

テクフィデラカプセル 120 mg  
テクフィデラカプセル 240 mg  
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についての責任は  
バイオジェン・ジャパン株式会社であり、当該製品の適正使用に  
利用する以外の営利目的に本資料を利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 120 mg  
テクフィデラカプセル 240 mg

## 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

バイオジェン・ジャパン株式会社

## 目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯 .....	3
1.5.2 申請効能以外での開発状況 .....	6

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」を参照されたい。第2部での記載箇所を表 1.5.1-1 に示す。

表 1.5.1-1 第1部(5)に記載する内容の第2部での記載箇所

第1部(5)に記載する内容	第2部での記載箇所
多発性硬化症の概要	2.5.1.2 多発性硬化症の概要
本剤による治療の科学的背景	2.5.1.3.1 科学的背景
臨床開発計画の概要	2.5.1.3.3 BG00012 の臨床開発計画の概要
臨床開発の経緯	2.5.1.3.4 臨床開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.1-1 に示す。

図 1.5.1- 1 開発の経緯の概要

試験項目	
品質に関する試験	原薬
	製剤

試験項目		
薬理試験	効力を裏付ける試験	
	漸次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態試験	吸収	
	代謝	
	その他の薬物動態試験	
毒性試験	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝試験	In Vitro
	急性毒性	In Vivo
	性が試験原	長期がん原性試験
	生殖発生毒性試験	受精能及び着床までの初期胚発生に関する試験
		胚・胎児発生に関する試験
		出生前及び出生後の発生並びに個体の機能に関する試験
	新生児を用いた試験	
	その他の毒性試験	依存性試験

試験項目	
生物薬剤学 試験	バイオアベイラビリティ(BA)試験
	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験
臨床薬物動態試験(PK)	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験
	患者におけるPK及び初期忍容性試験
	内因性要因を検討したPK試験
	外因性要因を検討したPK試験
安全効性試験及び	申請する適応症に関する比較対照試験
	非対照試験

### 1.5.2 申請効能以外での開発状況

乾癬及びリウマチ患者を対象として探索的な臨床試験が実施されたが、これら疾患に対する開発は現在行われていない。

テクフィデラカプセル 240mg

テクフィデラカプセル 240mg

## 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

バイオジェン・ジャパン株式会社

## 目次

	頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料 .....	3
1.6.1 外国における使用状況 .....	3
1.6.2 外国における添付文書 .....	5
1.6.2.1 企業中核データシート .....	6
1.6.2.2 米国添付文書 .....	34
1.6.2.3 EU 添付文書 .....	65

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における使用状況

本剤は、2013年3月27日 米国において最初に販売承認を取得した。その後 EU、カナダ、オーストリアなどで販売承認を取得し、2016年8月10日現在、表 1.6-1 の通り 54 カ国で承認を受けている。

表 1.6-1 海外における承認状況

国名	承認年月日	発売日	販売名
アルゼンチン	2015年7月24日	2016年3月	Tecfidera
オーストラリア	2013年7月11日	2013年10月8日	Tecfidera
オーストリア	2014年1月30日	2014年3月25日	Tecfidera
アゼルバイジャン	2014年12月17日	TBD	Tecfidera
ベルギー	2014年1月30日	TBD	Tecfidera
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2016年2月30日	TBD	Tecfidera
ブラジル	2013年4月8日	TBC	Tecfidera
ブルガリア	2014年1月30日	2016年1月19日	Tecfidera
カナダ	2013年4月3日	2013年5月15日	Tecfidera
チリ	2014年8月29日	TBD	Tecfidera
コロンビア	2016年2月5日	TBD	Tecfidera
クロアチア	2014年1月30日	2014年12月	Tecfidera
キプロス	2014年1月30日	2014年4月22日	Tecfidera
チェコ	2014年1月30日	2015年1月30日	Tecfidera
デンマーク	2014年1月30日	2014年2月14日	Tecfidera
エストニア	2014年1月30日	TBD	Tecfidera
フィンランド	2014年1月30日	2014年3月11日	Tecfidera
フランス	2014年1月30日	2014年2月5日	Tecfidera
ドイツ	2014年1月30日	2014年2月4日	Tecfidera
ギリシャ	2014年1月30日	2014年11月19日	Tecfidera
香港	2016年3月30日	TBD	Tecfidera
ハンガリー	2014年1月30日	2014年5月13日	Tecfidera
アイスランド	2014年1月30日	2014年11月18日	Tecfidera
インド	2014年9月26日	2015年1月29日	Tecfidera
アイルランド	2014年1月30日	2015年2月26日	Tecfidera
イスラエル	2014年5月7日	2014年3月	Tecfidera
イタリア	2014年1月30日	2014年12月10日	Tecfidera
クウェート	2015年1月4日	2015年3月	Tecfidera
ラトビア	2014年1月30日	TBD	Tecfidera
レバノン	2015年4月22日	2015年5月	Tecfidera
リトアニア	2014年1月30日	TBD	Tecfidera

国名	承認年月日	発売日	販売名
ルクセンブルク	2014年1月30日	2014年11月24日	Tecfidera
マケドニア	2016年3月2日	TBD	Tecfidera
マレーシア	2015年8月20日	TBD	Tecfidera
マルタ	2014年1月30日	2014年5月	Tecfidera
メキシコ	2015年10月30日	TBD	Tecfidera
オランダ	2014年1月30日	2014年9月29日	Tecfidera
ニュージーランド	2014年7月24日	2015年12月1日	Tecfidera
ノルウェー	2014年1月30日	2014年2月24日	Tecfidera
ポーランド	2014年1月30日	2014年3月4日	Tecfidera
ポルトガル	2014年1月30日	TBD	Tecfidera
カタール	2015年6月17日	TBD	Tecfidera
ルーマニア	2014年1月30日	TBD	Tecfidera
ロシア	2015年10月19日	TBD	Tecfidera
サウジアラビア	2016年8月1日	TBD	Tecfidera
シンガポール	2016年7月26日	TBD	Tecfidera
スロバキア	2014年1月30日	2014年12月9日	Tecfidera
スロベニア	2014年1月30日	2015年9月5日	Tecfidera
韓国	2016年1月22日	TBD	Tecfidera
スペイン	2014年1月30日	2015年1月12日	Tecfidera
スウェーデン	2014年1月30日	2014年2月24日	Tecfidera
スイス	2014年8月7日	2014年8月27日	Tecfidera
英国	2014年1月30日	2014年2月6日	Tecfidera
米国	2013年3月27日	2013年3月27日	Tecfidera

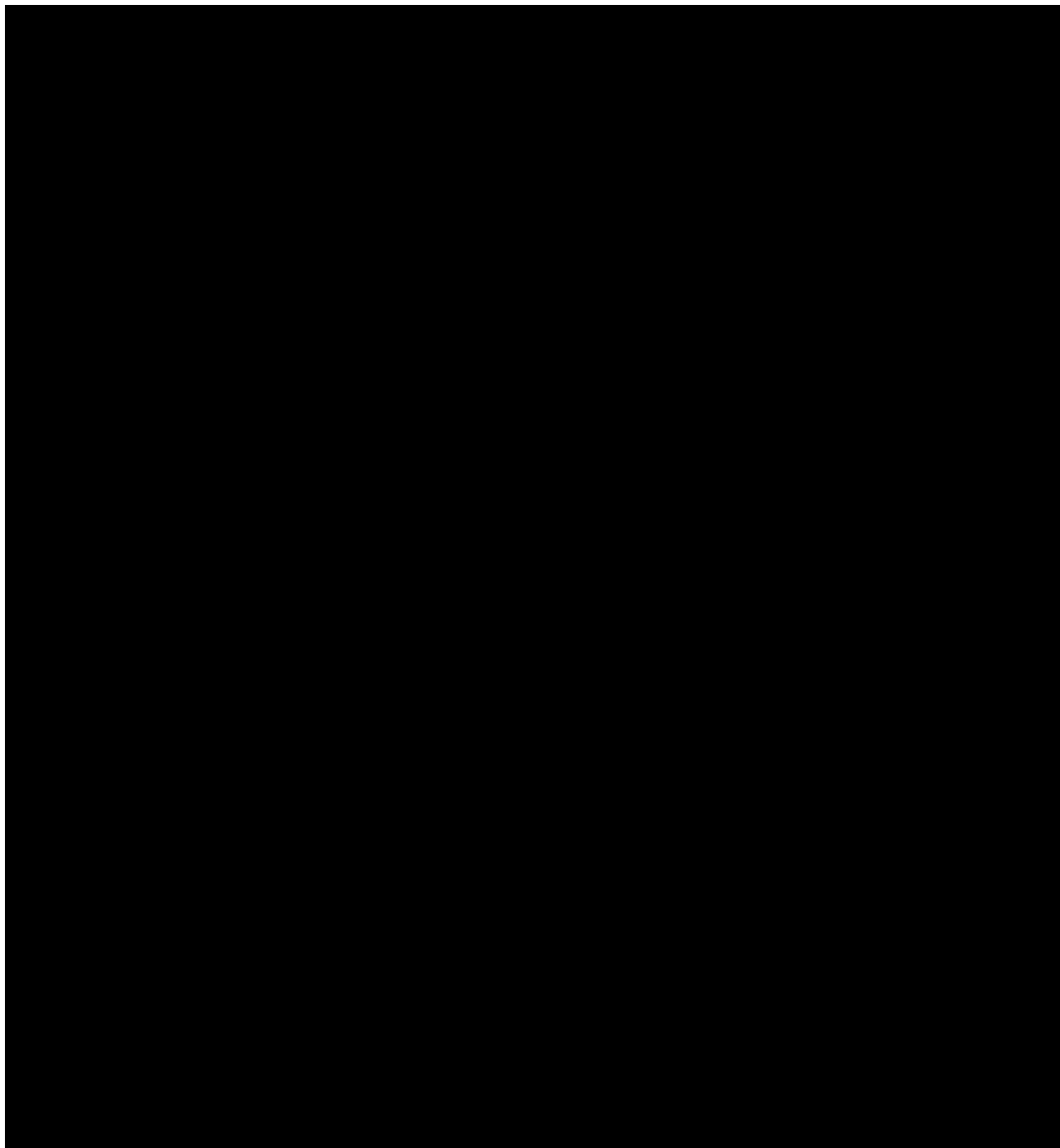
TBD = to be determined ; TBC = to be confirmed

### 1.6.2 外国における添付文書

バイオジェン社の企業中核データシート（CDS : Core Data Sheet, 2016 年 5 月改訂版）と、米国の添付文書（2016 年 2 月改訂版）とその和訳、及び欧州連合共通の添付文書（SmPC :Summary of Product Characteristics, 欧州製品概要、2016 年 7 月改訂版）とその和訳を添付する。

1.6.2.1 企業中核データシート

**TECFIDERA (dimethyl fumarate)**  
**Core Data Sheet Version ■**  
**25 May 2016**



1.6.2.2 米国添付文書

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

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

**TECFIDERA® (dimethyl fumarate) delayed-release capsules, for oral use**  
Initial U.S. Approval: 2013

**RECENT MAJOR CHANGES**

Warnings and Precautions, PML (5.2) 2/2016

**INDICATIONS AND USAGE**

TECFIDERA is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis (1)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- Starting dose: 120 mg twice a day, orally, for 7 days (2.1)
- Maintenance dose after 7 days: 240 mg twice a day, orally (2.1)
- Swallow TECFIDERA capsules whole and intact. Do not crush, chew, or sprinkle capsule contents on food (2.1)
- Take TECFIDERA with or without food (2.1)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

*Delayed-release capsules:* 120 mg and 240 mg (3)

**CONTRAINDICATIONS**

Known hypersensitivity to dimethyl fumarate or any of the excipients of TECFIDERA. (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Anaphylaxis and angioedema: Discontinue and do not restart TECFIDERA if these occur. (5.1)
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): Withhold TECFIDERA at the first sign or symptom suggestive of PML. (5.2)
- Lymphopenia: Obtain a CBC including lymphocyte count before initiating TECFIDERA, after 6 months, and every 6 to 12 months thereafter. Consider interruption of TECFIDERA if lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  persist for more than six months. (5.3)

**ADVERSE REACTIONS**

Most common adverse reactions (incidence  $\geq 10\%$  and  $\geq 2\%$  placebo) were flushing, abdominal pain, diarrhea, and nausea. (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-800-456-2255 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

Pregnancy: based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 2/2016

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

<b>1</b>	<b>INDICATIONS AND USAGE</b>		
<b>2</b>	<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>		
	2.1 Dosing Information		
	2.2 Blood Test Prior to Initiation of Therapy		
<b>3</b>	<b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b>		
<b>4</b>	<b>CONTRAINDICATIONS</b>		
<b>5</b>	<b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b>		
	5.1 Anaphylaxis and Angioedema		
	5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy		
	5.3 Lymphopenia		
	5.4 Flushing		
<b>6</b>	<b>ADVERSE REACTIONS</b>		
	6.1 Clinical Trials Experience		
<b>8</b>	<b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b>		
	8.1 Pregnancy		
	8.3 Nursing Mothers		
	8.4 Pediatric Use		
	8.5 Geriatric Use		
<b>11</b>	<b>DESCRIPTION</b>		
<b>12</b>	<b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b>		
	12.1 Mechanism of Action		
	12.2 Pharmacodynamics		
	12.3 Pharmacokinetics		
<b>13</b>	<b>NONCLINICAL TOXICOLOGY</b>		
	13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility		
	13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology		
<b>14</b>	<b>CLINICAL STUDIES</b>		
<b>16</b>	<b>HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING</b>		
<b>17</b>	<b>PATIENT COUNSELING INFORMATION</b>		

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

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

TECFIDERA is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Dosing Information

The starting dose for TECFIDERA is 120 mg twice a day orally. After 7 days, the dose should be increased to the maintenance dose of 240 mg twice a day orally. Temporary dose reductions to 120 mg twice a day may be considered for individuals who do not tolerate the maintenance dose. Within 4 weeks, the recommended dose of 240 mg twice a day should be resumed. Discontinuation of TECFIDERA should be considered for patients unable to tolerate return to the maintenance dose. The incidence of flushing may be reduced by administration of TECFIDERA with food. Alternatively, administration of non-enteric coated aspirin (up to a dose of 325 mg) 30 minutes prior to TECFIDERA dosing may reduce the incidence or severity of flushing [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

TECFIDERA should be swallowed whole and intact. TECFIDERA should not be crushed or chewed and the capsule contents should not be sprinkled on food. TECFIDERA can be taken with or without food.

#### 2.2 Blood Test Prior to Initiation of Therapy

Obtain a complete blood cell count (CBC) including lymphocyte count before initiation of therapy [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TECFIDERA is available as hard gelatin delayed-release capsules containing 120 mg or 240 mg of dimethyl fumarate. The 120 mg capsules have a green cap and white body, printed with “BG-12 120 mg” in black ink on the body. The 240 mg capsules have a green cap and a green body, printed with “BG-12 240 mg” in black ink on the body.

### 4 CONTRAINDICATIONS

TECFIDERA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to dimethyl fumarate or to any of the excipients of TECFIDERA. Reactions have included anaphylaxis and angioedema [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Anaphylaxis and Angioedema

TECFIDERA can cause anaphylaxis and angioedema after the first dose or at any time during treatment. Signs and symptoms have included difficulty breathing, urticaria, and swelling of the throat and tongue. Patients should be instructed to discontinue TECFIDERA and seek immediate medical care should they experience signs and symptoms of anaphylaxis or angioedema.

### 5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has occurred in patients with MS treated with TECFIDERA. 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. A fatal case of PML occurred in a patient who received TECFIDERA for 4 years while enrolled in a clinical trial. During the clinical trial, the patient experienced prolonged lymphopenia (lymphocyte counts predominantly  $<0.5 \times 10^9/L$  for 3.5 years) while taking TECFIDERA [see *Warnings and Precautions (5.3)*]. The patient had no other identified systemic medical conditions resulting in compromised immune system function and had not previously been treated with natalizumab, which has a known association with PML. The patient was also not taking any immunosuppressive or immunomodulatory medications concomitantly.

PML has also occurred in the postmarketing setting in the presence of lymphopenia ( $<0.8 \times 10^9/L$ ) persisting for more than 6 months. While the role of lymphopenia in these cases is uncertain, the majority of cases occurred in patients with lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$ .

At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold TECFIDERA and perform an appropriate diagnostic evaluation. MRI findings may be apparent before clinical signs or symptoms. 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.

### 5.3 Lymphopenia

TECFIDERA may decrease lymphocyte counts. In the MS placebo controlled trials, mean lymphocyte counts decreased by approximately 30% during the first year of treatment with TECFIDERA and then remained stable. Four weeks after stopping TECFIDERA, mean lymphocyte counts increased but did not return to baseline. Six percent (6%) of TECFIDERA patients and  $<1\%$  of placebo patients experienced lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  (lower limit of normal  $0.91 \times 10^9/L$ ). The incidence of infections (60% vs 58%) and serious infections (2% vs 2%) was similar in patients treated with TECFIDERA or placebo, respectively. There was no increased incidence of serious infections observed in patients with lymphocyte counts  $<0.8 \times 10^9/L$  or  $\leq 0.5 \times 10^9/L$  in controlled trials, although one patient in an extension study developed PML in the setting of prolonged lymphopenia (lymphocyte counts predominantly  $<0.5 \times 10^9/L$  for 3.5 years) [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

In controlled and uncontrolled clinical trials, 2% of patients experienced lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  for at least six months, and in this group the majority of lymphocyte counts remained  $<0.5 \times 10^9/L$  with continued therapy. TECFIDERA has not been studied in patients with pre-existing low lymphocyte counts.

Obtain a CBC, including lymphocyte count, before initiating treatment with TECFIDERA, 6 months after starting treatment, and then every 6 to 12 months thereafter, and as clinically indicated. Consider interruption of TECFIDERA in patients with lymphocyte counts less than  $0.5 \times 10^9/L$  persisting for more than six months. Given the potential for delayed recovery of lymphocyte counts, continue to obtain lymphocyte counts until their recovery if TECFIDERA is discontinued or interrupted due to lymphopenia. Consider withholding treatment from patients with serious infections until resolution. Decisions about whether or not to restart TECFIDERA should be individualized based on clinical circumstances.

## 5.4 Flushing

TECFIDERA may cause flushing (e.g., warmth, redness, itching, and/or burning sensation). In clinical trials, 40% of TECFIDERA treated patients experienced flushing. Flushing symptoms generally began soon after initiating TECFIDERA and usually improved or resolved over time. In the majority of patients who experienced flushing, it was mild or moderate in severity. Three percent (3%) of patients discontinued TECFIDERA for flushing and  $<1\%$  had serious flushing symptoms that were not life-threatening but led to hospitalization. Administration of TECFIDERA with food may reduce the incidence of flushing. Alternatively, administration of non-enteric coated aspirin (up to a dose of 325 mg) 30 minutes prior to TECFIDERA dosing may reduce the incidence or severity of flushing [see *Dosing and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Anaphylaxis and Angioedema [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Progressive multifocal leukoencephalopathy [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Lymphopenia [see *Warnings and Precautions (5.3)*].
- Flushing [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in 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 clinical practice.

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 10\%$  and  $\geq 2\%$  more than placebo) for TECFIDERA were flushing, abdominal pain, diarrhea, and nausea.

#### Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials

In the two well-controlled studies demonstrating effectiveness, 1529 patients received TECFIDERA with an overall exposure of 2244 person-years [see *Clinical Studies (14)*].

The adverse reactions presented in the table below are based on safety information from 769 patients treated with TECFIDERA 240 mg twice a day and 771 placebo-treated patients.

**Table 1: Adverse Reactions in Study 1 and 2 reported for TECFIDERA 240 mg BID at  $\geq 2\%$  higher incidence than placebo**

	TECFIDERA N=769 %	Placebo N=771 %
Flushing	40	6
Abdominal pain	18	10
Diarrhea	14	11
Nausea	12	9
Vomiting	9	5
Pruritus	8	4
Rash	8	3
Albumin urine present	6	4
Erythema	5	1
Dyspepsia	5	3
Aspartate aminotransferase increased	4	2
Lymphopenia	2	<1

#### *Gastrointestinal*

TECFIDERA caused GI events (e.g., nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, and dyspepsia). The incidence of GI events was higher early in the course of treatment (primarily in month 1) and usually decreased over time in patients treated with TECFIDERA compared with placebo. Four percent (4%) of patients treated with TECFIDERA and less than 1% of placebo patients discontinued due to gastrointestinal events. The incidence of serious GI events was 1% in patients treated with TECFIDERA.

#### *Hepatic Transaminases*

An increased incidence of elevations of hepatic transaminases in patients treated with TECFIDERA was seen primarily during the first six months of treatment, and most patients with elevations had levels  $< 3$  times the upper limit of normal (ULN). Elevations of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase to  $\geq 3$  times the ULN occurred in a small number of patients treated with both TECFIDERA and placebo and were balanced between groups. There were no elevations in transaminases  $\geq 3$  times the ULN with concomitant elevations in total bilirubin  $> 2$  times the ULN. Discontinuations due to elevated hepatic transaminases were  $< 1\%$  and were similar in patients treated with TECFIDERA or placebo.

#### *Eosinophilia*

A transient increase in mean eosinophil counts was seen during the first 2 months of therapy.

#### Adverse Reactions in Placebo-Controlled and Uncontrolled Studies

In placebo-controlled and uncontrolled clinical studies, a total of 2513 patients have received TECFIDERA and been followed for periods up to 4 years with an overall exposure of 4603 person-years. Approximately 1162 patients have received more than 2 years of treatment with

TECFIDERA. The adverse reaction profile of TECFIDERA in the uncontrolled clinical studies was consistent with the experience in the placebo-controlled clinical trials.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### **Pregnancy Category C**

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In animals, adverse effects on offspring survival, growth, sexual maturation, and neurobehavioral function were observed when dimethyl fumarate (DMF) was administered during pregnancy and lactation at clinically relevant doses. TECFIDERA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In rats administered DMF orally (25, 100, 250 mg/kg/day) throughout organogenesis, embryofetal toxicity (reduced fetal body weight and delayed ossification) were observed at the highest dose tested. This dose also produced evidence of maternal toxicity (reduced body weight). Plasma exposure (AUC) for monomethyl fumarate (MMF), the major circulating metabolite, at the no-effect dose is approximately three times that in humans at the recommended human dose (RHD) of 480 mg/day. In rabbits administered DMF orally (25, 75, and 150 mg/kg/day) throughout organogenesis, embryoletality and decreased maternal body weight were observed at the highest dose tested. The plasma AUC for MMF at the no-effect dose is approximately 5 times that in humans at the RHD.

Oral administration of DMF (25, 100, and 250 mg/kg/day) to rats throughout organogenesis and lactation resulted in increased lethality, persistent reductions in body weight, delayed sexual maturation (male and female pups), and reduced testicular weight at the highest dose tested. Neurobehavioral impairment was observed at all doses. A no-effect dose for developmental toxicity was not identified. The lowest dose tested was associated with plasma AUC for MMF lower than that in humans at the RHD.

#### **Pregnancy Registry**

There is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to TECFIDERA during pregnancy. Encourage patients to enroll by calling 1-866-810-1462 or visiting [www.tecfiderapregnancyregistry.com](http://www.tecfiderapregnancyregistry.com).

### **8.3 Nursing Mothers**

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when TECFIDERA is administered to a nursing woman.

### **8.4 Pediatric Use**

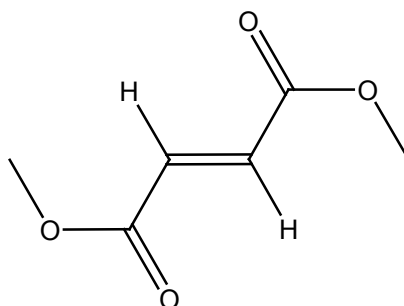
Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

## 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of TECFIDERA did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

## 11 DESCRIPTION

TECFIDERA contains dimethyl fumarate which is also known by its chemical name, dimethyl (E) butenedioate, (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>). It has the following structure:



Dimethyl fumarate is a white to off-white powder that is highly soluble in water with a molecular mass of 144.13.

TECFIDERA is provided as hard gelatin delayed-release capsules for oral administration, containing 120 mg or 240 mg of dimethyl fumarate consisting of the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, talc, silica colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, triethyl citrate, methacrylic acid copolymer - Type A, methacrylic acid copolymer dispersion, simethicone (30% emulsion), sodium lauryl sulphate, and polysorbate 80. The capsule shell, printed with black ink, contains the following inactive ingredients: gelatin, titanium dioxide, FD&C blue 1; brilliant blue FCF, yellow iron oxide and black iron oxide.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The mechanism by which dimethyl fumarate (DMF) exerts its therapeutic effect in multiple sclerosis is unknown. DMF and the metabolite, monomethyl fumarate (MMF), have been shown to activate the Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) pathway *in vitro* and *in vivo* in animals and humans. The Nrf2 pathway is involved in the cellular response to oxidative stress. MMF has been identified as a nicotinic acid receptor agonist *in vitro*.

### 12.2 Pharmacodynamics

Potential to prolong the QT interval

In a placebo controlled thorough QT study performed in healthy subjects, there was no evidence that dimethyl fumarate caused QT interval prolongation of clinical significance (i.e., the upper bound of the 90% confidence interval for the largest placebo-adjusted, baseline-corrected QTc was below 10 ms).

### 12.3 Pharmacokinetics

After oral administration of TECFIDERA, dimethyl fumarate undergoes rapid presystemic hydrolysis by esterases and is converted to its active metabolite, monomethyl fumarate (MMF). Dimethyl fumarate is not quantifiable in plasma following oral administration of TECFIDERA. Therefore all pharmacokinetic analyses related to TECFIDERA were performed with plasma MMF concentrations. Pharmacokinetic data were obtained in subjects with multiple sclerosis and healthy volunteers.

#### Absorption

The median  $T_{max}$  of MMF is 2-2.5 hours. The peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) and overall exposure (AUC) increased approximately dose proportionally in the dose range studied (120 mg to 360 mg). Following administration of TECFIDERA 240 mg twice a day with food, the mean  $C_{max}$  of MMF was 1.87 mg/L and AUC was 8.21 mg.hr/L in MS patients.

A high-fat, high-calorie meal did not affect the AUC of MMF but decreased its  $C_{max}$  by 40%. The  $T_{max}$  was delayed from 2.0 hours to 5.5 hours. In this study, the incidence of flushing was reduced by approximately 25% in the fed state.

#### Distribution

The apparent volume of distribution of MMF varies between 53 and 73 L in healthy subjects. Human plasma protein binding of MMF is 27-45% and independent of concentration.

#### Metabolism

In humans, dimethyl fumarate is extensively metabolized by esterases, which are ubiquitous in the gastrointestinal tract, blood, and tissues, before it reaches the systemic circulation. Further metabolism of MMF occurs through the tricarboxylic acid (TCA) cycle, with no involvement of the cytochrome P450 (CYP) system. MMF, fumaric and citric acid, and glucose are the major metabolites in plasma.

#### Elimination

Exhalation of CO<sub>2</sub> is the primary route of elimination, accounting for approximately 60% of the TECFIDERA dose. Renal and fecal elimination are minor routes of elimination, accounting for 16% and 1% of the dose respectively. Trace amounts of unchanged MMF were present in urine.

The terminal half-life of MMF is approximately 1 hour and no circulating MMF is present at 24 hours in the majority of individuals. Accumulation of MMF does not occur with multiple doses of TECFIDERA.

#### Specific Populations

Body weight, gender, and age do not require dosage adjustment.

No studies have been conducted in subjects with hepatic or renal impairment. However, neither condition would be expected to affect exposure to MMF and therefore no dosage adjustment is necessary.

#### Drug Interaction Studies

No potential drug interactions with dimethyl fumarate or MMF were identified in *in vitro* CYP inhibition and induction studies, or in P-glycoprotein studies. Single doses of interferon beta-1a or glatiramer acetate did not alter the pharmacokinetics of MMF. Aspirin, when administered approximately 30 minutes before TECFIDERA, did not alter the pharmacokinetics of MMF.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### Carcinogenesis

Carcinogenicity studies of dimethyl fumarate (DMF) were conducted in mice and rats. In mice, oral administration of DMF (25, 75, 200, and 400 mg/kg/day) for up to two years resulted in an increase in nonglandular stomach (forestomach) and kidney tumors: squamous cell carcinomas and papillomas of the forestomach in males and females at 200 and 400 mg/kg/day; leiomyosarcomas of the forestomach at 400 mg/kg/day in males and females; renal tubular adenomas and carcinomas at 200 and 400 mg/kg/day in males; and renal tubule adenomas at 400 mg/kg/day in females. Plasma MMF exposure (AUC) at the highest dose not associated with tumors in mice (75 mg/kg/day) was similar to that in humans at the recommended human dose (RHD) of 480 mg/day.

In rats, oral administration of DMF (25, 50, 100, and 150 mg/kg/day) for up to two years resulted in increases in squamous cell carcinomas and papillomas of the forestomach at all doses tested in males and females, and in testicular interstitial (Leydig) cell adenomas at 100 and 150 mg/kg/day. Plasma MMF AUC at the lowest dose tested was lower than that in humans at the RHD.

#### Mutagenesis

Dimethyl fumarate (DMF) and monomethyl fumarate (MMF) were not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay. DMF and MMF were clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes in the absence of metabolic activation. DMF was not clastogenic in the *in vivo* micronucleus assay in the rat.

#### Impairment of Fertility

In male rats, oral administration of DMF (75, 250, and 375 mg/kg/day) prior to and throughout the mating period had no effect on fertility; however, increases in non-motile sperm were observed at the mid and high doses. The no-effect dose for adverse effects on sperm is similar to the recommended human dose (RHD) of 480 mg/day on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis.

In female rats, oral administration of DMF (20, 100, and 250 mg/kg/day) prior to and during mating and continuing to gestation day 7 caused disruption of the estrous cycle and increases in embryoletality at the highest dose tested. The highest dose not associated with adverse effects (100 mg/kg/day) is twice the RHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

Testicular toxicity (germinal epithelial degeneration, atrophy, hypospermia, and/or hyperplasia) was observed at clinically relevant doses in mice, rats, and dogs in subchronic and chronic oral toxicity studies of DMF, and in a chronic oral toxicity study evaluating a combination of four fumaric acid esters (including DMF) in rats.

### **13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology**

Kidney toxicity was observed after repeated oral administration of dimethyl fumarate (DMF) in mice, rats, dogs, and monkeys. Renal tubule epithelia regeneration, suggestive of tubule epithelial injury, was observed in all species. Renal tubular hyperplasia was observed in rats with dosing for up to two years. Cortical atrophy and interstitial fibrosis were observed in dogs and monkeys at doses above 5 mg/kg/day. In monkeys, the highest dose tested (75 mg/kg/day) was associated with single cell necrosis and multifocal and diffuse interstitial fibrosis, indicating irreversible loss of renal tissue and function. In dogs and monkeys, the 5 mg/kg/day dose was associated with plasma MMF exposures less than or similar to that in humans at the recommended human dose (RHD).

A dose-related increase in incidence and severity of retinal degeneration was observed in mice following oral administration of DMF for up to two years at doses above 75 mg/kg/day, a dose associated with plasma MMF exposure (AUC) similar to that in humans at the RHD.

