。投与開始から41ヵ月後にテクフィデラの投与を中止した。臨床症状、脳MRI及び髄液中のJCV DNA検査が陽性であったことから、PMLと診断された。PML治療としてミルタザピンが投与された。患者は退院した。

【症例6：60歳、女性】

(社内資料)

海外データ

海外市販後において、約3年間テクフィデラを投与。過去に多発性硬化症に対し、インターフェロンβ-1a(皮下注射)を投与していた。PML発症時、HIV検査は陰性であった。けいれん発作の既往歴ならびに免疫抑制剤による治療歴はなし。テクフィデラ投与開始から約3年後、患者はMS再発及びPMLが疑われ入院した。霧視、浮動性めまい、下肢の感覚障害、左同名半盲、記憶障害の症状を呈していた。患者はテクフィデラ投与期間を通して中等度のリンパ球減少を呈しており、入院時のリンパ球数は560/mm³であった。入院から約2ヵ月後の、脳脊髄液JCV DNA検査は陰性であった。テクフィデラの投与は中止された。MS再発が疑われメチルプレドニゾロンが投与されたが、臨床状態の改善は認められなかった。テクフィデラ投与中止時のリンパ球数は448.5/mm³であった。脳脊髄液JCV DNA検査は陰性であったが、MRI検査ならびに物忘れの悪化と視野欠損の臨床症状からは、PMLに伴う免疫再構築炎症反応症候群(PML-IRIS)が強く疑われた。MRI画像所見では、前回のMRI検査と比較して血液脳関門障害が悪化しており、進行性であることが示唆された。患者は再入院し、MRI画像所見の悪化が認められた。腰椎穿刺が実施され、脳脊髄液JCV DNA検査は陽性であった。テクフィデラ投与中止から約1年後、患者は後遺症を伴いPMLから回復した。

【症例7：66歳、女性】

(社内資料)

海外データ

海外市販後において、約4年4ヵ月間テクフィデラを投与。長期間持続する中等度から重度のリンパ球減少を呈することなく、テクフィデラ関連PMLの発現が確認された最初の症例。過去に多発性硬化症に対し、インターフェロンβ-1aを投与していた。その他の病態修飾療法による治療歴はなし。PMLが疑われる以前のリンパ球数は基準値下限(910/mm³)を上回っていた。PML診断時、患者は顕著なPMLの徴候・症状(右側運動障害、小脳性運動失調、悪心、嘔吐、体重減少など)を呈して入院した。軽度のリンパ球減少が認められ(810~840/mm³)、脳脊髄液JCV DNA検査は陽性(2,020 copies/mL)、HIV検査は陰性であった。MRI画像所見では、後頭蓋窩、脳脚、右側を中心とした小脳半球に病変を認めた。テクフィデラ中止後、リンパ球数は1,020~1,600/mm³に増加した。脳脊髄液JCV DNAは475 copies/mLに減少した。患者の症状は改善し、体重は増加した。

【症例8：39歳、女性】

(Diebold, 2019年)

海外データ

海外市販後において、再発寛解型多発性硬化症に対し約3年6ヵ月間テクフィデラを投与。過去にナタリズマブによる治療歴があった。ナタリズマブは投与開始から2年後に、PMLリスクの増大を理由に中止された(抗JCV抗体価2.873)。ナタリズマブ中止から10ヵ月後にテクフィデラの投与を開始した。テクフィデラ投与中の患者のリンパ球数は640~2,180/mm³であった。患者は4週間持続する左手の振戦を呈した。神経学的検査では、左上肢の軽度の運動時振戦及び企図振戦、ならびにわずかな体幹運動失調を認めた。MRI検査では、FLAIR及びT2強調画像上で、右視床、右中脳、橋、両側小脳脚に高信号を呈する融合性の病変を認め、Gd増強性は示さなかった。PML診断時、患者のリンパ球数は850/mm³、白血球数は8,300/mm³であった。脳脊髄液JCV DNA検査は35 GEq/mLで陽性、HIV検査は陰性であった。テクフィデラ中止後、PMLに関連した臨床的及び放射線学的な所見に変化はなく、IRISを示唆する徴候はみられなかった。診断から5ヵ月後の最終フォローアップ時に、MRI検査で無症候性の新規多発性硬化症病変が認められ、脳脊髄液JCV DNA検査は陰性であった。

【症例9：63歳、女性】

(社内資料)

海外データ

海外市販後において、約3年7ヵ月間テクフィデラを投与。過去に多発性硬化症に対し、インターフェロンβ-1aを投与していた。テクフィデラ投与開始以降に測定されたリンパ球数は約600/mm³であったが、500/mm³を下回ることにはなかった。安定時のEDSSスコアは3.0であった。テクフィデラ投与開始から約3年6ヵ月後、患者は歩行不安定、言語障害、小脳症状を生じ、ステロイドによる治療を受けた。リンパ球数は約700/mm³であった。テクフィデラの投与は開始から3年7ヵ月後に中止され、中止時のリンパ球数は330/mm³であった。副腎皮質ステロイド薬のポーラス投与による改善が認められずその後数日間メフロキン、ミルタザピンが投与された。脳脊髄液JCV DNA検査は陽性(3,060 copies/mL)であった。PML診断時のMRI検査では、両側小脳及び両側中小脳脚に広範囲に及ぶテント下PML病変を認めた。PML診断時、HIV検査は陰性であった。患者はPMLにより死亡した。

【症例10：41歳、女性】

(社内資料)

海外データ

海外市販後において、約20ヵ月間テクフィデラを投与。過去に多発性硬化症に対し、インターフェロンβ-1a(皮下注射)を投与していた。テクフィデラ投与開始翌年のリンパ球数は900/mm³であった。投与開始から20ヵ月後、記憶障害が出現した。MRI検査では、左前頭葉、左島、左頭頂葉にGd増強多葉性PMLに矛盾しない、辺縁に増強効果を伴う皮質下病変が認められた。テクフィデラの投与は中止された。その他の症状として、時間と空間に対する部分的な見当識障害、眼振、左側運動障害、振戦、測定障害、感覚異常、言語障害、認知障害などを認めた。HIV検査は陰性、脳脊髄液JCV DNA検査は陽性(490,000 copies/mL)であった。患者はステロイドにより治療され、記憶障害は解消した。

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

【症例11：66歳、女性】

(社内資料)

海外データ

海外市販後において、5年9ヵ月間テクフィデラを投与。過去に多発性硬化症に対し、ナタリズマブを12ヵ月間投与していた。テクフィデラ投与開始から4年後、患者は中等度から重度のリンパ球減少を呈し、リンパ球数は600、430、630/mm³で推移した。投与開始から約5年6ヵ月後のリンパ球数は420/mm³であった。投与開始から5年8ヵ月後、患者は転倒及び左片麻痺をきたした。MS再発が疑われ、患者は入院してステロイドによる治療を3日間受けた。入院時のリンパ球数は500/mm³であった。MRI検査では右前頭葉後部白質に信号増強領域を散在性に認め、亜急性の虚血性脳梗塞の可能性が示唆された。翌月、テクフィデラの投与は中止された。投与開始から5年10ヵ月後、FLAIR及びT2強調画像上で右前頭葉に皮質下U-fiberまで及ぶ中～広範囲に融合性の高信号領域、ならびに右頭頂葉に後方及び下方に向かって広がる、辺縁に不完全な拡散制限を伴う新規の融合性の信号異常領域を認め、PMLとして矛盾しない所見であった。脳脊髄液JCV DNA検査は陽性であった。3週間後のMRI検査では、右前頭葉後部、頭頂葉、右後頭葉において融合性のFLAIR高信号領域の緩徐な拡大を認めた。PMLに対する治療は行われなかった。

※PMLについての最新情報は、弊社Webページをご覧ください。

③感染症(頻度不明)

日和見感染症(重篤なサイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染等)を含む感染症があらわれることがあるので[表5]、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。なお、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、適切な処置を行ってください。

なお、市販後データに由来する推定使用患者数448,406人の曝露877,565人年(2020年2月29日時点)において、報告された感染(重篤な日和見感染を含む)事象は計4,794件でした(2020年3月26日時点)。

④急性腎不全(頻度不明)

急性腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行ってください。

⑤肝機能障害(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行ってください。

⑥アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシー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し、適切な処置を行ってください。

本剤投与時には潮紅が高頻度で認められるため、潮紅があらわれた場合には、アナフィラキシーとの鑑別を慎重に行ってください[表6]。プラセボ投与群と比較してテクフィデラ投与群では潮紅(ほてりを含む)の発現率増加が認められ、30～40%の患者に潮紅が報告されました。

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

▼表5 海外第Ⅲ相臨床試験のいずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な事象の発現率
—DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データ(2年間)—

海外データ

	プラセボ	テクフィデラ 240mg 1日2回	テクフィデラ 240mg 1日3回	テクフィデラ群 合計
安全性解析集団	771 (100)	769 (100)	760 (100)	1,529 (100)
重篤な事象発現例数	165 (21)	135 (18)	119 (16)	254 (17)
感染症及び寄生虫症	12 (2)	17 (2)	15 (2)	32 (2)
胃腸炎	0	6 (<1)	3 (<1)	9 (<1)
蜂巣炎	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
尿路感染	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
ウイルス感染	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
肺炎	2 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)
敗血症	2 (<1)	0	0	0
免疫系障害	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0
臨床検査	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)	0	0	0

例数(%)

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(109MS301及び109MS302)の併合解析

▼表6 アナフィラキシーと潮紅の主な症状

アナフィラキシー	潮紅
皮膚・粘膜症状(全身の発疹、そう痒、潮紅、浮腫) 呼吸器症状(呼吸困難、気道狭窄、喘鳴) 循環器症状(血圧低下、意識障害)	顔面及び頸部に限局してあらわれる赤み、ほてり、熱感

(2) その他の注意すべき有害事象：潮紅及び消化器系有害事象

海外第Ⅲ相臨床試験(DEFINE試験及びCONFIRM試験)ならびに国内外の患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験[APEX パート1(海外データを含む、国際共同試験)]のいずれにおいても、頻度の高い有害事象(10%以上)として潮紅及び消化器系有害事象が報告されています。

①潮紅

潮紅の発現率が最も高くなるのは投与開始から1ヵ月以内であり、その後発現率は大幅に低下します。潮紅は1ヵ月程度の期間、1回120mg 1日2回投与に減量することにより緩和できます。臨床試験において、2~4%の患者が潮紅によりテクフィデラを減量しました。テクフィデラによる潮紅に対して、減量を必要とする重症度などの特定の指標はなく、潮紅に対する忍容性が認められない患者においては、本剤投与の中止を検討してください。

海外第Ⅲ相臨床試験DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データの安全性解析から、潮紅の発現率が最も高かったのは最初の1ヵ月間でした[図4](Phillips, 2015年)。テクフィデラ投与開始後0~3ヵ月では、潮紅及びその関連事象の発現率はプラセボ群で5%及びテクフィデラ群で37%でした[表7]。これらの事象の大半は軽度又は中等度(97%)であり、治験期間中に回復しました(75%)[表9]。回復までの持続期間(開始日から消失日)の中央値は潮紅で17日間、ほてりで29日間でした。潮紅又はほてりの発現により投与中止に至った事例は5%であり、減量を行った事例は7%で、87%の事例は用量の変更なく継続されました。8%の事例で対症療法が行われました[表9](Phillips, 2015年)。

日本を含む国際共同試験APEX試験パート1における潮紅(ほてりを含む)の発現率は、海外第Ⅲ相臨床試験同様にプラセボ群(9%)に比べてテクフィデラ群(27%)で高く認められました。また日本人患者集団と全患者集団で明確な差はありませんでした。潮紅及びその関連事象の発現率が最も高かったのは、海外第Ⅲ相臨床試験同様に最初の1ヵ月間であり、これらの事象はその後大きく減少しました。

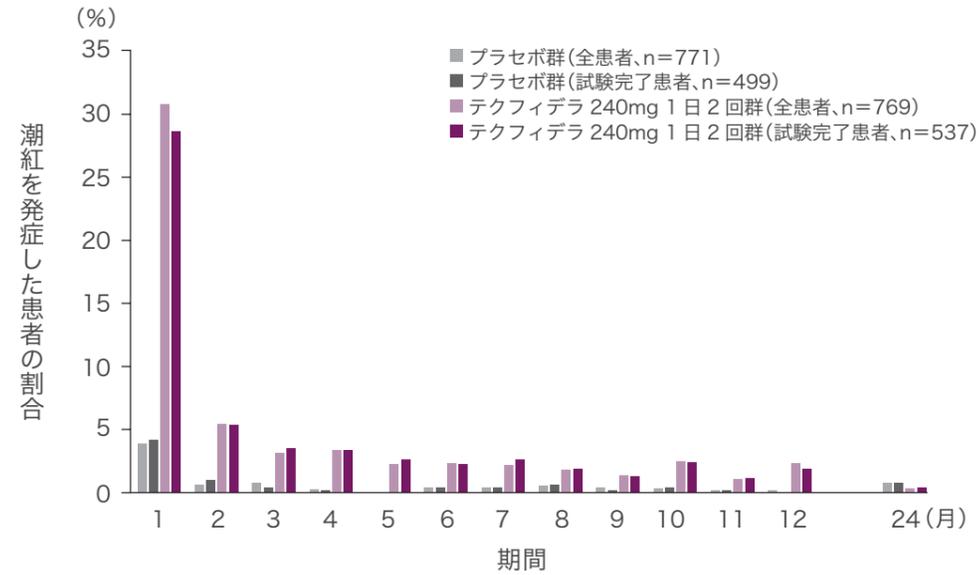
表7(Phillips, 2015年)に海外第Ⅲ相臨床試験DEFINE試験及びCONFIRM試験における潮紅及びその関連事象の発現率を示します。

潮紅の対症療法として、アスピリン*、抗ヒスタミン薬*を使用した報告があります(Phillips, 2015年)。海外第Ⅲb相臨床試験において、1~4週にテクフィデラ240mg(1週目は120mg) 1日2回とともにアスピリン325mg又はプラセボ投与(テクフィデラ服用の30分前に服用)、5~8週にテクフィデラ240mg 1日2回の単独投与を受けた健康成人[アスピリン併用(n=43)、アスピリン非併用(n=43)]における潮紅を発症した被験者の割合は、アスピリン非併用群では試験期間を通して約80%で推移したのに対し、アスピリン併用群では1~4週にかけて63%、52%、28%、36%でした[図5](O'Gorman, 2015年)。

*：使用目的が適応外である場合があるため、各薬剤の使用に際しては各電子添文をご確認ください。

▼図4 潮紅を発症した患者の割合(月別)
—DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データ—(Phillips, 2015年)

海外データ



Phillips JT, et al. Int J MS Care. 2015; 17(5): 236-243.