## **14 CLINICAL STUDIES**

The efficacy and safety of TECFIDERA were demonstrated in two studies (Studies 1 and 2) that evaluated TECFIDERA taken either twice or three times a day in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). The starting dose for TECFIDERA was 120 mg twice or three times a day for the first 7 days, followed by an increase to 240 mg twice or three times a day. Both studies included patients who had experienced at least 1 relapse over the year preceding the trial or had a brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) scan demonstrating at least one gadolinium-enhancing (Gd+) lesion within 6 weeks of randomization. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was also assessed and patients could have scores ranging from 0 to 5. Neurological evaluations were performed at baseline, every 3 months, and at the time of suspected relapse. MRI evaluations were performed at baseline, month 6, and year 1 and 2 in a subset of patients (44% in Study 1 and 48% in Study 2).

### Study 1: Placebo-Controlled Trial in RRMS

Study 1 was a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study in 1234 patients with RRMS. The primary endpoint was the proportion of patients relapsed at 2 years. Additional endpoints at 2 years included the number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions, number of new T1 hypointense lesions, number of Gd+ lesions, annualized relapse rate (ARR), and time to confirmed disability progression. Confirmed disability progression was defined as at least a 1 point increase from baseline EDSS (1.5 point increase for patients with baseline EDSS of 0) sustained for 12 weeks.

Patients were randomized to receive TECFIDERA 240 mg twice a day (n=410), TECFIDERA 240 mg three times a day (n=416), or placebo (n=408) for up to 2 years. The median age was 39 years, median time since diagnosis was 4 years, and median EDSS score at baseline was 2. The

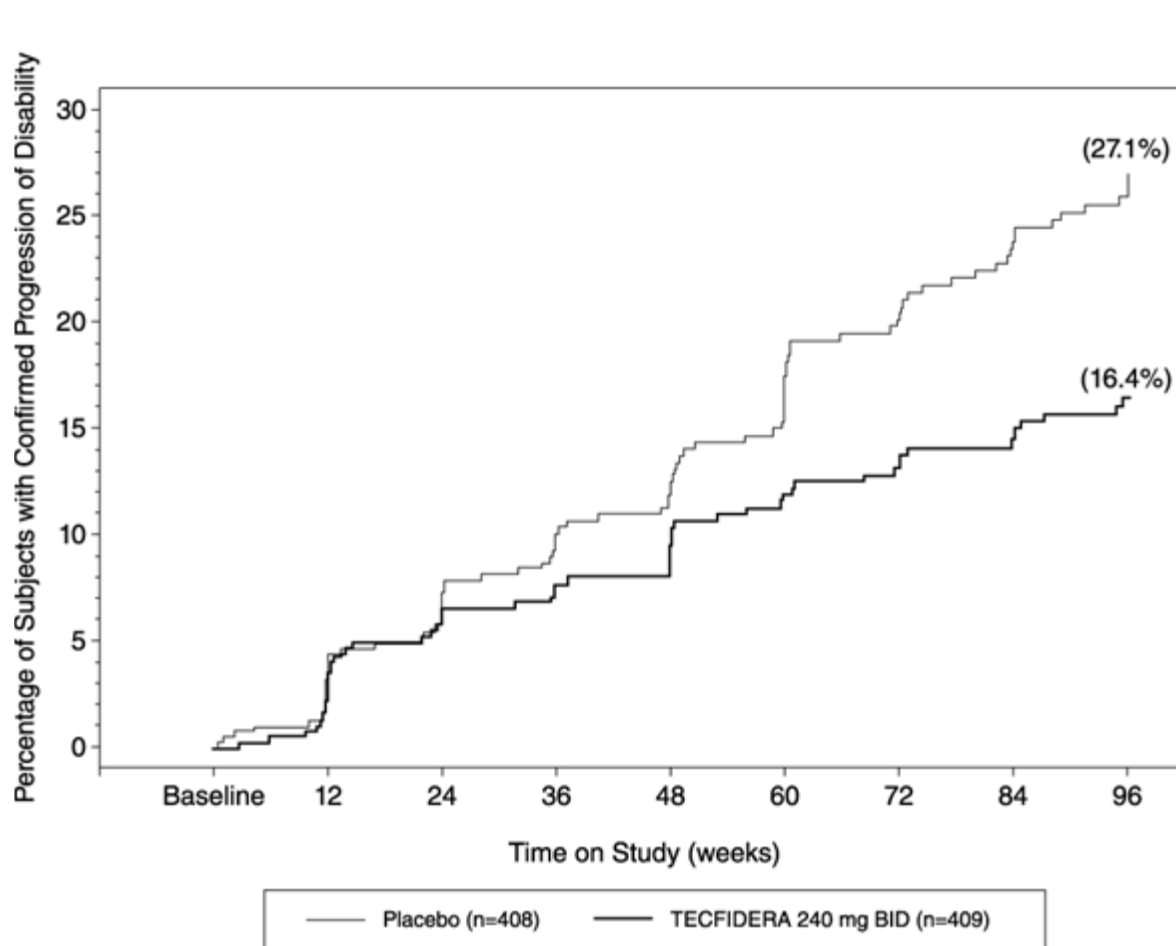
median time on study drug for all treatment arms was 96 weeks. The percentages of patients who completed 96 weeks on study drug per treatment group were 69% for patients assigned to TECFIDERA 240 mg twice a day, 69% for patients assigned to TECFIDERA 240 mg three times a day and 65% for patients assigned to placebo groups.

TECFIDERA had a statistically significant effect on all of the endpoints described above and the 240 mg three times daily dose showed no additional benefit over the TECFIDERA 240 mg twice daily dose. The results for this study (240 mg twice a day vs. placebo) are shown in [Table 2](#) and [Figure 1](#).

**Table 2: Clinical and MRI Results of Study 1**

	<b>TECFIDERA 240 mg BID</b>	<b>Placebo</b>	<b>P-value</b>
<b>Clinical Endpoints</b>	N=410	N=408	
Proportion relapsing (primary endpoint)	27%	46%	<0.0001
Relative risk reduction	49%		
Annualized relapse rate	0.172	0.364	<0.0001
Relative reduction	53%		
Proportion with disability progression	16%	27%	0.0050
Relative risk reduction	38%		
<b>MRI Endpoints</b>	N=152	N=165	
Mean number of new or newly enlarging T2 lesions over 2 years	2.6	17	<0.0001
Percentage of subjects with no new or newly enlarging lesions	45%	27%	
Number of Gd+ lesions at 2 years	0.1 (0)	1.8 (0)	
Mean (median)			
Percentage of subjects with			
0 lesions	93%	62%	
1 lesion	5%	10%	
2 lesions	<1%	8%	
3 to 4 lesions	0	9%	
5 or more lesions	<1%	11%	
Relative odds reduction (percentage)	90%		<0.0001
Mean number of new T1 hypointense lesions over 2 years	1.5	5.6	<0.0001

**Figure 1: Time to 12-Week Confirmed Progression of Disability (Study 1)**



NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS  $\geq$  1.0 confirmed for 12 weeks or at least 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

### Study 2: Placebo-Controlled Trial in RRMS

Study 2 was a 2-year multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study that also included an open-label comparator arm in patients with RRMS. The primary endpoint was the annualized relapse rate at 2 years. Additional endpoints at 2 years included the number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions, number of T1 hypointense lesions, number of Gd+ lesions, proportion of patients relapsed, and time to confirmed disability progression as defined in Study 1.

Patients were randomized to receive TECFIDERA 240 mg twice a day (n=359), TECFIDERA 240 mg three times a day (n=345), an open-label comparator (n=350), or placebo (n=363) for up to 2 years. The median age was 37 years, median time since diagnosis was 3 years, and median EDSS score at baseline was 2.5. The median time on study drug for all treatment arms was 96 weeks. The percentages of patients who completed 96 weeks on study drug per treatment group were 70% for patients assigned to TECFIDERA 240 mg twice a day, 72% for patients assigned to TECFIDERA 240 mg three times a day and 64% for patients assigned to placebo groups.

TECFIDERA had a statistically significant effect on the relapse and MRI endpoints described above. There was no statistically significant effect on disability progression. The TECFIDERA 240 mg three times daily dose resulted in no additional benefit over the TECFIDERA 240 mg twice daily dose. The results for this study (240 mg twice a day vs. placebo) are shown in [Table 3](#).

**Table 3: Clinical and MRI Results of Study 2**

	<b>TECFIDERA 240 mg BID</b>	<b>Placebo</b>	<b>P-value</b>
<b>Clinical Endpoints</b>	N=359	N=363	
Annualized relapse rate	0.224	0.401	<0.0001
Relative reduction	44%		
Proportion relapsing	29%	41%	0.0020
Relative risk reduction	34%		
Proportion with disability progression	13%	17%	0.25
Relative risk reduction	21%		
<b>MRI Endpoints</b>	N=147	N=144	
Mean number of new or newly enlarging T2 lesions over 2 years	5.1	17.4	<0.0001
Percentage of subjects with no new or newly enlarging lesions	27%	12%	
Number of Gd+ lesions at 2 years			
Mean (median)	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
Percentage of subjects with			
0 lesions	80%	61%	
1 lesion	11%	17%	
2 lesions	3%	6%	
3 to 4 lesions	3%	2%	
5 or more lesions	3%	14%	
Relative odds reduction (percentage)	74%		<0.0001
Mean number of new T1 hypointense lesions over 2 years	3.0	7.0	<0.0001

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TECFIDERA is available as hard gelatin delayed-release capsules in two strengths containing either 120 mg or 240 mg of dimethyl fumarate. The green and white 120 mg capsules are printed with “BG-12 120 mg” in black ink. The green 240 mg capsules are printed with “BG-12 240 mg” in black ink. TECFIDERA is available as follows:

30-day Starter Pack, (NDC 64406-007-03):

7-day bottle 120 mg capsules, quantity 14

23-day bottle 240 mg capsules, quantity 46

120 mg capsules:

7-day bottle of 14 capsules (NDC 64406-005-01)

240 mg capsules:

30-day bottle of 60 capsules (NDC 64406-006-02)

Store at 15°C to 30°C (59 to 86°F). Protect the capsules from light. Store in original container.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information)

### Dosage

Inform patients that they will be provided two strengths of TECFIDERA when starting treatment: 120 mg capsules for the 7 day starter dose and 240 mg capsules for the maintenance dose, both to be taken twice daily. Inform patients to swallow TECFIDERA capsules whole and intact. Inform patients to not crush, chew, or sprinkle capsule contents on food. Inform patients that TECFIDERA can be taken with or without food [*see Dosage and Administration (2.1)*].

### Anaphylaxis and Angioedema

Advise patients to discontinue TECFIDERA and seek medical care if they develop signs and symptoms of anaphylaxis or angioedema [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

### Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Inform patients that progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has occurred in patients who received TECFIDERA. Inform the patient that PML is characterized by a progression of deficits and usually leads to death or severe disability over weeks or months. Instruct the patient of the importance of contacting their doctor if they develop any symptoms suggestive of PML. Inform the patient that 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 [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

### Lymphocyte Counts

Inform patients that TECFIDERA may decrease lymphocyte counts. A blood test should be obtained before they start therapy. Blood tests are also recommended after 6 months of treatment, every 6 to 12 months thereafter, and as clinically indicated [*see Warnings and Precautions (5.3), Adverse Reactions (6.1)*].

#### Flushing and Gastrointestinal (GI) Reactions

Flushing and GI reactions (abdominal pain, diarrhea, and nausea) are the most common reactions, especially at the initiation of therapy, and may decrease over time. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience persistent and/or severe flushing or GI reactions. Advise patients experiencing flushing that taking TECFIDERA with food or taking a non-enteric coated aspirin prior to taking TECFIDERA may help [*see Adverse Reactions (6.1)*].

#### Pregnancy and Pregnancy Registry

Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking TECFIDERA they should inform their physician.

Encourage patients to enroll in the TECFIDERA Pregnancy Registry if they become pregnant while taking TECFIDERA. Advise patients to call 1-866-810-1462 or visit [www.tecfiderapregnancyregistry.com](http://www.tecfiderapregnancyregistry.com) for more information [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

41347-XX

Manufactured by:  
Biogen Inc.  
Cambridge, MA 02142

TECFIDERA is a registered trademark of Biogen.

© Biogen 2013 - 2015

<b>Patient Information</b> <b>TECFIDERA® (tek" fi de' rah)</b> <b>(dimethyl fumarate) delayed-release capsules</b>
<p><b>What is TECFIDERA?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TECFIDERA is a prescription medicine used to treat people with relapsing forms of multiple sclerosis (MS)</li> <li>• It is not known if TECFIDERA is safe and effective in children under 18 years of age</li> </ul>
<p><b>Who should not take TECFIDERA?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do not use TECFIDERA if you have had an allergic reaction (such as welts, hives, swelling of the face, lips, mouth or tongue, or difficulty breathing) to TECFIDERA or any of its ingredients. See below for a complete list of ingredients.</li> </ul>
<p><b>Before taking and while you take TECFIDERA, tell your doctor if you have or have had:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• low white blood cell counts or an infection</li> <li>• any other medical conditions</li> </ul> <p><b>Tell your doctor if you are:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pregnant or plan to become pregnant. It is not known if TECFIDERA will harm your unborn baby. <ul style="list-style-type: none"> <li>• If you become pregnant while taking TECFIDERA, talk to your doctor about enrolling in the TECFIDERA Pregnancy Registry. You can enroll in this registry by calling 1-866-810-1462 or visiting <a href="http://www.tecfiderapregnancyregistry.com">www.tecfiderapregnancyregistry.com</a>. The purpose of this registry is to monitor the health of you and your baby.</li> </ul> </li> <li>• breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TECFIDERA passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take TECFIDERA or breastfeed.</li> <li>• taking prescription or over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements</li> </ul>
<p><b>How should I take TECFIDERA?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Take TECFIDERA exactly as your doctor tells you to take it</li> <li>• The recommended starting dose is one 120 mg capsule taken by mouth 2 times a day for 7 days</li> <li>• The recommended dose after 7 days is one 240 mg capsule taken by mouth 2 times a day</li> <li>• TECFIDERA can be taken with or without food</li> <li>• Swallow TECFIDERA whole. Do not crush, chew, or sprinkle capsule contents on food.</li> <li>• Protect TECFIDERA from light. You can do this by storing the capsules in their original container.</li> </ul>
<p><b>What are the possible side effects of TECFIDERA?</b></p> <p><b>TECFIDERA may cause serious side effects including:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>allergic reaction</b> (such as welts, hives, swelling of the face, lips, mouth or tongue, or difficulty breathing)</li> <li>• <b>PML</b> a rare brain infection that usually leads to death or severe disability</li> <li>• <b>decreases in your white blood cell count</b> Your doctor should do a blood test before you start treatment with TECFIDERA and while on therapy.</li> </ul> <p><b>The most common side effects of TECFIDERA include:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• flushing, redness, itching, or rash</li> <li>• nausea, vomiting, diarrhea, stomach pain, or indigestion</li> <li>• Flushing and stomach problems are the most common reactions, especially at the start of therapy, and may decrease over time. Taking TECFIDERA with food may help reduce flushing. Call your doctor if you have any of these symptoms and they bother you or do</li> </ul>

not go away. Ask your doctor if taking aspirin before taking TECFIDERA may reduce flushing.

These are not all the possible side effects of TECFIDERA. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. **For more information go to [dailymed.nlm.nih.gov](http://dailymed.nlm.nih.gov).**

#### **General Information about the safe and effective use of TECFIDERA**

- Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in this Patient Information. Do not use TECFIDERA for a condition for which it was not prescribed. Do not give TECFIDERA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.
- If you would like more information, talk to your doctor or pharmacist. You can ask your doctor or pharmacist for information about TECFIDERA that is written for healthcare professionals.

#### **What are the ingredients in TECFIDERA?**

**Active ingredient:** dimethyl fumarate

**Inactive ingredients:** microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, talc, silica colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, triethyl citrate, methacrylic acid copolymer - Type A, methacrylic acid copolymer dispersion, simethicone (30% emulsion), sodium lauryl sulphate, and polysorbate 80. **Capsule Shell:** gelatin, titanium dioxide, FD&C blue 1; brilliant blue FCF, yellow iron oxide and black iron oxide.

Manufactured by: Biogen Inc., Cambridge, MA 02142, [www.TECFIDERA.com](http://www.TECFIDERA.com) or call 1-800-456-2255

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 04/2015

**添付文書のハイライト**

本ハイライトには **TECFIDERA** を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。本剤の添付文書（全文）を参照のこと。

**TECFIDERA<sup>®</sup>（フマル酸ジメチル）遅延放出カプセル、経口投与。**

米国での初回承認：2013年

**-----最近の主な変更-----**

警告及び使用上の注意、進行性多巣性白質脳症 2016年2月  
性白質脳症（5.2項）

**-----効能・効果-----**

TECFIDERA は、再発性多発性硬化症患者の治療を適応とする（1項）。

**-----用法・用量-----**

- 開始用量：120 mg を1日2回7日間経口投与する（2.1項）。
- 7日経過後の維持量：240 mg を1日2回経口投与する（2.1項）。
- 本剤カプセルをそのまま飲み込む。砕いたり、噛んだり、内容物を食物にかけて服用しないこと（2.1項）。
- 食事の有無を問わず服用してよい（2.1項）。

**-----剤形及び含量-----**

遅延放出カプセル：120 mg 及び 240 mg（3項）。

**-----禁忌-----**

フマル酸ジメチル又は本剤の添加物に過敏症を有する患者（4項）。

**-----警告及び使用上の注意-----**

- アナフィラキシー及び血管浮腫：本剤投与を中止し、再開しないこと（5.1項）。
- 進行性多巣性白質脳症（PML）：PMLの最初の徴候や症状が発現した時点で本剤投与を中止すること（5.2項）。
- リンパ球減少症：本剤投与開始前、6ヵ月後、その後は6～12ヵ月ごとに全血球計算値（リンパ球数を含む）を確認する。0.5×10<sup>9</sup>/L未滿のリンパ球数が6ヵ月を超えて持続した場合は、本剤投与の中断を考慮すること（5.3項）。

**-----副作用-----**

最も高い発現率で認められた副作用（発現率≥10%、プラセボ群では≥2%）は、潮紅、腹痛、下痢、悪心であった（6.1項）。

副作用が疑われる場合は、**Biogen（+1-800-456-2255）**、**FDA（+1-800-FDA-1088）**、[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) のいずれかに報告すること。

**-----特別な集団への投与-----**

妊婦：動物データに基づき、胎児に害を及ぼすおそれがある（8.1項）。

患者カウンセリング情報及びFDA承認済の患者向医薬品ガイドについては17項を参照すること。

改訂：2016年2月

**添付文書（全文）\*：目次**

<b>1</b>	<b>効能・効果</b>	8.1	妊婦への投与
<b>2</b>	<b>用法・用量</b>	8.3	授乳婦への投与
2.1	投与方法	8.4	小児等への投与
2.2	投与開始前の血液検査	8.5	高齢者への投与
<b>3</b>	<b>剤形及び含量</b>	<b>11</b>	<b>組成・性状</b>
<b>4</b>	<b>禁忌</b>	<b>12</b>	<b>臨床薬理</b>
<b>5</b>	<b>警告及び使用上の注意</b>	12.1	作用機序
5.1	アナフィラキシー及び血管浮腫	12.2	薬力学
5.2	進行性多巣性白質脳症	12.3	薬物動態
5.3	リンパ球減少症	<b>13</b>	<b>非臨床毒性</b>
5.4	潮紅	13.1	がん原性、変異原性、受胎能障害
<b>6</b>	<b>副作用</b>	13.2	動物での毒性、薬効薬理
6.1	臨床試験成績	<b>14</b>	<b>臨床成績</b>
<b>8</b>	<b>特別な集団への投与</b>	<b>16</b>	<b>供給／保存及び取り扱い上の注意</b>

17 患者用情報

\*本添付文書（全文）から削除した項目又は小項目は記載していない。

---

## 添付文書（全文）

### 1 効能・効果

TECFIDERA は再発性多発性硬化症患者の治療を適用とする。

### 2 用法・用量

#### 2.1 投与方法

本剤は 120 mg を 1 日 2 回から開始し、7 日経過後に維持量として 240 mg を 1 日 2 回に増量し、経口投与する。本剤カプセルをそのまま飲み込むこと。砕いたり、噛んだり、内容物を食物にかけて服用しないこと。本剤は食事の有無を問わず服用してよい。

維持量に忍容性がない患者には、120 mg 1 日 2 回への一時的な用量減量を検討してもよい。4 週間以内に推奨用量である 240 mg 1 日 2 回の投与を再開する。維持量の投与再開に忍容性がない患者には本剤の中止を検討すること。食事と共に服用すると、潮紅の発現が抑制される可能性がある。又は、本剤を投与する 30 分前にアスピリン非腸溶錠（325 mg 以下）を投与すると、潮紅の発現率又は重症度が抑制される可能性がある〔臨床薬理（12.3 項）を参照〕。

#### 2.2 投与開始前の血液検査

投与開始前に全血球計算値（リンパ球数を含む）を確認すること〔警告及び使用上の注意（5.3 項）参照〕。

### 3 剤形及び含量

本剤は硬ゼラチン遅延放出カプセルであり、120 mg 又は 240 mg のフマル酸ジメチルを含有する。120 mg カプセルは、緑色のキャップ及び白色のボディで、ボディに黒色インクで「BG-12 120 mg」と印字されている。240 mg カプセルは、緑色のキャップ及び緑色のボディで、ボディに黒色インクで「BG-12 240 mg」と印字されている。

### 4 禁忌

本剤はフマル酸ジメチル又は本剤の添加物に過敏症を有する患者に禁忌である。反応にはアナフィラキシー及び血管浮腫等がある〔警告及び使用上の注意（5.1 項）参照〕。

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 アナフィラキシー及び血管浮腫

本剤は初回投与後又は投与期間中にアナフィラキシー及び血管浮腫を引き起こす可能性がある。徴候や症状には呼吸困難、蕁麻疹及び咽喉／舌の腫脹等がある。アナフィラキシー又は血管浮腫の徴候や症状が認められた場合は、本剤投与を中止し、直ちに医師に相談するよう患者に指導すること。

#### 5.2 進行性多巣性白質脳症

臨床試験で本剤を 4 年間投与した多発性硬化症患者 1 例が、進行性多巣性白質脳症（PML）により死亡した。PML は JC ウイルス（JCV）が引き起こす脳のウイルス性日和見感染であり、典型的には免疫不全患者で発現するのみであり、通常は死亡や重度障害に至る。臨床試験において本剤服用中のその患者に、持続的なリンパ球減少症（3 年半の間リンパ球数がほぼ  $0.5 \times 10^9/L$  未満）が発現した〔警告及び使用上の注意（5.3 項）参照〕。本症例におけるリンパ球減少症の役割は不明である。この患者には免疫機能低下を来すその他の全身性疾患はなく、PML との関連が確認されているナタリズマブの投与歴はなかった。また免疫抑制薬や免疫調節薬も併用していなかった。

PML は、リンパ球減少症 ( $0.8 \times 10^9/L$  未満) が 6 か月以上持続している市販後の患者で発生した。PML を発現した症例におけるリンパ球減少症の役割は不明であるが、症例の多くは、リンパ球数  $0.5 \times 10^9/L$  未満の患者であった。

PML を示唆する徴候や症状が発現した時点で本剤投与を中止し、適切な診断的評価を行う。PML に伴う典型的症状は多様で、半身の進行性脱力又は四肢の不器用、視力障害、思考／記憶／見当識の変化による錯乱と人格変化等があり、数日から数週間かけて進行する。

### 5.3 リンパ球減少症

本剤はリンパ球数を減少させる可能性がある。多発性硬化症を対象としたプラセボ対照比較試験で、本剤投与開始後 1 年以内に平均リンパ球数が約 30%減少し、その後安定を保った。本剤投与中止後 4 週間で平均リンパ球数は増加したが、ベースライン値には回復しなかった。本剤投与患者の 6%及びプラセボ群の 1%未満で、リンパ球数が  $0.5 \times 10^9/L$  未満であった (正常値下限  $0.91 \times 10^9/L$ )。本剤群とプラセボ群では、感染症 (60%、58%) 及び重篤な感染症 (2%、2%) の発現率は類似していた。比較対照試験において、リンパ球数が  $0.8 \times 10^9/L$  未満又は  $0.5 \times 10^9/L$  未満の患者では、重篤な感染症の発現率上昇はみられなかったが、継続投与試験において持続的なリンパ球減少症 (3 年半の間リンパ球数がほぼ  $0.5 \times 10^9/L$  未満) の 1 例に PML が発現した [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]。比較対照試験及び非対照試験において、患者の 2%で  $0.5 \times 10^9/L$  未満のリンパ球数が 6 ヶ月間以上持続した。これらの患者の大半では投与が継続され、 $0.5 \times 10^9/L$  未満のリンパ球数が持続した。リンパ球数減少が既存する患者では、本剤は試験されていない。

本剤投与開始前に、全血球計算値 (リンパ球数等) を確認すること。全血球計算値 (リンパ球数等) を投与 6 ヶ月後、その後は 6～12 ヶ月ごと、及び臨床的に必要と思われる場合に確認すること。 $0.5 \times 10^9/L$  未満のリンパ球数が 6 ヶ月を超えて持続した場合は、本剤投与の中断を考慮すること。リンパ球数が回復するまでには本剤投与中止後から時間がかかることを考慮し、リンパ球減少症が回復するまでリンパ球数を追跡検査することを考慮すること。重篤な感染症患者には、感染症が回復するまで投与を控えることを検討すること。本剤を再開するか否かは、臨床状況に基づき個別に判断する。

### 5.4 潮紅

本剤は潮紅 (例、温感、発赤、そう痒、灼熱感) を引き起こす可能性がある。臨床試験で、本剤群の 40%に潮紅が発現した。潮紅の症状は、通常本剤投与開始直後に始まり、経時的に改善又は回復した。潮紅が発現した患者の大半で、症状は軽度又は中等度であった。患者の 3%が潮紅のため本剤投与を中止し、1%未満に致死的ではないが入院治療を必要とする重篤な潮紅症状がみられた。本剤を食事と共に服用することで潮紅の発現が抑制される可能性がある。又は、本剤を投与する 30 分前にアスピリン非腸溶錠 (325 mg 以下) を投与すると、潮紅の発現率又は重症度が抑制される可能性がある [用量・用法 (2.1 項) 及び臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

## 6 副作用

以下の重要な副作用は本添付文書の他の項に記している：

- アナフィラキシー及び血管浮腫 [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- 進行性多巣性白質脳症 [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- リンパ球減少症 [警告及び使用上の注意 (5.3 項) 参照]
- 潮紅 [警告及び使用上の注意 (5.4 項) 参照]。

### 6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で広く行われるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率は、その他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することは不可能であり、また臨床診療で観察される発現率を反映しない可能性がある。

本剤で多く認められた副作用（10%以上の発現率かつプラセボ群より2%以上高い）は、潮紅、腹痛、下痢、悪心であった。

#### プラセボ対照比較試験での副作用

適切な対照を置いた有効性を評価した2つの試験で、患者1,529例に対し、本剤の全曝露量2,244人年を投与した〔臨床試験（14項）参照〕。

下記の表に示す副作用は、本剤240 mg 1日2回投与患者769例とプラセボ投与患者771例の安全性情報に基づいている。

**表1：試験1及び2でTECFIDERA 240 mg 1日2回投与に関してプラセボ群と比較して2%以上の高発現率が報告された副作用の発現頻度**

	TECFIDERA N=769 %	プラセボ N=771 %
潮紅	40	6
腹痛	18	10
下痢	14	11
悪心	12	9
嘔吐	9	5
そう痒症	8	4
発疹	8	3
尿中アルブミン陽性	6	4
紅斑	5	1
消化不良	5	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2
リンパ球減少症	2	<1

#### 胃腸

本剤投与により胃腸イベント（例、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、消化不良）が発現した。プラセボ群と比較した本剤投与群の胃腸イベント発現率は、治療期間初期（主に1ヵ月以内）により高く、大半の例で経時的に低下した。本剤投与群の4%及びプラセボ群の1%未満が胃腸イベントにより投与を中止した。本剤投与群での重篤な胃腸イベント発現率は1%であった。

#### 肝トランスアミナーゼ

本剤投与群で、主に投与開始後最初の6ヵ月間に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率の上昇がみられ、上昇が発現した大部分の患者では、正常値上限の3倍未満の上昇であった。本剤投与群とプラセボ投与群で、少数の患者にアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの正常値上限の3倍以上の上昇が発現し、上昇率は両群で同程度であった。総ビリルビンの正常値上限の2倍超の上昇と付随するトランスアミナーゼの正常値上限の3倍以上の上昇はみられなかった。肝トランスアミナーゼの上昇による投与中止例は1%未満であり、投与群とプラセボ群で類似していた。

#### 好酸球増加症

投与開始後最初の2ヵ月間で、平均好酸球数の一時的な上昇がみられた。

#### プラセボ対照比較試験及び非対照試験での副作用

プラセボ対照比較試験及び非対照試験で、患者合計 2,513 例に全曝露量 4,603 人年の本剤を投与し、最長 4 年間の追跡を行った。本剤を 2 年超投与した患者は約 1,162 例であった。非対照臨床試験の副作用特性は、プラセボ対照比較臨床試験の結果と一致していた。

## 8 特別な集団への投与

### 8.1 妊婦への投与

#### 妊娠カテゴリーC

妊婦を対象とした適切な対照を置いた試験は実施していない。動物では、妊娠及び授乳期に臨床用量相当のフマル酸ジメチルを投与した場合、出生児の生存率、成長、性的発育、神経行動機能への悪影響がみられた。妊娠中患者への投与は、母親のベネフィットが胎児に対するリスクを上回る場合にのみ行うこと。

器官形成期間にフマル酸ジメチルを経口投与（25、100、250 mg/kg/日）したラットでは、最高用量群で胚・胎児毒性（胎児体重の減少及び骨化遅延）が認められた。また、この用量では母体毒性（体重減少）も認められた。無影響量投与の場合、主要な血中代謝産物であるフマル酸モノメチルの血漿中曝露量（AUC）は、臨床推奨用量である 480 mg/日を投与したヒトの約 3 倍であった。器官形成期間にフマル酸ジメチルを経口投与（25、75、250 mg/kg/日）したウサギでは、最高用量群で胎児死亡及び母体重減少が認められた。無影響量でのフマル酸モノメチルの血漿中 AUC は臨床推奨用量を投与したヒトの約 5 倍であった。

器官形成期間及び授乳期にフマル酸ジメチルを経口投与（25、100、250 mg/kg/日）したラットでは、最高用量群で死亡率増加、持続的な体重減少、出生児の性成熟遅延（雄及び雌）、精巣重量の減少が認められた。全投薬群で神経行動障害が認められた。発生毒性に対する無影響量は特定されていない。試験の最低用量は、臨床推奨用量投与のヒトよりも低いフマル酸モノメチル血漿中 AUC と関連していた。

#### 妊娠登録

妊娠中に本剤に曝露した女性の転帰をモニターする妊娠登録がある。妊婦には電話（+1-866-810-1462）又はウェブサイト（[www.tecfiderapregnancyregistry.com](http://www.tecfiderapregnancyregistry.com)）からの登録を勧めること。

### 8.3 授乳婦への投与

本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。ヒトの乳汁中に移行する薬剤が多いため、授乳婦へ投与する場合は注意が必要である。