利益相反: 本試験はBiogenの資金提供を受けて行われた。

本論文の著者には、Biogenの社員が含まれる。本論文の著者に対し、Biogenの社員が執筆や図表作成の準備において援助した。

▼表7 潮紅及びその関連事象の発現率
—DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データ—(Phillips, 2015年)

海外データ

潮紅及びその関連事象	プラセボ(n=771)	テクフィデラ(n=769)
2年間の試験結果		
発現率	8%	45%
潮紅	4%	34%
ほてり	2%	7%
重篤な事象の発現率	0%	<1%
投与開始初期(0~3ヵ月)		
発現率	5%	37%
潮紅	3%	28%
ほてり	1%	5%

潮紅及びその関連事象は、潮紅、ほてり、紅斑、全身性紅斑、灼熱感、皮膚灼熱感、熱感、充血を検索した。

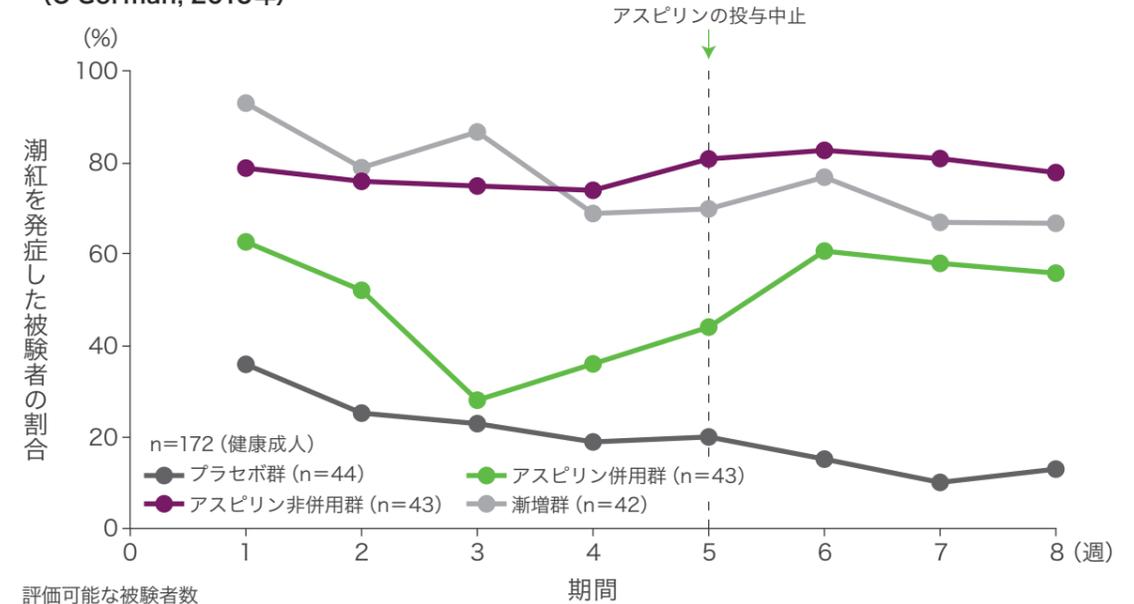
Phillips JT, et al. Int J MS Care. 2015; 17(5): 236-243.より作表

利益相反: 本試験はBiogenの資金提供を受けて行われた。

本論文の著者には、Biogenの社員が含まれる。本論文の著者に対し、Biogenの社員が執筆や図表作成の準備において援助した。

▼図5 潮紅を発症した被験者の割合(週別)—テクフィデラとアスピリン併用の影響—
(O'Gorman, 2015年)

海外データ



評価可能な被験者数

	1	2	3	4	5	6	7	8
プラセボ群	44	44	44	43	41	41	40	39
アスピリン非併用群	43	41	40	38	37	36	36	36
アスピリン併用群	43	42	39	36	36	36	36	36
漸増群	42	39	39	36	33	31	30	30

投与方法(8週間)

プラセボ群:

1~4週: プラセボ及びアスピリンプラセボ(プラセボの30分前に服用)投与
5~8週: プラセボ投与

アスピリン非併用群:

1~4週: テクフィデラ240mg(1週目は120mg) 1日2回及びアスピリンプラセボ(テクフィデラの30分前に服用)投与
5~8週: テクフィデラ240mg 1日2回投与

アスピリン併用群:

1~4週: テクフィデラ240mg(1週目は120mg) 1日2回及びアスピリン325mg(テクフィデラの30分前に服用)投与
5~8週: テクフィデラ240mg 1日2回投与

漸増群:

1~4週: テクフィデラの漸増(1週目は120mg 1日1回、2週目は120mg 1日2回、3週目は240mg 1日1回朝と120mg 1日1回夕、4週目は240mg 1日2回)投与
5~8週: テクフィデラ240mg 1日2回投与

O'Gorman J, et al. Clin Ther. 2015; 37(7): 1402-1419.

利益相反: 本試験はBiogenの支援により行われ、同社は本論文の執筆編集の支援を行った。

著者には、同社の社員や株式及びストックオプションを保有している者が含まれる。

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

②消化器系有害事象

海外第Ⅲ相臨床試験DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データの安全性解析において、消化器系有害事象の発現率は投与開始から1ヵ月間で最も高くなりました【図6】(Phillips, 2015年)。テクフィデラ投与開始後0~3ヵ月では、消化器系有害事象の発現率はプラセボ群で17%及びテクフィデラ群で27%でした【表8】。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度(91~96%)であり、治験期間中に回復しました(93~96%)【表9】。回復までの持続期間(開始日から消失日)の中央値は、腹痛、上腹部痛で9.5日間、悪心、嘔吐/下痢で8日間でした。投与初期において回復した患者割合の推移を図7に示します(Phillips, 2015年)。消化器系有害事象発現により投与中止に至った事例は6~12%、減量を行った事例は13~21%であり、60~67%の事例においては用量の変更なく継続されました。26~38%の事例で対症療法が行われました【表9】。消化器系有害事象の対症療法としてプロトンポンプ阻害剤* (腹痛、上腹部痛)、消化管運動機能改善剤* (悪心、嘔吐)、止瀉薬* (下痢)が使用されました。

※: 使用目的が適応外である場合があるため、各薬剤の使用に際しては各電子添文をご確認ください。

海外第Ⅳ相非盲検単群試験TOLERATE試験においては、テクフィデラ240mg(1週目は120mg)1日2回投与を受けたRRMS患者(n=211)のうち、消化器系有害事象の発現を認めた患者(n=186)の21%及び発現を認めなかった患者(n=25)の48%がテクフィデラを常に食事とともに服用(食事と一緒にもしくは食後1時間以内に服用)していました(Gold, 2018年)。MOGISS*を用いて評価した消化器症状の重症度(症状が最も重かったとき)の内訳を示します【図8】(Gold, 2018年)。MOGISSスコアの平均値は、テクフィデラを常に食事とともに服用していた患者(n=51)で3.3、食事とともに服用していない場合のある患者(n=160)で4.4でした[スコア高値ほど重症であることを示す(範囲:0~10)](Gold, 2018年)。

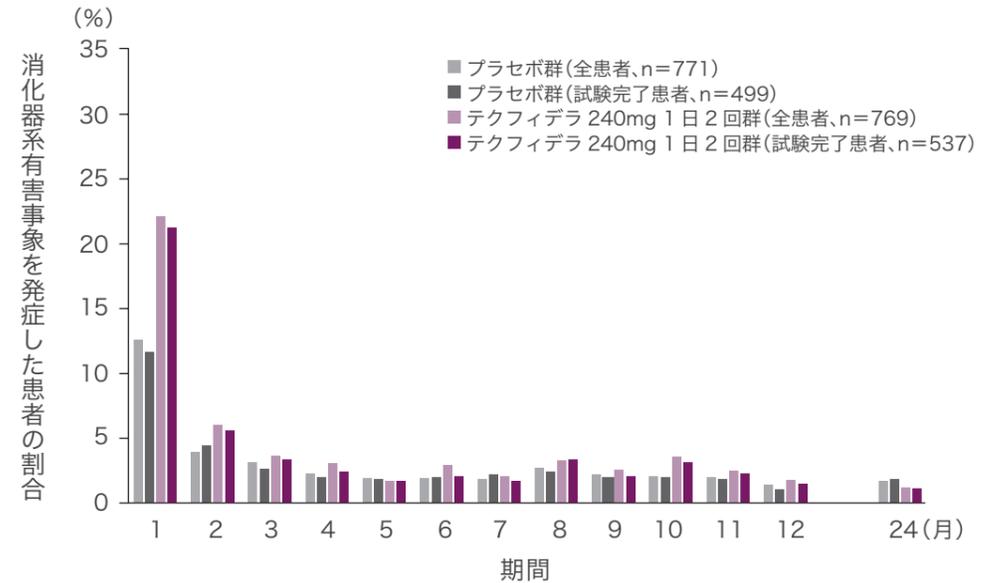
※: MOGISS (Modified Overall Gastrointestinal Symptom Scale)

日本を含む国際共同試験APEX試験パート1における消化器系有害事象の発現率は、海外第Ⅲ相臨床試験同様にプラセボ群(16%)に比べてテクフィデラ群(33%)で高く認められました。また日本人患者集団と全患者集団で明確な差はありませんでした。消化器系有害事象の発現率が最も高かったのは、海外第Ⅲ相臨床試験同様に最初の1ヵ月間であり、これらの事象はその後大きく減少しました。

以下に海外第Ⅲ相臨床試験DEFINE試験及びCONFIRM試験における消化器系有害事象の発現率を示します【表8】(Phillips, 2015年)。

▼図6 消化器系有害事象を発症した患者の割合(月別)
—DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データ—(Phillips, 2015年)

海外データ

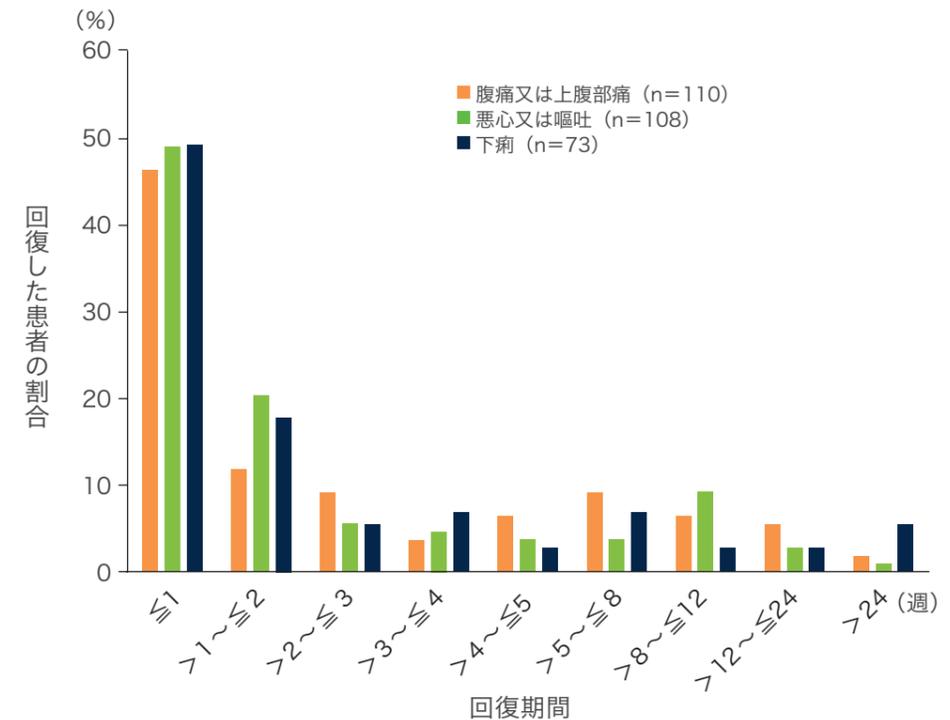


Phillips JT, et al. Int J MS Care. 2015; 17(5): 236-243.
利益相反: 本試験はBiogenの資金提供を受けて行われた。

本論文の著者には、Biogenの社員が含まれる。本論文の著者に対し、Biogenの社員が執筆や図表作成の準備において援助した。

▼図7 消化器系有害事象の回復期間(Phillips, 2015年)

海外データ

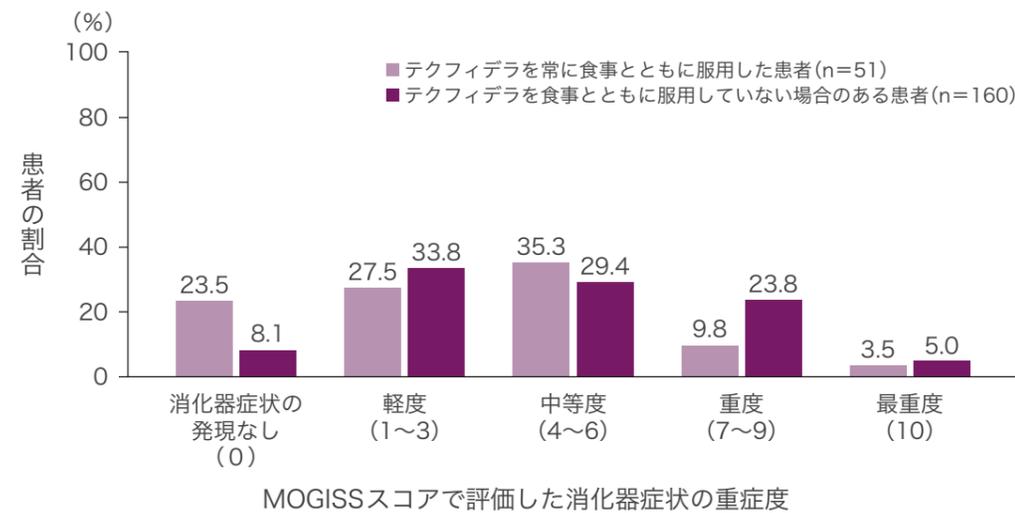


Phillips JT, et al. Int J MS Care. 2015; 17(5): 236-243.
利益相反: 本試験はBiogenの資金提供を受けて行われた。

本論文の著者には、Biogenの社員が含まれる。本論文の著者に対し、Biogenの社員が執筆や図表作成の準備において援助した。

▼ 図8 MOGISSスコアで評価した消化器症状の重症度 (症状が最も重かったとき) の内訳
— テクフィデラを食事とともに服用した場合の影響 — (Gold, 2018年)

海外データ



「テクフィデラを常に食事とともに服用する」とは、
テクフィデラを食事と一緒にもしくは食後1時間以内に服用することと定義した。
MOGISS : Modified Overall Gastrointestinal Symptom Scale

Gold R, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2018; 11: 1756286418768775. doi: 10.1177/1756286418768775. eCollection 2018.
利益相反: 本試験はBiogenの支援により行われ、同社は本論文の執筆編集の支援を行った。
著者には、同社から講演料、顧問料、助成金、旅費などを受領している者、また同社の社員が含まれる。

▼ 表8 消化器系有害事象の発現率
— DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データ— (Phillips, 2015年)

海外データ

消化器系有害事象	プラセボ (n=771)	テクフィデラ (n=769)
2年間の試験結果		
発現率	31%	40%
腹痛	5%	9%
上腹部痛	6%	10%
悪心	9%	12%
嘔吐	5%	8%
下痢	11%	14%
重篤な事象の発現率	<1%	<1%
対症療法の実施	14%	19%
投与開始初期 (0~3ヵ月)		
発現率	17%	27%
腹痛	3%	7%
上腹部痛	3%	7%
悪心	5%	9%
嘔吐	2%	5%
下痢	5%	9%
重篤な事象の発現率	0%	0%

Phillips JT, et al. Int J MS Care. 2015; 17(5): 236-243. より作表
利益相反: 本試験はBiogenの資金提供を受けて行われた。

本論文の著者には、Biogenの社員が含まれる。本論文の著者に対し、Biogenの社員が執筆や図表作成の準備において援助した。

▼ 表9 潮紅及び消化器系有害事象詳細 (投与初期3ヵ月間) (Phillips, 2015年)

海外データ

特性	腹痛又は上腹部痛	悪心又は嘔吐	下痢	潮紅又はほてり
いずれかの事象 ^{※1}	121 (100)	120 (100)	78 (100)	292 (100)
回復した事象 ^{※2}	113 (93)	114 (95)	75 (96)	220 (75)
重症度				
軽度	68 (56)	65 (54)	49 (63)	208 (71)
中等度	42 (35)	49 (41)	26 (33)	75 (26)
重度	11 (9)	6 (5)	3 (4)	9 (3)
重篤な事象	0	0	0	1 (<1) ^{※3}
対症療法が行われた事象	46 (38)	39 (33)	20 (26)	22 (8)
治験薬の投与変更				
投与中断	9 (7)	17 (14)	11 (14)	4 (1)
減量	25 (21)	17 (14)	10 (13)	19 (7)
投与中止	9 (7)	14 (12)	5 (6)	15 (5)
なし	78 (64)	72 (60)	52 (67)	254 (87)

例数 (%)

※1: データの分母は患者が1つ以上の事象を経験していることを示す。

※2: 投与期間中のいずれの時点でもよいこととした。

※3: 投与1日目の全身性の潮紅による投与中止

Phillips JT, et al. Int J MS Care. 2015; 17(5): 236-243.
利益相反: 本試験はBiogenの資金提供を受けて行われた。

本論文の著者には、Biogenの社員が含まれる。本論文の著者に対し、Biogenの社員が執筆や図表作成の準備において援助した。

(3) 項目別有害事象発現頻度及び臨床検査値異常一覧

日本を含む国際共同試験 (APEX試験パート1) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (DEFINE試験及びCONFIRM試験) において認められた有害事象の一覧を示します。

国際共同試験 (APEX試験パート1) 成績における有害事象*

有害事象の種類	発現例数 (%)	
	テクフィデラ240mg 1日2回群 (n=111)	
有害事象の発現症例数 (%)	96 (86)	
潮紅	24 (22)	
下痢	11 (10)	
悪心	11 (10)	
腹痛	8 (7)	
そう痒症	8 (7)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6)	
ほてり	7 (6)	
嘔吐	5 (5)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4)	
紅斑	4 (4)	
胃腸炎	4 (4)	
便秘	3 (3)	
感覚鈍麻	3 (3)	
マイクロアルブミン尿	3 (3)	
蛋白尿	3 (3)	
発疹	3 (3)	

※: プラセボ群と比較してテクフィデラ群で発現率が2%以上高かった有害事象

(承認時集計)

海外第Ⅲ相臨床試験 (DEFINE試験及びCONFIRM試験の併合データ: 2年間) 成績における有害事象*

有害事象の種類	発現例数 (%)		
	テクフィデラ 480mg/日群 (n=769)	テクフィデラ 720mg/日群 (n=760)	テクフィデラ群 合計 (n=1,529)
有害事象の発現症例数 (%)	733 (95)	712 (94)	1,445 (95)
潮紅	265 (34)	215 (28)	480 (31)
鼻咽頭炎	170 (22)	172 (23)	342 (22)
下痢	107 (14)	128 (17)	235 (15)
悪心	93 (12)	105 (14)	198 (13)
上腹部痛	76 (10)	85 (11)	161 (11)
蛋白尿	67 (9)	85 (11)	152 (10)
腹痛	73 (9)	63 (8)	136 (9)
そう痒症	62 (8)	58 (8)	120 (8)
嘔吐	65 (8)	53 (7)	118 (8)
発疹	58 (8)	55 (7)	113 (7)
ほてり	52 (7)	49 (6)	101 (7)
紅斑	36 (5)	54 (7)	90 (6)
副鼻腔炎	35 (5)	52 (7)	87 (6)
気管支炎	35 (5)	48 (6)	83 (5)
尿中アルブミン陽性	46 (6)	36 (5)	82 (5)
筋痙縮	27 (4)	50 (7)	77 (5)
消化不良	35 (5)	40 (5)	75 (5)
胃腸障害	18 (2)	34 (4)	52 (3)
多汗症	17 (2)	26 (3)	43 (3)
リンパ球減少症	18 (2)	17 (2)	35 (2)

※: プラセボ群と比較してテクフィデラ群で発現率が2%以上高かった有害事象

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

4. 参考資料

(1) 進行性多巣性白質脳症 (PML) とは

①疫学

PMLは、亜急性に進行するJCVによるCNSの感染症です。1930年代から報告されており、最初に「PML」という病名が使用されたのは1958年でした。当初は中高年患者におけるリンパ増殖性疾患のまれな合併症として報告されました (Åström, 1958年)。また、自己免疫疾患及び臓器移植に対する免疫抑制治療の結果としても引き起こされることが報告されています (Amend, 2010年)。

HIV感染症の流行により、PMLの発症率が上昇しました。AIDS患者におけるPMLの有病率は5%と報告されています。近年、HIV感染者におけるPML発症率に変化はありませんが、強力な抗レトロウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy : HAART) の導入により、死亡率は低下しています (Koralnik, 2004年)。

6,000例以上のMS患者を対象とした抗JCV抗体検査 (STRATIFY JCV) 結果の解析によると、陽性率は55%でした。また、MS患者を対象としたすべてのコホート研究において、抗JCV抗体の陽性率は年齢とともに上昇し、女性よりも男性の陽性率が高いことが示されました。これは、同様の手法を用いた健康成人を対象とした研究報告とほぼ一致しました (Egli, 2009年 ; Kean, 2009年 ; Knowles, 2003年)。

参考

欧米ではPMLの基礎疾患の多くがHIV感染症であること (約85%) が明らかとなっています (Molloy, 2009年)。一方、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」によれば、日本におけるPMLの基礎疾患はHIV感染症が4割を占め、残りは血液系悪性腫瘍、膠原病、結合組織病等の自己免疫疾患等多岐にわたるとされています。日本におけるPML発症頻度は、1,000万人あたり0.9例です (岸田修二ほか、2004年)。

②病因

PMLはヒトポリオーマウイルスであるJCVの再活性化により発症し (Berger, 1998年)、脳の皮質下白質が侵される疾患です (Safak, 2003年)。何がJCV増殖の引き金になるかは不明ですが、複数の危険因子が重なって発症すると考えられており、その危険因子の1つが細胞性免疫の機能低下です。これは、HIV感染、全身性の免疫不全、抗悪性腫瘍薬の投与及び一部の悪性腫瘍に起因するとされています。

③病理

PMLでは、脳におけるJCVの増殖によりオリゴデンドロサイトの変性を伴う破壊 (溶解感染) が生じ、髄鞘が広範囲にわたり破壊されます。皮質下白質に発現した病巣が拡大し、MRIで特徴的な画像が認められます。

④症状

主な症状は多様な脱髄パターンを反映しており、多くの場合、視覚、運動機能、認知機能の低下が認められ、皮質盲や、片麻痺といった著しい脱力及び行動障害を伴うことがあります。また、感覚障害、回転性めまい、けいれん発作等が認められることもあります (Berger, 1998年)。これらの症状とその進行は、PMLの発症とMS再発の典型的な症状との鑑別に役立ちますが、一方で両者には同様の症状もみられるため注意が必要です。

⑤診断

欧州神経学会 (European Federation of Neurological Societies : EFNS) は「PMLを含むHIV感染症の神経学的合併症の診断と治療に関するガイドライン」を発表しています (Portegies, 2004年)。診断基準は次のとおりです。

- MRIで非対称性の白質異常が観察され、緩徐に進行する局所の神経障害が認められる場合はPMLが疑われる。概して、皮質に向かって指のように突出した病巣が皮質下に認められる。mass effect (周囲組織の変形)*は認めない。T1強調画像では低信号、T2強調画像、FLAIR (fluid attenuated inversion recovery : 水抑制画像)、DWI (diffusion weighted imaging : 拡散強調画像) では高信号を示し、一般的にコントラスト増強は示さない。
- 髄液のPCR検査 (JCV遺伝子検査) によるJCV DNAの検出感度は72~100%であり、特異度は92~100%であることから、この検査はPMLの診断に非常に有用である (Cinque, 1997年)。JCV遺伝子検査が陰性の場合には再検査が推奨される。脳生検は依然として診断の最終的な手段であるが、JCV遺伝子検査が陽性であれば、診断根拠として妥当とされる。
- MRI検査は、PMLを早期発見する上で優れており、過去のMRIとの比較が、MS病巣等の神経疾患との鑑別に有用である (Kappos, 2011年 ; Dong, 2012年)。