### 8.4 小児等への投与

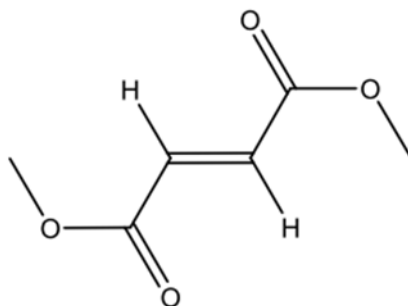
小児等への投与に関する安全性及び有効性は確立されていない。

### 8.5 高齢者への投与

本剤の臨床試験には、高齢患者が若年患者と異なる反応を示すか否かを判断するために十分な例数の 65 歳以上の被験者を組み入れていなかった。

## 11 組成・性状

TECFIDERA は、化学名 dimethyl (E) butenedioate ( $C_6H_8O_4$ ) としても知られるフマル酸ジメチルを含有する。化学構造を次に示す。



フマル酸ジメチルは白色ないし微黄白色の粉末であり、水に極めて溶けやすく、分子量は 144.13 である。

本剤は経口投与用硬ゼラチン遅延放出カプセルであり、フマル酸ジメチル 120 mg 又は 240 mg を含有し次の添加物から成る：結晶セルロース、ケイ酸・結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、タルク、シリカコロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸トリエチル、メタクリル酸コポリマー (Type A)、メタクリル酸コポリマー分散剤、シメチコン (30%乳剤)、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80。黒インクで印字されたカプセルシェルは以下の添加物を含有する。ゼラチン、二酸化チタン、ブリリアントブルーFCF-FC&C ブルー1、鉄黄、黒色酸化鉄。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

フマル酸ジメチルが多発性硬化症に対して治療効果を表す作用機序は不明である。フマル酸ジメチル及び代謝産物であるフマル酸モノメチルは、動物及びヒトでの *in vitro* 及び *in vivo* で、nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) 転写経路を活性化することが示されている。Nrf2 転写経路は、酸化ストレスに対する細胞応答に関連する。フマル酸モノメチルは、ニコチン酸受容体アゴニストであることが *in vitro* で確認されている。

### 12.2 薬力学

#### QT 間隔延長の可能性

健康被験者を対象としたプラセボ対照 QT 評価試験では、フマル酸ジメチルにより臨床的意義のある QT 間隔延長は認められなかった (プラセボ補正、ベースライン補正を行った最大 QTc に対する 90%信頼区間上限は 10 ms 未満であった)。

### 12.3 薬物動態

本剤の経口投与後、フマル酸ジメチルは全身循環前にエステラーゼにより急速に加水分解され、活性代謝産物であるフマル酸モノメチルに転換される。本剤経口投与後の血漿中フマル酸ジメチルは定量不可である。したがって、本剤に関する薬物動態解析はすべて血漿中フマル酸モノメチル濃度で行った。薬物動態データは、多発性硬化症被験者及び健康被験者から得た。

#### 吸収

フマル酸モノメチルの  $T_{max}$  中央値は 2~2.5 時間である。最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 及び全曝露量 (AUC) は、試験用量範囲 (120 mg~360 mg) で、用量にほぼ比例して上昇した。本剤 240 mg を 1 日 2 回食事と共に投与した後、多発性硬化症患者群でのフマル酸モノメチルの平均  $C_{max}$  は 1.87 mg/L であり、AUC は 8.21 mg.hr/L であった。

高脂肪、高カロリー食はフマル酸モノメチルの AUC には影響しなかったが、 $C_{max}$  を 40%低下させた。 $T_{max}$  は 2.0 時間から 5.5 時間に延長した。本試験で、満腹状態での潮紅発現率が約 25%低下した。

## 分布

健康被験者でのフマル酸モノメチルの見かけの分布容積は 53～73 L の範囲で異なる。フマル酸モノメチルと結合するヒト血漿タンパクは 27%～45%であり、濃度に影響されない。

## 代謝

ヒトでは、フマル酸ジメチルはエステラーゼによって広範囲の組織で代謝され、全身循環前に、胃腸管、血液、組織内に広く存在する。フマル酸モノメチルは、トリカルボン酸回路を経由してさらに代謝され、チトクローム P450 の機能は関与しない。フマル酸及びクエン酸であるフマル酸モノメチル及びグルコースは血漿中の主要な代謝産物である。

## 排泄

CO<sub>2</sub> の放出は排泄の主要な経路であり、本剤投与量の約 60%を占める。腎中及び糞中排泄は副次的な経路であり、それぞれ用量の 16%及び 1%を占める。微量の未変化体フマル酸モノメチルが尿中に認められた。

フマル酸モノメチルの終末相半減期は約 1 時間であり、24 時間後には大部分の患者でフマル酸モノメチルは血中に認められなくなる。本剤の反復投与によりフマル酸モノメチルの蓄積は起こらない。

## 特別な集団

体重、性、年齢による用量補正は必要としない。

肝臓又は腎臓障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。しかし、いずれの既往もフマル酸モノメチルへの曝露には影響しないと考えられるため、用量補正は必要としない。

## 薬物相互作用試験

*In vitro* でのチトクローム P450 阻害及び誘導試験、又は P 糖タンパク質試験で、フマル酸ジメチル又はフマル酸モノメチルとの薬物相互作用の可能性は確認できなかった。インターフェロンベータ 1a 又は glatiramer acetate の単回投与によるフマル酸モノメチルの薬物動態に変化はみられなかった。本剤投与前約 30 分にアスピリンを投与した場合も、フマル酸モノメチルの薬物動態に変化はみられなかった。

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

#### がん原性

マウス及びラットを用いてフマル酸ジメチルのがん原性試験を行った。マウスでは、フマル酸ジメチル (25、75、200、400 mg/kg/日) を最長 2 年経口投与した結果、無腺胃 (前胃部) 及び腎臓の腫瘍発現が増加し、200 及び 400 mg/kg/日群では、雄と雌に前胃扁平上皮癌及び乳頭腫、400 mg/kg/日群の雌雄に前胃平滑筋肉腫、200 及び 400 mg/kg/日群の雄に尿細管腺腫及び癌、400 mg/kg/日群の雌に尿細管腺腫が認められた。マウスでの腫瘍と関連しない最高用量 (75 mg/kg/日) 群での血漿中フマル酸モノメチル曝露量 (AUC) は、臨床推奨用量 480 mg/日での AUC と類似していた。

ラットでは、フマル酸ジメチル (25、50、100、150 mg/kg/日) を最長 2 年経口投与した結果、全投薬群の雌雄に前胃部の扁平上皮がん及び乳頭腫、また 100 及び 150 mg/kg/日投与群で精巣間質 (ライディッヒ) 細胞腺腫の発現が増加した。最低用量でのフマル酸モノメチルの血漿中 AUC は臨床推奨用量投与のヒトよりも低値であった。

#### 変異原性

*In vitro* 細菌復帰突然変異試験（Ames 試験）で、フマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチルの変異原性は認められなかった。代謝活性化系の非存在下でのヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、フマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチルは染色体異常誘発性であった。ラットでの *in vitro* 小核試験では、フマル酸ジメチルは染色体異常誘発性ではなかった。

#### 受胎能障害

雄ラットで、交配期間前と交配期間中のフマル酸ジメチルの経口投与（75、250、375 mg/kg/日）による受胎能への影響はみられなかったが、中用量及び高用量で非運動精子の増加がみられた。体表面積（mg/m<sup>2</sup>）に基づく精子への有害作用に対する無影響量は、480 mg/日の臨床推奨用量と類似している。

雌ラットでは、交配期間前と交配期間中にフマル酸ジメチルを経口投与（20、100、250 mg/kg/日）し、妊娠 7 日目まで継続した場合、最高用量群で、性周期の乱れ及び胎児死亡率の増加が認められた。mg/m<sup>2</sup> に基づく有害作用に関連しない最高用量（100 mg/kg/日）は、臨床推奨用量の 2 倍である。

精巣の毒性（生殖上皮変性、萎縮、精液過少、過形成の複数又はいずれか）は、フマル酸ジメチルの亜慢性及び慢性経口毒性試験では、臨床用量でマウス、ラット、イヌに認められた。また 4 種類のフマル酸エステル（フマル酸ジメチルを含む）の併用を評価したラットでの慢性経口毒性試験でも認められた。

### 13.2 動物での毒性、薬効薬理

腎毒性がマウス、ラット、イヌ、サルでフマル酸ジメチル反復経口投与後に認められた。尿細管障害を示唆する尿細管上皮再生がすべての動物種に認められた。尿細管過形成が最長 2 年間投与したラットに認められた。皮質萎縮及び間質性線維症が 5 mg/kg/日超の用量を投与したイヌ及びサルに認められた。サルでは、最高用量（75 mg/kg/日）は、腎組織及び腎機能の非可逆的喪失を示す単細胞壊死及び多巣性びまん性の間質の線維化と関連した。イヌ及びサルでは、5 mg/kg/日の用量は、臨床推奨用量を投与したヒトより低いか又は類似した血漿中フマル酸モノメチル曝露量と関連していた。

臨床推奨用量で投与したヒトと同程度の血漿中フマル酸モノメチル曝露量（AUC）に関連する 75 mg/kg/日超をマウスに最長 2 年間経口投与した結果、網膜変性の発現率及び程度に用量依存性の増加が認められた。

## 14 臨床成績

再発寛解型多発性硬化症患者を対象に、1 日 2 回又は 3 回投与での本剤を評価した 2 つの試験（試験 1 及び 2）で、本剤の有効性及び安全性が示された。本剤は開始用量として 120 mg を 1 日 2 回又は 3 回 7 日間投与し、その後 1 日 2 回又は 3 回 240 mg に増量する。両試験とも、試験開始以前 1 年間に 1 回以上の再発があった患者、又は無作為化後 6 週間以内に脳の磁気共鳴映像（MRI）検査でガドリニウム増強（Gd<sup>+</sup>）病変が 1 ヶ所以上認められた患者を組み入れた。また、EDSS（総合障害度評価尺度）を用いて評価し、患者をスコア 0～5 に分類した。神経学的診察は、ベースライン、3 ヶ月ごと、再発が疑われた時点で行った。MRI 評価は、患者のサブセット（試験 1 で 44%、試験 2 で 48%）で、ベースライン、6 ヶ月、1 年、2 年の時点で行った。

#### 試験 1：再発寛解型多発性硬化症を対象としたプラセボ対照比較試験

試験 1 は再発寛解型多発性硬化症患者 1,234 例を対象とした 2 年間の無作為化 2 重盲検プラセボ対照比較試験である。主要評価項目は、2 年時点での再発患者の割合とした。2 年時点での副次評価項目は、新規に発現又は拡大した T2 高信号病変数、新規の T1 低信号病変数、Gd<sup>+</sup>病変数、年率変換再発率、障害の進行確認までの時間などとした。障害の進行確認の定義は、ベースラインでの EDSS から 1 ポイント以上の上昇（ベースラインの EDSS が 0 ポイントである患者では 1.5 ポイントの上昇）の 12 週間継続とした。

患者を、本剤 1 日 2 回 240 mg 投与群（410 例）、本剤 1 日 3 回 240 mg 投与群（416 例）又はプラセボ群（408 例）のいずれかに最長 2 年間無作為に割り付けた。年齢中央値は 39 歳、診断からの期間中央値は 4 年、ベースラインでの EDSS の中央値は 2 ポイントであった。全投与群での試験薬投与期間中央値は 96 週

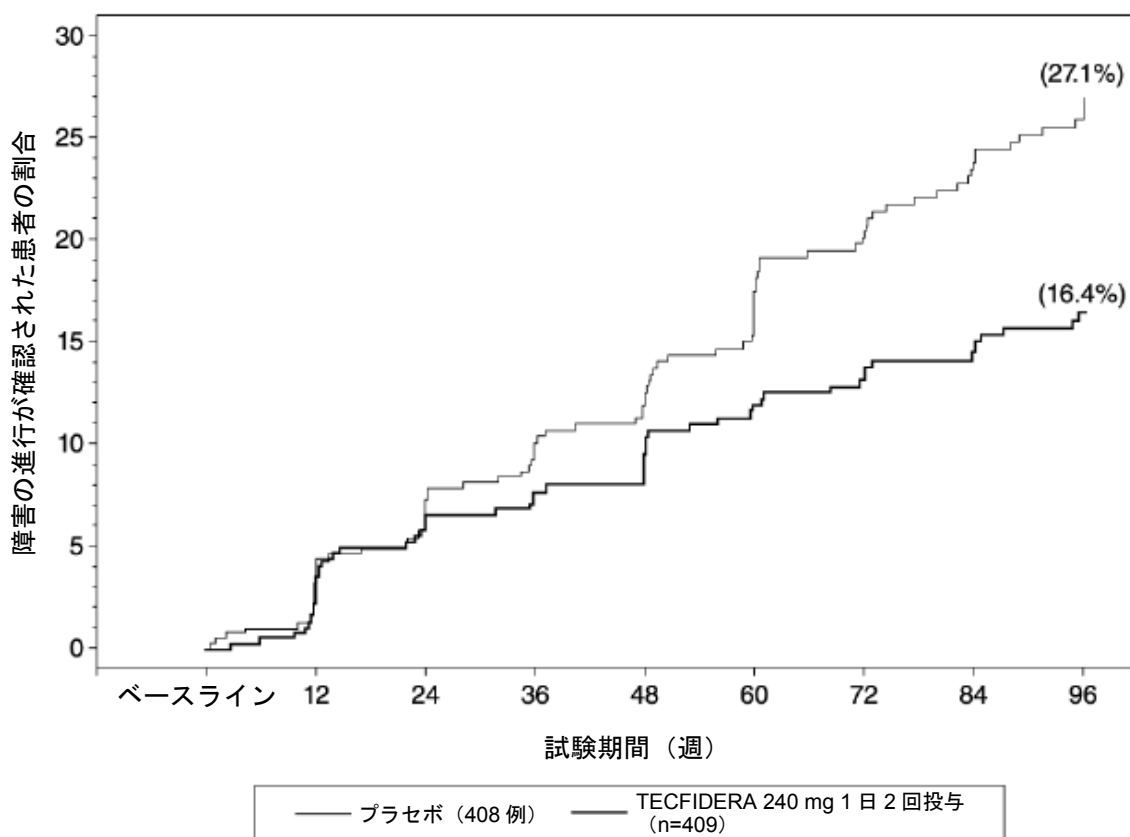
であった。試験薬を 96 週投与した患者の投与群別の割合は、1 日 2 回 240 mg 投与群で 69%、1 日 3 回 240 mg 投与群で 69%、プラセボ群で 65%であった。

本剤は、上記の評価項目すべてに統計的に有意な影響を及ぼし、1 日 3 回 240 mg 投与の 1 日 2 回 240 mg 投与に対する優位な追加的ベネフィットは示されなかった。本試験結果（1 日 2 回 240 mg とプラセボとの比較）を表 2 及び図 1 に示す。

表 2：試験 1 の臨床結果及び MRI の結果

	TECFIDERA 240 mg 1 日 2 回投与	プラセボ	P 値
<b>臨床評価項目</b>	N=410	N=408	
再発率（主要評価項目）	27%	46%	<0.0001
相対的リスク低下率	49%		
年率換算再発率	0.172	0.364	<0.0001
相対的低下率	53%		
障害進行の割合	16%	27%	0.0050
相対的リスク低下率	38%		
<b>MRI 評価項目</b>	N=152	N=165	
2 年間で新規に発現又は新規に拡大した T2 病変数の平均値	2.6	17	<0.0001
新規に発現又は新規に拡大した病変がみられなかった患者の割合	45%	27%	
2 年時点で患者が有する Gd <sup>+</sup> 病変数の割合の平均値（中央値）	0.1 (0)	1.8 (0)	
病変数別の患者の割合			
病変数 0	93%	62%	
病変数 1	5%	10%	
病変数 2	<1%	8%	
病変数 3~4	0	9%	
病変数 5 以上	<1%	11%	
比較オッズ低下率（割合）	90%		<0.0001
2 年間の新規 T1 低信号病変数の平均値	1.5	5.6	<0.0001

図 1：12 週間継続する障害の進行確認までの時間（試験 1）



注意：障害の進行確認の定義は、EDSS のベースライン値（1.0 以上）から 1.0 ポイント以上の上昇が 12 週間継続、又は EDSS のベースライン値（0）から 1.5 ポイント以上の上昇が 12 週間継続の確認とする。

#### 試験 2：再発寛解型多発性硬化症患者でのプラセボ対照比較試験

試験 2 は 2 年間の多施設共同無作為化 2 重盲検プラセボ対照比較試験であり、再発寛解型多発性硬化症の患者の非盲検比較群も組み入れた。主要評価項目は、2 年時点での年率換算再発率であった。2 年時点での副次評価項目には、新規に発現又は拡大した T2 高信号病変数、T1 低信号病変数、Gd+病変数、再発した患者の割合、試験 1 で定義した障害の進行確認までの時間を含めた。

患者を、本剤 1 日 2 回 240 mg 投与群（359 例）、本剤 1 日 3 回 240 mg 投与群（345 例）、非盲検比較群（350 例）、プラセボ群（363 例）のいずれかに最長 2 年間無作為に割り付けた。年齢中央値は 37 歳、診断からの期間中央値は 3 年、ベースラインでの EDSS の中央値は 2.5 ポイントであった。全投与群の投与期間中央値は 96 週であった。治験薬を 96 週投与した患者の投与群別の割合は、本剤 1 日 2 回 240 mg 投与群で 70%、本剤 1 日 3 回 240 mg 投与群で 72%、プラセボ群で 64%であった。

本剤は、上記の再発率及び MRI 評価項目に対し、統計的に有意な影響が認められた。障害進行に対する統計的に有意な影響は認められなかった。本剤 1 日 3 回 240 mg 投与には、1 日 2 回 240 mg 投与を超えるベネフィットはなかった。本試験結果（1 日 2 回 240 mg とプラセボの比較）を表 3 に示す。

表 3：試験 2 の臨床結果及び MRI の結果

	TECFIDERA 240 mg 1 日 2 回投与	プラセボ	P 値
<b>臨床評価項目</b>	N=359	N=363	
年率換算再発率 相対的低下率	0.224 44%	0.401	<0.0001
再発の割合 相対的リスク低下率	29% 34%	41%	0.0020
障害進行の割合 相対的リスク低下率	13% 21%	17%	0.25
<b>MRI評価項目</b>	N=147	N=144	
2 年間で新規に発現又は拡大した T2 病変数の平均値	5.1	17.4	<0.0001
新規に発現又は拡大した病変が認められなかった患者の割合	27%	12%	
2 年時点で患者が有する Gd+病変数 平均値 (中央値)	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
病変数別の患者数の割合			
病変数 0	80%	61%	
病変数 1	11%	17%	
病変数 2	3%	6%	
病変数 3~4	3%	2%	
病変数 5 以上	3%	14%	
比較オッズ低下率 (割合)	74%		<0.0001
2 年間の新規 T1 低信号病変数の平均値	3.0	7.0	<0.0001

## 16 供給／保存及び取り扱い上の注意

本剤はフマル酸ジメチル 120 mg 又は 240 mg を含有する 2 種類の硬ゼラチン遅延放出カプセルとして販売されている。緑色と白色の 120 mg カプセルには黒インクで「BG-12 120 mg」と印字されている。緑色の 240 mg カプセルには黒インクで「BG-12 240 mg」と印字されている。以下の製品が販売されている。

30 日スターターパック (NDC 64406-007-03) :

- 7 日用ボトル 120 mg カプセル、分量 14 個
- 23 日用ボトル 240 mg カプセル、分量 46 個

120 mg カプセル :

- 14 個入り 7 日用ボトル (NDC 64406-005-01)

240 mg カプセル :

- 60 個入り 30 日用ボトル (NDC 64406-006-02)

15°C~30°C (59°F~86°F) で保存する。日光や照明を避け、元の容器に保存すること。

## 17 患者用情報

患者に FDA 承認患者用添付文書（患者用情報）を読むよう助言すること。

### 用量

投与開始時に 7 日間の開始量として 120 mg カプセル及び維持量として 240 mg カプセルの本剤 2 種類が処方され、両剤とも 1 日 2 回服用するよう患者に伝えること。カプセルはそのまま服用するよう患者に伝えること。砕いたり、噛んだり、カプセルの内容物を食物にふりかけて服用しないよう患者に伝えること。本剤は食事の有無を問わず服用してもよいことを患者に伝えること [用法・用量 (2.1 項) 参照]。

### アナフィラキシー及び血管浮腫

アナフィラキシー又は血管浮腫の徴候や症状が認められた場合は、本剤投与を中止し、医師に相談するよう患者に助言すること [警告及び使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

### 進行性多巣性白質脳症

本剤を投与した患者に進行性多巣性白質脳症 (PML) が発現したことを患者に伝えること。PML の特徴は障害の進行であり、通常は数週から数ヵ月かけて死亡又は重度障害に至ることを患者に伝えること。PML を示唆する症状が発現した場合、医師への相談が重要であることを患者に説明すること。PML に伴う定型的症状は多様で、半身の進行性脱力又は四肢の不器用、視力障害、思考／記憶／見当識の変化による錯乱と人格変化等があり、数日から数週間かけて進行することを患者に伝えること [警告及び使用上の注意 (5.2 項) 参照]。リンパ球数

本剤はリンパ球数を減少させる可能性があることを患者に伝えること。投与を開始する前に血液検査結果を確認すること。血液検査は投与 6 ヶ月後、その後は 6～12 ヶ月ごと、及び臨床的に必要と考えられる場合に確認すること [警告及び使用上の注意 (5.3 項)、副作用 (6.1 項) 参照]。

### 潮紅及び胃腸への副作用

潮紅及び胃腸への作用（腹痛、下痢、悪心）は最も高い発現率で認められた副作用であり、特に投与開始時に多く、経時的に減少すると考えられる。持続性又は重篤な潮紅、又は胃腸作用が発現した場合は、かかりつけの医療機関に連絡するよう患者に助言すること。潮紅が発現した患者には、本剤を食事と共に服用する又は本剤投与前にアスピリン非腸溶錠を投与することによる改善の可能性を助言すること [副作用 (6.1 項) 参照]。

### 妊婦及び妊娠登録

本剤服用中に妊娠した場合又は妊娠を計画する場合は、医師に報告するよう患者を指導すること。

本剤服用中に妊娠した場合は TECFIDERA 妊娠登録に登録するよう勧めること。詳細については+1-866-810-1462 又はウェブサイト ([www.tecfiderapregnancyregistry.com](http://www.tecfiderapregnancyregistry.com)) に問い合わせるよう助言すること [特別な集団への投与 (8.1 項) 参照]。

41347-06

製造元：

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

TECFIDERA は Biogen の登録商標である。

©2013-2015 Biogen

### 1.6.2.3 EU 添付文書

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tecfidera 120 mg gastro-resistant hard capsules  
Tecfidera 240 mg gastro-resistant hard capsules

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### Tecfidera 120mg capsule

Each capsule contains 120 mg dimethyl fumarate.

### Tecfidera 240mg capsule

Each capsule contains 240 mg dimethyl fumarate

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant hard capsule

### Tecfidera 120mg capsule

Green and white gastro-resistant hard capsule printed with 'BG-12 120 mg'.

### Tecfidera 240mg capsule

Green gastro-resistant hard capsule printed with 'BG-12 240 mg'

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Tecfidera is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (please refer to section 5.1 for important information on the populations for which efficacy has been established).

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under supervision of a physician experienced in the treatment of the disease.

#### Posology

The starting dose is 120 mg twice a day. After 7 days, the dose is increased to the recommended dose of 240 mg twice a day.

Temporary dose reduction to 120 mg twice a day may reduce the occurrence of flushing and gastrointestinal adverse reactions. Within 1 month, the recommended dose of 240 mg twice a day should be resumed.

Tecfidera should be taken with food (see section 5.2). For those patients who may experience flushing or gastrointestinal adverse reactions, taking Tecfidera with food may improve tolerability (see sections 4.4, 4.5 and 4.8).

#### *Elderly*

Clinical studies of Tecfidera had limited exposure to patients aged 55 years and above, and did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently than younger patients (see section 5.2). Based on the mode of action of the active substance there are no theoretical reasons for any requirement for dose adjustments in the elderly.

#### *Renal and hepatic impairment*

Tecfidera has not been studied in patients with renal or hepatic impairment. Based on clinical pharmacology studies, no dose adjustments are needed (see section 5.2). Caution should be used when treating patients with severe renal or severe hepatic impairment (see section 4.4).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Tecfidera in children and adolescents aged 10 to 18 years have not been established. No data are available. There is no relevant use of Tecfidera in children aged less than 10 years for the indication of relapsing remitting multiple sclerosis.

#### Method of administration

For oral use.

The capsule or its contents should not be crushed, divided, dissolved, sucked or chewed as the enteric-coating of the microtablets prevents irritant effects on the gut.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Blood/laboratory tests

Changes in renal and hepatic laboratory tests have been seen in clinical trials in subjects treated with Tecfidera (see section 4.8). The clinical implications of these changes are unknown. Assessments of renal function (e.g. creatinine, blood urea nitrogen and urinalysis) and hepatic function (e.g. ALT and AST) are recommended prior to treatment initiation, after 3 and 6 months of treatment, every 6 to 12 months thereafter and as clinically indicated.

Patients treated with Tecfidera may develop severe prolonged lymphopenia (see section 4.8). Tecfidera has not been studied in patients with pre-existing low lymphocyte counts and caution should be exercised when treating these patients. Prior to initiating treatment with Tecfidera, a current complete blood count, including lymphocytes, must be performed. If lymphocyte count is found to be below the normal range, thorough assessment of possible causes should be completed prior to initiation of treatment with Tecfidera.

After starting therapy, complete blood counts, including lymphocytes, must be performed every 3 months.

Consider interruption of Tecfidera in patients with lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  persisting for more than 6 months. The benefit/risk balance of the therapy should be reconsidered in discussion with the patient in the context of other therapeutic options available. Clinical factors, evaluation of any laboratory and imaging investigations could be included as part of this re-consideration. If treatment is continued despite a persistent lymphocyte count  $< 0.5 \times 10^9/L$ , enhanced vigilance is recommended (see also subsection on PML). Lymphocyte counts should be followed until recovery. Upon recovery and in the absence of alternative treatment options, decisions about whether or not to restart Tecfidera after treatment discontinuation should be based on clinical judgement.

Assess the benefit/risk in patients with lymphocyte counts  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  and  $< 0.8 \times 10^9/L$  for more than six months.

### MR imaging

Before initiating treatment with Tecfidera, a baseline MRI should be available (usually within 3 months) as a reference. The need for further MRI scanning should be considered in accordance with national and local recommendations. MRI imaging may be considered as part of increased vigilance in patients considered at increased risk of PML. In case of clinical suspicion of PML, MRI should be performed immediately for diagnostic purposes.

### Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

PML cases have occurred with Tecfidera and other products containing fumarates in the setting of moderate to severe prolonged lymphopenia. PML is an opportunistic infection caused by John-Cunningham virus (JCV), which may be fatal or result in severe disability. PML can only occur in the presence of a JCV infection. If JCV testing is undertaken, it should be considered that the influence of lymphopenia on the accuracy of anti-JCV antibody test has not been studied in Tecfidera treated patients. It should also be noted that a negative anti JCV antibody test (in the presence of normal lymphocyte counts) does not preclude the possibility of subsequent JCV infection.

At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold Tecfidera and perform appropriate diagnostic evaluations. The symptoms of PML may be similar to an MS relapse. 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.

### Prior treatment with immunosuppressive or immunomodulating therapies

No studies have been performed evaluating the efficacy and safety of Tecfidera when switching patients from other disease modifying therapies to Tecfidera. The contribution of prior immunosuppressive therapy to the development of PML in Tecfidera treated patients is unknown. When switching patients from another disease modifying therapy to Tecfidera, the half-life and mode of action of the other therapy should be considered in order to avoid an additive immune effect while at the same time, reducing the risk of reactivation of MS.

A complete blood count is recommended prior to initiating Tecfidera and regularly during treatment (see Blood/laboratory tests above).

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

### Severe renal and hepatic impairment

Tecfidera has not been studied in patients with severe renal or severe hepatic impairment and caution should, therefore, be used in these patients (see section 4.2).

### Severe active gastrointestinal disease

Tecfidera has not been studied in patients with severe active gastrointestinal disease and caution should, therefore, be used in these patients.

### Flushing

In clinical trials, 34% of Tecfidera treated patients experienced flushing. In the majority of patients who experienced flushing, it was mild or moderate in severity.

In clinical trials, 3 patients out of a total of 2,560 patients treated with Tecfidera experienced serious flushing symptoms that were probable hypersensitivity or anaphylactoid reactions. These events were

not life-threatening, but led to hospitalisation. Prescribers and patients should be alert to this possibility in the event of severe flushing reactions (see sections 4.2, 4.5 and 4.8).

### Infections

In phase III placebo-controlled studies, the incidence of infections (60% vs 58%) and serious infections (2% vs 2%) was similar in patients treated with Tecfidera or placebo, respectively. There was no increased incidence of serious infections observed in patients with lymphocyte counts  $<0.8 \times 10^9/L$  or  $<0.5 \times 10^9/L$ . During treatment with Tecfidera in the MS placebo controlled trials, mean lymphocyte counts decreased by approximately 30% from baseline at one year and then plateaued (see section 4.8). Mean lymphocyte counts remained within normal limits. Patients with lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  were observed in  $<1\%$  of patients treated with placebo and 6% of patients treated with Tecfidera. In clinical studies (both controlled and uncontrolled), 9% of patients had lymphocyte counts  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  and  $<0.8 \times 10^9/L$  for at least six months. 2% of patients experienced lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/L$  for at least six months. In these patients, the majority of lymphocyte counts remained  $<0.5 \times 10^9/L$  with continued therapy.

If therapy is continued in the presence of moderate to severe prolonged lymphopenia, the risk of an opportunistic infection, including Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) cannot be ruled out (please refer to subsection PML above for further details).

If a patient develops a serious infection, suspending treatment with Tecfidera should be considered and the benefits and risks should be reassessed prior to re-initiation of therapy. Patients receiving Tecfidera should be instructed to report symptoms of infections to a physician. Patients with serious infections should not start treatment with Tecfidera until the infection(s) is resolved.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Tecfidera has not been studied in combination with anti-neoplastic or immunosuppressive therapies and caution should, therefore, be used during concomitant administration. In multiple sclerosis clinical studies, the concomitant treatment of relapses with a short course of intravenous corticosteroids was not associated with a clinically relevant increase of infection.

Vaccination during treatment with Tecfidera has not been studied. It is not known whether treatment with Tecfidera might reduce the effectiveness of some vaccines. Live vaccines might carry an increased risk of clinical infection and should not be given to patients treated with Tecfidera unless, in exceptional cases, this potential risk is considered to be outweighed by the risk to the individual of not vaccinating.

During treatment with Tecfidera, simultaneous use of other fumaric acid derivatives (topical or systemic) should be avoided.

In humans, dimethyl fumarate is extensively metabolised by esterases before it reaches the systemic circulation and further metabolism occurs through the tricarboxylic acid cycle, with no involvement of the cytochrome P450 (CYP) system. Potential drug interaction risks were not identified from *in vitro* CYP-inhibition and induction studies, a p-glycoprotein study, or studies of the protein binding of dimethyl fumarate and monomethyl fumarate (a primary metabolite of dimethyl fumarate).

Commonly used medicinal products in patients with multiple sclerosis, intramuscular interferon beta-1a and glatiramer acetate, were clinically tested for potential interactions with dimethyl fumarate and did not alter the pharmacokinetic profile of dimethyl fumarate.

Administration of 325 mg (or equivalent) non-enteric coated acetylsalicylic acid, 30 minutes prior to Tecfidera, over 4 days of dosing, did not alter the pharmacokinetic profile of Tecfidera and reduced the occurrence and severity of flushing in a healthy volunteer study. However, long term use of acetylsalicylic acid is not recommended for the management of flushing. Potential risks associated

with acetylsalicylic acid therapy should be considered prior to co-administration with Tecfidera. (see sections 4.2, 4.4 and 4.8).

Concurrent therapy with nephrotoxic medicinal products (such as aminoglycosides, diuretics, NSAIDs or lithium) may increase the potential of renal adverse reactions (e.g. proteinuria) in patients taking Tecfidera (see section 4.8).

Consumption of moderate amounts of alcohol did not alter exposure to Tecfidera and was not associated with an increase in adverse reactions. Consumption of large quantities of undiluted strong alcoholic drinks (more than 30% alcohol by volume) may lead to increased dissolution rates of Tecfidera and, therefore, may increase the frequency of gastrointestinal adverse reactions.

*In vitro* CYP induction studies did not demonstrate an interaction between Tecfidera and oral contraceptives. In an *in vivo* study, co-administration of Tecfidera with a combined oral contraceptive (norgestimate and ethinyl estradiol) did not elicit any relevant change in oral contraceptive exposure. No interaction studies have been performed with oral contraceptives containing other progestogens, however an effect of Tecfidera on their exposure is not expected.

#### Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of dimethyl fumarate in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Tecfidera is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using appropriate contraception (see section 4.5). Tecfidera should be used during pregnancy only if clearly needed and if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

#### Breast-feeding

It is unknown whether dimethyl fumarate or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Tecfidera therapy. The benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman should be taken into account.

#### Fertility

There are no data on the effects of Tecfidera on human fertility. Data from preclinical studies do not suggest that dimethyl fumarate would be associated with an increased risk of reduced fertility (see section 5.3).

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No studies on the ability to drive and use machines have been conducted.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 10\%$ ) for patients treated with Tecfidera were flushing and gastrointestinal events (i.e. diarrhoea, nausea, abdominal pain, abdominal pain upper). Flushing and gastrointestinal events tend to begin early in the course of treatment (primarily during the first month) and in patients who experience flushing and gastrointestinal events, these events may

continue to occur intermittently throughout treatment with Tecfidera. The most commonly reported adverse reactions leading to discontinuation (incidence >1%) in patients treated with Tecfidera were flushing (3%) and gastrointestinal events (4%).

In placebo-controlled and uncontrolled clinical studies, a total of 2,468 patients have received Tecfidera and been followed for periods up to 4 years with an overall exposure equivalent to 3,588 person-years. Approximately 1,056 patients have received more than 2 years of treatment with Tecfidera. The experience in uncontrolled clinical trials is consistent with the experience in the placebo-controlled clinical trials.

#### Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions, which were more frequently reported in Tecfidera versus placebo-treated patients, are presented in the table below. These data were derived from 2 pivotal Phase 3 placebo-controlled, double-blind clinical trials with a total of 1,529 patients treated with Tecfidera and for up to 24 months with an overall exposure of 2,371 person-years (see section 5.1). The frequencies described in the table below are based on 769 patients treated with Tecfidera 240 mg twice a day and 771 patients treated with placebo.

The adverse reactions are presented as MedDRA preferred terms under the MedDRA System Organ Class. The incidence of the adverse reactions below are expressed according to the following categories:

- 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 ( $< 1/10,000$ )
- Not known (cannot be estimated from the available data)

<b>MedDRA System Organ Class</b>	<b>Adverse reaction</b>	<b>Frequency category</b>
Infections and infestations	Gastroenteritis	Common
	Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)	Not known
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	Common
	Leucopenia	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
Nervous system disorders	Burning sensation	Common
Vascular disorders	Flushing	Very common
	Hot flush	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common
	Nausea	Very common
	Abdominal pain upper	Very common
	Abdominal pain	Very common
	Vomiting	Common
	Dyspepsia	Common
	Gastritis	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Gastrointestinal disorder	Common
	Pruritus	Common
	Rash	Common
Renal and urinary disorders	Erythema	Common
	Proteinuria	Common
General disorders and administration site conditions	Feeling hot	Common
Investigations	Ketones measured in urine	Very common
	Albumin urine present	Common
	Aspartate aminotransferase increased	Common

MedDRA System Organ Class	Adverse reaction	Frequency category
	Alanine aminotransferase increased	Common
	White blood cell count decreased	Common

### Description of selected adverse reactions

#### *Flushing*

In the placebo-controlled studies, the incidence of flushing (34% versus 4%) and hot flush (7% versus 2%) was increased in patients treated with Tecfidera compared to placebo, respectively. Flushing is usually described as flushing or hot flush, but can include other events (e.g. warmth, redness, itching, and burning sensation). Flushing events tend to begin early in the course of treatment (primarily during the first month) and in patients who experience flushing, these events may continue to occur intermittently throughout treatment with Tecfidera. In patients with flushing, the majority had flushing events that were mild or moderate in severity. Overall, 3% of patients treated with Tecfidera discontinued due to flushing. The incidence of serious flushing, which may be characterised by generalised erythema, rash and/or pruritus, was seen in less than 1% of patients treated with Tecfidera (see sections 4.2, 4.4 and 4.5).

#### *Gastrointestinal*

The incidence of gastrointestinal events (e.g. diarrhoea [14% versus 10%], nausea [12% versus 9%], upper abdominal pain [10% versus 6%], abdominal pain [9% versus 4%], vomiting [8% versus 5%] and dyspepsia [5% versus 3%]) was increased in patients treated with Tecfidera compared to placebo, respectively. Gastrointestinal events tend to begin early in the course of treatment (primarily during the first month) and in patients who experience gastrointestinal events, these events may continue to occur intermittently throughout treatment with Tecfidera. In the majority of patients who experienced gastrointestinal events, it was mild or moderate in severity. Four per cent (4%) of patients treated with Tecfidera discontinued due to gastrointestinal events. The incidence of serious gastrointestinal events, including gastroenteritis and gastritis, was seen in 1% of patients treated with Tecfidera (see section 4.2).

#### *Hepatic transaminases*

In placebo-controlled studies, elevations of hepatic transaminases were observed. The majority of patients with elevations had hepatic transaminases that were <3 times the upper limit of normal (ULN). The increased incidence of elevations of hepatic transaminases in patients treated with Tecfidera relative to placebo was primarily seen during the first 6 months of treatment. Elevations of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase  $\geq 3$  times ULN, respectively, were seen in 5% and 2% of patients treated with placebo and 6% and 2% of patients treated with Tecfidera. There were no elevations in transaminases  $\geq 3$  times ULN with concomitant elevations in total bilirubin >2 times ULN. Discontinuations due to elevated hepatic transaminases were <1% and similar in patients treated with Tecfidera or placebo.

#### *Renal*

In placebo-controlled studies, the incidence of proteinuria was higher in patients treated with Tecfidera (9%) compared to placebo (7%). The overall incidence of renal and urinary adverse events was similar for Tecfidera and placebo-treated patients. There were no reports of serious renal failure. On urinalysis, the percentage of patients with protein values of 1+ or greater was similar for Tecfidera (43%) and placebo-treated patients (40%). Typically, laboratory observations of proteinuria were not progressive. Compared to patients treated with placebo, estimated glomerular filtration rate (eGFR) was observed to increase in patients treated with Tecfidera, including those patients with 2 consecutive occurrences of proteinuria ( $\geq 1+$ ).

#### *Haematological*

In the placebo-controlled studies, most patients (>98%) had normal lymphocyte values prior to initiating treatment. Upon treatment with Tecfidera, mean lymphocyte counts decreased over the first year with a subsequent plateau. On average, lymphocyte counts decreased by approximately 30% of baseline value. Mean and median lymphocyte counts remained within normal limits. Lymphocyte counts  $<0.5 \times 10^9/l$  were observed in <1% of patients treated with placebo and 6% of patients treated with Tecfidera. A lymphocyte count  $<0.2 \times 10^9/l$  was observed in 1 patient treated with Tecfidera and in no patients treated with placebo. The incidence of infections (58% versus 60%) and serious infections (2% versus 2%) was similar in patients treated with placebo or Tecfidera. An increased incidence of infections and serious infections was not observed in patients with lymphocyte counts  $<0.8 \times 10^9/l$  or  $<0.5 \times 10^9/l$ . PML has occurred in the setting of moderate to severe prolonged lymphopenia (please refer to section 4.4). A transient increase in mean eosinophil counts was seen during the first 2 months of therapy.

### *Laboratory abnormalities*

In the placebo-controlled studies, measurement of urinary ketones (1+ or greater) was higher in patients treated with Tecfidera (45%) compared to placebo (10%). No untoward clinical consequences were observed in clinical trials.

Levels of 1,25-dihydroxyvitamin D decreased in Tecfidera treated patients relative to placebo (median percentage decrease from baseline at 2 years of 25% versus 15%, respectively) and levels of parathyroid hormone (PTH) increased in Tecfidera treated patients relative to placebo (median percentage increase from baseline at 2 years of 29% versus 15%, respectively). Mean values for both parameters remained within normal range.

### 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**

Cases of overdose with Tecfidera have been reported. The symptoms described in these cases were consistent with the known adverse event profile of Tecfidera. There are no known therapeutic interventions to enhance elimination of Tecfidera nor is there a known antidote. In the event of overdose, it is recommended that symptomatic supportive treatment be initiated as clinically indicated.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Other nervous system drugs, ATC code: N07XX09

#### Mechanism of action

The mechanism by which dimethyl fumarate exerts therapeutic effects in multiple sclerosis is not fully understood. Preclinical studies indicate that dimethyl fumarate pharmacodynamic responses appear to be primarily mediated through activation of the Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) transcriptional pathway. Dimethyl fumarate has been shown to up regulate Nrf2-dependent antioxidant genes in patients (e.g. NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; [NQO1]).

#### Pharmacodynamic effects

*Effects on the immune system*

In preclinical and clinical studies, Tecfidera demonstrated anti-inflammatory and immunomodulatory properties. Dimethyl fumarate and monomethyl fumarate, the primary metabolite of dimethyl fumarate, significantly reduced immune cell activation and subsequent release of pro-inflammatory cytokines in response to inflammatory stimuli in preclinical models. In clinical studies with psoriasis patients, dimethyl fumarate affected lymphocyte phenotypes through a down-regulation of pro-inflammatory cytokine profiles (T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17), and biased towards anti-inflammatory production (T<sub>H</sub>2). Dimethyl fumarate demonstrated therapeutic activity in multiple models of inflammatory and neuroinflammatory injury. In Phase 3 studies, upon treatment with Tecfidera mean lymphocyte counts decreased on average by approximately 30% of their baseline value over the first year with a subsequent plateau.

*Effect on cardiovascular system*

Single doses of 240 mg or 360 mg Tecfidera did not have any effect on the QTc interval when compared to placebo in a QTc study.

Clinical efficacy and safety

Two, 2-year, randomised, double-blind, placebo controlled studies [Study 1 (DEFINE) with 1234 subjects and Study 2 (CONFIRM) with 1417 subjects] of subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) were performed. Subjects with progressive forms of MS were not included in these studies. Efficacy (see table below) and safety were demonstrated in subjects with Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores ranging from 0 to 5 inclusive, who had experienced at least 1 relapse during the year prior to randomisation, or, within 6 weeks of randomisation had a brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) demonstrating at least one gadolinium-enhancing (Gd+) lesion. Study 2 contained a rater-blinded (i.e. study physician/ investigator assessing the response to study treatment was blinded) reference comparator of glatiramer acetate.

In Study 1, patients had the following median baseline characteristics: age 39 years, disease duration 7.0 years, EDSS score 2.0. In addition, 16% of patients had an EDSS score >3.5, 28% had ≥2 relapses in the prior year and 42% had previously received other approved MS treatments. In the MRI cohort 36% of patients entering the study had Gd+ lesions at baseline (mean number of Gd+ lesions 1.4).

In Study 2, patients had the following median baseline characteristics: age 37 years, disease duration 6.0 years, EDSS score 2.5. In addition, 17% of patients had an EDSS score >3.5, 32% had ≥2 relapses in the prior year and 30% had previously received other approved MS treatments. In the MRI cohort 45% of patients entering the study had Gd+ lesions at baseline (mean number of Gd+ lesions 2.4).

Compared to placebo, subjects treated with Tecfidera had a clinically meaningful and statistically significant reduction on: the primary endpoint in Study 1, proportion of subjects relapsed at 2 years; and the primary endpoint in Study 2, annualised relapse rate at 2 years.

The annualised relapse rate for glatiramer acetate and placebo was 0.286 and 0.401 respectively in Study 2, corresponding to a reduction of 29% (p=0.013), which is consistent with approved prescribing information.

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg twice a day	Placebo	Tecfidera 240 mg twice a day	Glatiramer acetate
<b>Clinical Endpoints<sup>a</sup></b>					
No. subjects	408	410	363	359	350
Annualised relapse rate	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*

	DEFINE		CONFIRM		
	Placebo	Tecfidera 240 mg twice a day	Placebo	Tecfidera 240 mg twice a day	Glatiramer acetate
Rate ratio (95% CI)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Proportion relapsed	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Hazard ratio (95% CI)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proportion with 12-week confirmed disability progression	0.271	0.164**	0.169	0.128 <sup>#</sup>	0.156 <sup>#</sup>
Hazard ratio (95% CI)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proportion with 24 week confirmed disability progression	0.169	0.128 <sup>#</sup>	0.125	0.078 <sup>#</sup>	0.108 <sup>#</sup>
Hazard ratio (95% CI)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
<b>MRI Endpoints<sup>b</sup></b>					
No. subjects	165	152	144	147	161
Mean (median) number of new or newly enlarging T2 lesions over 2 years	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Lesion mean ratio (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Mean (median) number of Gd lesions at 2 years	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Odds ratio (95% CI)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Mean (median) number of new T1 hypointense lesions over 2 years	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Lesion mean ratio (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

<sup>a</sup>All analyses of clinical endpoints were intent-to-treat; <sup>b</sup>MRI analysis used MRI cohort  
\*P-value < 0.05; \*\*P-value < 0.01; \*\*\*P-value < 0.0001; #not statistically significant

Efficacy in patients with high disease activity:

Consistent treatment effect on relapses in a subgroup of patients with high disease activity was observed, whilst the effect on time to 3-month sustained disability progression was not clearly established. Due to the design of the studies, high disease activity was defined as follows:

- Patients with 2 or more relapses in one year, and with one or more Gd-enhancing lesions on brain MRI (n=42 in DEFINE; n=51 in CONFIRM) or,
- Patients who have failed to respond to a full and adequate course (at least one year of treatment) of beta-interferon, having had at least 1 relapse in the previous year while on therapy, and at least 9 T2-hyperintense lesions in cranial MRI or at least 1 Gd-enhancing lesion, or patients having an unchanged or increased relapse rate in the prior year as compared to the previous 2 years (n=177 in DEFINE; n=141 in CONFIRM).

#### Paediatric population

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

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Orally administered Tecfidera (dimethyl fumarate) undergoes rapid presystemic hydrolysis by esterases and is converted to its primary metabolite, monomethyl fumarate, which is also active. Dimethyl fumarate is not quantifiable in plasma following oral administration of Tecfidera. Therefore, all pharmacokinetic analyses related to dimethyl fumarate were performed with plasma monomethyl fumarate concentrations. Pharmacokinetic data were obtained in subjects with multiple sclerosis and healthy volunteers.

### Absorption

The  $T_{max}$  of monomethyl fumarate is 2 to 2.5 hours. As Tecfidera gastro-resistant hard capsules contain microtablets, which are protected by an enteric coating, absorption does not commence until they leave the stomach (generally less than 1 hour). Following 240 mg twice a day administered with food, the median peak ( $C_{max}$ ) was 1.72 mg/l and overall (AUC) exposure was 8.02 h.mg/l in subjects with multiple sclerosis. Overall,  $C_{max}$  and AUC increased approximately dose- proportionally in the dose range studied (120 mg to 360 mg). In subjects with multiple sclerosis, two 240 mg doses were administered 4 hours apart as part of a three times a day dosing regimen. This resulted in a minimal accumulation of exposure yielding an increase in the median  $C_{max}$  of 12% compared to the twice daily dosing (1.72 mg/l for twice daily compared to 1.93 mg/l for three times daily) with no safety implications.

Food does not have a clinically significant effect on exposure of dimethyl fumarate. However, Tecfidera should be taken with food due to improved tolerability with respect to flushing or gastrointestinal adverse events (see section 4.2).

### Distribution

The apparent volume of distribution following oral administration of 240 mg Tecfidera varies between 60 L and 90 L. Human plasma protein binding of monomethyl fumarate generally ranges between 27% and 40%.

### Biotransformation

In humans, dimethyl fumarate is extensively metabolised with less than 0.1% of the dose excreted as unchanged dimethyl fumarate in urine. It is initially metabolised by esterases, which are ubiquitous in the gastrointestinal tract, blood and tissues, before it reaches the systemic circulation. Further metabolism occurs through the tricarboxylic acid cycle, with no involvement of the cytochrome P450 (CYP) system. A single 240 mg  $^{14}C$ -dimethyl fumarate dose study identified glucose as the predominant metabolite in human plasma. Other circulating metabolites included fumaric acid, citric acid and monomethyl fumarate. The downstream metabolism of fumaric acid occurs through the tricarboxylic acid cycle, with exhalation of  $CO_2$  serving as a primary route of elimination.

### Elimination

Exhalation of  $CO_2$  is the primary route of dimethyl fumarate elimination accounting for 60% of the dose. Renal and faecal elimination are secondary routes of elimination, accounting for 15.5% and 0.9% of the dose respectively.

The terminal half-life of monomethyl fumarate is short (approximately 1 hour) and no circulating monomethyl fumarate is present at 24 hours in the majority of individuals. Accumulation of parent drug or monomethyl fumarate does not occur with multiple doses of dimethyl fumarate at the therapeutic regimen.

### Linearity

Dimethyl fumarate exposure increases in an approximately dose proportional manner with single and multiple doses in the 120 mg to 360 mg dose range studied.

#### Pharmacokinetics in special patient groups

Based on the results of Analysis of Variance (ANOVA), body weight is the main covariate of exposure (by  $C_{max}$  and AUC) in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) subjects, but did not affect safety and efficacy measures evaluated in the clinical studies.

Gender and age did not have a clinically significant impact on the pharmacokinetics of dimethyl fumarate. The pharmacokinetics in patients aged 65 and over has not been studied.

#### *Paediatric population*

The pharmacokinetics in patients below the age of 18 has not been studied.

#### *Renal impairment*

Since the renal pathway is a secondary route of elimination for dimethyl fumarate accounting for less than 16% of the dose administered, evaluation of pharmacokinetics in individuals with renal impairment was not conducted.

#### *Hepatic impairment*

As dimethyl fumarate and monomethyl fumarate are metabolised by esterases, without the involvement of the CYP450 system, evaluation of pharmacokinetics in individuals with hepatic impairment was not conducted.

### **5.3 Preclinical safety data**

The adverse reactions described in the Toxicology and Reproduction toxicity sections below were not observed in clinical studies, but were seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels.

#### Mutagenesis

Dimethyl fumarate and mono-methylfumarate were negative in a battery of *in vitro* assays (Ames, chromosomal aberration in mammalian cells). Dimethyl fumarate was negative in the *in vivo* micronucleus assay in the rat.

#### Carcinogenesis

Carcinogenicity studies of dimethyl fumarate were conducted for up to 2 years in mice and rats. Dimethyl fumarate was administered orally at doses of 25, 75, 200 and 400 mg/kg/day in mice, and at doses of 25, 50, 100, and 150 mg/kg/day in rats. In mice, the incidence of renal tubular carcinoma was increased at 75 mg/kg/day, at equivalent exposure (AUC) to the recommended human dose. In rats, the incidence of renal tubular carcinoma was increased at 100 mg/kg/day, approximately 3 times higher exposure than the recommended human dose. The relevance of these findings to human risk is unknown.

The incidence of squamous cell papilloma and carcinoma in the nonglandular stomach (forestomach) was increased at equivalent exposure to the recommended human dose in mice and below exposure to the recommended human dose in rats (based on AUC). The forestomach in rodents does not have a human counterpart.

#### Toxicology

Nonclinical studies in rodent, rabbits, and monkeys were conducted with a dimethyl fumarate suspension (dimethyl fumarate in 0.8% hydroxypropyl methylcellulose) administered by oral gavage. The chronic dog study was conducted with oral administration of the dimethyl fumarate capsule.

Kidney changes were observed after repeated oral administration of dimethyl fumarate in mice, rats, dogs, and monkeys. Renal tubule epithelial regeneration, suggestive of injury, was observed in all species. Renal tubular hyperplasia was observed in rats with life time dosing (2-year study). Cortical atrophy was observed in dogs and monkeys, and single cell necrosis and interstitial fibrosis were observed in monkeys that received daily oral doses of dimethyl fumarate for 12 months, at 6 times the recommended dose based on AUC. The relevance of these findings to humans is not known.

In the testes, degeneration of the seminiferous epithelium was seen in rats and dogs. The findings were observed at approximately the recommended dose in rats and 6 times the recommended dose in dogs (AUC basis). The relevance of these findings to humans is not known.

Findings in the forestomach of mice and rats consisted of squamous epithelial hyperplasia and hyperkeratosis; inflammation; and squamous cell papilloma and carcinoma in studies of 3 months or longer in duration. The forestomach of mice and rats does not have a human counterpart.

### Reproduction toxicity

Oral administration of dimethyl fumarate to male rats at 75, 250, and 375 mg/kg/day prior to and during mating had no effects on male fertility up to the highest dose tested (at least 2 times the recommended dose on an AUC basis). Oral administration of dimethyl fumarate to female rats at 25, 100, and 250 mg/kg/day prior to and during mating, and continuing to Day 7 of gestation, induced reduction in the number of estrous stages per 14 days and increased the number of animals with prolonged diestrus at the highest dose tested (11 times the recommended dose on an AUC basis). However, these changes did not affect fertility or the number of viable fetuses produced.

Dimethyl fumarate has been shown to cross the placental membrane into fetal blood in rats and rabbits, with ratios of fetal to maternal plasma concentrations of 0.48 to 0.64 and 0.1 respectively. No malformations were observed at any dose of dimethyl fumarate in rats or rabbits. Administration of dimethyl fumarate at oral doses of 25, 100, and 250 mg/kg/day to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in maternal adverse effects at 4 times the recommended dose on an AUC basis, and low fetal weight and delayed ossification (metatarsals and hindlimb phalanges) at 11 times the recommended dose on an AUC basis. The lower fetal weight and delayed ossification were considered secondary to maternal toxicity (reduced body weight and food consumption).

Oral administration of dimethyl fumarate at 25, 75, and 150 mg/kg/day to pregnant rabbits during organogenesis had no effect on embryo-fetal development and resulted in reduced maternal body weight at 7 times the recommended dose and increased abortion at 16 times the recommended dose, on an AUC basis.

Oral administration of dimethyl fumarate at 25, 100, and 250 mg/kg/day to rats during pregnancy and lactation resulted in lower body weights in the F1 offspring, and delays in sexual maturation in F1 males at 11 times the recommended dose on an AUC basis. There were no effects on fertility in the F1 offspring. The lower offspring body weight was considered secondary to maternal toxicity.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Enteric-coated microtablets

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Talc  
Silica, colloidal anhydrous  
Magnesium stearate  
Triethyl citrate  
Methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer (1:1)  
Methacrylic acid – ethyl acrylate copolymer (1:1) dispersion 30%  
Simeticone  
Sodium laurilsulfate  
Polysorbate 80

Capsule shell

Gelatin  
Titanium dioxide (E171)  
Brilliant Blue FCF (E133)  
Yellow iron oxide (E172)

Capsule print (black ink)

Shellac  
Potassium hydroxide  
Black iron oxide (E172)

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

**6.3 Shelf life**

120 mg gastro-resistant hard capsules: 4 years  
240 mg gastro-resistant hard capsules: 4 years

**6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.  
Keep the blisters in the outer carton in order to protect from light.

**6.5 Nature and contents of container**

120 mg capsules: 14 capsules in PVC/PE/PVDC-PVC aluminium blister packs.  
240 mg capsules: 56 or 168 capsules in PVC/PE/PVDC-PVC aluminium blister packs.

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Biogen Idec Ltd

Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
United Kingdom

**8.     MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/13/837/001  
EU/1/13/837/002  
EU/1/13/837/003

**9.     DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 30 January 2014

**10.    DATE OF REVISION OF THE TEXT**

{MM/YYYY}

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

別紙 I  
製品特性概要

## 1. 医薬品の名称

TECFIDERA 120 mg 腸溶性硬カプセル

## 2. 成分・含量

各カプセルに 120 mg のフマル酸ジメチルを含有する。

添加物の全リストについては 6.1 項参照。

## 3. 剤形・性状

腸溶性硬カプセル

緑色と白色の腸溶性硬カプセルに「BG-12 120 mg」と印字されている。

## 4. 臨床的特性

### 4.1 効能・効果

Tecfidera は、再発寛解型多発性硬化症の成人患者の治療を適応とする（有効性が確立されている集団に関する重要情報については 5.1 項参照）。

### 4.2 用法・用量

本疾患について治療経験が豊富な医師の下で治療を開始すること。

#### 用量

本剤は 120 mg を 1 日 2 回から開始し、7 日経過後に推奨用量である 240 mg 1 日 2 回に増量する。

一時的に 120 mg 1 日 2 回投与に減量することで、潮紅及び胃腸への副作用の発現が抑えられる可能性がある。1 ヶ月以内に 240 mg 1 日 2 回の推奨用量に戻すこと。

本剤は食事と共に服用すること（5.2 項参照）。潮紅又は胃腸への副作用を生じる可能性のある患者は、本剤を食事と共に服用することで忍容性が改善する場合がある（4.4、4.5 及び 4.8 項参照）。

#### *高齢者*

本剤の臨床試験は 55 歳以上の投与患者が極めて少なく、また高齢患者が若年患者と異なる反応を示すか否かを判断するために十分な例数の 65 歳以上の被験者を組み入れていなかった（5.2 項参照）。有効成分の作用機序に基づき、高齢者に対して用量調整が必要とされる理論的理由はない。

### 腎又は肝障害

腎又は肝障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。臨床薬理試験に基づき、用量調整は必要としない(5.2 項参照)。重度の腎又は肝障害を有する患者へ投与する場合は注意が必要である(4.4 項参照)。

### 小児集団

10～18 歳の小児及び青年期患者への投与の安全性及び有効性は確立されていない。データは入手不可であり、また 10 歳未満の多発性硬化症の小児患者への投与は行われていない。

### 用法

#### 経口投与

マイクロ錠の腸溶コーティングには胃腸への刺激に対する保護効果があるため、カプセル又は内容物を粉砕、分割、溶解、吸引又は咀嚼しないこと。

### 4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載のいずれかの添加物に対して過敏症を有する患者

### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

#### 血液／臨床検査

本剤はリンパ球数を減少させる可能性がある(4.8 項参照)。本剤では、リンパ球減少の既往を有する患者を対象とした試験を実施していない。リンパ球減少の既往を有する患者へ投与する場合は注意が必要である。本剤投与開始前に、最近の全血球計算値(6 ヶ月以内)を確認すること。全血球計算値の評価は、投与開始後 6 ヶ月の時点、それ以降は 6～12 ヶ月ごと、また臨床的に必要と思われる場合に行うことが望ましい。

臨床試験において、本剤を投与された被験者に腎臓及び肝臓の臨床検査値の変化が認められた(4.8 項参照)が、臨床的意義は不明である。腎機能評価(クレアチニン、血中尿素窒素、尿検査など)及び肝機能評価[アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)など]を、本剤投与開始前、投与開始後 3 及び 6 ヶ月の時点、それ以降は 6～12 ヶ月ごと、また臨床的に必要と思われる場合に行うことが望ましい。

リンパ球数数が  $0.5 \times 10^9/L$  未満の患者、 $0.8 \times 10^9/L$  未満が 6 ヶ月以上継続した患者についてはベネフィット/リスク評価を行う。

#### MRI 撮影

本剤投与開始前に、参考としてベースラインの MRI (通常 3 ヶ月以内) を撮影すべきである。さらなる MRI 撮影の必要性は、国や地域の勧告に従って検討すべきである。MRI 撮影は、PML のリスクが増

加している患者に対する監視活動の一環として考慮されるだろう。PML の臨床的な疑いが生じた場合、診断のためにただちに MRI を実施すべきである。

### 進行性多巣性白質脳症 (PML)

本剤あるいはフマル酸を含有する他剤を投与され、中等度から重度のリンパ球減少症が長期間持続した患者に PML が発現した。PML は John-Cunningham virus (JCV) によって引き起こされる、致命的または重度の障害を引き起こす可能性がある日和見感染である。PML は JCV 感染下でのみ発生する可能性がある。JCV 検査を実施する場合、抗 JCV 抗体検査の精度に対するリンパ球減少症の影響は本剤の投与患者では検討されていないことに考慮する必要がある。また、抗 JCV 抗体陰性(正常のリンパ球数下においても)であっても、その後の JCV 感染リスクは排除できないことに留意すべきである。

PML を示唆する徴候や症状が発現した時点で本剤投与を中止し、適切な診断的評価を行う。PML の症状は、多発性硬化症再発と似ている可能性がある。PML を示唆する徴候や症状が発現した時点で本剤投与を中止し、適切な診断的評価を行う。PML に伴う定型的症状は多様で、半身の進行性脱力又は四肢の不器用、視力障害、思考／記憶／見当識の変化による錯乱と人格変化等があり、数日から数週間かけて進行する。

### 免疫抑制剤または免疫調節療法の前治療

他の疾患修飾剤から本剤に切り替えたときの本剤の有効性および安全性を評価した試験は実施されていない。前治療としての免疫抑制剤の使用が本剤を使用した患者における PML 発現に与える影響は不明である。他の疾患修飾剤から本剤へ切り替えるときには、MS 再発のリスクを軽減することと同時に、同時に免疫に対する効果が重複することを避けるため、半減期および作用機序を考慮すべきである。

本剤投与開始前、および投与開始後定期的に血液検査を実施することを推奨する(前述 血液／臨床検査参照)。

なお、一般的に、Interferon または Glatiramer Acetate を中止した後、すぐに本剤の投与を開始することができる。

### 重度の腎及び肝障害

重度の腎又は肝障害を有する患者を対象とした試験は実施していない。重度の腎又は肝障害を有する患者へ投与する場合は注意が必要である (4.2 項参照)。

### 重度の活動性胃腸疾患

重度の活動性胃腸疾患を有する患者を対象とした試験は実施していない。重度の活動性胃腸疾患を有する患者へ投与する場合は注意が必要である。

### 潮紅

臨床試験で、本剤群の 34%に潮紅が発現した。潮紅が発現した患者の大半で、症状は軽度又は中等度であった。

臨床試験で、本剤群の合計 2,560 例中 3 例に重度の潮紅症状が発現し、過敏症又はアナフィラキシー様反応が考えられた。重度の潮紅症状は致死的ではないが入院治療を必要としたため、処方者及び患者に対し、重度の潮紅反応が生じた場合、このような可能性があることを注意喚起する必要がある (4.2、4.5 及び 4.8 項参照)。