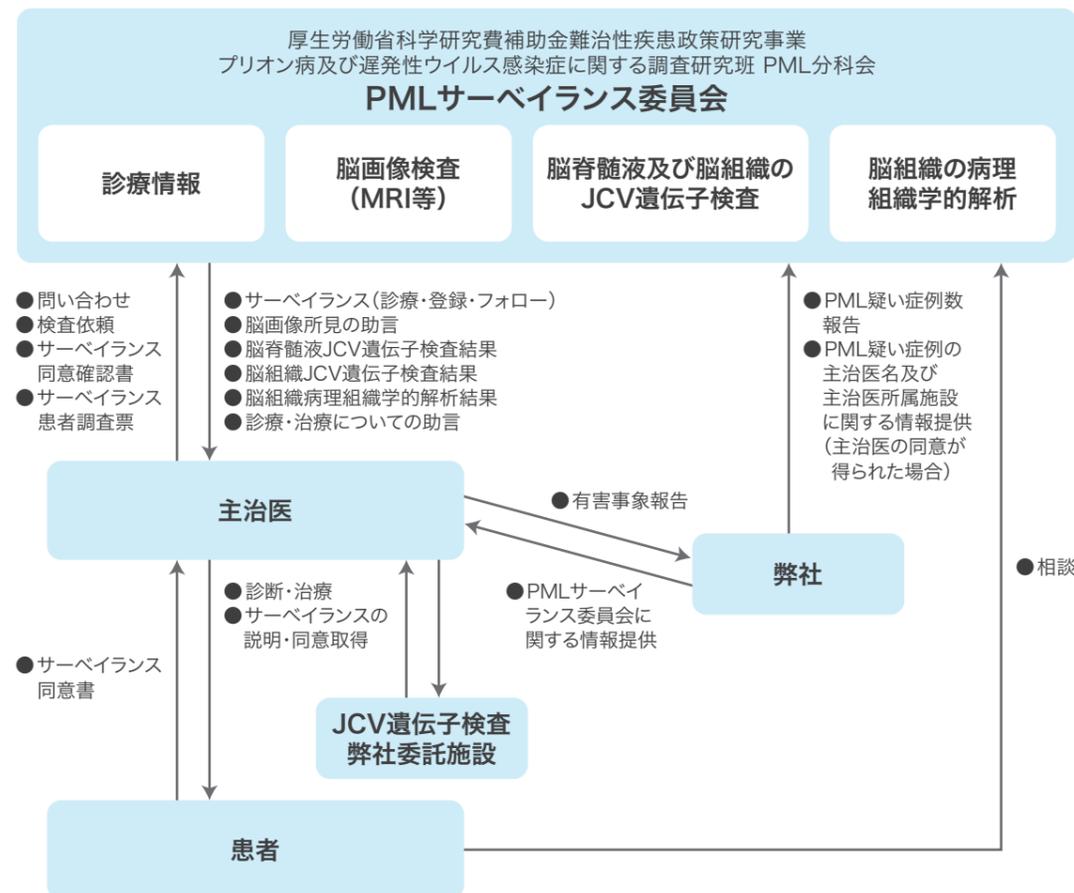
* : mass effect (周囲組織の変形) : MSでは、大型の急性期病巣でmass effectが認められる場合がある。一方、PMLでは大型病巣でもmass effectは認められない。

(2) PMLサーベイランス

PMLに関する問い合わせは、コールセンター又は弊社担当者にご連絡ください。

また、厚生労働省は「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班（以下、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」）PML分科会」を通じて薬剤関連PMLを監視し、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班PML分科会」はPMLサーベイランス委員会を設置して、国内においてPMLの発症が疑われた全症例の登録を推進し、登録症例の検討を行っています。PMLが疑われる症例が弊社に報告された際には、弊社より主治医にPMLサーベイランス委員会による調査を案内するとともに、PMLサーベイランス委員会に疑い例の発生について報告いたします。PMLサーベイランス委員会は、PMLの診療・調査に関する多様な専門家（<http://prion.umin.jp/pml-survey/index.html>）により組織されており、積極的にそれぞれの症例のコンサルテーションを引き受けています [図9]。

▼ 図9 PMLサーベイランス体制



<http://prion.umin.jp/pml-survey/index.html>
「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」作成の図より改変

詳細は「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」作成のPML診療ガイドラインを参照してください。

(3) PMLとMS再発の臨床的鑑別

新規又は再発性の神経症状が認められた場合、MSかPMLかを鑑別することが重要です。PMLと一致するMRI所見ならびにCNS（脳脊髄液又は脳組織）にJCVが存在する場合、PMLの診断に新規臨床症状の発現は必須ではありません。無症候性PMLの存在が報告されていますので、簡略MRIプロトコルによりPMLが疑われる新規病巣が認められた場合には、リスク因子に関係なく慎重な評価を行ってください。

PMLとMS再発の鑑別に有用な臨床的特徴を表10に示します（Kappos, 2011年）。ただし、すべての臨床的特徴を網羅しているわけではなく、また2つの疾患の症状には重複する点が多いため、鑑別には注意が必要です。PML又はその他の日和見感染症は、特に発症の初期段階においてMSとの鑑別が困難とされています。治療中の患者のそれまでの症状や経過について把握しておくことが重要です。

▼ 表10 PMLとMS再発の鑑別に有用な臨床的特徴 (Kappos, 2011年)

	臨床症状	
	MS 急性	PML 亜急性
発現		
進行	・数時間～数日 ・通常停止 ・自然に又は治療で改善	・数週間 ・進行性
臨床症状	・複視 ・錯感覚 ・不全対麻痺 ・視神経炎 ・脊髄症	・失語症 ・行動又は認知機能の変化、及び神経心理学的変化 ・視神経交叉後性視覚障害 ・片麻痺 ・けいれん発作

PMLが疑われる臨床的特徴がみられた場合、速やかにMRI検査や髄液のJCV遺伝子検査等を実施してください。

PMLは、臨床症状又はMRI所見に基づきその可能性が疑われ、髄液のJCV遺伝子検査でJCV DNAが検出された場合に確定診断されます。

(4) MRIによるPMLとMS再発の鑑別

経時的なMRI上の変化を把握するために、標準的なMRI (Gd増強T1強調画像及びT2強調画像を含む) (Yousry, 2006年)に加えて拡散強調画像 (DWI) も有用とされています (Mader, 2003年)。画像を評価する際は、組織の構造とMS病巣が鮮明なMRI画像を選択してください。臨床症状によりPMLが強く疑われる場合は、特に早期のMRI検査が有用です。

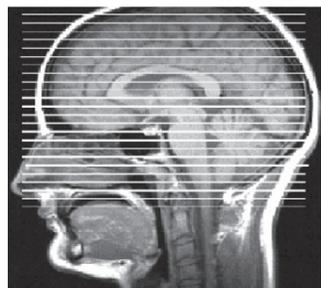
【MRI検査を実施する上での留意点】

- テクフィデラ治療開始前 (開始前3ヵ月以内を推奨) にベースラインとなるMRI検査を実施してください。
- MRI検査には通常30分以上を要するため、患者が無理のない体位を保てるよう配慮してください。
- 画像を適切に比較するために、毎回、同じ位置に合わせて撮影してください。

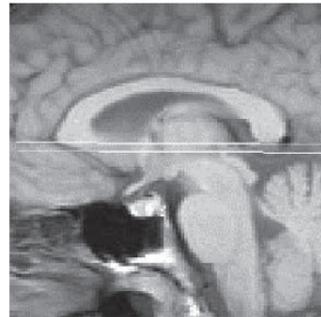
【標準的なMRI検査プロトコル】

- 静磁場強度1.0T以上、スライス厚5mm未満、ギャップレス、脳全体
- 脳梁下部ライン (脳梁膝部と膨大部の下縁を結ぶ線) におけるAxial (横断面)

▼ 図10 矢状



▼ 図11 矢状拡大



【PMLとMS再発を鑑別するための推奨シーケンス】

- FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 矢状断面 [図10、図11]
- TSE PD/T2強調画像軸位断面
- FLAIR軸位断面
- 拡散強調画像 (DWI) 軸位断面
- 造影剤注入前後のSE T1軸位断面
 - 30秒をかけてGd 0.1mmol/kg注射
 - 造影剤注入後5分超遅延

【MSで一般的に用いられる推奨シーケンス】

- T2強調画像 : TR 2,800~3,800ms
short : TE 14~45ms, long : TE 80~120ms
- T1強調画像 : TR 500~650ms
TE 10~20ms
- FLAIR : TR 7,000~9,000ms
TE 100~160ms, TI 2,500ms

MS再発とPMLの鑑別に参考となるMRI画像の特徴を表11に示します (Kappos, 2011年; Yousry, 2012年; Wattjes, 2014年)。なお、MS及びPMLに重複する特徴があることに注意してください。

▼ 表11 MS再発とPMLの鑑別診断に参考となるMRI画像の特徴 (Kappos, 2011年; Yousry, 2012年; Wattjes, 2014年)

特徴	MS	PML
病巣部位	・局所性 ・部位は脳室周囲又は深部白質 ・病巣は脳のあらゆる部位、視神経と脊髄に認められる	・非対称 ・限局性又は多巣性 ・部位は皮質下又はびまん性白質 ・病巣は皮質灰白質及び深部灰白質、脳幹、中小脳脚に認められる ・脊髄又は視神経では認められない
病巣の形と境界	・卵円形もしくは火炎状 ・境界明瞭で、多くの場合、病巣周囲に浮腫	・不整形 ・皮質に向かって指のように突出する ・不明瞭な境界が白質に、明確な境界が灰白質にそれぞれ及ぶ
病巣の拡大機序	・当初の拡大は数日から数週間以内 ・数ヵ月以内に大きさは縮小	・病巣は進行性に拡大
mass effect (周囲組織の変形)*	・大型の急性期病巣では、mass effectが認められる場合がある	・mass effectは認められない
T2強調画像	・周辺に浮腫を伴う均一な高信号	・多くの場合、びまん性の高信号で、点状の小嚢胞 ・原発巣に近接して病巣周囲の結節が認められる (微小嚢胞)
T1強調画像	・急性期病巣は低信号又は等信号 ・時間の経過とともに信号強度が増加	・発症時は等信号~低信号であり、時間の経過とともに信号強度が減少
FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)	・高信号 ・輪郭明瞭	・高信号 ・PMLの検出には最も感度が高い撮像シーケンス
急性期病巣における造影画像	・均一な結節、リング状又はオープンリング状造影効果がみられ、形状及び大きさに従う ・1、2ヵ月かけて最終的に消失する	・病巣の43%において、斑状又は結節状の増強効果を示す†
拡散強調画像 (DWI)	・急性期病巣は高信号。慢性期病巣は等信号	・急性期病巣は高信号 ・慢性的な白質異常と新規PML病巣の鑑別 ・ADC (apparent diffusion coefficient) の制限なし
萎縮	・進行型MSにおいてびまん性の萎縮が認められる	・PML-IRIS後、病変部に脳軟化及び広範な脳萎縮が認められる

* : mass effect (周囲組織の変形) : 病変部周囲の浮腫 (主に炎症による) によって周辺の組織・構造物が圧迫・変形している所見。

† : PMLのMRI画像の特徴は、タイサプリを投与したMS患者において発現したPMLを対象としている。

免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) : IRISは免疫再構築の過程で病原体特異的な免疫反応の回復により起こりますが、薬物の毒性や新規の日和見感染症としては説明できない現象です。タイサプリ関連のPMLの場合には、血漿交換などでタイサプリを除去し免疫再構築を行うと、細胞性免疫が増強され、JCV感染細胞に対して攻撃、破壊することで急激な炎症反応が惹起されIRISを発症します。

(5) 髄液のJCV遺伝子検査によるPMLとMS再発の鑑別

PMLと一致するMRI所見が認められ、JCV遺伝子検査により髄液中にJCV DNAが検出された場合、PMLと診断されます。しかし、当初の検査結果が陰性であってもPMLの可能性を除外すべきではありません。髄液中にJCV DNAが検出されなくても臨床症状やMRIからPMLの疑いが依然として強い場合は、再検査を実施してください。

JCV DNA検出のためのJCV遺伝子検査：PMLの診断を早期に行うため、JCV遺伝子検査は定量的リアルタイムPCRの手法を用いてできる限り速やかに実施してください。

JCV DNAが放出されていない可能性があるため、JCV遺伝子検査で陰性であっても臨床上又はMRI検査でPMLが疑われる場合、再検査が推奨されています。

〈国内〉

- 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」作成のPML診療ガイドラインに記載されている検査機関
連絡先：上記ガイドライン及び以下のURL内の情報を参照
<http://prion.umin.jp/pml/gaiyo.html>
- 株式会社北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所(タイサブリ*点滴静注300mg使用施設に限る)
検体集荷、検査結果報告書、検査キットに関するお問い合わせ先：
株式会社エスアールエル
連絡先：検体集荷依頼に関するお問い合わせ 0120-863-943(フリーダイヤル)
検体集荷以外のお問い合わせ(キット・検査・報告書等) 050-2000-5243
受付時間：月～金(土、日、祝日を除く) 9:00～17:00
定量下限値：40 copies/mL

検査手順

- 1) 上記問い合わせ先に検査キットを依頼する
- 2) 髄液の採取を実施する(髄液3.0mL)
・検体処理方法に関しては、検査キットに同封されている資料をご参照ください
- 3) 検体の回収を行う
- 4) 郵送により検査結果を入手する(検体回収後2週間程度)

〈海外〉

- Unilabs
詳細はUnilabsのホームページにて確認してください
<https://stratifyjcv.unilabsweb.com/>
検出限界値：<11 copies/mL

「禁忌を含む注意事項等情報」等についてはDIページをご参照ください。

本剤は海外臨床試験成績及び日本を含む国際共同試験成績を基に承認されました。海外臨床試験結果には、国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

(6) 臨床試験の成績

①海外第Ⅲ相試験(DEFINE試験)(海外データ)

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(109MS301)[承認時評価資料]
Gold R, et al. N Engl J Med. 2012; 367(12): 1098-1107.
利益相反：本試験はBiogenから資金提供を受けており、著者には同社の社員が含まれる。

外国人RRMS患者1,234例(投与例数)を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施しました。患者にはプラセボ又はテクフィデラ240mg/回を1日2回又は3回(480mg/日又は720mg/日)を2年間投与しました。

【有効性】

主要評価項目である2年時点での再発患者の割合は、テクフィデラ480mg/日群ではプラセボ群と比較して49%減少しました($p < 0.0001$ 、Cox比例ハザードモデル)。また、EDSS*を用いて評価した「3か月間持続する身体機能障害の進行が認められた患者の割合」は、2年時点でプラセボ群と比較してテクフィデラ480mg/日群で38%減少しました($p = 0.005$ 、Cox比例ハザードモデル)。

※：EDSS(Expanded Disability Status Scale：総合障害度評価尺度)

投与群	評価例数	再発例数	再発例の割合 ^{注1)}	プラセボ群との比較 ^{注2)}	
				ハザード比 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	408	171	0.461		
本剤480mg/日群	410	98	0.270	0.51 [0.40, 0.66]	<0.0001
本剤720mg/日群	416	95	0.260	0.50 [0.39, 0.65]	<0.0001

注1：Kaplan-Meier法による推定

注2：ベースラインのEDSSスコア(2.0以下/2.0超)、年齢(40歳未満/40歳以上)、地域及び試験組入れ前1年間における再発回数により調整したCox比例ハザードモデルに基づく(検定の多重性は閉検定手順により調整)

投与群	評価例数 ^{注1)}	障害進行例数	障害進行例の割合 ^{注2)}	プラセボ群との比較 ^{注3)}	
				ハザード比 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	408	89	0.271		
本剤480mg/日群	409	57	0.164	0.62 [0.44, 0.87]	0.0050
本剤720mg/日群	416	62	0.177	0.66 [0.48, 0.92]	0.0128

注1：ITT集団のうちベースライン時点でEDSSスコアが測定されなかった1例(本剤480mg/日群)を除く

注2：Kaplan-Meier法による推定

注3：ベースラインのEDSSスコア(2.0以下/2.0超)、年齢(40歳未満/40歳以上)、地域及び試験組入れ前1年間における再発回数により調整したCox比例ハザードモデルに基づく

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

【安全性】

有害事象(治験薬との因果関係を問わない。以下同)は、本剤480mg/日群の96%(395/410例)、本剤720mg/日群の95%(396/416例)、プラセボ群の95%(387/408例)で発現しました。主な*有害事象は、潮紅、MSの再発、下痢、悪心、上腹部痛、蛋白尿、腹痛、そう痒症、嘔吐でした。

有害事象(治験薬との因果関係を問わない)	本剤480mg/日群(n=410)	本剤720mg/日群(n=416)	プラセボ群(n=408)
主な*有害事象の発現率			
潮紅	38%	32%	5%
MSの再発	27%	27%	46%
下痢	15%	19%	13%
悪心	13%	13%	9%
上腹部痛	10%	12%	7%
蛋白尿	9%	12%	8%
腹痛	11%	9%	5%
そう痒症	10%	8%	5%
嘔吐	10%	7%	6%
投与中止に至った有害事象の発現率	16%	16%	13%
本剤群の1%以上で発現したもの			
潮紅	2%	1%	<1%
MSの再発	1%	2%	8%
下痢	1%	2%	<1%
上腹部痛	1%	1%	<1%
悪心	1%	1%	0%
嘔吐	1%	1%	0%
腹痛	<1%	2%	0%
死亡の発現例数	1(自転車事故による)	1(自動車事故による)	0
重篤な有害事象の発現率	18%	16%	21%
本剤群の2例以上で報告されたもの			
MSの再発	10%	8%	15%
胃腸炎	<1%	<1%	0%
胃炎	0%	<1%	0%
卵巣嚢胞	<1%	<1%	<1%
頭痛	0%	<1%	0%
肺炎	<1%	0%	<1%
重篤な感染症	2%	2%	2%
悪性腫瘍	<1%	<1%	<1%

※：発現率が10%以上かつプラセボ群に比べて本剤群で3%以上高かった有害事象(「MSの再発」を除く)

②海外第Ⅲ相試験(CONFIRM試験)(海外データ)

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(109MS302)[承認時評価資料]
Fox RJ, et al. N Engl J Med. 2012; 367(12): 1087-1097.
利益相反：本試験はBiogenの支援により行われた。
著者には、同社から顧問料や講演料、旅費、助成金などを受領している者、
また同社の社員や株式を所有している者が含まれる。

外国人RRMS患者1,417例(投与例数)を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施しました。患者にはプラセボ又はテクフィデラ240mg/回を1日2回又は3回(480mg/日又は720mg/日)もしくはグラチラマー酢酸塩を1日1回、2年間投与しました。

【有効性】

主要評価項目である2年時点での年間再発率は、テクフィデラ480mg/日群ではプラセボ群と比較して44%減少しました($p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル)。EDSS*を用いて評価した「3カ月間持続する身体機能障害の進行が認められた患者の割合」は、2年時点でプラセボ群と比較してテクフィデラ480mg/日群で21%減少しましたが、プラセボ群との統計学的な有意差は認められませんでした($p = 0.25$ 、Cox比例ハザードモデル)。

※：EDSS(Expanded Disability Status Scale：総合障害度評価尺度)

投与群	評価例数	年間再発率 ^{注1)} [95%信頼区間]	プラセボ群との比較 ^{注1)}	
			群間比 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	363	0.401 [0.329, 0.488]		
本剤480mg/日群	359	0.224 [0.179, 0.282]	0.560 [0.423, 0.740]	<0.0001
本剤720mg/日群	345	0.198 [0.156, 0.252]	0.495 [0.369, 0.662]	<0.0001
グラチラマー群	350	0.286 [0.232, 0.353]	0.714 [0.548, 0.931]	0.0128

注1：ベースラインのEDSSスコア(2.0以下/2.0超)、年齢(40歳未満/40歳以上)、地域及び試験組入れ前1年間における再発回数を調整因子とし、試験参加年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルに基づく(検定の多重性は閉検定手順により調整)

投与群	評価例数	障害進行例数	障害進行例の割合 ^{注1)}	プラセボ群との比較 ^{注2)}	
				ハザード比 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	363	52	0.169		
本剤480mg/日群	359	40	0.128	0.79 [0.52, 1.19]	0.2536
本剤720mg/日群	345	38	0.130	0.76 [0.50, 1.16]	0.2041
グラチラマー群	350	48	0.156	0.93 [0.63, 1.37]	0.7036

注1：Kaplan-Meier法による推定

注2：ベースラインのEDSSスコア(2.0以下/2.0超)、年齢(40歳未満/40歳以上)、地域及び試験組入れ前1年間における再発回数により調整したCox比例ハザードモデルに基づく

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

【安全性】

有害事象（治験薬との因果関係を問わない。以下同）は、本剤480mg/日群の94%（338/359例）、本剤720mg/日群の92%（316/344例）、グラチラマー群の87%（304/351例）、プラセボ群の92%（333/363例）で発現しました。主な有害事象（発現率10%以上）は、本剤480mg/日群ではMSの再発、潮紅*、鼻咽頭炎、頭痛、尿路感染症、下痢*、悪心、上気道感染、背部痛、疲労、上腹部痛*、プラセボ群ではMSの再発、鼻咽頭炎、頭痛、尿路感染症、うつ病でした。

有害事象（治験薬との因果関係を問わない）	本剤480mg/日群 (n=359)	本剤720mg/日群 (n=344)	グラチラマー群 (n=351)	プラセボ群 (n=363)
主な有害事象（いずれかの群で発現率10%以上）の発現率				
MSの再発	31%	25%	34%	43%
潮紅*	31%	24%	2%	4%
鼻咽頭炎	17%	18%	15%	16%
頭痛	14%	13%	13%	13%
下痢*	13%	15%	4%	8%
尿路感染症	14%	12%	13%	12%
悪心	11%	15%	4%	8%
上気道感染	10%	14%	8%	9%
背部痛	10%	10%	9%	9%
疲労	10%	10%	9%	9%
上腹部痛*	10%	10%	1%	5%
蛋白尿	8%	10%	9%	7%
うつ病	7%	4%	9%	10%
投与中止に至った有害事象の発現率	12%	12%	10%	10%
いずれかの群の1%以上で発現したもの				
潮紅	4%	2%	0%	0%
下痢	<1%	2%	0%	0%
MSの再発	2%	<1%	2%	5%
悪心	<1%	2%	<1%	0%
嘔吐	<1%	1%	<1%	0%
上腹部痛	<1%	1%	<1%	0%
頭痛	1%	0%	<1%	0%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	<1%	0%	<1%	1%
注射部位疼痛	0%	0%	1%	0%
死亡の発現例数	0	1 (MS再発後の合併症)	1 (自殺)	1 (脳卒中による)
重篤な有害事象の発現率	17%	16%	17%	22%
いずれかの群の2%以上で報告されたもの				
MSの再発	11%	9%	10%	14%
胃腸炎	<1%	<1%	0%	0%
蜂巣炎	<1%	<1%	0%	0%
腹痛	<1%	0%	0%	0%
背部痛	<1%	0%	0%	0%
肉離れ	0%	<1%	0%	0%
うつ病	0%	<1%	<1%	0%
自然流産	0%	0%	0%	<1%
アナフィラキシー反応	0%	0%	<1%	0%
けいれん	0%	0%	0%	<1%
肺炎	0%	0%	<1%	<1%

※：発現率がプラセボ群に比べて本剤群で5%以上高かった有害事象

③国際共同第Ⅲ相試験 (APEX試験) (国際共同試験)

社内資料：日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験 (109MS305) [承認時評価資料]

アジア太平洋及び東欧諸国の54施設において、RRMS患者224例（日本人113例）（投与例数）を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施しました。患者にはプラセボ又はテクフィデラ240mg/回を1日2回、24週間投与しました。

【有効性】

頭部MRI検査の結果、主要評価項目である投与12、16、20及び24週目の新規Gd造影病巣数は下表のとおりであり、プラセボ群と比較し有意な減少が認められました。

投与群	評価例数	Gd造影病巣数		病巣総数の比 ^{注1)} [95%信頼区間]	p値 ^{注1)}
		平均値±標準偏差 中央値 (最小値, 最大値)	点推定値 ^{注1)}		
プラセボ群	113	4.3±8.20 1 (0, 55)	3.257	0.164 [0.101, 0.266]	<0.0001
本剤群	111	1.1±5.46 0 (0, 55)	0.534		

注1：地域（日本/日本以外）及びベースライン時のGd造影病巣数により調整した負の二項回帰モデルに基づく

【安全性】

副作用は、本剤群の56%（62/111例）、プラセボ群の27%（30/113例）で発現しました。

主な副作用（発現率5%以上）は、本剤群では潮紅、下痢、腹痛、悪心、ほてり、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、プラセボ群では潮紅でした。重篤な副作用は、いずれの群でも認められませんでした。

主な副作用（いずれかの群で発現率5%以上）	本剤群 (n=111)	プラセボ群 (n=113)
潮紅	21%	7%
下痢	9%	<1%
腹痛	6%	0%
悪心	6%	3%
ほてり	5%	<1%
そう痒症	5%	0%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5%	<1%

④第Ⅱ相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験 (C-1900試験) (海外データ)

社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 (C-1900 (パート1)) [承認時評価資料]
Kappos L, et al. Lancet. 2008; 372 (9648): 1463-1472.
利益相反：本試験はBiogenから資金提供を受けており、著者には同社の社員が含まれる。