### 感染症

第 III 相プラセボ対照比較試験の本剤群とプラセボ群では、感染症 (60%、58%) 及び重篤な感染症 (2%、2%) の発現率は類似していた。リンパ球数が  $0.8 \times 10^9/L$  未満又は  $0.5 \times 10^9/L$  未満の患者では、重篤な感染症の発現率上昇はみられなかった。多発性硬化症を対象としたプラセボ対照比較試験で、本剤投与開始後 1 年以内に平均リンパ球数が約 30%減少し、その後一定の値で推移した (4.8 項参照)。平均リンパ球数は正常範囲内を維持した。重篤な感染症が発現した患者には治療を控えることを検討し、リスク/ベネフィットを再評価してから再開すること。本剤の投与患者に対し、感染症の症状を認めたときは医師に報告するよう指導すること。重篤な感染症患者には、感染症が回復するまで投与を開始してはならない。

リンパ球数が  $0.5 \times 10^9/L$  未満となった患者は、プラセボ群の 1%未満で、本剤群の 6%で認められている。臨床試験 (比較試験及び非対照試験) では、9%の患者で  $0.5 \times 10^9/L$  未満のリンパ球数あるいは 6 ヶ月以上持続する  $0.8 \times 10^9/L$  未満のリンパ球数が認められている。2%の患者で 6 ヶ月以上持続する  $0.5 \times 10^9/L$  未満のリンパ球数が認められている。これらの患者の多くでは、治療継続によりリンパ球数は  $0.5 \times 10^9/L$  未満のままであった。

中等度から重度の持続するリンパ球減少の存在下では、PML を含む日和見感染のリスクが否定できない (詳細については前述の PML の項 参照)。

## 4.5 その他の製剤との相互作用及びその他の相互作用

本剤と抗腫瘍薬又は免疫抑制薬とを併用した試験は実施していない。併用療法を行う場合は注意が必要である。多発性硬化症を対象とした臨床試験で、再発した患者にコルチコステロイド静脈内投与を短期間併用したところ、感染症の臨床的意義のある増加は認められなかった。

本剤投与中のワクチン接種に関する試験は実施していない。本剤投与によって一部ワクチンの有効性が減弱するか否かは不明である。生ワクチンは臨床感染症のリスクを増加させる可能性があるため、

本剤と併用すべきではないが、ワクチン接種を行わないリスクがこの潜在的なリスクを上回るまれなケースは例外とする。

本剤投与中は、その他のフマル酸誘導体の局所投与又は全身投与の併用は避けるべきである。

ヒトでは、フマル酸ジメチルはエステラーゼによって高度に代謝され、全身循環に移行する。トリカルボン酸回路を経てさらに代謝され、チトクローム P450 (CYP) は代謝に関与しない。In vitro での CYP 阻害及び誘導試験、P 糖タンパク質試験、又はフマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチル (フマル酸ジメチルの一次代謝物) のタンパク結合試験で、薬物相互作用のリスクの可能性は確認できなかった。

多発性硬化症患者に一般的に使用される筋肉内投与用インターフェロンベータ 1a 又はグラチラマー酢酸塩とフマル酸ジメチルとの相互作用の可能性について臨床的に検討したが、フマル酸ジメチルの薬物動態プロファイルに変化はみられなかった。

健康被験者を対象とした試験で、本剤の投与前 30 分の時点での腸溶コーティングされていないアセチルサリチル酸 325 mg (又は同等量) 4 日間投与により、本剤の薬物動態プロファイルは変化せず、潮紅の発現頻度と重症度が低下した。しかし、潮紅の管理を目的としたアセチルサリチル酸の長期使用は推奨できない。アセチルサリチル酸を本剤と併用する前に、アセチルサリチル酸投与に伴うリスクの可能性について検討すべきである (4.2、4.4 及び 4.8 項参照)。

アミノグリコシド、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、リチウムなどの腎毒性を有する医薬品との併用によって、本剤投与患者に腎臓への副作用 (蛋白尿など) の可能性が高まることがある (4.8 項参照)。

中程度量のアルコール摂取は、本剤の曝露量を変化させず、副作用の増加とは関連しなかった。度数の高いアルコール飲料 (アルコール含有量 30%超) を原液で大量摂取すると本剤の溶出率が上昇し、胃腸への副作用の発現頻度が増加することがある。

In vitro CYP 誘導試験で、本剤と経口避妊薬の間に相互作用は認められなかった。経口避妊薬 (ノルゲステイメートとエチニルエストラジオール) との In vivo 試験において、本剤は経口避妊薬の血中濃度に影響を与えなかった。プロゲステロンを含む経口避妊薬との相互作用試験実施していないが、本剤が血中濃度に影響を与えることは予期されない。

### 小児集団

薬物相互作用試験は成人以外では実施していない。

## 4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦の投与

### 妊婦

妊婦にフマル酸ジメチルを投与したデータはほとんどない。動物試験では、生殖毒性が認められた (5.3 項参照)。妊娠中の女性及び適切な避妊をしていない妊娠可能な女性においては、本剤の投与は推奨されない (4.5 項参照)。妊娠中患者への投与は、明らかに必要な場合、及び母親に考えられるベネフィットが胎児に考えられるリスクを上回る場合にのみ行うこと。

## 授乳婦

フマル酸ジメチル又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。新生児／乳児へのリスクの可能性は除外できない。授乳を中止するか、又は本剤を中止するかを判断する必要がある。乳幼児にとっての授乳のベネフィット、及び母親にとっての本剤投与のベネフィットを考慮すること。

## 受胎能

本剤がヒト受胎能に与える影響に関するデータはない。非臨床試験のデータから、フマル酸ジメチルによる受胎能低下のリスク増加は示唆されていない（5.3 項参照）。

### 4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

自動車の運転及び機械操作に対する影響についての試験は実施していない。

### 4.8 副作用

#### 安全性プロファイルの概要

本剤投与患者に最も高い発現率で認められた副作用（発現率 10%以上）は、潮紅及び胃腸事象（下痢、悪心、腹痛、上腹部痛）であった。潮紅及び胃腸事象は、治療期間初期（主に 1 ヶ月以内）に発病する傾向があり、これらの患者は投与期間を通じて間欠的な発現を繰り返すと考えられる。本剤投与患者に最も高い発現率で認められた投与中止に至った副作用（発現率 1%超）は、潮紅（3%）及び胃腸事象（4%）であった。

プラセボ対照比較試験及び非対照試験で、患者合計 2,468 例に全曝露量 3,588 人年の本剤を投与し、最長 4 年間の追跡を行った。本剤を 2 年超投与した患者は約 1,056 例であった。非対照臨床試験の結果は、プラセボ対照比較臨床試験の結果と一致していた。副作用の概要表

本剤投与に関してプラセボ群と比較して高い発現率が報告された副作用を下記の表に示す。これらのデータは、患者合計 1,529 例に対し、本剤の全曝露量 2,371 人年を投与した最長 24 ヶ月間の重要な 2 つの第 III 相二重盲検プラセボ対照比較試験に基づいている（5.1 項参照）。下記の表に示す発現頻度は、本剤 240 mg 1 日 2 回投与患者 769 例とプラセボ投与患者 771 例に基づいている。

副作用を国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類（SOC）の基本語（PT）別に、また発現率を以下の頻度分類別に示す。

- 非常に高頻度（1/10 以上）
- 高頻度（1/100 以上 1/10 未満）
- 低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）
- まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）
- 非常にまれ（1/10,000 未満）
- 不明（入手可能なデータからは推定不可）

MedDRA 器官別大分類	副作用	頻度分類
感染症および寄生虫症	胃腸炎	高頻度
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	高頻度

MedDRA 器官別大分類	副作用	頻度分類
	白血球減少症	高頻度
免疫系障害	過敏症	低頻度
神経系障害	灼熱感	高頻度
血管障害	潮紅	非常に高頻度
	ほてり	高頻度
胃腸障害	下痢	非常に高頻度
	悪心	非常に高頻度
	上腹部痛	非常に高頻度
	腹痛	非常に高頻度
	嘔吐	高頻度
	消化不良	高頻度
	胃炎	高頻度
	胃腸障害	高頻度
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	高頻度
	発疹	高頻度
	紅斑	高頻度
腎および尿路障害	蛋白尿	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感	高頻度
臨床検査	尿中ケトン体陽性	非常に高頻度
	尿中アルブミン陽性	高頻度
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高頻度
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高頻度
	白血球数減少	高頻度

### 選択された副作用の叙述

#### 潮紅

プラセボ対照比較試験において、本剤群はプラセボ群と比較して潮紅の発現率（34%、4%）及びほてりの発現率（7%、2%）が高かった。潮紅は通常、潮紅又はほてりとして表記されるが、温感、発赤、そう痒感、灼熱感などのその他の事象を含むこともある。潮紅事象は、治療期間初期（主に1ヵ月以内）に発病する傾向があり、これらの患者は投与期間を通じて間欠的な発現を繰り返すと考えられる。潮紅事象が発現した患者の大半で、症状は軽度又は中等度であった。全体で患者の3%が潮紅のため本剤投与を中止した。全身紅斑、発疹又はそう痒症をとくに特徴とする重篤な潮紅の発現率は、本剤投与患者の1%未満であった（4.2、4.4及び4.5項参照）。

#### 胃腸への作用

本剤群はプラセボ群と比較して胃腸事象の発現率〔下痢（14%、10%）、悪心（12%、9%）、上腹部痛（10%、6%）、腹痛（9%、4%）、嘔吐（8%、5%）、消化不良（5%、3%）〕が高かった。胃腸事象は、治療期間初期（主に1ヵ月以内）に発病する傾向があり、これらの患者は投与期間を通じて間欠的な発現を繰り返すと考えられる。胃腸事象が発現した患者の大半で、症状は軽度又は中等度であった。患者の4%

が胃腸事象のため本剤投与を中止した。胃腸炎及び胃炎を含む重篤な胃腸事象の発現率は、本剤投与患者の1%であった（4.2項参照）。

#### 肝トランスアミナーゼ

プラセボ対照比較試験において、肝トランスアミナーゼ上昇が観察された。肝トランスアミナーゼ上昇が発現した大部分の患者では、正常値上限の3倍未満の上昇であった。本剤群をプラセボ群と比較した場合、主に投与開始後最初の6ヵ月間に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率の上昇がみられた。本剤群とプラセボ群で、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの正常値上限の3倍以上の上昇が発現し、それぞれ本剤群の6%及び2%、プラセボ群の5%及び2%にみられた。総ビリルビンの正常値上限の2倍超の上昇と付随するトランスアミナーゼの正常値上限の3倍以上の上昇はみられなかった。肝トランスアミナーゼの上昇による投与中止例は1%未満であり、本剤群とプラセボ群で類似していた。

#### 腎臓への影響

プラセボ対照比較試験において、本剤群はプラセボ群と比較して蛋白尿の発現率（9%、7%）が高かった。腎臓及び尿の有害事象の全体的な発現率は、本剤群とプラセボ群で同程度であった。重篤な腎不全の報告はなかった。尿検査で尿蛋白1+以上を示した患者の割合は、本剤群とプラセボ投与群で同程度であり（43%、40%）、一般的に蛋白尿の臨床検査所見は進行性ではなかった。本剤群ではプラセボ群と比較して推算糸球体濾過率（eGFR）が高く、2回連続して蛋白尿（1+以上）を認めた投与患者が含まれた。

#### 血液学的検査

プラセボ対照比較試験において、大部分の患者（98%超）は投与開始前のリンパ球数が正常であったが、本剤投与開始後1年以内に平均リンパ球数が約30%減少し、その後一定の値で推移した。リンパ球数の平均値及び中央値は正常範囲内を維持した。本剤投与患者の6%及びプラセボ群の1%未満で、リンパ球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満であった。本剤投与患者1例で、リンパ球数が $0.2 \times 10^9/L$ 未満となったが、プラセボ群にはそのような患者はみられなかった。本剤群とプラセボ群では、感染症（60%、58%）及び重篤な感染症（2%、2%）の発現率は類似していた。リンパ球数が $0.8 \times 10^9/L$ 未満又は $0.5 \times 10^9/L$ 未満の患者では、感染症及び重篤な感染症の発現率上昇はみられなかった。投与開始後最初の2ヵ月間で、平均好酸球数の一時的な上昇がみられた。

#### 臨床検査値異常

プラセボ対照比較試験において、本剤群はプラセボ群と比較して尿中ケトン体陽性（1+以上）の発現率（45%、10%）が高かった。臨床試験では、有害な臨床転帰は観察されなかった。

本剤群はプラセボ群に比して1,25-ジヒドロキシビタミンDのレベルが低下し（2年時点でのベースライン値からの低下率の中央値25%、15%）、副甲状腺ホルモン（PTH）のレベルが上昇した（2年時点でのベースライン値からの上昇率の中央値29%、15%）。いずれのパラメータも平均値は正常範囲内を維持した。

## 副作用疑いの報告

医薬品の承認後、副作用疑いの報告は重要であり、医薬品のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングに欠かせない。医療従事者に対し、副作用の疑いがあれば国内の報告システム（付録 V を参照）を通して報告するよう指導すること。

## 4.9 過量投与

本剤の過量投与例が報告されている。過量投与時に発現した症状は、本剤の既知の副作用の症状と一致している。本剤を除去するための治療的介入及び解毒剤は知られていないため、過量投与時には、症状に応じた対症療法を行うこと。

## 5. 薬効薬理に関する項目

### 5.1 薬効薬理

薬効分類群：その他の神経系作用薬、解剖治療化学分類法（ATC コード）N07XX09

#### 作用機序

フマル酸ジメチルが多発性硬化症に対して治療効果を発揮する作用機序は十分に明らかにされていない。非臨床試験結果から、フマル酸ジメチルの薬理的な反応は、主に nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) 転写経路の活性化によって媒介されることが示されている。患者では、フマル酸ジメチルは、Nrf2 依存性の抗酸化遺伝子発現を増加させることが示されている [NAD(P)H-デヒドロゲナーゼキノン-1 (NQO-1) など]。

#### 薬理作用

##### 免疫系に及ぼす影響

非臨床及び臨床試験で、本剤は抗炎症作用及び免疫調節作用を示した。非臨床モデルで、フマル酸ジメチル及び一次代謝物であるフマル酸モノメチルは炎症性刺激に対する免疫細胞活性化とそれに続く炎症性サイトカイン産生を大きく抑制した。乾癬患者を対象とした臨床試験で、フマル酸ジメチルはサイトカイン発現プロファイルを炎症性 (T<sub>H</sub>1、T<sub>H</sub>17) から抗炎症性 (T<sub>H</sub>2) に偏位させ、リンパ球表現型を変化させた。フマル酸ジメチルは炎症性損傷及び神経炎症性損傷の複数のモデルで治療効果を示した。第 III 相試験では、本剤投与開始後 1 年以内に平均リンパ球数が約 30%減少し、その後一定の値で推移した。

##### 循環器系に及ぼす影響

QTc 試験では、本剤 240 又は 360 mg の単回投与による QTc 間隔への影響は、プラセボと比較した場合、認められなかった。

## 臨床的有効性及び安全性

2つの2年間の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施されており、試験1 (DEFINE) は再発寛解型多発性硬化症患者 1,234 例を対象とした試験、及び試験2 (CONFIRM) は再発寛解型多発性硬化症患者 1,417 例を対象とした試験であった。進行型多発性硬化症の患者は含まれていなかった。総合障害度評価尺度 (EDSS) でスコア 0~5 に分類された患者、無作為化前1年間に1回以上の再発があった患者、又は無作為化後6週間以内に脳の磁気共鳴映像 (MRI) 検査でガドリニウム増強 (Gd+) 病変が1ヵ所以上認められた患者において、本剤の有効性 (下記の表を参照) 及び安全性が示された。試験2には評価者 (治験薬への反応を評価する治験分担医師/治験責任医師) を盲検化したグラチラマー酢酸塩の実薬対照群が含まれた。

試験1の患者のベースラインの特性は、年齢中央値 39 歳、罹病期間中央値 7.0 年、及び EDSS 中央値 2.0 であった。また、患者の 16%が EDSS スコア 3.5 を上回り、28%が前年に2回以上の再発を認め、42%が過去にその他の既承認多発性硬化症治療薬を使用していた。MRI のコホートでは試験に組み入れられた患者の 36%がベースライン時に Gd+病変 (平均病変数 1.4) を示した。

試験2の患者のベースラインの特性は、年齢中央値 37 歳、罹病期間中央値 6.0 年、及び EDSS 中央値 2.5 であった。また、患者の 17%が EDSS スコア 3.5 を上回り、32%が前年に2回以上の再発を認め、30%が過去にその他の既承認多発性硬化症治療薬を使用していた。MRI のコホートでは試験に組み入れられた患者の 45%がベースライン時に Gd+病変 (平均病変数 2.4) を示した。

本剤群はプラセボ群と比較して、試験1の主要評価項目「2年時点での再発患者の割合」、及び試験2の主要評価項目「2年時点での年率換算再発率」がそれぞれ臨床的意義のある、かつ統計的に有意な減少を示した。

試験2のグラチラマー酢酸塩群及びプラセボ群における年率換算再発率はそれぞれ 0.286 及び 0.401 であり、グラチラマー酢酸塩群で 29%減少しており (p=0.013)、承認済の処方情報と一致している。

	DEFINE		CONFIRM		
	プラセボ	Tecfidera 240 mg 1日2回	プラセボ	Tecfidera 240 mg 1日2回	グラチラマー 酢酸塩
<b>臨床評価項目<sup>a</sup></b>					
被験者数	408	410	363	359	350
年率換算再発率	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
再発率比 (95% CI)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
再発の割合	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
ハザード比 (95% CI)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
12週間継続する障害の進行 を確認した割合	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0.156#
ハザード比 (95% CI)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
24週間継続する障害の進行 を確認した割合	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
ハザード比		0.77		0.62	0.87

	DEFINE		CONFIRM		
	プラセボ	Tecfidera 240 mg 1日2回	プラセボ	Tecfidera 240 mg 1日2回	グラチラマー 酢酸塩
(95% CI)		(0.52, 1.14)		(0.37, 1.03)	(0.55, 1.38)
<b>MRI 評価項目<sup>b</sup></b>					
被験者数	165	152	144	147	161
2年間で新規に発現又は新規に拡大したT2病変数の平均値(中央値)	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
病変の平均比 (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
2年時点で患者が有するGd+病変数の平均値(中央値)	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0(0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
オッズ比 (95% CI)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
2年間の新規T1低信号病変数の平均値(中央値)	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
病変の平均比 (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

<sup>a</sup> 臨床評価項目はすべて intent-to-treat 解析。<sup>b</sup> MRI 解析は MRI コホートを対象とした。

\* P 値<0.05、\*\* P 値<0.01、\*\*\* P 値<0.0001、# 統計的に有意でない

疾患活動性の高い患者における有効性：

疾患活動性の高い患者のサブグループにおける再発に対する治療効果は一貫していたが、3ヵ月間継続する障害の進行確認までの時間への効果ははっきりとは確立されていない。これらの試験デザインに基づき、疾患活動性の高い患者を以下のとおり定義した。

- 1年間に2回以上の再発があった患者、及び脳のMRI検査でGd+病変が1ヵ所以上認められた患者 (DEFINE 42例、CONFIRM 51例)  
又は
- インターフェロンベータによる適切な治療を全期間(1年以上)実施したが反応を示さず、かつ前年に治療を受けながら1回以上の再発があり、かつ頭部のMRI検査でT2高信号病変が9ヵ所以上又はGd+病変が1ヵ所以上認められた患者、若しくは前年の再発率が過去2年間と比較して未変化であるか又は増加した患者 (DEFINE 177例、CONFIRM 141例)

## 小児集団

欧州医薬品庁(EMA)では、多発性硬化症の小児患者の1つ以上のサブセットを対象とした本剤の試験結果について、その提出義務を保留している(4.2項の小児集団に関する情報参照)。

## 5.2 薬物動態に関する項目

本剤の経口投与後、フマル酸ジメチルは、全身循環前にエステラーゼにより急速に加水分解され、一次活性化代謝物であるフマル酸モノメチルに変換される。本剤経口投与後の血漿中フマル酸ジメチルは定量不可である。したがって、フマル酸ジメチルに関する薬物動態解析はすべて血漿中フマル酸モノメチル濃度を用いて行った。薬物動態データは、多発性硬化症及び健康被験者から得た。

## 吸収

フマル酸モノメチルの  $T_{max}$  は 2~2.5 時間である。本剤の腸溶性硬カプセルには腸溶コーティングで保護されたマイクロ錠が含まれるため、マイクロ錠が胃から排出した後（通常は 1 時間未満）で吸収を開始する。本剤 240 mg を 1 日 2 回食事と共に投与した後、多発性硬化症患者群での最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 中央値は 1.72 mg/L であり、全曝露量 (AUC) は 8.02 h.mg/L であった。全体的に  $C_{max}$  及び AUC は、用量範囲 (120~360 mg) で、用量にほぼ比例して上昇した。多発性硬化症患者に対する 1 日 3 回の投与レジメンの一環として、本剤 240 mg を 4 時間間隔で 2 回投与した。その結果、曝露量のごくわずかな蓄積が認められ、1 日 2 回投与時よりも  $C_{max}$  中央値が 12% 上昇した (1 日 2 回投与による  $C_{max}$  中央値は 1.72 mg/L、1 日 3 回投与による  $C_{max}$  中央値は 1.93 mg/L) が、安全性への影響はなかった。

食事はフマル酸ジメチルの曝露量に対し、臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。潮紅又は胃腸への副作用が懸念される場合は、忍容性の改善を目的として本剤を食事と共に服用するとよい (4.2 項参照)。

## 分布

本剤 240 mg 経口投与後の見かけの分布容積は 60~90 L の範囲で変動する。全般的に、フマル酸モノメチルのヒト血漿タンパク結合率は 27%~40% である。

## 生体内変化

ヒトでは、フマル酸ジメチルは高度に代謝され、投与量の 0.1% 未満が未変化体フマル酸ジメチルとして尿中に排泄される。フマル酸ジメチルは、全身循環前に最初に消化管、血液、組織中に遍在するエステラーゼによって代謝される。トリカルボン酸回路を経てさらに代謝され、CYP450 は代謝に関与しない。 $^{14}C$ -フマル酸ジメチル 240 mg の単回投与試験において、グルコースがヒト血漿中の主要な代謝物であることが確認された。その他の血中代謝物はフマル酸、クエン酸及びフマル酸モノメチルであった。フマル酸の下流の代謝はトリカルボン酸回路を経て生じる。 $CO_2$  の呼出は排泄の主要な経路である。

## 排泄

$CO_2$  の呼出はフマル酸ジメチルの主要な排泄経路であり、本剤投与量の約 60% を占める。腎及び糞中排泄は副次的な経路であり、それぞれ用量の 15.5% 及び 0.9% を占める。

フマル酸モノメチルの終末相半減期は約 1 時間と短く、大部分のヒトで、24 時間後にはフマル酸モノメチルは血中に認められなくなる。治療レジメンでの本剤の反復投与では、未変化体又はフマル酸モノメチルの蓄積は起こらない。

## 線形性

フマル酸ジメチルの曝露量は、用量範囲 (120~360 mg の単回及び反復投与) で、用量にほぼ比例して増加した。

### 特別な患者集団の薬物動態

分散分析（ANOVA）の結果に基づき、再発寛解型多発性硬化症患者における曝露量（ $C_{max}$  及び AUC に基づく）の主要な共変量は体重である。しかし、臨床試験で評価された安全性及び有効性評価項目への影響はなかった。

性別及び年齢は、フマル酸ジメチルの薬物動態に臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。65 歳以上の患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

### 小児集団

18 歳未満の患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

### 腎障害

腎排泄はフマル酸ジメチルの副次的な排泄経路であり、用量の 16%未満を占めるに過ぎないことから、腎障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

### 肝障害

フマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチルはエステラーゼによって代謝され、CYP450 は代謝に関与しないことから、肝障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。

## 5.3 非臨床安全性データ

以下の毒性及び生殖毒性の各項に記した副作用は臨床試験では観察されていないが、動物では臨床曝露量と同程度の曝露量で認められている。

### 変異原性

フマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチルは、一連の *in vitro* 試験（Ames 試験、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験）で陰性であった。フマル酸ジメチルは、ラットを用いた *in vivo* 小核試験で陰性であった。

### がん原性

マウス及びラットを用いて最長 2 年間のフマル酸ジメチルのがん原性試験を行った。マウスではフマル酸ジメチル 25、75、200 及び 400 mg/kg/日を経口投与し、ラットではフマル酸ジメチル 25、50、100 及び 150 mg/kg/日を経口投与した。マウスでは 75 mg/kg/日 [ヒト推奨用量での曝露量 (AUC) に相当] 群で尿細管癌の発現率が増加した。ラットでは 100 mg/kg/日 [ヒト推奨用量での曝露量の約 3 倍に相当] 群で尿細管癌の発現率が増加した。ヒトでのリスクに対するこれらの所見の関連性は不明である。

マウスではヒト推奨用量での曝露量に相当する用量及びラットではヒト推奨用量での曝露量に相当する用量よりも低用量で無腺胃（前胃）の扁平上皮乳頭腫及び癌の発現率が増加した（AUC に基づく）。げっ歯類の前胃に相当する器官はヒトにはない。

## 毒性

げっ歯類、ウサギ及びサルを用いた非臨床試験で、フマル酸ジメチル懸濁液（0.8%ヒドロキシプロピルメチルセルロース）の強制経口投与を行った。イヌを用いた長期試験で、フマル酸ジメチルカプセルの経口投与を行った。

腎臓の変化はマウス、ラット、イヌ及びサルでフマル酸ジメチル反復経口投与後に認められた。傷害を示唆する尿細管上皮再生がすべての動物種に認められた。尿細管過形成が生体投与を受けたラットに認められた（2年間試験）。皮質萎縮がイヌ及びサルに認められた。単細胞壊死及び間質の線維化がAUCに基づく推奨用量の6倍量を12ヵ月間毎日経口投与されたサルに観察された。ヒトでのリスクに対するこれらの所見の関連性は不明である。

精巣では、ほぼ推奨用量を投与されたラット及び推奨用量の6倍量を投与されたイヌで精細管上皮変性が観察された（AUCに基づく）。ヒトでのリスクに対するこれらの所見の関連性は不明である。

マウス及びラットの前胃の変化として、扁平上皮過形成及び角化亢進、炎症、並びに扁平上皮乳頭腫及び癌が認められた（3ヵ月間以上の試験）。マウス及びラットの前胃に相当する器官はヒトにはない。

## 生殖毒性

交配期間前と交配期間中にフマル酸ジメチルを経口投与（75、250及び375 mg/kg/日）した雄ラットでは、受胎能への影響は、最高用量（AUCに基づく推奨用量の2倍以上）まで認められなかった。交配期間前と交配期間中から妊娠7日目までフマル酸ジメチルを経口投与（25、100及び250 mg/kg/日）した雌ラットでは、最高用量群（AUCに基づく推奨用量の11倍）で、性周期回数（14日間当たり）の減少及び発情休止期の延長を示した動物数の増加が認められた。しかし、これらの変化は、受胎能や出産に至った生存胎児数に影響しなかった。

ラット及びウサギで、フマル酸ジメチルは胎盤関門を通過して胎児血中に移行することが示されており、母動物に対する胎児の血漿中濃度比はラット0.48~0.64及びウサギ0.1であった。ラットとウサギで、奇形はいずれの用量でも観察されなかった。器官形成期にフマル酸ジメチルを経口投与（25、100及び250 mg/kg/日）した妊娠ラットでは、AUCに基づく推奨用量の4倍量で母動物に対する有害作用が、またAUCに基づく推奨用量の11倍量で胎児の低体重及び骨化遅延（中足骨及び後肢指骨）が認められた。胎児の低体重及び骨化遅延は母体毒性（体重減少及び摂餌量減少）によるものと考えられた。

器官形成期にフマル酸ジメチルを経口投与（25、75及び150 mg/kg/日）した妊娠ウサギでは、胚及び胎児発生に影響せず、AUCに基づく推奨用量の7倍量で母動物の体重減少が、またAUCに基づく推奨用量の16倍量で流産増加が認められた。

妊娠期間及び授乳期にフマル酸ジメチルを経口投与（25、100及び250 mg/kg/日）したラットでは、AUCに基づく推奨用量の11倍量でF1出生児の低体重及びF1雄の性成熟遅延が認められた。F1出生児の受胎能への影響はなく、出生児の低体重は母体毒性によるものと考えられた。

## 6. 製剤的特性

### 6.1 添加物の一覧

#### 腸溶コーティングマイクロ錠

結晶セルロース

クロスカルメロースナトリウム

タルク

シリカ、コロイド状無水

ステアリン酸マグネシウム

クエン酸トリエチル

メタクリル酸-メチルメタクリル酸コポリマー (1:1)

メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー (1:1) 分散剤 30%

シメチコン

ラウリル硫酸ナトリウム

ポリソルベート 80

#### カプセルシェル

ゼラチン

二酸化チタン (E171)

ブリリアントブルーFCF (E133)

鉄黄 (E172)

#### カプセルの印字 (黒インク)

セラック

水酸化カリウム

黒色酸化鉄 (E172)

### 6.2 配合禁忌

該当なし

### 6.3 有効期間

120 mg 腸溶性硬カプセル：4年間

### 6.4 保存上の特別な注意

30°C よりも低い温度下で保存すること。

遮光するため、ブリスターは本来の外箱に入れて保存すること。

## 6.5 容器の種類と内容物

120 mg カプセル：14 個をポリ塩化ビニル／ポリエチレン／ポリ塩化ビニリデン-ポリ塩化ビニル (PVC/PE/PVDC-PVC) アルミニウム製ブリスターパックで包装する。

販売されていない包装サイズもある。

## 6.6 廃棄に関する注意事項

特になし

## 7. 製造・販売業者

Biogen Idec Ltd  
Innovation House  
70 Norden Road  
Maidenhead  
Berkshire  
SL6 4AY  
United Kingdom

## 8. 製造承認番号

EU/1/13/837/001

## 9. 初回製造承認日・製造承認更新日

初回製造承認日：2014 年 1 月 30 日

## 10. 本文の改訂日

YYYY 年 MM 月

本剤の詳細は欧州医薬品庁のウェブサイトで購入できる。

Agency <http://www.ema.europa.eu>.

テクフィデラカプセル 120 mg

テクフィデラカプセル 240 mg

## 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.7 同種同効品一覧

バイオジェン・ジャパン株式会社

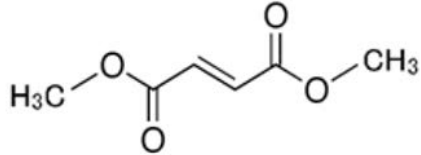
## 目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表 .....	3

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として、グラチラマー酢酸塩、ナタリズマブ（遺伝子組換え）、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）及びインターフェロンベータ-1a（遺  
伝子組換え）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を同種同効品一覧表に示す。

表 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩
販売名	テクフィデラカプセル 120mg、240mg	コパキソン皮下注 20mg シリンジ
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	—	2015年9月28日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式等	<p>構造式：</p> 	<p>グラチラマー酢酸塩は、L-グルタミン酸、L-アラニン、L-チロシン、L-リシンから構成される平均分子量 5,000~9,000 のポリペプチド混合物である。</p>
剤型・含量	<p>剤型：硬カプセル剤</p> <p>含量：1カプセル中にフマル酸ジメチルを 120.0mg 含有又は 240.0mg 含有</p>	<p>剤型：注射剤（プレフィルドシリンジ）</p> <p>含量：1シリンジ（1mL）中にグラチラマー酢酸塩を 20mg 含有</p>
用法・用量	<p>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。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>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。</p> </div>	<p>通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として 20mg を 1日 1回皮下に投与する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師の直接の監督の下で投与を行うこと。また、医師により適用が妥当と判断された患者について自己投与が可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) 注射部位反応（壊死、紅斑、疼痛等）が報告されているので、投</p> </div>

一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩
	<p>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。</p>	<p>与毎に注射部位を変更すること。（「重大な副作用」及び「適用上の注意」の項参照）</p> <p>(3) 本剤投与期間中に症状の増悪が認められた場合には、本剤のリスクとベネフィットを考慮して、投与継続の必要性について慎重に判断すること。〔国内臨床試験において、投与期間中に症状が悪化し投与中止に至った症例が認められている。〕</p>
<p>効能・効果</p>	<p>多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制</p> <p>&lt;効能又は効果に関連する使用上の注意&gt; 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>多発性硬化症の再発予防</p> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt; 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p>
<p>使用上の注意</p>	<p><b>【禁忌】</b>（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 <span style="float: right;">（赤枠）</span></p> <p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(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。〕（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(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。〕（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p><b>【禁忌】</b>（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 <span style="float: right;">（赤枠）</span></p> <p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること） 心機能障害のある患者〔本剤投与による注射直後反応として、胸痛等の胸部症状があらわれることがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p>

一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩
	<p>(4) 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。〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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（「慎重投与」「重大な副作用」の項参照）</p> <p>1) PML が報告された症例では 6 ヶ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 ヶ月に 1 回、リンパ球を含む全血球数の測定を行うこと。</p> <p>2) リンパ球数が 6 ヶ月以上継続して 500/mm<sup>3</sup> 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 ヶ月以上継続して 800/mm<sup>3</sup> 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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(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。（「重大な副</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤投与に関連した過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神）があらわれることがある。また、本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがあるが、注射直後反応はほとんどが一過性で自然に消失するとされている。過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行うこと。また、重篤な過敏性反応が発現した場合は、直ちに医師に連絡するように患者及びその家族又は介護者に指導するとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 本剤投与により血管拡張、胸痛、動悸又は頻脈があらわれることがあるので、心機能障害を有する患者に対して本剤を投与する際には十分に注意し、患者の状態を定期的に観察すること。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 本剤の自己投与の開始にあたっては、患者に適切な投与方法について指導を行うこと。（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法及び注入補助器の使用方法について説明及び十分な教育訓練を実施した後、本剤の副作用とその対処法について患者が十分に理解し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。</p> <p>2) 本剤の投与開始にあたっては、医師の管理指導の下で本剤を投与す</p>

一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩												
	<p>作用」の項参照)</p> <p>(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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="398 694 1144 927"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗腫瘍剤、免疫抑制剤</td> <td>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。</td> <td>本剤は免疫系に抑制的に作用する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>4. 副作用</b></p> <p>国内で実施された再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、本剤1回240mg1日2回を投与された111例中62例（55.9%）に副作用が認められた。主な副作用は潮紅（20.7%）、下痢（9.0%）、腹痛（6.3%）、悪心（6.3%）、ほてり（5.4%）、そう痒症（5.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.4%）であった。</p> <p>海外で実施された再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、本剤1回240mg1日2回を投与された769例中536例（69.7%）に副作用</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	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。	<p>ることとし、投与後少なくとも30分間は患者の状態について十分に観察すること。また、自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 使用済みのプレフィルドシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1227 694 2029 858"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副腎皮質ホルモン</td> <td>本剤との併用時において本剤投与による注射部位反応の発現が増加したとの報告がある。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>4. 副作用</b></p> <p>&lt;国内臨床試験&gt;</p> <p>国内で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象17例すべてに臨床検査値異常を含む副作用が認められている。最も発現頻度の高かった副作用は注射部位反応16例（94.1%）799件であり、その主な内容は注射部位紅斑15例（88.2%）221件、注射部位疼痛15例（88.2%）87件、注射部位硬結13例（76.5%）118件、注射部位瘙痒感12例（70.6%）107件、注射部位腫脹11例（64.7%）125件等であ</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	副腎皮質ホルモン	本剤との併用時において本剤投与による注射部位反応の発現が増加したとの報告がある。	機序は不明である。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	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。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
副腎皮質ホルモン	本剤との併用時において本剤投与による注射部位反応の発現が増加したとの報告がある。	機序は不明である。												

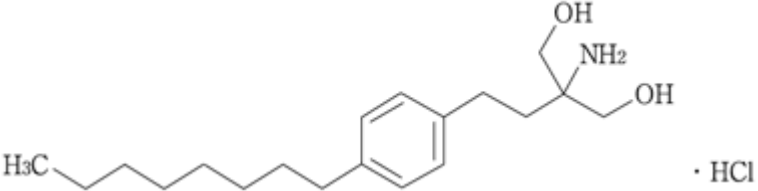
一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩
	<p>が認められた。主な副作用は潮紅（32.9%）、悪心（9.5%）、下痢（8.3%）、上腹部痛（8.1%）、そう痒症（6.8%）、腹痛（6.2%）、ほてり（5.7%）、発疹（5.3%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) リンパ球減少(2.2%)、白血球減少(0.9%)：リンパ球減少、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明<sup>注1)</sup>：PML があらわれることが</p>	<p>った。また、注射直後反応は5例（29.4%）18件に認められ、その内容は、動悸3例（17.6%）15件、呼吸困難2例（11.8%）2件及び胸痛1例（5.9%）1件であった。その他の主な副作用として、発熱3例（17.6%）7件、倦怠感2例（11.8%）4件、好酸球数増加、不規則月経及び蕁麻疹が各2例（11.8%）2件に認められている。</p> <p>&lt;外国臨床試験&gt;</p> <p>外国で実施した再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験（3試験）において、本剤が投与された安全性評価対象269例中259例（96.3%）に臨床検査値異常を含む有害事象<sup>注2)</sup>が認められている。最も発現頻度の高かった有害事象は注射部位反応222例（82.5%）17,755件であり、その主な内容は、注射部位紅斑161例（59.9%）6,689件、注射部位疼痛143例（53.2%）3,751件、注射部位腫瘍96例（35.7%）2,725件、注射部位瘙癢感95例（35.3%）1,979件、注射部位浮腫81例（30.1%）1,382件等であった。また、注射直後反応は111例（41.3%）420件に認められ、その内容は、血管拡張64例（23.8%）117件、呼吸困難50例（18.6%）90件、胸痛48例（17.8%）143件、動悸32例（11.9%）51件及び頻脈15例（5.6%）19件であった。その他の主な有害事象として、疼痛81例（30.1%）144件、悪心58例（21.6%）89件、発疹48例（17.8%）138件、不安42例（15.6%）62件、多汗症28例（10.4%）44件等が認められている。</p> <p>注2) 本剤との因果関係の有無は問わない事象</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 注射直後反応（41.3%）<sup>注3)</sup>：本剤投与後の数分以内に注射直後反応（血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）があらわれることがある。これらの症状のほとんどは一過性であるが、投与のたびに発現し、重症化することもあるので、患者の状態を十分に観</p>

一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩																																				
	<p>あるので、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。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 感染症（頻度不明<sup>注1)</sup>：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、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うこと。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、適切な処置を行うこと（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>4) 急性腎不全（頻度不明<sup>注1)</sup>：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うこと。</p> <p>5) 肝機能障害（頻度不明<sup>注1)</sup>：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うこと。</p> <p>6) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>：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、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="349 1150 1198 1382"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上10%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td></td> <td>胃腸炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td>リンパ球減少症、白血球減少症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>灼熱感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	感染症および寄生虫症		胃腸炎		血液およびリンパ系障害		リンパ球減少症、白血球減少症		過敏症			蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難	神経系障害		灼熱感		<p>察するとともに、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) <b>注射部位壊死</b>（頻度不明）<sup>注4)</sup>：注射部位壊死が報告されており、重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植などが必要になる場合がある。患者に複数の病変があらわれたときには、治癒がみられるまで投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>過敏性反応</b>（頻度不明）<sup>注4)</sup>：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹又は失神等の過敏性反応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、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>注3) 外国臨床試験に基づく発現頻度 注4) 外国における自発報告等</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1249 1241 2051 1382"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上<sup>注5)</sup></th> <th>5%未満<sup>注5)</sup></th> <th>頻度不明<sup>注6)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 精神神経系</td> <td>不安、振戦</td> <td>失神、神経過敏</td> <td>痙攣</td> </tr> <tr> <td>2) 消化器</td> <td>悪心、嘔吐</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3) 循環器</td> <td>血管拡張、動悸、</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上 <sup>注5)</sup>	5%未満 <sup>注5)</sup>	頻度不明 <sup>注6)</sup>	1) 精神神経系	不安、振戦	失神、神経過敏	痙攣	2) 消化器	悪心、嘔吐			3) 循環器	血管拡張、動悸、		
	10%以上	1%以上10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																			
感染症および寄生虫症		胃腸炎																																				
血液およびリンパ系障害		リンパ球減少症、白血球減少症																																				
過敏症			蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難																																			
神経系障害		灼熱感																																				
	5%以上 <sup>注5)</sup>	5%未満 <sup>注5)</sup>	頻度不明 <sup>注6)</sup>																																			
1) 精神神経系	不安、振戦	失神、神経過敏	痙攣																																			
2) 消化器	悪心、嘔吐																																					
3) 循環器	血管拡張、動悸、																																					

一般的名称	フマル酸ジメチル				グラチラマー酢酸塩			
	血管障害	潮紅	ほてり			頻脈		
	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		4) 呼吸器	呼吸困難		
	皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑		5) 感染症	脛カンジダ症	単純ヘルペス	
	腎および尿路障害		蛋白尿		6) 皮膚	発疹、多汗症	皮膚良性新生物	
	一般・全身障害および投与部位の状態		熱感		7) 眼		眼の障害	
	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、アラニン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	8) 投与部位	注射部位反応（紅斑、疼痛、腫瘍、癢痒感、浮腫、炎症、過敏症）、局所反応	萎縮	
	注1：海外自発報告に基づくため頻度不明					注5) 外国臨床試験に基づく発現頻度		
	<b>5. 高齢者への投与</b>					<b>5. 高齢者への投与</b>		
	一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。					一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用の発現に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。		
	<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>					<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>		
	(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕					(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕		
	(2) 授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行については不明である〕					(2) 授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行については不明である。〕		
	<b>7. 小児等への投与</b>					<b>7. 小児等への投与</b>		
	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕					低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。		

一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩
	<p><b>8. 過量投与</b></p> <p>過量投与例が報告されている。過量投与時に発現した症状は、潮紅、悪心、腹痛である。本剤を除去するための治療的介入及び解毒剤は知られてないため、過量投与時には、症状に応じた対症療法を行うこと。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 薬剤交付時：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]</p> <p>(2) 服用時：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。</p> <p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) 2年間反復経口投与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、腎臓に尿細管腺腫及び尿細管癌の発生頻度の増加が認められた。</p> <p>(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</p>	<p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>投与経路</b>：皮下にのみ投与すること。</p> <p>(2) <b>投与部位</b>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与部位は腹部、上腕部、大腿部又は腰部のそれぞれ左右を選び、同一部位への反復投与は避けること。</li> <li>2) 原則として同一部位への投与は7日間あけること。</li> <li>3) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には投与しないこと。</li> </ol> <p>(3) 投与の際には専用のプレフィルドシリンジ用注入補助器を使用すること。また、使用にあたっては添付の使用説明書を必ず読むこと。また、本剤（プレフィルドシリンジ）は1回使用の製剤であり、再使用はしないこと。</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>ラット26週間反復投与毒性試験及びサル52週間反復投与毒性試験において、腎糸球体に補体第3成分を伴うグラチラマー酢酸塩の沈着が認められている。しかしながら、ラットを用いたがん原性試験（2年間投与）では腎糸球体での免疫複合体の沈着は認められていない。</p>

一般的名称	フマル酸ジメチル	グラチラマー酢酸塩
	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。	
作成年月	2016年11月(案)	2015年11月改訂

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
販売名	タイサブリ点滴静注 300mg	イムセラカプセル 0.5mg／ジレニアカプセル 0.5mg
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社	田辺三菱製薬株式会社／ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2014年3月24日	2011年9月26日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
規制区分	生物由来製品 劇薬・処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式等	ヒトα4インテグリンに対する遺伝子組換えモノクローナル抗体である。マウス骨髓腫（NS/O）細胞を用いて産生される450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2分子及び213個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質である。	構造式：  · HCl
剤型・含量	剤型：注射剤 含量：1バイアル（15mL）中にナタリズマブ（遺伝子組換え）300mg含有	剤型：硬カプセル 含量：1カプセル中にフィンゴリモド塩酸塩を0.56mg（フィンゴリモドとして0.5mg）含有
用法・用量	通常、成人にはナタリズマブ（遺伝子組換え）として1回300mgを4週に1回1時間かけて点滴静注する。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"><b>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉</b> 本剤による治療は単剤で行い、他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤とは併用しないこと（急性増悪の治療を目的とした短期のステロイド剤の使用を除く）〔本剤の投与中及び投与中止後12週間は免疫系への相加的な抑制作用により、PMLを含む感染症が誘発されるおそれがある。なお、本剤に他の多発性硬化症治療薬又は免疫抑制剤を上乗せしたときの</div>	通常、成人にはフィンゴリモドとして1日1回0.5mgを経口投与する。

<p>一般的名称</p>	<p>ナタリズマブ（遺伝子組換え）</p> <p>効果の増強は検討されていない。</p>	<p>フィンゴリモド塩酸塩</p>
<p>効能・効果</p>	<p>多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制</p> <p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤は、他の多発性硬化症治療薬で十分な効果が得られない又は忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは疾患活動性が高い場合にのみ使用すること。</li> <li>2. 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。</li> </ol>	<p>多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制</p> <p>〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある。（「その他の注意」の項参照）</p>
<p>使用上の注意</p>	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の投与により進行性多巣性白質脳症（PML）、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている。これらの情報を患者に十分に説明し同意を得た上で、本剤による治療が適切と判断される場合にのみ投与すること。また、本剤による治療においては、これらの副作用により致命的な経過をたどることがあるので、PML 等の重篤な副作用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投与すること〔「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照〕。</li> <li>2. PML 発症のリスク因子として、抗 JC ウイルス（JCV）抗体陽性であること、免疫抑制剤による治療歴を有することが報告されている。本</li> </ol>	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(2) 本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。（「重要な基本的注意」,「薬物動態」の項参照）</li> <li>(3) 重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barr ウイルスに関連した悪</li> </ol>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p>剤の投与開始に際しては、これらのリスク因子の有無を確認し、治療上の有益性が危険性を上回るか慎重に判断すること。また、抗 JCV 抗体が陽性の患者においては、本剤の長期間の投与も PML 発症のリスク因子となることが報告されているため、投与中は定期的に治療上の有益性と危険性を評価し、投与継続の適切性について慎重に判断すること [「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]。</p> <p>3. 本剤の投与に際しては、PML を示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断し、PML の発症の有無を確認すること。なお、PML の発症が確認できなかったが疑いが残る場合には、本剤の投与を再開せず、再検査を実施すること [「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]。</p> <p style="text-align: right;">(赤枠・赤字)</p> <p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の患者又はその既往歴のある患者 [PML が増悪又は再発するおそれがある] [「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]</li> <li>3. 免疫不全患者又は免疫抑制剤の使用等により高度の免疫抑制状態にある患者 [PML を含む感染症が誘発されるおそれがある] [「警告」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]</li> <li>4. 重篤な感染症を合併している患者 [感染症が増悪し致命的となるおそ</li> </ol>	<p>性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告されている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、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。（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照）</p> <p style="text-align: right;">(赤枠・赤字)</p> <p><b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(2) 重篤な感染症のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）</li> <li>(3) 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）抗不整脈剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</li> <li>(4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「重要な基本的注意」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol> <p style="text-align: right;">(赤枠)</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p data-bbox="365 244 1189 284">れがある〕〔警告〕〔重大な副作用〕の項参照〕</p> <p data-bbox="1111 296 1178 320">（赤枠）</p> <p data-bbox="365 341 913 367"><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p data-bbox="365 387 1189 504">(1) 抗 JC ウイルス（JCV）抗体陽性の患者〔PML の発症リスクが高いことが確認されている〕〔警告〕〔重要な基本的注意〕〔重大な副作用〕の項参照〕</p> <p data-bbox="365 525 1189 596">(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〕〔警告〕〔重大な副作用〕の項参照〕</p> <p data-bbox="365 617 1189 689">(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〕〔警告〕〔重大な副作用〕の項参照〕</p> <p data-bbox="365 710 1189 826">(4) 抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる患者〔本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている〕〔重要な基本的注意〕の項参照〕</p> <p data-bbox="365 847 1189 963">(5) 本剤の短期間投与後に長期間投与を中断している患者〔本剤の再投与時に過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている〕〔重要な基本的注意〕の項参照〕</p> <p data-bbox="365 984 831 1010">(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p data-bbox="1220 341 1769 367"><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p data-bbox="1220 387 2067 459">(1) 感染症のあ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。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p data-bbox="1220 480 2067 552">(2) 水痘又は帯状疱疹の既往歴がなく、予防接種を受けていない患者（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p data-bbox="1220 572 2067 644">(3) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p data-bbox="1220 665 2067 782">(4) 第 II 度以上の房室ブロック、洞不全症候群、虚血性心疾患又はうっ血性心不全のある患者〔投与開始時に重篤な心リズム障害があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p data-bbox="1220 802 2067 919">(5) 心拍数の低い患者、β遮断薬を投与中の患者、カルシウム拮抗薬を投与中の患者又は失神の既往歴のある患者〔投与開始時に本剤による心拍数低下の影響を受けやすい。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p data-bbox="1220 940 2067 1011">(6) 低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群又は QT 延長のある患者〔QT 間隔を過度に延長させるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p data-bbox="1220 1032 2067 1104">(7) 高血圧の患者〔症状が増悪するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p data-bbox="1220 1125 2067 1241">(8) 黄斑浮腫のある患者、糖尿病の患者又はブドウ膜炎の既往歴のある患者〔黄斑浮腫が増悪又は発現するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p data-bbox="1220 1262 2067 1378">(9) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇又は半減期が延長するおそれがある。また、症状が増悪するおそれがある。（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照）〕</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれ、死亡又は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〔「警告」「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>1) 本剤による PML 発症のリスク因子として、抗 JC ウイルス（JCV）抗体陽性、免疫抑制剤による治療歴あり、長期間の投与が認められている。これらのすべての因子を有する患者、または免疫抑制剤による治療歴はないが、抗 JCV 抗体価が高く、かつ本剤の治療歴が長い患者において PML の発症リスクがより高いことが報告されている。リスクとベネフィットの考慮に際しては、最新の各リスク因子保有患者別の PML 発症状況（適正使用ガイド<sup>1)</sup>等）を確認すること。</p> <p>2) 抗 JCV 抗体陽性であることが明らかな場合を除き、投与開始前に抗 JCV 抗体の検査を行い、検査結果を入手してから投与を開始すること。また、抗 JCV 抗体陰性患者では、新規感染又は偽陰性の可能性等を考慮し、6 ヶ月ごとに再検査を行うこと。</p> <p>3) PML の診断に有用であるため、投与開始前及び投与中は定期的に最新の MRI 画像を入手すること。PML リスクが高い患者では、MRI の頻度を増やすことを検討すること。</p> <p>4) 投与後は PML を示唆する徴候・症状（片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等）の発現に十分に注意し、そのような徴候・症状があらわれた場合は直ちに投与を中断すること。また、</p>	<p>(10) 重度の呼吸器疾患を有する患者〔症状が増悪するおそれがある。〕</p> <p>(11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の投与開始時には心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。</p> <p>1) 初回投与後少なくとも 6 時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与及び初回投与 6 時間後に 12 誘導心電図を測定すること。また、初回投与後 24 時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2) 本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行い、少なくともそれらの徴候・症状が消失し、安定化するまで患者を観察すること。また、次の投与時（翌日又は休薬後再開時）にも心電図をモニターする等、十分な注意、観察を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>3) 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。</p> <p>4) 本剤の薬物濃度が定常状態に到達した後に 2 週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められるおそれがあるため、初回投与時と同様の注意、観察を行うこと。なお、休薬期間が 2 週間以内の場合も、投与再開時は十分に注意すること。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>また、本剤の薬物濃度が定常状態に到達する前に休薬し、投与を再開する場合は、投与期間や休薬期間を考慮し、初回投与時と同様の注意、観察を行う等十分に注意すること。</p> <p>(2) 本剤は末梢血リンパ球を減少させる作用を有することから、本剤の投与に</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p>本剤投与中止時に PML を示唆する所見が認められなかった患者において、投与中止後に PML が発症したという報告があるため、本剤投与中止後少なくとも 6 ヶ月は、PML を示唆する徴候・症状の発現に十分に注意すること。</p> <p>5) PML を発症した本剤投与例の大半で、本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後数日から数週間以内に免疫再構築炎症反応症候群（IRIS）の発症が認められている。IRIS は神経症状の増悪として急速に発症することがあり、重篤な神経症状を来し、死亡に至る可能性がある。本剤投与中止後又は血漿交換等による本剤除去後は IRIS の発症に十分に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重篤な全身性過敏症（アナフィラキシー等）を含む過敏症があらわれることがあるので、適切な薬剤治療や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、投与開始後は患者の状態を十分に観察し、過敏症の徴候・症状（低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等）があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。臨床試験においてそれらの反応の多くは投与開始から 2 時間以内に発現している [「禁忌」「重大な副作用」の項参照]。</p> <p>(3) 本剤に対する抗ナタリズマブ抗体陽性が持続的に認められる場合（6 週間以上の測定間隔で 2 回検出）は、本剤の有効性が減弱し、過敏症の発症リスクが高くなることが報告されている。抗ナタリズマブ抗体の産生が疑われる場合は、持続的陽性の有無を確認し、持続的陽性が認められた場合は、本剤の投与を継続することのリスク及びベネフィットを慎重に考慮すること。また、本剤を短期間投与後に長期間休薬した患者では、再投与時に過敏症の発症リスク及び抗体産生リスクが高くなること</p>	<p>より感染症のリスクが増大するおそれがある。本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。</p> <p>1) 本剤投与開始前に血液検査（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 <math>200/\text{mm}^3</math> を下回った場合には、2 週後を目処に再検査を実施し、連続して <math>200/\text{mm}^3</math> 未満であった場合には、原則として投与を中断し、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を払う等、適切な処置を行うこと。投与再開については、リンパ球数が <math>600/\text{mm}^3</math> 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。（「重大な副作用」、「薬効薬理」の項参照）</p> <p>2) 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。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>3) 患者に対し、感染症状（発熱、けん怠感等）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。また、治療中に感染症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の投与中断を考慮するとともに、早期に適切な処置を行うこと。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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(3) 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し、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。糖尿病の患者</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p>報告されている。再投与時はそれらのリスクを考慮し、慎重に投与すること〔「慎重投与」の項参照〕。</p> <p>(4) 本剤の投与により、急性網膜壊死があらわれ、両側性にあらわれたとの報告がある。急速に失明に至る事もあるため、本剤投与期間中は観察を十分に行うこと。患者に対し、視力低下、霧視、結膜充血、眼痛等の症状がみられた場合には速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、指導すること。</p> <p>(5) 本剤は、マスターセルバンク作製前のクローニング時及びセルバンクの保存時において、ウシ胎児血清を、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの調製時にウシ血液由来成分（血清アルブミン）を用いて製造されたものである。これらは、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価基準に適合している。なお、本剤の製造工程に使用されたウシ由来成分は、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。しかしながら、TSE 伝播の理論的リスクを完全には否定できないことから、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。投与に際しては、その旨の患者への説明を考慮すること。</p> <p>(6) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの作製時に、培地成分の一部としてヒト血液由来成分であるヒトトランスフェリンを使用しているが、本剤の製造工程で使用されておらず、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分に対して原血漿を対象とした核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びナタリズマブ（遺伝子組換え）の製</p>	<p>又はブドウ膜炎の既往歴のある患者では黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、本剤投与開始前に眼科学的検査を実施し、投与中にも定期的な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。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(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（トランスアミナーゼ、ビリルビン等）を行うとともに、本剤投与中は<b>定期的に肝機能検査を行う</b>こと。また、本剤投与中に肝機能障害を疑う臨床症状があらわれた場合にも肝機能検査を行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中断し、適切な処置を行うこと。（「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(5) 本剤投与により血圧上昇があらわれることがあるため、投与中は定期的に血圧測定を行うなど患者の状態を注意深く観察し、血圧上昇が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(6) 本剤は消失半減期が長く（6～9 日間）、投与中止後の本剤の血中からの消失には最長で2 ヶ月かかる場合があり、その間リンパ球数減少などの薬学的効果も持続するため、感染症の発現等に注意すること。（「相互作用」、「薬物動態」、「薬効薬理」の項参照）</p> <p>(7) 妊娠可能な婦人に対しては、本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後2 ヶ月間は<b>適切な避妊を徹底するよう指導</b>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。（「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩																		
	<p>造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品への B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒトトランスフェリンの製造に米国で採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSE に関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="383 740 1176 1007"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン又は弱毒生ワクチン（BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等）</td> <td>接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td> <td>ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。</td> </tr> <tr> <td>不活化ワクチン（日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等）</td> <td>ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン又は弱毒生ワクチン（BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。	不活化ワクチン（日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等）	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。		<p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は主に CYP4F サブファミリーで代謝され、特に CYP4F2 の寄与が大きいと考えられている。（「薬物動態」の項参照）</p> <p><b>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</b></p> <table border="1" data-bbox="1261 831 1995 1369"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生ワクチン （乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）</td> <td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。（「重要な基本的注意」の項参照）</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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）等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン（アンカ</td> <td>併用により Torsades de pointes等の重篤な不整脈を生じるおそれがある。</td> <td>本剤の投与により心拍数が低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン （乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。（「重要な基本的注意」の項参照）	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）等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン（アンカ	併用により 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低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
生ワクチン又は弱毒生ワクチン（BCGワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等）	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染が否定できない。																		
不活化ワクチン（日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン等）	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
生ワクチン （乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので接種しないこと。本剤投与中止後も薬力学的効果が持続するため、リンパ球数の回復が確認されるまでは接種を避けること。（「重要な基本的注意」の項参照）	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）等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン（アンカ	併用により 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低下するため、併用により不整脈を増強するおそれがある。																		

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩													
	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>国内で実施された第II相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与された90例中31例（34.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労3例（3.3%）、発熱3例（3.3%）、鼻咽頭炎2例（2.2%）、不規則月経2例（2.2%）、湿疹2例（2.2%）、帯状疱疹2例（2.2%）、血中アルカリホスファターゼ増加2例（2.2%）、アナフィラキシー反応2例（2.2%）、好酸球増加症2例（2.2%）、マイコプラズマ感染2例（2.2%）であった。</p> <p>海外で実施された第III相試験及び長期継続投与試験において、本剤を投与さ</p>	<p>ロン) ソタロール（ソタコー ル）等</p>													
（赤枠）															
<p><b>(2) 併用注意（併用に注意すること）</b></p>															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 35%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>不活化ワクチン</td> <td>本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。</td> <td>本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等</td> <td>本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは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ことがある。</td> <td>本剤は免疫系に抑制的に作用する。</td> </tr> <tr> <td>β遮断薬 アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等</td> <td>本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。</td> <td>共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>				薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは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ことがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。	β遮断薬 アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
不活化ワクチン	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後まではワクチン接種の効果が減弱することがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用するため、ワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。													
抗腫瘍剤、免疫抑制剤 ミトキサントロン等	本剤の投与中及び投与中止2ヵ月後までは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ことがある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する。													
β遮断薬 アテノロール等 カルシウム拮抗薬 ベラパミル ジルチアゼム等	本剤の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。													
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>国内で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤 1 日 1 回 0.5 又は 1.25mg を投与された 161 例中 140 例（87.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は肝機能検査値異常 50 例（31.1%）、鼻咽頭炎 45 例（28.0%）、徐脈 18 例（11.2%）、白血球減少 16 例（9.9%）であった。</p> <p>外国で実施された多発性硬化症を対象とした臨床試験において、本剤 1 日 1 回 0.5 又は 1.25mg を投与された 2,344 例中 1,514 例（64.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はリンパ球減少 375 例（16.0%）、ALT（GPT）増加 180 例（7.7%）、頭痛 170 例（7.3%）、鼻咽頭炎 170 例（7.3%）で</p>															

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p>れた886例中343例（38.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛79例（8.9%）、疲労34例（3.8%）、悪心32例（3.6%）、浮動性めまい23例（2.6%）、鼻咽頭炎20例（2.3%）、過敏症16例（1.8%）、蕁麻疹16例（1.8%）、発疹15例（1.7%）、多発性硬化症再発14例（1.6%）、上気道感染14例（1.6%）であった。</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、特に記載のない限り、上記の主要な国内外臨床試験の結果を合算した。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>進行性多巣性白質脳症 (PML) (0.4%<sup>注1)</sup>、小脳顆粒細胞障害 (granule cell neuronopathy : GCN) (頻度不明<sup>注3)</sup>)</b> : PML があらわれることがあるので、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すること。片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害、小脳症状（運動失調、眼振等）等の症状があらわれた場合は、直ちに投与を中断し、MRI による画像診断、脳脊髄液検査等により PML 発症の有無を確認するとともに血漿交換等の適切な処置を行うこと。また、本剤投与患者で JCV による GCN が報告されている。小脳症状があらわれた場合は GCN の可能性があることに留意すること。また、本剤投与中止後又は血漿交換による本剤除去後は免疫再構築炎症反応症候群の発症に十分注意すること [「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照]。 注 1 : 頻度は承認時までに実施されたすべての海外臨床試験の結果に基づく</p> <p>2) <b>感染症 (11.9%)</b> : 日和見感染症、ヘルペス感染を含む感染症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適切な処置を行うこと。なお、重篤な感染症が認められた場合には本剤を休</p>	<p>あった。</p> <p>(本剤の用法及び用量は 1 日 1 回 0.5mg である。「用法・用量」の項参照) (承認時までの集計)</p> <p><b>(1) 重大な副作用<sup>注1)</sup></b></p> <p>1) <b>感染症 (45.3%)</b> : 細菌、真菌、ウイルス等による感染症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適切な処置を行うこと。 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、適切な処置を行うこと。播種性帯状疱疹<sup>注2)</sup>、ヘルペス脳炎<sup>注2)</sup> の死亡例が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) <b>徐脈性不整脈（徐脈：11.2%、房室ブロック（第Ⅰ度から第Ⅱ度：5.0%、第Ⅲ度<sup>注2)</sup>：0.04%）等</b> : 心拍数低下、房室伝導の遅延等の徐脈性不整脈があらわれ、血圧低下、浮動性めまい、疲労、動悸等の症状を伴うこともあるため、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うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) <b>黄斑浮腫<sup>注2)</sup> (0.6%)</b> : 黄斑浮腫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眼科学的検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) <b>悪性リンパ腫（頻度不明）</b> : 悪性リンパ腫が認められたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩																																													
	<p>薬又は中止し、適切な処置を行うこと。海外市販後には、ヘルペス脳炎又は髄膜炎等があらわれ、死亡又は重度の障害に至った例が報告されている [「警告」「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」の項参照]。</p> <p>3) <b>過敏症（3.6%）</b>：アナフィラキシー等の重篤な事象を含め、低血圧、高血圧、胸痛、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等の過敏症の症状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は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと [「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項参照]。</p> <p>4) <b>肝障害（0.2%）</b>：肝硬変、肝不全、脂肪肝、黄疸等の重篤な肝障害がまれにあらわれることがあるので、必要に応じて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うこと。</p> <p>5) <b>急性網膜壊死（acute retinal necrosis: ARN）（頻度不明<sup>注3</sup>）</b>：急性網膜壊死があらわれることがあるので、視力低下、霧視、結膜充血、眼痛等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、眼科的検査等により ARN 発症の有無を確認するとともに、適切な処置を行うこと [「重要な基本的注意」の項参照]。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>次のような副作用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うこと。</p> <table border="1" data-bbox="365 1150 1189 1374"> <thead> <tr> <th></th> <th>&gt;5%</th> <th>1%~5%</th> <th>&lt;1%</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>悪心、下痢</td> <td>嘔吐、便秘</td> <td></td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td>疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒<sup>注2</sup></td> <td>発熱</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		>5%	1%~5%	<1%	頻度不明	神経系障害	頭痛	浮動性めまい			胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、便秘		一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒 <sup>注2</sup>	発熱		<p>5) <b>可逆性後白質脳症症候群<sup>注2</sup></b>（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>6) <b>虚血性及び出血性脳卒中<sup>注2</sup></b>（頻度不明）：虚血性及び出血性脳卒中があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、頭痛、嘔気、麻痺症状、言語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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <b>末梢動脈閉塞性疾患<sup>注2</sup></b>（0.04%）：末梢動脈閉塞性疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。</p> <p>8) <b>進行性多巣性白質脳症（PML）</b>（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、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。</p> <p><b>(2) その他の副作用<sup>注1</sup></b></p> <table border="1" data-bbox="1220 1061 2067 1399"> <thead> <tr> <th>種類 \ 頻度</th> <th>5%以上</th> <th>1%~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液・リンパ</td> <td>リンパ球減少、白血球減少</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神系</td> <td></td> <td></td> <td>うつ病</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>頭痛</td> <td>浮動性めまい、傾眠</td> <td>片頭痛、錯感覚</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td></td> <td>霧視<sup>注2</sup>、眼痛<sup>注2</sup></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	種類 \ 頻度	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明	血液・リンパ	リンパ球減少、白血球減少				精神系			うつ病		神経系	頭痛	浮動性めまい、傾眠	片頭痛、錯感覚		眼			霧視 <sup>注2</sup> 、眼痛 <sup>注2</sup>	
	>5%	1%~5%	<1%	頻度不明																																											
神経系障害	頭痛	浮動性めまい																																													
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、便秘																																												
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、インフルエンザ様疾患、悪寒 <sup>注2</sup>	発熱																																												
種類 \ 頻度	5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明																																											
血液・リンパ	リンパ球減少、白血球減少																																														
精神系			うつ病																																												
神経系	頭痛	浮動性めまい、傾眠	片頭痛、錯感覚																																												
眼			霧視 <sup>注2</sup> 、眼痛 <sup>注2</sup>																																												