C-1900試験では、患者257例を1:1:1:1の比でテクフィデラ120mg 1日1回、120mg 1日3回、240mg 1日3回、又はプラセボの24週間投与に無作為に割り付けました。これら3種類の用法・用量は、いずれも総じて良好な忍容性を示しました。最高用量のテクフィデラ240mg 1日3回群では、プラセボ群に比べ新規Gd造影病巣の総数の69%減少 ($p < 0.001$) 及び年間再発率の32%低下 ($p = 0.272$) など、臨床及びMRI評価項目に関して効果が認められました。一方、120mg 1日1回群、120mg 1日3回群では、これらの有効性評価項目のいずれについても効果が認められませんでした。

そこで第Ⅲ相試験においては、最大無効用法・用量 (120mg 1日3回、すなわち360mg/日) より高い血漿中濃度が見込めるという理由で、それまでに評価されていなかった中間の用法・用量である240mg 1日2回 (480mg/日) も評価することにしました。

【有効性】

本試験の主要評価項目である投与12~24週目の新規Gd造影病巣の総数の平均値は、テクフィデラを投与した3群において減少し、240mg 1日3回群ではプラセボ群に比べて69%有意に減少しました ($p < 0.001$ 、Wilcoxonの順位和検定)。

新規Gd造影病巣数

	プラセボ群 (n=54)	120mg 1日1回群 (n=59)	120mg 1日3回群 (n=56)	240mg 1日3回群 (n=54)
新規Gd造影病巣 平均値	4.5	3.3	3.1	1.4
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	—	-1.2 [-3.6, 1.2]	-1.4 [-3.9, 1.1]	-3.1 [-5.4, -0.9]
p値*	—	0.266	0.068	<0.0001

※：Wilcoxonの順位和検定

副次評価項目であるベースライン時から投与24週目までの新規Gd造影病巣の累積数の平均値は、プラセボ群6.6個、120mg 1日1回群6.2個、120mg 1日3回群6.7個、240mg 1日3回群3.7個であり、240mg 1日3回群ではプラセボ群に比べて44%有意に減少しました ($p = 0.002$ 、Wilcoxonの順位和検定)。

また、投与24週目における新規又は新規に拡大したT2強調病巣の平均値は、プラセボ群4.2個、120mg 1日1回群3.8個、120mg 1日3回群4.1個、240mg 1日3回群2.2個であり、240mg 1日3回群ではプラセボ群に比べて48%有意に減少しました ($p = 0.0006$ 、Wilcoxonの順位和検定)。

【安全性】

二重盲検プラセボ対照投与期 (1~24週) において、有害事象 (治験薬との因果関係を問わない。以下同) は、プラセボ群の75% (49/65例)、本剤120mg 1日1回群の86% (55/64例)、本剤120mg 1日3回群の92% (59/64例)、本剤240mg 1日3回群の87% (55/63例) で発現しました。主な有害事象 (いずれかの群で発現率10%以上) は、潮紅、MSの再発、頭痛、鼻咽頭炎、悪心、下痢、そう痒症、上腹部痛、ほてり、腹痛でした。

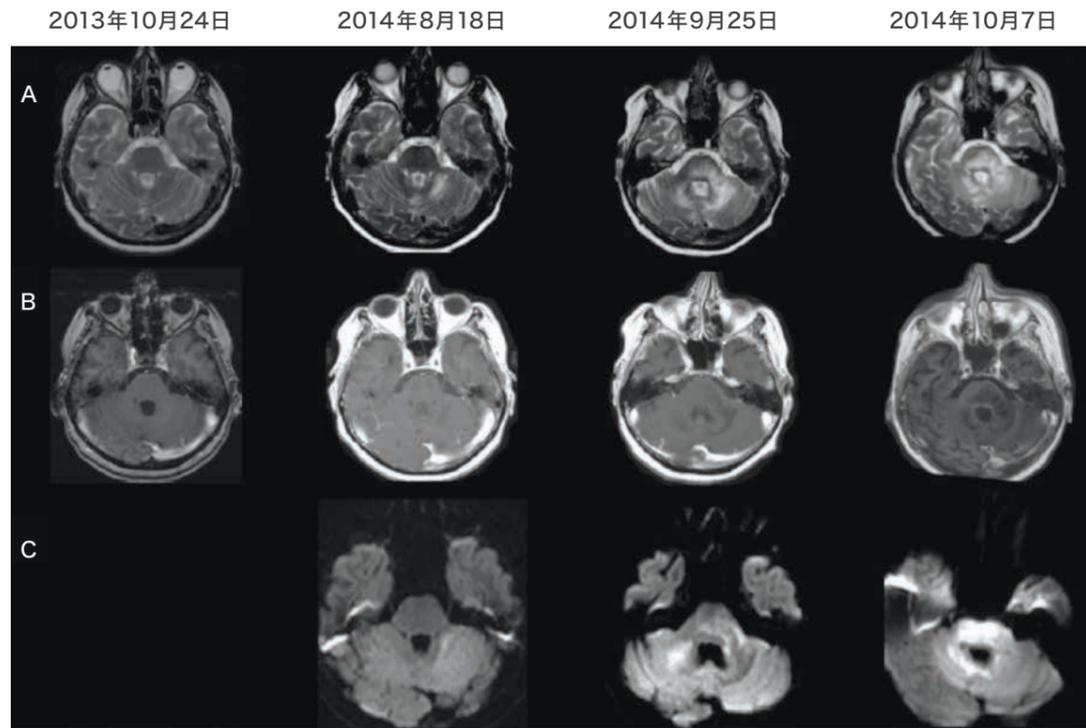
有害事象 (治験薬との因果関係を問わない)	本剤120mg 1日1回群 (n=64)	本剤120mg 1日3回群 (n=64)	本剤240mg 1日3回群 (n=63)	プラセボ群 (n=65)
主な有害事象 (いずれかの群で発現率10%以上) の発現率				
潮紅	53%	48%	40%	9%
MSの再発	17%	31%	19%	25%
頭痛	8%	17%	21%	11%
鼻咽頭炎	11%	9%	11%	15%
悪心	2%	14%	16%	8%
下痢	9%	8%	11%	5%
そう痒症	9%	8%	10%	8%
上腹部痛	8%	6%	14%	3%
ほてり	8%	2%	10%	0%
腹痛	3%	3%	10%	0%
投与中止に至った有害事象 の発現率	8%	11%	13%	2%
重篤な有害事象の発現率	6%	11%	11%	12%
発現例数				
骨盤内炎症性疾患	0	1	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1
MSの再発	3	6	5	5
MS	1	0	0	0
めまい	0	0	0	1
静脈炎	0	1	0	0
腹痛	0	0	1	0
尿閉	0	0	1	0
下肢骨折	0	0	0	1

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

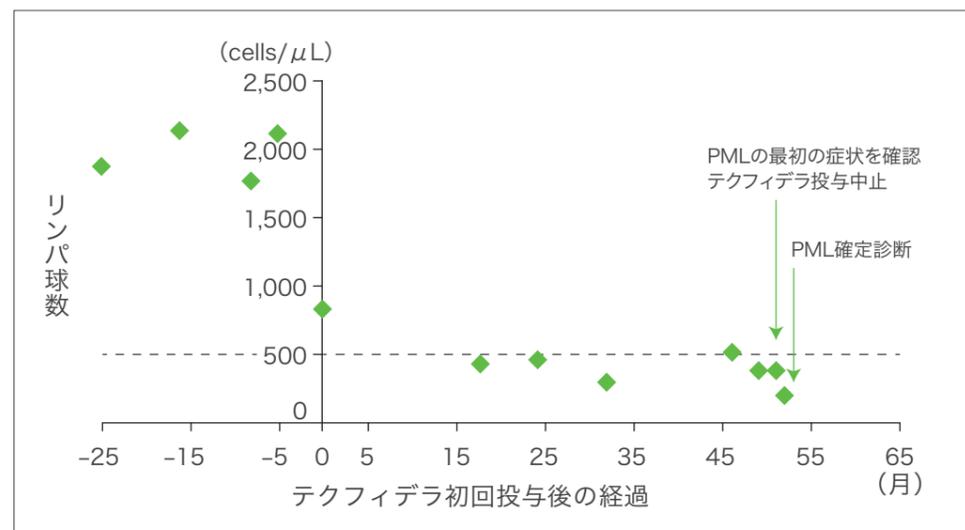
(7) PML症例の補足資料

【PML症例1】MRI画像 (54歳、女性) (Rosenkranz, 2015年)

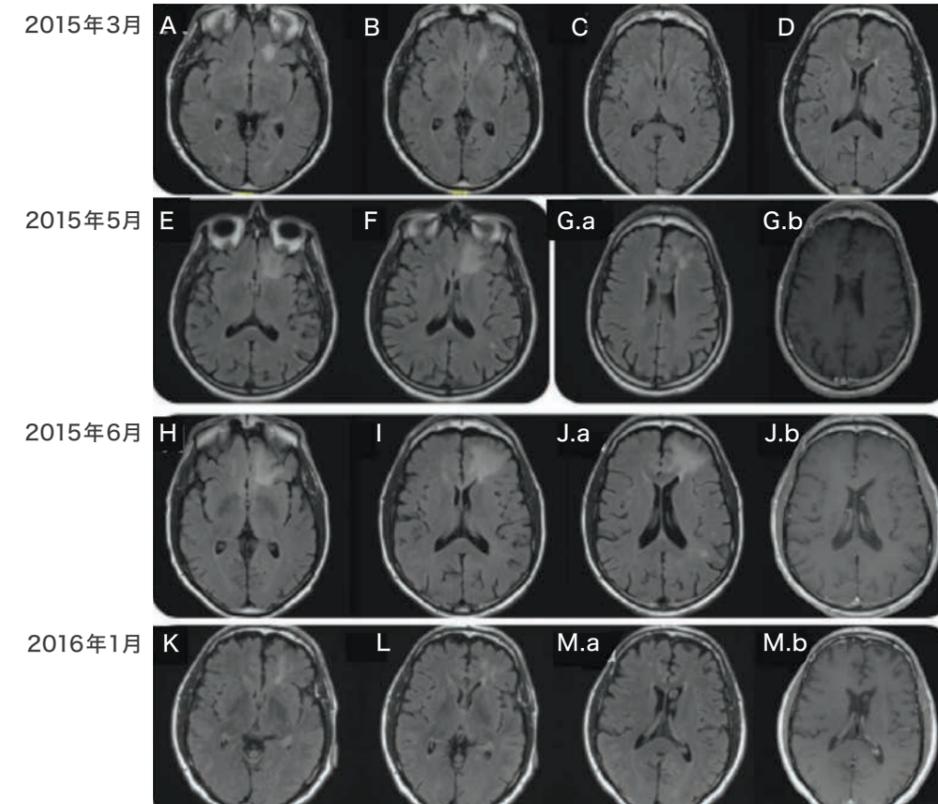


図A 橋上部のT2強調画像：橋前槽で上小脳脚及び三叉神経を含む病変が観察される
 図B 左から3つの画像：Gd造影T1強調画像、一番右の画像：Gd造影T1強調IR (TSE) 像
 図C 拡散強調画像 (DWI)：2013年10月24日は実施していない

リンパ球数経過図 (54歳、女性)

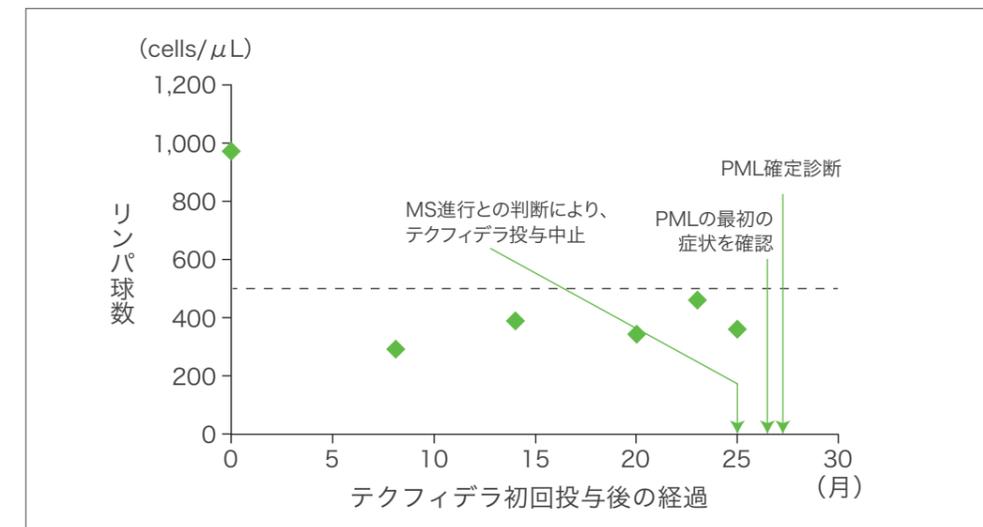


【PML症例2】MRI画像 (64歳、男性) (Baharnoori, 2016年)

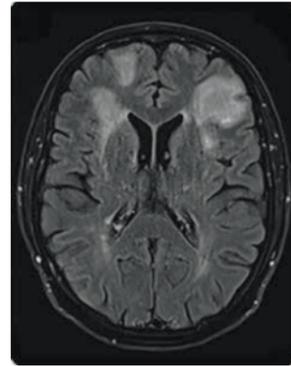


初回に撮影したMRIでは、PMLに由来する左前頭葉白質部のT2強調病変が認められた (A-D)。その後撮影した2回のMRIにおいてPMLの進行が認められ、周辺の白質構造体に一部浸潤する病変が観察された (E-J.b)。病変部では、斑状の増強効果を認めた (G.a, G.b)。MRIでの経過としては、最初の改善が7月23日に認められ (画像提示なし)、テクフィデラの投与中止から7ヵ月後に施行された最終観察のMRIでは、PML病変は有意に縮小した (K-M.a)。また過去に観察された増強部分は、画像上から消失した (M.b)
 FLAIR画像：A, B, C, D, E, F, G.a, H, I, J.a, K, L, M.a
 Gd造影T1強調画像：G.b, J.b, M.b

リンパ球数経過図 (64歳、男性)

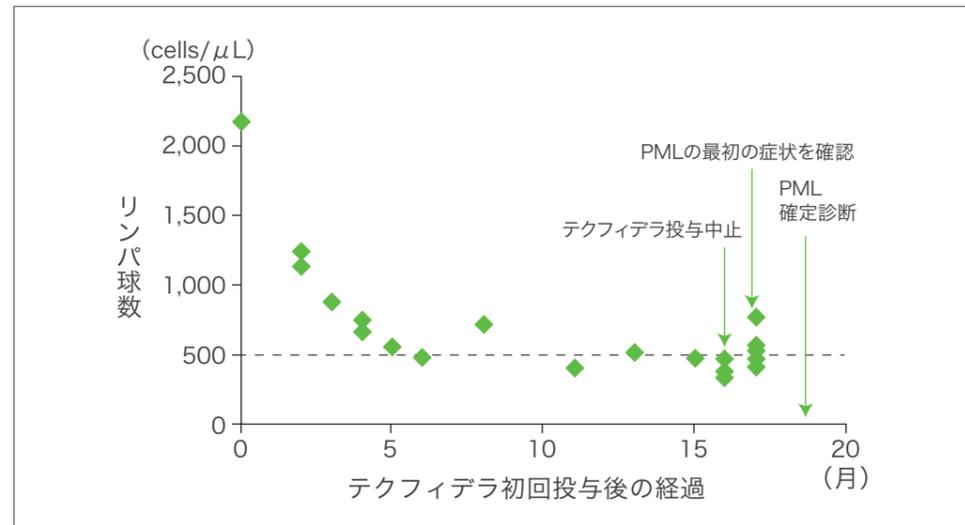


【PML症例3】MRI画像 (FLAIR像) (59歳、男性) (Lehmann-Horn, 2016年)

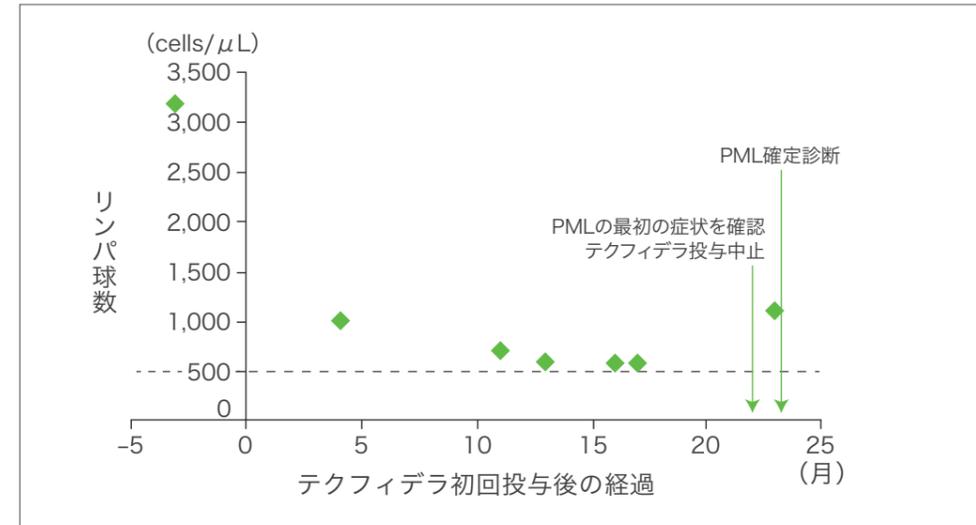


FLAIR像において、両側の前頭葉に、PMLと思われる病変が確認された

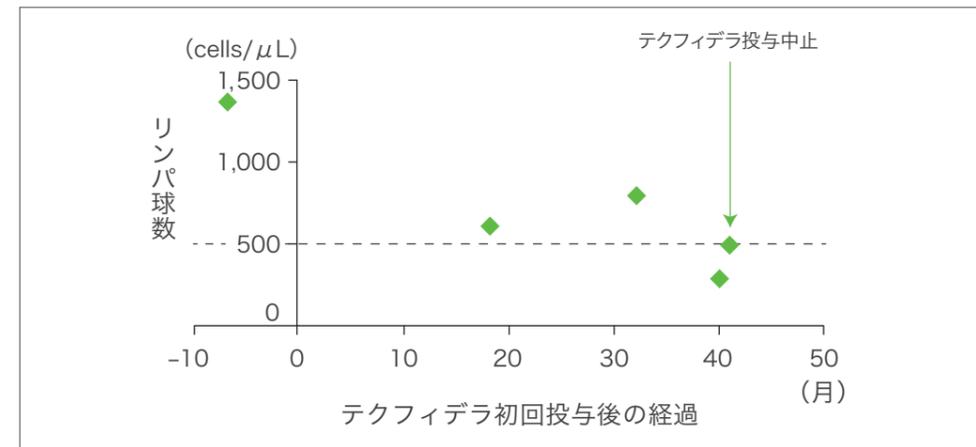
リンパ球数経過図 (59歳、男性)



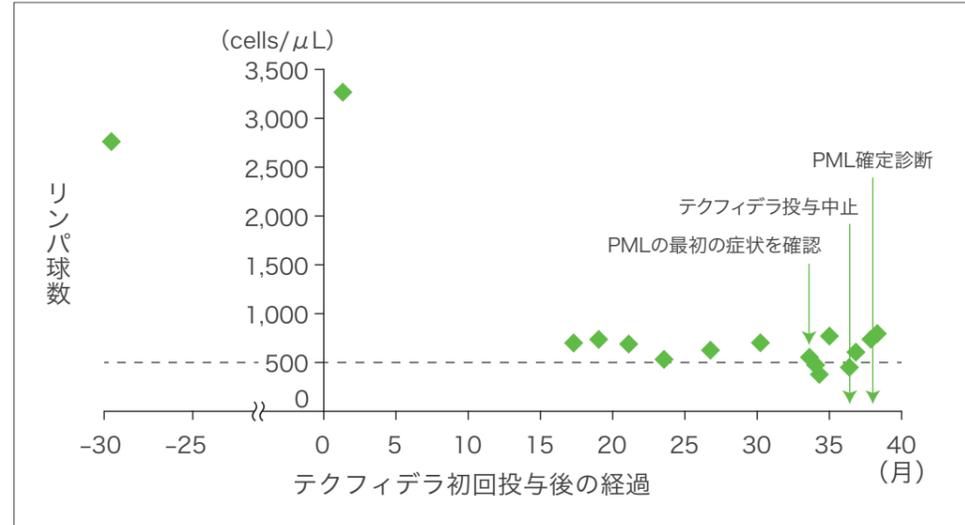
【PML症例4】リンパ球数経過図 (61歳、女性)



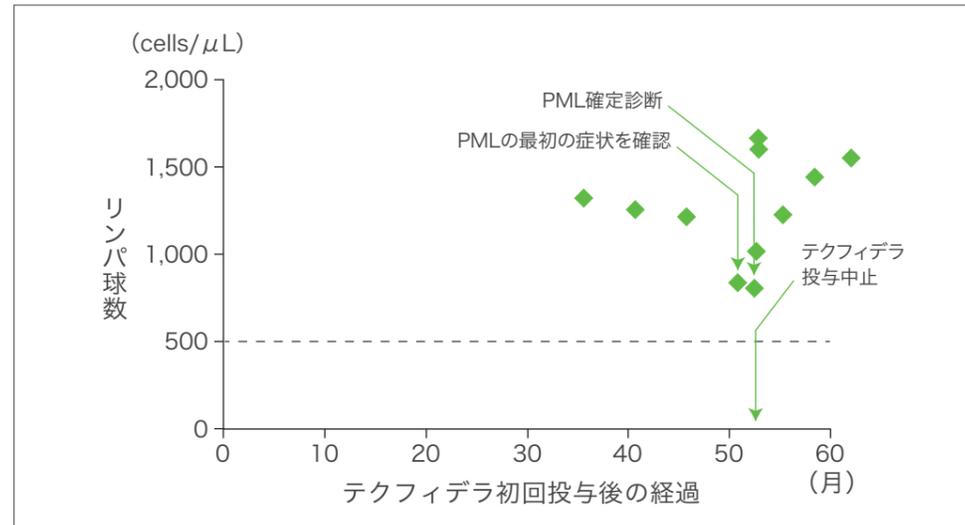
【PML症例5】リンパ球数経過図 (66歳、女性)



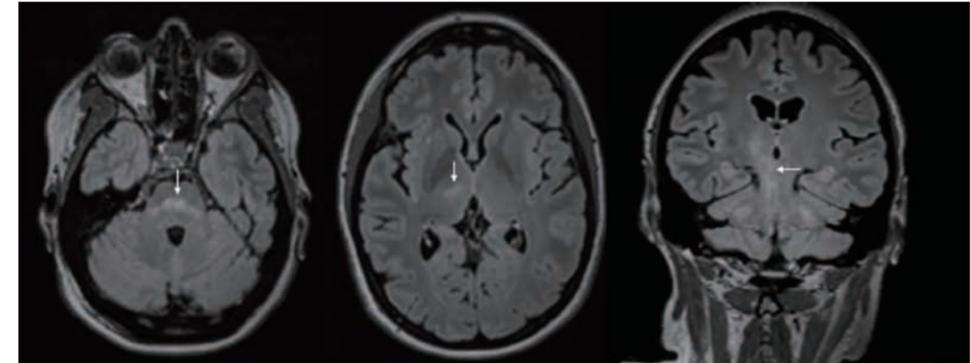
【PML症例6】リンパ球数経過図(60歳、女性)



【PML症例7】リンパ球数経過図(66歳、女性)

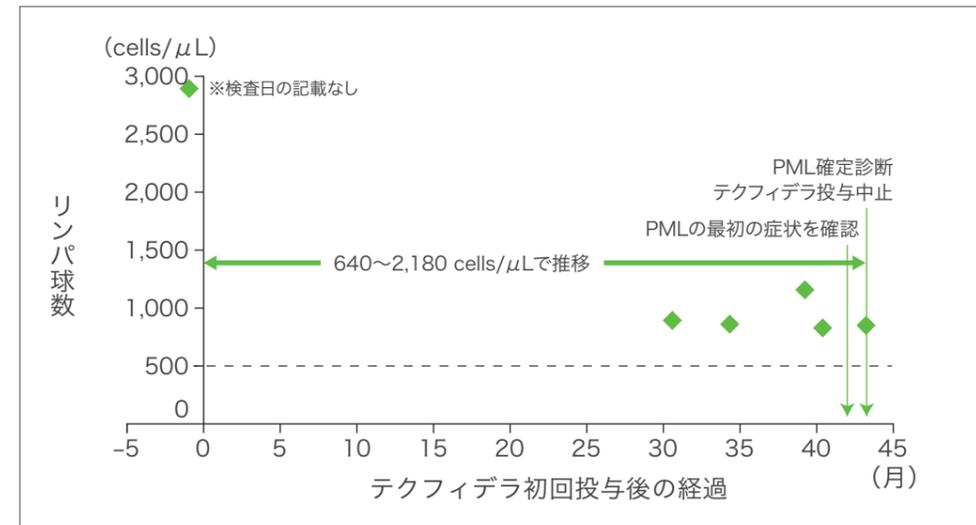


【PML症例8】MRI画像(39歳、女性) (Diebold, 2019年)

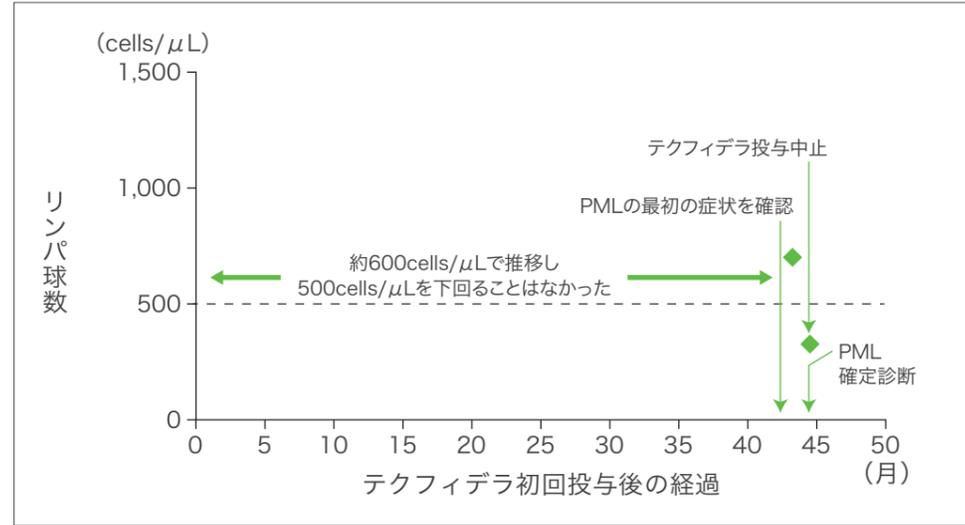


FLAIR像において、典型的なPML病変(矢印)が確認された(投与開始後43ヵ月)