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）				フィンゴリモド塩酸塩					
	感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎、尿路感染			呼吸器		上気道の炎症，呼吸困難 <sup>注2)</sup> ，咳嗽 <sup>注2)</sup> ，一酸化炭素拡散能減少 <sup>注2)</sup>	努力呼気量減少 <sup>注2)</sup>	
	皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹	蕁麻疹		消化器	下痢	悪心，胃炎，腹痛，アフタ性口内炎，便秘，歯周炎，胃腸炎		
	筋骨格および結合組織障害		関節痛、四肢痛			肝胆道系	肝機能検査値異常	γ-GTP 増加，AST (GOT) 増加，ALT (GPT) 増加，ビリルビン増加		
	その他		不規則月経		好酸球増加症 <sup>注3)</sup>	皮膚		発疹，脱毛症 <sup>注2)</sup> ，湿疹	そう痒症 <sup>注2)</sup>	
	注2：主要な国内外臨床試験以外の海外臨床試験で発現した副作用を記載									
	注3：海外自発報告に基づくため頻度不明									
<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験において、臨床用量の18倍（累積</p>					<p>注1) 承認時までの国内臨床試験の集計を優先して記載した。国内臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、承認用法・用量（1日1回0.5mg）を含む外国臨床試験で認められた副作用の発現頻度に基づき記載した。なお、承認時までの国内外臨床試験で発現頻度が算出できなかった副作用は、頻度不明とした。</p> <p>注2) 承認時までに外国臨床試験で発現した副作用</p> <p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>高齢者では、心機能、肝機能及び免疫機能等が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔本剤投与中に妊娠した患者において、奇形を有する児が認められたとの報告がある。動物実験において、胚・胎児死亡率の増加（ラット及びウサギ）、内</p>					

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p>曝露量換算）で、受胎能の低下及び新生児の生存率の低下（モルモット）が報告されており、臨床用量の5倍（投与量換算）で流産率の増加（サル）が報告されている。また、臨床用量の18倍（累積曝露量換算）を投与された母動物から生まれた胎児（サル）において、軽度の貧血、血小板数の減少、脾臓重量の増加、並びに脾臓の髄外造血の増加、胸腺の萎縮及び肝臓の髄外造血の減少と関連した肝臓及び胸腺重量の減少が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の女性には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。本剤の乳汁からの消失時間に関するデータは得られていないが、血漿中での消失半減期を考慮し、本剤投与中及び最終投与後12週間は授乳を中止するよう指導すること。（「薬物動態」の項参照）]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p> <p><b>8. 適用上の注意</b> <b>(1) 調製時</b></p> <p>1) 本剤は無色澄明～微白色の濃縮液である。使用前にバイアル中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。</p> <p>2) 本剤は用時生理食塩液100mLに希釈調製し使用すること。希釈液として、生理食塩液以外は使用しないこと。</p>	<p>臓異常（ラット：総動脈幹遺残及び心室中隔欠損等）及び骨格変異（ウサギ）を含む発生毒性が認められている。]</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p><b>8. 過量投与</b> 本剤 40mg を単回投与した場合、気管支収縮に関連すると考えられる胸部絞扼感、胸部不快感が報告された。過量投与の場合には、症状に応じた対症療法を行うこと。本剤は透析又は血漿交換によりほとんど除去されない。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b> <b>薬剤交付時：</b>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。]</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
	<p>3) 本剤を希釈調製する時は無菌的に操作すること。</p> <p>4) 希釈時及び希釈後に激しく振とうしないこと。</p> <p>5) 他剤と混合しないこと。</p> <p>6) 希釈後は直ちに投与するか、又は2～8℃の冷蔵庫で保存した場合は8時間以内に使用すること。冷蔵庫から取り出したら投与前に室温に戻すこと。凍結しないこと。</p> <p><b>(2) 投与時</b></p> <p>1) 希釈液中に異物の混入、又は薬液の変色がみられた場合は使用しないこと。</p> <p>2) 希釈液を約2mL/分の速度で、約1時間かけて点滴静注すること。</p> <p>3) 急速静注又は静脈内大量投与をしないこと。</p> <p>4) 投与終了後、生理食塩液で点滴ラインのフラッシングを行うこと。</p>	<p><b>10. その他の注意</b></p> <p>(1) 本剤との関連性は明らかではないが、初回投与後6時間は異常を認めず、投与24時間以内に心停止又は原因不明の死亡に至った海外症例が報告されている。</p> <p>(2) 再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした海外の無作為化二重盲検比較臨床試験において、本剤0.5mg投与群はプラセボ群と比較して基底細胞癌の発現率が高い傾向が認められた [本剤投与群1.8% (14/783例)、プラセボ群0.6% (5/773例)] との報告がある。</p> <p>(3) 一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤0.5mg又はプラセボを1日1回36ヵ月間(最長5年間)経口投与した結果、本剤0.5mg群におけるEDSS、9-Hole Peg Test (上肢運動機能の評価指標) 及びTimed 25-foot Walk Test (下</p>

一般的名称	ナタリズマブ（遺伝子組換え）	フィンゴリモド塩酸塩
		<p>肢運動機能の評価指標）を用いた複合的評価指標に基づく3ヵ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（ハザード比：0.95, 95%信頼区間 0.80～1.12）<sup>1)</sup>。</p> <p>(4) ラットを用いた26週間反復投与毒性試験で0.3mg/kg/日以上、サルを用いた52週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で気管支・肺接合部の平滑筋肥大が認められた。また、イヌを用いた26週間反復投与毒性試験で1mg/kg/日以上の用量で心臓の血管病変（動脈壁肥厚及び線維化）が認められた。これらの所見に関して、臨床用量での安全域は確保されていない。</p>
作成年月	2016年9月改訂	2016年7月改訂

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
販売名	アボネックス筋注用シリンジ 30µg	ベタフェロン皮下注用 960 万国単位
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2006 年 7 月 26 日	2000 年 9 月 22 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	2013 年 6 月 13 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	特定生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
化学構造式等	166 個のアミノ酸からなる糖蛋白質	165 個のアミノ酸からなる蛋白質
剤型・含量	剤型：注射剤（プレフィルドシリンジ） 含量：1シリンジ（0.5mL）中にインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）を 30µg含有	剤型：注射剤 1 バイアル中にインターフェロンベータ-1b（遺伝子組換え）を 960 万国単位含有
用法・用量	通常、成人にはインターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）として1回 30µg を週一回筋肉内投与する。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>注射部位反応（発赤、発疹等）が報告されているので、投与ごとに注射部位を変えること。</p> </div>	通常、成人には 800 万国単位を皮下に隔日投与する。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 投与に際しては、1 バイアルあたり、添付の 0.54%塩化ナトリウム液 1.2mL 全量を用いて、内容物を溶解し、溶解液 1mL を用いること。</p> <p>(2) 注射部反応（壊死、発赤、疼痛、硬結、痒痒感、腫脹、発疹等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。</p> </div>
効能・効果	多発性硬化症の再発予防 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> </div>	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制
使用上の注意		<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>■ 警告</p> <p>(1) 本剤の投与により、自殺企図、間質性肺炎があらわれることがあるので、</p> </div>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p><b>【警告】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤又は他のインターフェロン製剤の投与によりうつ病や自殺企図が報告されているので、投与にあたっては、うつ病、自殺企図の症状又は他の精神神経症状があらわれた場合には直ちに医師に連絡するように注意を与えること [「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]。</li> <li>2. 間質性肺炎があらわれることがあるので、投与にあたっては、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難等があらわれた場合には、直ちに医師に連絡するように注意を与えること [「重大な副作用」の項参照]。</li> </ol> <p>(赤枠・赤字)</p> <p><b>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</li> <li>3. 重度のうつ病又は自殺念慮のある患者又はその既往歴のある患者 [「警告」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]</li> <li>4. 非代償性肝疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある]</li> <li>5. 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化するおそれがある]</li> <li>6. 治療による管理が十分なされていないてんかん患者 [症状が悪化するおそれがある]</li> <li>7. 小柴胡湯を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</li> <li>8. ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol> <p>(赤枠)</p>	<p>投与にあたっては、精神神経症状や呼吸器症状が発現する可能性があることを患者等に十分説明し、不眠、不安、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) 注射部壊死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。 [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(赤枠・赤字)</p> <p><b>■禁忌 (次の患者には投与しないこと)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の成分又は他のインターフェロン製剤及びヒトアルブミンに対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]</li> <li>(3) 重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者 [「警告」、「重大な副作用」の項参照]</li> <li>(4) 非代償性肝疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある.]</li> <li>(5) 自己免疫性肝炎の患者 [肝炎が悪化するおそれがある.]</li> <li>(6) 治療により十分な管理がされていないてんかん患者 [症状が悪化するおそれがある.]</li> <li>(7) 小柴胡湯を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]</li> <li>(8) ワクチン等生物学的製剤に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol> <p>(赤枠)</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) うつ病又は他の精神神経症状のある患者又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある (「警告」、「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(2) てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある (「禁忌」及び「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(3) 心疾患 (狭心症、うっ血性心不全及び不整脈等) のある患者又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある (「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(4) 骨髄抑制、貧血又は血小板減少症のある患者 [症状が悪化するおそれがある (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(5) 重篤な肝障害のある患者又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある (「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(6) 重篤な腎障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある]</p> <p>(7) アレルギー素因のある患者 [症状が悪化するおそれがある (「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(8) 高血圧症を有する患者 [脳出血等があらわれるおそれがある]</p> <p>(9) 糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある]</p> <p>(10) 多発性硬化症以外の自己免疫疾患のある患者又はその素因のある患者 [症状が悪化するおそれがある (「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(11) 薬物過敏症の既往歴のある患者 [ショック等の過敏症があらわれることがある (「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]</p> <p>(12) 投与を一時中止し、再投与する場合 [ショック等の過敏症があらわれる</p>	<p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) 精神神経障害又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>(2) 心疾患又はその既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>(3) 骨髄抑制、貧血又は血小板減少症の患者 [高度の白血球減少又は血小板減少を起こすことがあり、感染症又は出血傾向をきたすおそれがある.]</p> <p>(4) 重篤な肝障害又は腎障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>(5) てんかん等のけいれん性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>(6) アレルギー素因のある患者</p> <p>(7) 高血圧症を有する患者 [脳出血等があらわれるおそれがある.]</p> <p>(8) 糖尿病患者又はその既往歴、家族歴、耐糖能障害のある患者 [糖尿病があらわれる又は増悪するおそれがある.]</p> <p>(9) 多発性硬化症以外の自己免疫疾患のある患者又はその素因のある患者 [症状が悪化するおそれがある.]</p> <p>(10) 薬物過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(11) 投与を一時中止し、再投与する場合 [ショック等の過敏症があらわれることがある.]</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p>ことがある〔「禁忌」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の投与初期においてインフルエンザ様症状（発熱、悪寒、頭痛、筋痛、無力症、疲労、悪心及び嘔吐等）があらわれるので、その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。投与数時間～数日後にあらわれることもあるので、投与後数日間は慎重に観察するとともに、異常が認められた場合には、解熱消炎鎮痛薬の併用等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 過敏症等の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤によるブリック試験を行うことが望ましい〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>(3) 劇症肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。投与開始前及び投与中は肝機能検査〔AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP 等〕を定期的に（1～3 ヶ月に 1 回）行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。肝機能障害の既往のある患者では、投与開始 1～2 週間後にも検査をすることが望ましい。また、肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤の併用により肝障害が発現する可能性があるため、それらと併用する際には十分注意すること。また、本剤投与後に悪心・嘔吐、倦怠感、食欲不振、尿濃染、眼球結膜黄染等の症状があらわれた場合には、医師等に連絡するよう患者に指導すること〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕。</p> <p>(4) 汎血球減少症、白血球減少又は血小板減少等の血球数減少を起こすことがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤が添加物としてヒト血液由来成分を含有しており、感染症発生の可能性をできる限り排除しているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得よう努めること。</p> <p>(2) 本剤の添加物である人血清アルブミンの原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV- DNA、HCV-RNA 及び HIV-1-RNA について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。その後の人血清アルブミンの製造工程であるコーンの低温エタノール分画法及び 60℃、10 時間液状加熱処理は、HIV をはじめとする各種ウイルス除去・不活化効果を有することが確認されているが、投与に際しては、以下の(3)項及び(4)項に十分注意すること。</p> <p>(3) 添加物に使用している人血清アルブミンの現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。</p> <p>(4) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、添加物に使用している人</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p>患者の状態を十分に観察すること [「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]。</p> <p>(5) 本剤投与中は尿検査 (尿蛋白) を定期的に行い、血清総蛋白減少、血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を検討し、患者に対し十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法を理解させ、患者自らが筋肉内に確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。また、適用後、感染等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること [「取扱い上の注意」の項参照]。</p> <p>(7) 本剤投与により中和抗体が出現することがある。<i>In vitro</i> の試験において、中和抗体が本剤の生物活性を減弱させることが知られている。また、中和抗体が、本剤の臨床効果を減弱させる可能性がある [「その他の注意」の項参照]。</p> <p>(8) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続すること</p>	<p>血清アルブミンの製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。</p> <p>(5) 抑うつ、自殺企図があらわれることがある。また、躁状態、攻撃的行動があらわれ、他害行為に至ることがある。患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、これらの症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。</p> <p>(6) 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。</p> <p>(7) 骨髄抑制を起こすことがあるので、投与開始前及び投与中は血液検査 (白血球、血小板等) を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 肝機能障害を起こすことがあるので、投与開始前及び投与中は肝機能検査 [AST (GOT), ALT (GPT), <math>\gamma</math>-GTP 等] を定期的に (1~3 カ月に 1 回) 行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。肝機能障害の既往のある患者では、投与開始 1~2 週間後にも検査を実施することが望ましい。</p> <p>(9) 過敏症の反応を予測するため、使用に際しては十分な問診を行うとともに、予め本剤によるプリック試験を行うことが望ましい。</p> <p>(10) 本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法の指導を行うこと。</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)																								
	<p>が望ましい。</p> <p>(9) 本剤の投与にあたっては、抑うつ、自殺企図をはじめ、躁状態、攻撃的行動、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、これらの症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう注意を与えること。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p><b>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</b></p> <table border="1" data-bbox="385 970 1218 1198"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小柴胡湯</td> <td>間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬 (インターフェロン<math>\alpha</math> 製剤) と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(赤枠)</p> <p><b>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="385 1289 1189 1380"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗てんかん剤 (フェニトイン等)</td> <td>抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。</td> <td>インターフェロン類は、動物において肝チトクロ</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬 (インターフェロン $\alpha$ 製剤) と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗てんかん剤 (フェニトイン等)	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロ	<p>1) 投与する際の無菌的操作法を患者に指導すること。溶解や自己投与に関する適切な指導を行うこと。最初の自己投与は医師の指導の下に行うこと。</p> <p>2) 注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法を指導すること。すべての容器の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(11) 本剤の投与初期において、一般にインフルエンザ様症状 (発熱、頭痛、倦怠感、関節痛、悪寒、筋肉痛、発汗等) があらわれる。また、発熱の程度は個人差が著しいが、高熱を呈する場合もあるので、発熱に対して予め十分配慮すること。</p> <p>(12) 本剤の投与中は尿検査 (尿蛋白) を定期的に行い、血清総蛋白減少、血清アルブミン低下を伴う重篤な蛋白尿が認められた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p><b>(1) 併用禁忌 (併用しないこと)</b></p> <table border="1" data-bbox="1249 970 2085 1198"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小柴胡湯</td> <td>間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬 (インターフェロン-<math>\alpha</math> 製剤) と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。</td> <td>機序は不明である。</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(赤枠)</p> <p><b>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="1249 1289 2085 1380"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗てんかん剤 フェニトイン等</td> <td>抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。</td> <td>インターフェロン類は、動物において肝チトクロ</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬 (インターフェロン- $\alpha$ 製剤) と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗てんかん剤 フェニトイン等	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロ
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬 (インターフェロン $\alpha$ 製剤) と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。																								
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
抗てんかん剤 (フェニトイン等)	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロ																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
小柴胡湯	間質性肺炎があらわれるおそれがある。なお、類薬 (インターフェロン- $\alpha$ 製剤) と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																								
抗てんかん剤 フェニトイン等	抗てんかん剤の作用を増強するおそれがある。	インターフェロン類は、動物において肝チトクロ																								

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)			インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)		
			ームP450分子種2C9及び2C19の活性を低下させるとの報告がある。			ム P450 分子種 2C9 及び 2C19 の活性を低下させるとの報告がある。
	アンチピリン	本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されている。	インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チクロームP450分子種 1 A2の量及び活性を低下させるとの報告がある。	アンチピリン	本剤の投与量増加に伴い血漿中アンチピリンの消失が遅延することが報告されている。	インターフェロン類は、ヒトにおいて肝チクローム P450 分子種 1A2 の量及び活性を低下させるとの報告がある。
	ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので用量を調節するなど注意すること。		ワルファリン	ワルファリンの作用を増強するおそれがあるので用量を調節するなど注意すること。	
	テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。		テオフィリン	テオフィリンの血中濃度を高めるおそれがある。	
	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>〈国内臨床試験成績〉</p> <p>国内臨床試験において25例中25例（100％）に副作用が認められた。主な副作用は、インフルエンザ様症状20例（80％）、発熱11例（44％）及び頭痛7例（28％）であった（承認時）。</p> <p>〈海外臨床試験成績における有害事象<sup>注3)</sup>〉</p> <p>海外臨床試験2試験において安全性評価対象351例中347例（99％）に有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛204例（58％）、インフルエンザ様症状172例（49％）、筋痛103例（29％）、無力症84例（24％）、疼痛80例（23％）、悪心82例（23％）及び発熱69例（20％）であった（承認時）。</p> <p>注3) プラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象</p>			<p><b>4. 副作用</b></p> <p>総症例 200 例中 183 例（91.5％）に副作用が認められ、主な自他覚症状は発熱 127 例（63.5％）、注射部発赤 87 例（43.5％）、頭痛 64 例（32.0％）、倦怠（感）40 例（20.0％）、注射部疼痛 39 例（19.5％）、注射部硬結 34 例（17.0％）、嘔気 24 例（12.0％）、関節痛 22 例（11.0％）等であった。</p> <p>主な臨床検査値異常は、リンパ球減少 75 例（37.5％）、ALT（GPT）上昇 50 例（25.0％）、白血球減少 43 例（21.5％）、AST（GOT）上昇 41 例（20.5％）、γ-GTP 上昇 36 例（18.0％）、好中球減少 32 例（16.0％）、血小板減少 11 例（5.5％）等であった。（承認時）</p> <p>使用成績調査での調査例 1,353 例中、905 例（66.9％）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用は発熱 236 例（17.4％）、注射部位紅斑 170 例（12.6％）、肝機能異常 126 例（9.3％）、注射部位潰瘍 86 例（6.4％）、注射部位硬結 72 例（5.3％）等であった。</p> <p>主な臨床検査値異常は、白血球数減少 161 例（11.9％）、ALT（GPT）上昇 126</p>		

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) うつ病、自殺企図、躁状態、攻撃的行動 (頻度不明) 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等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 [「重要な基本的注意」の項参照]。</p> <p>2) アナフィラキシー様症状 (頻度不明) アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支けいれん、舌浮腫、発疹及び蕁麻疹等) 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、適切な処置を行うこと [「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]。</p> <p>3) 白血球減少、血小板減少、汎血球減少 (頻度不明) 白血球減少、血小板減少 (10,000個/<math>\mu</math>L未満) 及び汎血球減少等があらわれることがあるので、白血球分画及び血小板数を含む血液検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと [「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]。</p> <p>4) てんかん等のけいれん性疾患 (てんかん発作又はけいれん発作) (頻度不明) 発作の既往のない患者でも本剤投与に伴い発作 (てんかん発作又はけいれん発作) 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、投与継続の可否について慎重に検討すること [「禁忌」及び「慎重投与」の項参照]。</p> <p>5) 心疾患 (頻度不明)</p>	<p>例 (9.3%), <math>\gamma</math>-GTP 上昇 91 例 (6.7%), リンパ球数減少 90 例 (6.7%), AST (GOT) 上昇 84 例 (6.2%) 等であった。(再審査終了時)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) うつ病 (4.5%) ; 自殺企図 (0.6%), 躁状態 (頻度不明), 攻撃的行動 (頻度不明) : 観察を十分に行い、不眠、不安、焦燥、興奮、攻撃性、易刺激性等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。(「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>2) 間質性肺炎 (0.2%) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて X 線検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、類薬 (インターフェロン-<math>\alpha</math> 製剤) と小柴胡湯との併用で間質性肺炎があらわれたとの報告があるため、小柴胡湯と併用しないこと。</p> <p>3) 注射部壊死 (2.3%) : 注射部壊死が報告されており、瘢痕が形成されることがある。重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。患者に複数の病変があれば、本剤投与は治癒がみられるまで中止すること。</p> <p>4) けいれん (0.4%), 錯乱 (頻度不明), 離人症 (頻度不明), 情緒不安定 (0.2%), 筋緊張亢進 (0.1%) : 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継続投与の可否について慎重に検討すること。</p> <p>5) 重度な過敏反応 : 気管支けいれん (0.1%), アナフィラキシー (頻度不明), 蕁麻疹 (頻度不明) 等のようなまれではあるが重度の急性反応を起こすことがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p>うっ血性心不全、心筋症又はうっ血性心不全を伴う心筋症が報告されているので、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うこと〔「慎重投与」の項参照〕。</p> <p>6) 自己免疫障害 (頻度不明)</p> <p>特発性血小板減少症、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症及び自己免疫性肝炎が報告されているので、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うこと〔「慎重投与」の項参照〕。</p> <p>7) 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害 (頻度不明)</p> <p>劇症肝炎、肝炎及び肝機能障害等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査を含む血液生化学的検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと〔「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕。</p> <p>8) 間質性肺炎 (頻度不明)</p> <p>間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じてX線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、咳嗽又は呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお、類薬 (インターフェロン<math>\alpha</math>製剤) と小柴胡湯との併用例で間質性肺炎が報告されているため、小柴胡湯は併用しないこと〔「警告」及び「相互作用」の項参照〕。</p> <p>9) 敗血症 (頻度不明)</p> <p>易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>高度な白血球減少 (2,000/mm<sup>3</sup>未満) (0.1%)・血小板減少 (50,000/mm<sup>3</sup>未満) (頻度不明)、汎血球減少 (0.1%)</b> : 白血球減少 (リンパ球減少, 好中球減少), 貧血, 血小板減少があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い, 異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <b>重篤な肝障害 (1.1%)</b> : 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査〔AST (GOT), ALT (GPT), <math>\gamma</math>-GTP 等〕を行うこと. 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>心筋症 (頻度不明)</b> : 心筋症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。</p> <p>9) <b>甲状腺腫 (0.1%), 甲状腺機能異常 (0.5%)</b> : 甲状腺腫, 甲状腺機能異常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。</p> <p>10) <b>敗血症 (0.1%)</b> : 易感染性となり, 敗血症があらわれることがあるので, 患者の全身状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>11) <b>自己免疫現象</b> : 自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔自己免疫性肝炎 (0.1%), 全身性エリテマトーデス (0.1%), 1型糖尿病の増悪又は発症 (頻度不明)〕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, 適切な処置を行うこと。</p> <p>12) <b>ネフローゼ症候群 (頻度不明)</b> : 血清総蛋白減少, 血清アルブミン低</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p>10) 甲状腺機能異常 (甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症) (頻度不明) 甲状腺機能異常 (甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症) 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。</p> <p>11) 注射部位壊死 (頻度不明) 注射部位壊死が報告されており、瘢痕が形成されることがある。重度の場合、壊死組織の切除及び皮膚移植が必要になる場合がある。患者に複数の病変があれば、本剤投与は治癒が見られるまで中止すること。</p> <p><b>(2) 重大な副作用 (類薬)</b></p> <p>1) 糖尿病 (1型及び2型) 糖尿病を増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査 (血糖値、尿糖等) を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 自己免疫現象によると思われる症状・徴候 (溶血性貧血、1型糖尿病の増悪又は発症等) 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、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) ショック 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、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 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、適切な処置を行うこと。</p>	<p>下を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査 (尿蛋白) を行うこと。異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(2) 重大な副作用 (類薬)</b></p> <p>1) <b>糖尿病</b> (1型及び2型) : 糖尿病が増悪又は発症することがあり、昏睡に至ることがあるので、定期的に検査 (血糖値、尿糖等) を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) <b>自己免疫現象によると思われる症状・徴候</b> (溶血性貧血等) : 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、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) <b>ショック</b> : 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、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) <b>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)</b> : 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、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) <b>急性腎不全</b> : 患者の状態を十分に観察し、定期的に腎機能検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>溶血性尿毒症症候群 (HUS)</b> : 溶血性尿毒症症候群 (血小板減少, 溶</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)																						
	<p>5) 急性腎不全 観察を十分に行い、定期的に腎機能検査を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 溶血性尿毒症症候群 (HUS) 溶血性尿毒症症候群 (血小板減少、溶血性貧血又は腎不全を主徴とする) があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査 (血小板、赤血球等) を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 脳出血、消化管出血、球後出血 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、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 認知症 (特に高齢者)、麻痺、心不全、狭心症 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、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) ネフローゼ症候群 総蛋白減少又は血清アルブミン減少を伴う重篤な蛋白尿が認められることがあるので、定期的に尿検査 (尿蛋白) を行うこと。異常が認められた場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(3) その他の副作用</b> 下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="383 1198 1189 1391"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身障害 および 投与局所 様態</td> <td>インフルエンザ様症状、発熱<sup>注1)</sup>、倦怠感、嚢胞、注射部位紅斑</td> <td>悪寒、疲労、注射部位疼痛、注射部位内出血</td> <td>無力症、注射部位硬結、注射部位反応</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>頭痛</td> <td>知覚過敏、感覚鈍</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明	全身障害 および 投与局所 様態	インフルエンザ様症状、発熱 <sup>注1)</sup> 、倦怠感、嚢胞、注射部位紅斑	悪寒、疲労、注射部位疼痛、注射部位内出血	無力症、注射部位硬結、注射部位反応	神経系	頭痛	知覚過敏、感覚鈍	浮動性めまい	<p>血性貧血、腎不全を主徴とする) があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査 (血小板、赤血球等) を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) <b>脳出血、消化管出血、球後出血</b>：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、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>認知症様症状 (特に高齢者)、麻痺、心不全、狭心症</b>：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、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(3) その他の副作用</b> 下記の副作用があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1245 1198 2029 1391"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身症状</td> <td>インフルエンザ様症状 (発熱<sup>注2)</sup>、倦怠感、関節痛、悪寒、筋肉痛、発汗</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	全身症状	インフルエンザ様症状 (発熱 <sup>注2)</sup> 、倦怠感、関節痛、悪寒、筋肉痛、発汗			
	5%以上	5%未満	頻度不明																					
全身障害 および 投与局所 様態	インフルエンザ様症状、発熱 <sup>注1)</sup> 、倦怠感、嚢胞、注射部位紅斑	悪寒、疲労、注射部位疼痛、注射部位内出血	無力症、注射部位硬結、注射部位反応																					
神経系	頭痛	知覚過敏、感覚鈍	浮動性めまい																					
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																				
全身症状	インフルエンザ様症状 (発熱 <sup>注2)</sup> 、倦怠感、関節痛、悪寒、筋肉痛、発汗																							

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)				インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)				
	障 害		麻、筋緊張亢進		等)				
感染症 および 寄生虫症	咽頭炎		中耳炎		血 液		白血球増加(リンパ球増加, 好中球増加等)		
胃腸障害	悪心		嘔吐、下痢、腹痛		肝 臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇	Al-P 上昇		肝炎
代謝 および 栄養障害	食欲減退				泌尿器系		蛋白尿	膀胱炎	尿意切迫
筋骨格系 および 結合組織 障害	関節痛、筋力低下、 背部痛		筋肉痛		精神神経系		めまい、不眠、 抑うつ、傾眠、 片頭痛	神経過敏	運動過多、健忘、 緊張亢進、 言語障害
皮膚および 皮下 組織障害			そう痒症、皮膚炎	脱毛症、薬疹	循環器系		高血圧、心悸亢進、 末梢血管障害	不整脈	頻脈、出血
耳および 迷路障害			聴覚障害、耳痛		代謝異常		血中コレステロール上昇、 トリグリセリド上昇、 低カルシウム血症	体重増加	高尿酸血症、 低血糖、 体重減少
血液および リンパ系 障害			低色素性貧血		呼吸器系		咽頭炎	呼吸困難、 副鼻腔炎	喉頭炎
生殖系 および 乳房障害			月経困難症		消化器系		嘔気、嘔吐、 下痢、便秘、 胃腸障害	痔炎	
臨床検査		体重減少、アラニン・ アミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、 C-反応性蛋白増加、 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		皮 膚		発疹、 脱毛(症)、 痒痒、 紅斑		
注4) 発熱(発現頻度: 44%) に対しては解熱剤の投与等、適切な処置を行うこと					眼		視力異常	結膜炎	
					子 宮		月経異常、 不正出血	月経過多	骨盤痛
					乳 房				乳房痛、 乳腺線維嚢胞症、 乳房腫瘍
					投与部位	注射部位反応			