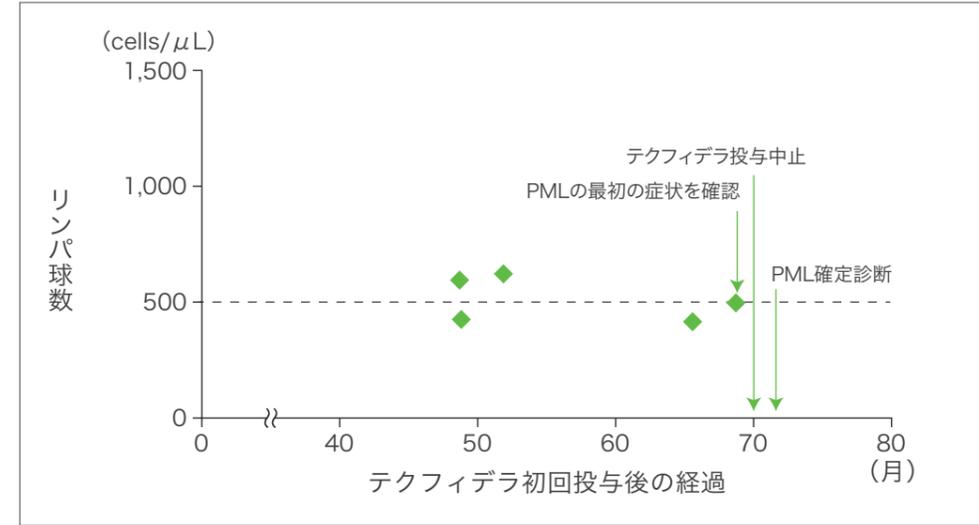
リンパ球数経過図(39歳、女性)



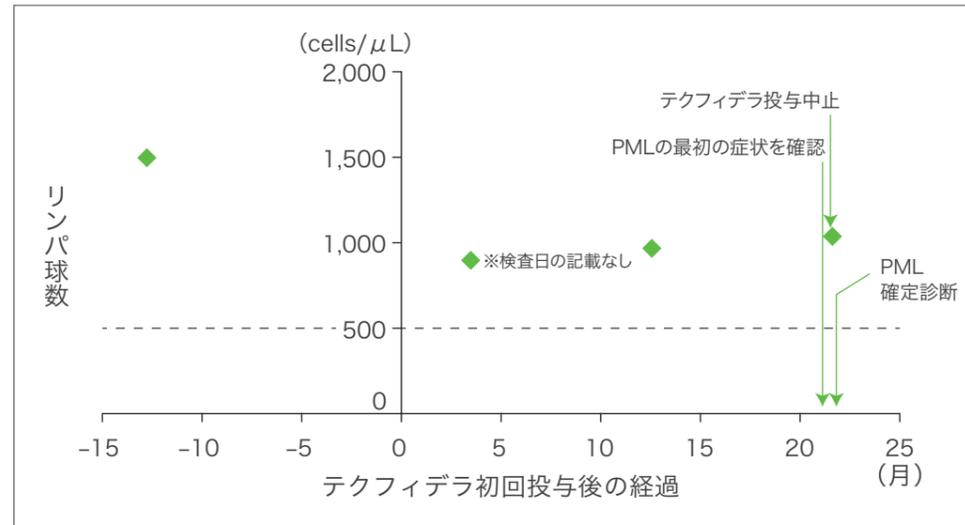
【PML症例9】リンパ球数経過図 (63歳、女性)



【PML症例11】リンパ球数経過図 (66歳、女性)



【PML症例10】リンパ球数経過図 (41歳、女性)



DRUG INFORMATION

【禁忌を含む注意事項等情報】の改訂に十分留意してください。

【貯 法】遮光、室温保存 【有効期間】48ヵ月
【規制区分】処方箋医薬品[※] 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

9.5 妊婦
妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等
臨床試験において除外され、十分なデータがない。

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用		
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
抗腫瘍剤、免疫抑制剤	免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大する可能性がある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する可能性がある。

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 リンパ球減少(2.2%)、白血球減少(0.9%)
[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)
本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚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。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 感染症(頻度不明)
日和見感染症(重篤なサイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染等)を含む感染症があらわれることがある。重篤な感染症が認められた場合には本剤を休業又は中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2、9.1.3 参照]

11.1.4 急性腎不全(頻度不明)
急性腎不全があらわれることがある。[8.2、8.3 参照]

11.1.5 肝機能障害(頻度不明)
AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.6 アナフィラキシー(頻度不明)
[8.5 参照]

11.2 その他の副作用	10%以上	1%以上10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫		胃腸炎	
過 敏 症			蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難
神 経 系 障 害		灼熱感	
血 管 障 害	潮紅(22%)	ほてり	
* 呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻漏
胃 腸 障 害	下痢、悪心	上腹部痛、腹痛、嘔吐、消化不良、胃炎、胃腸障害	
* 皮 膚 お よ び 皮 下 組 織 障 害		そう痒症、発疹、紅斑	脱毛症
腎および尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害および投与部位の状態		熱感	
臨 床 検 査		尿中アルブミン陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少	総ビリルビン増加

13. 過量投与
過量投与時に発現した症状は、潮紅、悪心、腹痛である。

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

14.1.2 カプセル内容物に腸溶性コーティングを施しているため、服用時にはカプセル内容物を噛んだり、砕いたり、すりつぶしたりしないよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 2年間反復経口投与ががん原性試験において、マウスでは200mg/kg/日以上(ヒト曝露量(AUC)の4倍)、ラットでは100mg/kg/日以上(ヒト曝露量(AUC)の2倍)で、腎臓に尿管腺腫及び尿管癌の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 マウスを用いたがん原性試験において200mg/kg/日以上(ヒト曝露量(AUC)の4倍)で網膜変性が認められた。なお、マウス、ラット又はイヌを用いた他の試験ではこのような眼の所見は認められなかった。

20. 取扱い上の注意
開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

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 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。

22. 包装
(テクフィデラカプセル120mg)
14カプセル(14カプセル(PTP)×1)
(テクフィデラカプセル240mg)
28カプセル(14カプセル(PTP)×2)



日本標準商品分類番号	87119	
承認番号	120mg 22800AMX00733000	240mg 22800AMX00734000
薬価収載	2017年2月	2017年2月
販売開始	2017年2月	2017年2月

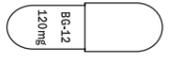
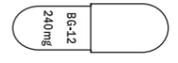
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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	1カプセル中 フルル酸ジメチル 120.0mg	1カプセル中 フルル酸ジメチル 240.0mg
添加剤	内容物:クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、メタクリル酸コポリマー-L、クエン酸トリエチル、メタクリル酸コポリマー-LD、シリコーン樹脂、モノステアリン酸ポリエチレングリコール カプセル:ゼラチン、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	テクフィデラ®カプセル	
	120mg	240mg
剤形	キャップは淡緑色、ボディは白色不透明の硬カプセル	キャップ、ボディとも淡緑色の硬カプセル
内容物	白色～灰白色のマイクロ錠	白色～灰白色のマイクロ錠
外形		
大きさ	全長(mm) 約22(0号) 直径(mm) 約7 重量(mg) 約450	全長(mm) 約22(0号) 直径(mm) 約7 重量(mg) 約540
識別コード	BG-12 120mg	BG-12 240mg

4. 効能・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

5. 効能・効果に関連する注意
進行型多発性硬化症に関する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量
通常、成人にはフルル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1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。

7. 用法・用量に関連する注意
本剤の主な副作用である潮紅、消化器系副作用等が認められた場合には、患者の状態を慎重に観察しながら1ヵ月程度の期間1回120mg 1日2回投与に減量することができる。なお、1回240mg 1日2回投与への再増量に対して忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与によりリンパ球数が減少することがある。また、本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれ、重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること。[9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]

***8.1.1** PMLが報告された症例の多くでは、6ヵ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されている。本剤投与開始前及び本剤投与中は少なくとも3ヵ月に1回、リンパ球を含む全血球数の測定を行うこと。

8.1.2 リンパ球数が6ヵ月以上継続して500/mm³未満である場合は、本剤の投与中止を考慮すること。また、リンパ球数が6ヵ月以上継続して800/mm³未満である場合には、治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して投与継続の可否を判断すること。

8.1.3 本剤の投与を中止したときは、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こと。**8.2** 腎機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に腎機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。[11.1.4 参照]

8.3 本剤投与後に嘔吐、下痢等を発現して脱水状態となった患者において、急性腎不全に至った例が報告されているので、嘔吐又は下痢がみられた場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]

8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.5 参照]

8.5 本剤投与に関連したアナフィラキシー(呼吸困難、蕁麻疹及び喉・舌の腫脹等)があらわれることがある。また、本剤投与時には潮紅が高頻度で認められるため、潮紅があらわれた場合は、アナフィラキシーとの鑑別を慎重に行うこと。[11.1.6 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 リンパ球減少のある患者
リンパ球減少がさらに悪化するおそれがある。リンパ球数の減少が6ヵ月以上継続した患者では、進行性多巣性白質脳症(PML)の発症リスクが高まる可能性がある。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者
感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 易感染性の状態にある患者
感染症が誘発されるおそれがある。[11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
血中濃度が上昇するおそれがある。

●詳細は電子添文をご参照ください。

文献

Amend KL, et al. Neurology. 2010; 75(15): 1326-1332.

Åström KE, et al. Brain. 1958; 81(1): 93-111.

Baharoori M, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016; 3(5): e274.

Berger JR, et al. J Neurovirol. 1998; 4(1): 59-68.

Chan A, et al. Neurol Clin Pract. 2020; 10(5): 1-10. doi:10.1212/CPJ.0000000000000800.

Cinque P, et al. AIDS. 1997; 11(1): 1-17.

Diebold M, et al. Mult Scler. 2019; 25(12): 1682-1685.

Dong ST, et al. AAN 2012(New Orleans LA; Apr 21-28)

Egli A, et al. J Infect Dis. 2009; 199(6): 837-846.

Fox RJ, et al. N Engl J Med. 2012; 367(12): 1087-1097.

Fox RJ, et al. Neurol Clin Pract. 2016; 6(3): 220-229.

Gold R, et al. N Engl J Med. 2012; 367(12): 1098-1107.

Gold R, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2018; 11: 1756286418768775. doi: 10.1177/1756286418768775. eCollection 2018.

Gold R, et al. Ther Adv Neurol Disord. 2020; 13: 1756286420915005. doi: 10.1177/1756286420915005. eCollection 2020.

Kappos L, et al. Lancet. 2008; 372(9648): 1463-1472.

Kappos L, et al. Lancet Neurol. 2011; 10(8): 745-758.

Kean JM, et al. PLoS Pathog. 2009; 5(3): e1000363.

Knowles WA, et al. J Med Virol. 2003; 71(1): 115-123.

Koralnik IJ. Curr Opin Neurol. 2004; 17(3): 365-370.

Lehmann-Horn K, et al. Neurology. 2016; 87(4): 440-441.

Mader I, et al. Neuroradiology. 2003; 45(10): 717-721.

Molloy ES, et al. Arthritis Rheum. 2009; 60(12): 3761-3765.

O'Gorman J, et al. Clin Ther. 2015; 37(7): 1402-1419.

Phillips JT, et al. Int J MS Care. 2015; 17(5): 236-243.

Portegies P, et al. Eur J Neurol. 2004; 11(5): 297-304.

Rosenkranz T, et al. N Engl J Med. 2015; 372(15): 1476-1478.

Safak M, et al. J Neurovirol. 2003; 9 Suppl 1: 3-9.

Wattjes MP, et al. Curr Opin Neurol. 2014; 27(3): 260-270.

Wingerchuk DM, et al. Neurology. 2015; 85(2): 177-189.

Yousry TA, et al. N Engl J Med. 2006; 354(9): 924-933.

Yousry TA, et al. Ann Neurol. 2012; 72(5): 779-787.

岸田修二、ほか、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究。平成15年度研究報告書。2004. pp227-232.

社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(C-1900(パート1)) [承認時評価資料]

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(109MS301) [承認時評価資料]

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(109MS301及び109MS302)の併合解析

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(109MS302) [承認時評価資料]

社内資料：日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験(109MS305) [承認時評価資料]

『進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy:PML)診療ガイドライン 2020』(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班、2020)(http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf)

**2021年11月改訂(第2版)
*2021年4月改訂