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)																								
	<p>(4) その他の副作用 (海外)</p> <p>海外においては下記の副作用<sup>注5)</sup>が見られたので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="383 900 1171 1388"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> <th>頻度不明<sup>注6)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身障害 および 投与局所 様態</td> <td>インフルエンザ様症 状、発熱、悪寒、無 力症、疼痛、胸痛、 注射部位炎症、注射 部位疼痛、注射部位 斑状出血</td> <td>注射部位反応</td> <td>注射部位紅斑、注射 部位内出血</td> </tr> <tr> <td>神経系 障害</td> <td>浮動性めまい、頭 痛、片頭痛</td> <td></td> <td>筋緊張亢進、筋痙 直、錯感覚</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>睡眠困難</td> <td></td> <td>不安、錯乱状態、感 情不安定、不眠症、 知覚障害</td> </tr> <tr> <td>感染症 および 寄生虫症</td> <td>感染、上気道感染、 副鼻腔炎、気管支炎、 尿路感染</td> <td></td> <td>注射部位膿瘍、注射 部位蜂巣炎</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注6)</sup>	全身障害 および 投与局所 様態	インフルエンザ様症 状、発熱、悪寒、無 力症、疼痛、胸痛、 注射部位炎症、注射 部位疼痛、注射部位 斑状出血	注射部位反応	注射部位紅斑、注射 部位内出血	神経系 障害	浮動性めまい、頭 痛、片頭痛		筋緊張亢進、筋痙 直、錯感覚	精神障害	睡眠困難		不安、錯乱状態、感 情不安定、不眠症、 知覚障害	感染症 および 寄生虫症	感染、上気道感染、 副鼻腔炎、気管支炎、 尿路感染		注射部位膿瘍、注射 部位蜂巣炎		(紅斑 <sup>注3)</sup> 、疼 痛、硬結、 癢痒感、腫 脹、発疹等)			
			5%以上	5%未満	頻度不明 <sup>注6)</sup>																					
全身障害 および 投与局所 様態	インフルエンザ様症 状、発熱、悪寒、無 力症、疼痛、胸痛、 注射部位炎症、注射 部位疼痛、注射部位 斑状出血	注射部位反応	注射部位紅斑、注射 部位内出血																							
神経系 障害	浮動性めまい、頭 痛、片頭痛		筋緊張亢進、筋痙 直、錯感覚																							
精神障害	睡眠困難		不安、錯乱状態、感 情不安定、不眠症、 知覚障害																							
感染症 および 寄生虫症	感染、上気道感染、 副鼻腔炎、気管支炎、 尿路感染		注射部位膿瘍、注射 部位蜂巣炎																							
そ の 他	頭痛	血清総蛋白減 少、血清アルブ ミン低下、食欲 減退、腰痛、無 力症、熱感、腹 痛、筋無力症、 全身浮腫、気分 不良	リンパ節症	嚢胞																						
※自発報告につき頻度不明																										
注2) 発熱 (発現頻度: 23.4%) に対しては解熱剤の投与等適切な処置を行うこと。																										
注3) 注射部位紅斑 (発現頻度: 16.5%)																										

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)				インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)			
	呼吸器、 胸郭 および 縦横障害			鼻漏				
	血管障害		血管拡張					
	心臓障害			動悸、失神、頻脈、 不整脈				
	胃腸障害	腹痛、悪心	歯痛	下痢				
	筋骨格系 および 結合組織 障害	筋肉痛、関節痛		関節痛、筋力低下、 筋骨格硬直、四肢痛				
	皮膚および 皮下 組織障害		脱毛症	寝汗、多汗症				
	眼障害		目の障害					
	血液および リンパ 系障害		貧血					
	生殖系 および 乳房障害			不正子宮出血、月経 過多				
	臨床検査		尿検査異常	肝機能検査異常				
	注5)海外臨床試験においてプラセボ群より2%以上高い頻度で発生した有害事象							
	注6)海外自発報告等							
	<b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。				<b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。			
	<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと〔動物試験(サル)において本剤の高用量の投与で流産が認められたとの報告がある				<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 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(サル)において高用量の投与で胎児死亡・流産が認められたとの報告がある			

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p>る]。</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避けるか、やむを得ず投与する際は授乳を中止すること [ヒト母乳中への移行については不明である]。</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 小児等に対する安全性は確立していない [使用経験がない]。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 投与経路 筋肉内のみ投与すること。</p> <p>(2) 投与部位</p> <p>1) 投与部位は太腿あるいは上腕とし、神経への影響を避けるため、神経走行部位を避けること。</p> <p>2) 同一部位への反復投与を避けること。</p> <p>3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液が逆流した場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 1年以上本剤を投与した多発性硬化症患者の5%で中和抗体が産生したとの報告がある。中和抗体は潜在的に臨床効果の減弱につながる可能性がある。本剤を1年以上投与し、臨床効果が不十分である場合には、血中の中和抗体価を測定し、その後の治療継続について検討することが推奨される。</p> <p>(2) 動物試験 (サル) において、33µg/kg (体表面積で臨床用量の100倍) の投与で、月経不順、無排卵及び血清プロゲステロン濃度の減少が認められたとの報告がある。</p> <p>(3) がん原性試験は行われていない。</p>	<p>がある.]</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [動物実験 (ラット) において本剤の <sup>125</sup>I-標識体を投与したとき、放射能の乳汁中への移行が認められたとの報告がある.]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない]。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>投与経路</b>：皮下にのみ投与すること。</p> <p>(2) <b>投与时</b>：注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間に繰り返し投与しないこと。</p> <p>(3) <b>調製方法</b>：添付のバイアルコネクタ (薬液導入器) を用いて、シリンジ内の溶解液 0.54%塩化ナトリウム液全量をバイアル内に注入し、泡立ないように本剤を溶解すること。</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 単クローン性ガンマグロブリン血症の患者へのサイトカイン投与により、ショック様症状を伴う致命的な全身性毛細管漏出症候群がみられたとの報告がある。</p> <p>(2) 本剤投与により中和抗体が出現することがある。中和抗体出現の臨床的な意味については不明であるが、1年以上連続して本剤の投与を受け臨床経過が思わしくないと考えられる患者において、本剤の投与継続の是非を検討する際の参考として中和抗体の測定が推奨されるとの報告がある。</p>

一般的名称	インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え)	インターフェロンベータ-1b (遺伝子組換え)
	<p>(4) 海外で行われた外国人多発性硬化症患者を対象とした本剤と natalizumab (α4インテグリン拮抗薬) との併用試験において、2例の進行性多病巣性白質脳症 (PML) が認められた。この2例は、いずれも natalizumab と本剤 (30μg) の併用開始後2年以上経過した後にPMLを発症した<sup>1)</sup>。このうち1例は死亡し<sup>2)</sup>、他の1例は重度障害を残した<sup>3)</sup>。</p> <p>(5) 海外で行われた外国人健康成人を対象とした試験において、本剤の投与を開始する際に、承認用量の1/4量から開始し、毎週1/4量ずつ漸増して承認用量 (30μg/週) まで到達する漸増投与を行った場合、漸増投与を行わなかった場合に比べて、インフルエンザ様症状の程度及び頻度が軽減したとの報告がある<sup>4)</sup>。なお、本剤の漸増投与時における有効性評価は実施されていない。</p>	
作成年月	2015年6月改訂	2013年9月改訂

テクフィデラカプセル 120mg

テクフィデラカプセル 120mg

## 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.8 添付文書（案）

バイオジェン・ジャパン株式会社

## 目次

	頁
1.8 添付文書（案） .....	3
1.8.1 添付文書（案） .....	3
1.8.2 効能・効果の設定根拠 .....	8
1.8.3 用法・用量の設定根拠 .....	10
1.8.4 使用上の注意の設定根拠 .....	11

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

貯法	遮光、室温保存
使用期限	外箱に表示

多発性硬化症治療剤  
 処方箋医薬品（注）  
**テクフィデラ®カプセル 120mg**  
**テクフィデラ®カプセル 240mg**  
 TECFIDERA® Capsules 120mg, 240mg  
 フマル酸ジメチル



日本標準商品分類番号	87119	
	120mg	240mg
承認番号		
承認日		
販売開始		
国際誕生	2013年3月	

（注）処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用する。

【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

- (5) 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〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

【組成・性状】

製品名	テクフィデラ®カプセル	
	120mg	240mg
成分・分量	1カプセル中 フマル酸ジメチル 120.0mg	1カプセル中 フマル酸ジメチル 240.0mg
添加物	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	
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・重量	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	

【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

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

【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120 mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240 mg 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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120 mg 1日2回投与に減量することができる。なお、1回240 mg 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。

【使用上の注意】

- 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
  - (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〕（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照）
  - (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〕（「重大な副作用」の項参照）
  - (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。〕（「重大な副作用」の項参照）
  - (4) 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〕

2. 重要な基本的注意

- 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（「慎重投与」「重大な副作用」の項参照）
  - PML が報告された症例では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。
  - リンパ球数が6ヵ月以上継続して500/mm<sup>3</sup>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/mm<sup>3</sup>未満である場合には、治療上の有益性及び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。
  - 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。
- 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。
- 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。（「重大な副作用」の項参照）
- 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。（「重大な副作用」の項参照）
- 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。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

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	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。

4. 副作用

国内で実施された再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、本剤1回 240mg1日2回を投与された111例中62例（55.9%）に副作用が認められた。主な副作用は潮紅（20.7%）、下痢（9.0%）、腹痛（6.3%）、悪心（6.3%）、ほてり（5.4%）、そう痒症（5.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.4%）であった。海外で実施された再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、本剤1回 240mg1日2回を投与された769例中536例（69.7%）に副作用が認められた。主な副作用は潮紅（32.9%）、悪心（9.5%）、下痢（8.3%）、上腹部痛（8.1%）、そう痒症（6.8%）、腹痛（6.2%）、ほてり（5.7%）、発疹（5.3%）であった。

(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、白血球減少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適切な処置を行うこと。
- 2) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明<sup>注1)</sup>：PMLがあらわれることがあるので、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。(「重要な基本的注意」の項参照)
- 3) 感染症(頻度不明<sup>注1)</sup>：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、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うこと。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、適切な処置を行うこと(「慎重投与」の項参照)。
- 4) 急性腎不全(頻度不明<sup>注1)</sup>：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うこと。
- 5) 肝機能障害(頻度不明<sup>注1)</sup>：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うこと。
- 6) アナフィラキシー(頻度不明<sup>注1)</sup>：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、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
感染症および寄生虫症		胃腸炎	
血液およびリンパ系障害		リンパ球減少症、白血球減少症	
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	ほてり	
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	
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、アラニン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

注1：海外自発報告に基づくため頻度不明

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行については不明である〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

過量投与例が報告されている。過量投与時に発現した症状は、潮紅、悪心、腹痛である。本剤を除去するための治療的介入及び解毒剤は知られていないため、過量投与時には、症状に応じた対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 薬剤交付時：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〕
- (2) 服用時：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。

10. その他の注意

- (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200 mg/kg/日以上(ヒト曝露量(AUC)の4倍)、ラットでは100 mg/kg/日以上(ヒト曝露量(AUC)の2倍)で、腎臓に尿細管腺腫及び尿細管癌の発生頻度の増加が認められた。
- (2) マウスを用いたがん原性試験において200 mg/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。

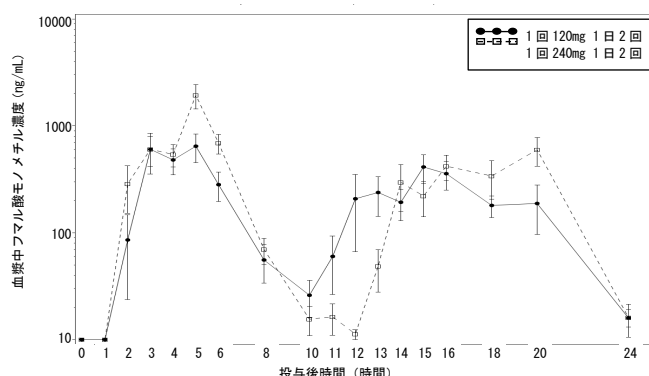
【薬物動態】

1. 血中濃度

経口投与後、フマル酸ジメチルは全身循環前にエステラーゼにより急速に加水分解され、活性代謝物であるフマル酸モノメチルに代謝される。経口投与後の血漿中フマル酸ジメチルは測定不可能であり、薬物動態の検討は血漿中フマル酸モノメチル濃度に基づく。

- (1) 健康成人(日本人における成績)  
健康成人にフマル酸ジメチル120mgまたは240mgを1日2回食後に経口投与したとき、血漿中フマル酸モノメチル濃度推移並びに薬物動態パラメータは以下の図及び表のとおりであった。

日本人における1回120mg及び240mg 1日2回投与時の血漿中フマル酸モノメチル濃度推移(平均値±標準誤差、片対数軸)



注1：血漿中フマル酸モノメチル濃度分析法の定量下限は10ng/mL  
注2：定量下限未満は(定量下限-0.0000001)と推定される  
注3：0時間は投与前15分以内の測定値を示す

**フマル酸ジメチルカプセル1日2回投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）<sup>1)</sup>**

フマル酸モノメチル薬物動態パラメータ 「平均値±標準偏差」 <sup>注1)</sup>	日本人	
	120mg x 1日2回	240mg x 1日2回
AUC <sub>0-24hr</sub> (時間*ng/mL)	4915±981	8235±2911
Cmax (ng/mL)	1347±638	2366±1353
Tmax (時間)	4.00	5.00
t <sub>1/2</sub> (時間)	0.86±0.85	0.66±0.22

注1：Tmaxのみ中央値

**(2) 健康成人（外国人における成績）**

健康成人にフマル酸ジメチル120mg、240mgまたは360 mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中フマル酸モノメチルのCmaxとAUCはほぼ線形性を示した。

**(3) 多発性硬化症（外国人における成績）**

多発性硬化症患者にフマル酸ジメチル240mgを1日2回食後に経口投与したとき、血漿中フマル酸モノメチル薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった。

**フマル酸ジメチルカプセル1日2回投与時の薬物動態パラメータ（多発性硬化症患者、外国人）<sup>2)</sup>**

フマル酸モノメチル薬物動態パラメータ 「平均値±標準偏差」 <sup>注1)</sup>	240mg x 1日2回
AUC <sub>0-24hr</sub> (時間*ng/mL)	8205±3464
Cmax (ng/mL)	1868±1250
Tmax (時間)	5.00
t <sub>1/2</sub> (時間)	1.30±0.80

注1：Tmaxのみ中央値

**2. 吸収（外国人における成績）**

健康成人にフマル酸ジメチル240mgを空腹時又は食後に経口投与したとき、低脂肪食の摂取は血漿中フマル酸モノメチルのAUCとCmaxに影響を与えなかった。高脂肪食の摂取は血漿中フマル酸モノメチルのAUCに影響を与えなかったが、Cmaxは38%低下した。

**3. 分布**

フマル酸ジメチル240mg経口投与後のフマル酸モノメチルの見かけの分布容積は60-90Lである。フマル酸モノメチルの血漿蛋白結合率は27-40%である。

**4. 代謝**

フマル酸ジメチルは消化管、血液及び組織に広く存在するエステラーゼにより代謝される。さらにTCA回路を介して代謝され、チトクロームP450 (CYP) 分子種はフマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチルの代謝に関与しない。<sup>14</sup>C-フマル酸ジメチル240mg経口投与により同定された血漿中の主要代謝物はフマル酸モノメチル、フマル酸、クエン酸及びグルコースであり、フマル酸とクエン酸はさらにTCA回路を介して代謝される。

**5. 排泄（外国人における成績）**

健康成人に<sup>14</sup>C-フマル酸ジメチル240 mgを単回経口投与したとき、投与7日後までに投与放射能の約60%が呼気(CO<sub>2</sub>)として排泄され、さらに15.5%が尿中に、0.9%が糞中に排泄された。尿中に排泄された主な代謝物はコハク酸モノメチルのシステイン抱合体（投与放射能の4.64%）、コハク酸モノメチルのN-アセチルシステイン抱合体（投与放射能の1.77%）であった。

**6. 薬物相互作用**

**(1) インターフェロン ベータ-1a（外国人データ）<sup>3)</sup>**

健康成人にフマル酸ジメチル（1回 240mg 1日 3回経口投与）とイ

ンターフェロン ベータ-1a（30 μg 単回筋肉内投与）を併用投与したとき、インターフェロン ベータ-1 aはフマル酸ジメチルの薬物動態に影響を与えなかった。

**(2) グラチラマー酢酸塩（外国人データ）<sup>4)</sup>**

健康成人にフマル酸ジメチル（1回 240mg 1日 3回経口投与）とグラチラマー酢酸塩（20mg 単回皮下投与）を併用投与したとき、グラチラマー酢酸塩はフマル酸ジメチルの薬物動態に影響を与えなかった。

**(3) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール-ノルゲステミート：国内未承認）（外国人データ）<sup>5)</sup>**

経口避妊薬（1日 1回経口投与）が投与されている健康成人女性にフマル酸ジメチル（1回 240mg 1日 2回経口投与）を21日間併用したとき、フマル酸ジメチルはエチニルエストラジオール及びノルエルゲストロミン（ノルゲステミートの主要代謝物）の薬物動態に影響を与えなかった。

**【臨床成績】**

**1. 日本を含む国際共同試験<sup>6)</sup>**

**(1) プラセボ対照試験**

再発寛解型多発性硬化症患者（224例、日本人患者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並行群間比較試験を実施した。被験者にはプラセボ又はフマル酸ジメチル 240mg/回を1日2回、24週間投与した。頭部MRI検査の結果、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た。

投与群	評価例数	Gd 造影病巣数		病巣総数の比 <sup>注1)</sup> [95%信頼区間]	p 値 <sup>注1)</sup>
		平均値±標準偏差 中央値（最小値、 最大値）	点推定 値 <sup>注1)</sup>		
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

**(2) 長期投与試験**

プラセボ対照試験を完了した患者（213例、日本人患者106例（投与例数））を対象にした継続長期投与試験を実施した。フマル酸ジメチル 240mg/回を1日2回投与したとき、長期投与試験のベースラインと投与24週目のGd造影病巣数は以下のとおりであった。

	フマル酸ジメチル- フマル酸ジメチル群		プラセボ- フマル酸ジメチル群	
	ベースライン	24週目	ベースライン	24週目
Gd 造影 病巣数	0.2±0.5 (98) 0(0, 3)	0.3±1.2 (101) 0(0, 8)	1.5±3.5 (94) 0(0, 22)	0.4±1.0 (95) 0(0, 6)

上段：平均値±標準偏差（評価例数）

下段：中央値（最小値、最大値）

**2. 海外臨床試験**

**(1) 海外第Ⅲ相試験<sup>7)</sup>**

外国人再発寛解型多発性硬化症患者（1234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並行群間比較試験を実施した。被験者にはプラセボ又はフマル酸ジメチル 240mg/回を1日2回又は3回（480mg/日又は720mg/日）、2年間投与した。主要評価項目である2年時点での再発患者の割合は、フマル酸ジメチル 480mg/日群ではプラセボ群と比較して49%減少した（p<0.0001）。また、EDSSを用いて評価した「3ヵ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フマル酸ジメチル 480mg/日群で38%減少した（p=0.005）。

投与群	評価例数	再発例数	再発例の割合 <sup>注1)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>注2)</sup>	
				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

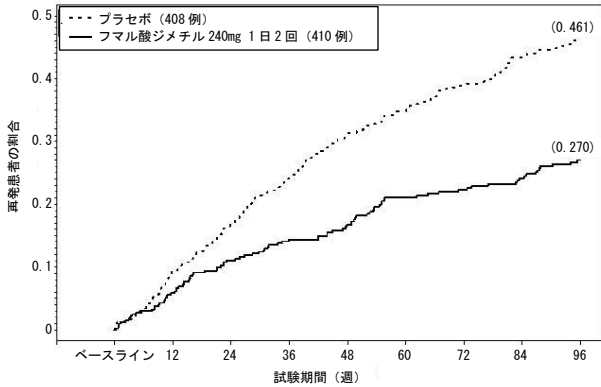
注2：ベースラインのEDSSスコア（2.0以下/2.0超）、年齢（40歳未満/40歳以上）、地域及び試験組入れ前1年間における再発回数により調整したCox比例ハザードモデルに基づく（検定の多重性は閉検定手順により調整）

投与群	評価例数 注1)	障害進行例数	障害進行例数の割合 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



再発までの期間(海外第Ⅲ相試験①)

## (2) 海外第Ⅲ相試験②<sup>8)</sup>

外国人再発寛解型多発性硬化症患者(1417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並行群間比較試験を実施した。被験者にはプラセボ又はフマル酸ジメチル 240mg/回を1日2回又は3回(480mg/日又は720mg/日)若しくはグラチラマー酢酸塩を1日1回、2年間投与した。主要評価項目である2年時点での年率換算再発率は、フマル酸ジメチル 480mg/日群ではプラセボ群と比較して44%減少した(p<0.0001)。EDSSを用いて評価した「3ヵ月間持続する身体的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フマル酸ジメチル 480mg/日群で21%減少したが、プラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった(p=0.25)。

投与群	評価例数	再発例の割合注1) [95%信頼区間]	プラセボ群との比較注1)	
			ハザード比 [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帰帰モデルに基づく(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	障害進行例数の割合注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

## 【薬効薬理】

### 1. Nrf2 抗酸化応答経路の活性化<sup>9, 10)</sup>

酸化ストレスは脱髄及び神経変性等に関与しており、Nrf2 経路はそ

の酸化ストレスに対する抗酸化応答を介した細胞防御機構である。Nrf2 ノックアウトマウスにフマル酸ジメチルを経口投与すると、Nrf2 応答遺伝子発現が認められなかったことから、フマル酸ジメチルは主に Nrf2 経路の活性化を介して薬力学的作用を表すことが示された。

### 2. 抗炎症作用<sup>11)</sup>

In vitro 試験においてフマル酸ジメチル及びその主要な活性代謝物であるフマル酸モノメチルは、炎症性刺激に対する免疫細胞の活性化及びその後の炎症性サイトカイン産生の抑制を示した。

### 3. 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)<sup>9)</sup>

多発性硬化症動物モデルであるラットの慢性 EAE にフマル酸ジメチルを経口投与すると、臨床症状軽減作用を示した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

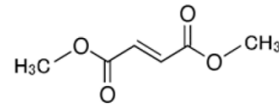
一般名: フマル酸ジメチル Dimethyl fumarate [JAN]

化学名: Dimethyl fumarate

分子式: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 144.13

構造式:



性状: 本品は白色の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)又は水に溶けにくい。

分配係数: 0.77 (1-オクタノール/水)

## 【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。

## 【承認条件】

## 【包装】

テクフィデラカプセル120 mg: 14カプセル (14カプセル×1)

テクフィデラカプセル240 mg: 28カプセル (14カプセル×2)

## 【主要文献】

- 1) フマル酸ジメチルの日本人を含む薬物動態試験成績(社内資料)
- 2) フマル酸ジメチルの薬物動態試験成績(社内資料)
- 3) インターフェロンベータ-1aとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 4) グラチラマー酢酸塩との薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 5) エチニルエストラジオール-ノルゲステミートとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 6) フマル酸ジメチルの臨床試験成績(社内資料)
- 7) Gold R, et al. N Engl J Med. 367:1098-107 (2012)
- 8) Fox RJ, et al. N Engl J Med. 367:1087-97 (2012)
- 9) Linker RA, et al. Brain. 134:678-92 (2011)
- 10) Kovac S, et al. Biochim Biophys Acta. 1850:794-801 (2015)
- 11) Peng H, et al. J Biol Chem. 287:28017-26 (2012)

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

## 製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

## 1.8.2 効能・効果の設定根拠

### 効能・効果（案）

#### 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

BG00012 240 mg BID の経口投与は、臨床的再発回数及び MRI 病巣の発生抑制に有効で、試験に組み入れた世界中の多発性硬化症（MS）被験者において、障害の進行を遅らせた。これらの結論は、外国人被験者を対象とする既に完了した 2 つのよく管理された大規模第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の結果に基づいており、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ、進行中の第 III 相長期継続投与試験（109MS303 試験）、第 II 相用量設定試験（C-1900 試験）、及び日本人被験者のデータを含む 109MS305 試験（パート 1）によって支持されている。

ピボタル第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験では、投与 2 年目の再発、身体機能障害、MRI 疾患活動性に関する主要及び副次評価項目の評価を通じて BG00012 の効果をプラセボと比較した。各試験は主要評価項目である、再発における臨床的に意義のある変化を検出するのに十分な統計学的検出力を持っていた。

109MS301 試験では、1237 例を BG00012 240 mg BID（1 日 2 回）、BG00012 240 mg TID（1 日 3 回）、又は BG00012 に対応するプラセボの各投与群に 1:1:1 の比で無作為割付けした。109MS302 試験では、1430 例を BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 に対応するプラセボ、又は GA 20 mg QD（1 日 1 回）皮下投与の各投与群に 1:1:1:1 の比で無作為割付けした。全体的に、幅広い疾患活動性、障害度、及び治療歴から構成される第 III 相試験の母集団は、再発性多発性硬化症患者集団を代表するものであり、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性について投与群間で不均衡は認められなかった。

投与 2 年目の年間再発率（ARR）は 109MS301 試験における副次評価項目、109MS302 試験における主要評価項目であった。2 種類の BG00012 の用法・用量（240 mg BID 及び TID）のいずれにおいても、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボに比べて約 50%低下した（109MS301 試験：BID 及び TID 投与でそれぞれ 53%及び 48%の低下 [いずれの比較も  $p<0.0001$ ]、109MS302 試験：それぞれ 44%及び 51%の低下 [いずれの比較も  $p<0.0001$ ]）。併合データ（2 年間）では、BG00012 240 mg BID 及び TID 投与のいずれにおいても、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボに比べて 49%低下した（いずれの比較も  $p<0.0001$ ）。

投与 2 年目の再発被験者の割合は、109MS301 試験における主要評価項目、109MS302 試験における副次評価項目であった。BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の再発リスクが、プラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ 49%及び 50%低下し（いずれの比較も  $p<0.0001$ ）、109MS302 試験でそれぞれ 34%（ $p=0.0020$ ）及び 45%（ $p<0.0001$ ）低下した。併合データ（2 年間）では、BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の再発リスクが、プラセボに比べてそれぞれ 43%及び 47%（いずれの比較も  $p<0.0001$ ）低下した。初回再発までの時間の Kaplan-Meier 曲線から、ほぼ重なっていた BG00012 BID と TID 投与による曲線が、投与 12 週目前にプラセボの曲線から分岐し始めることが判明した。

EDSS で評価される投与 2 年目の 12 週間持続する障害進行は、109MS301 試験及び 109MS302 試験のいずれにおいても副次評価項目であった。BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の障害進行が認められた被験者の割合が、プラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ

38% ( $p=0.0050$ ) 及び 34% ( $p=0.0128$ ) 低下し、109MS302 試験でそれぞれ 21% ( $p=0.254$ ) 及び 24% ( $p=0.204$ ) 低下した。併合データ（2年間）では、BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の障害進行が認められた被験者の割合が、プラセボに比べてそれぞれ 32% ( $p=0.0034$ ) 及び 30% ( $p=0.0059$ ) 低下した。

投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の副次評価項目であった。BG00012 BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、プラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ 85% 及び 74% 減少し（いずれの比較も  $p<0.0001$ ）、109MS302 試験でそれぞれ 71% 及び 73% 減少した（いずれの比較も  $p<0.0001$ ）。併合データ（2年間）では、BG00012 BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、それぞれ 78% 及び 73% 減少した（いずれの比較も  $p<0.0001$ ）。

109MS305 試験（パート 1）は、第 III 相試験の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照投与試験であり、アジア地域及び他の国々の再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者における BG00012 の有効性及び安全性を評価するためにデザインされた。RRMS 患者 225 例を 54 施設から組み入れ、BG00012 240 mg BID 又は対応するプラセボのいずれかを投与する群に 1 : 1 の比で無作為割付けし、被験者 113 例及び 111 例がそれぞれプラセボ及び BG00012 の投与を 1 回以上受けた。114 例（51%）の被験者が日本人被験者であった。

109MS305 試験と、第 II 相及び第 III 相試験で使用した組入れ基準は、ほぼ同じであった。海外第 II 相及び第 III 相試験と 109MS305 試験との違いは、視神経脊髄炎（NMO）の発現率がアジア地域でより高い理由により NMO を有する被験者が 109MS305 試験から除外されたことだけであった。したがって、これらの試験には、RRMS 患者を代表する類似の被験者集団が組み入れられた。

投与 12、16、20、及び 24 週目の Gd 造影病巣数の総数は、C-1900 試験（パート 1）及び 109MS305 試験（パート 1）の両方における主要評価項目であり、投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣数の合計として算出している。なお、109MS305 試験における値は C-1900 試験と同様の方法で算出し直した値で比較した。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、MRI 検査を毎月ではなく、投与 24、48、及び 96 週目に実施した。したがって、これらの試験でこの解析を実施することはできなかった。投与 12～24 週目の Gd 造影病巣数の総数は、プラセボ群に比べて C-1900 試験（パート 1）の BG00012 240 mg TID 群で 69% ( $p<0.001$ )、109MS305 試験の BG00012 240 mg BID 群で 74% ( $p<0.0001$ ) 減少した。109MS305 試験の日本人被験者集団では、プラセボ群に比べて 88% 減少した。

投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、109MS301 試験ではデータの収集及び解析を実施したが、109MS302 試験では実施しなかった。C-1900 試験及び 109MS305 試験では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が副次評価項目であった。BG00012 240 mg BID 群（109MS301 試験）、BG00012 240 mg TID 群（C-1900 試験 [パート 1]）、並びに BG00012 240 mg BID 群（109MS305 試験 [パート 1]）では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、プラセボ群に比べてそれぞれ 80% ( $p<0.0001$ )、48% ( $p<0.0001$ )、63% ( $p<0.0001$ ) 減少した。109MS305 試験の日本人被験者集団でも、プラセボ群に比べて 63% の減少であった。

### 1.8.3 用法・用量の設定根拠

#### 用法・用量（案）

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。

用量設定試験である海外 C-1900 試験では、被験者 257 例を 1:1:1:1 の比で BG00012 120 mg QD、120 mg TID、240 mg TID、又はプラセボの 24 週間投与に無作為に割り付けた。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た。最高用量の BG00012 240 mg TID 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 ARR の 32%低下 ( $p=0.272$ ) など、臨床及び MRI 評価項目に関して有意な効果が認められた。それより低用量の BG00012 の用法・用量では、これらの有効性評価項目のいずれについても有意な効果が認められなかった。

そこで、240 mg TID の用法・用量を海外ピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）に組み入れることにした。最大無効用法・用量（120 mg TID、すなわち 360 mg/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 240 mg BID（480 mg/日）も、評価することにした。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で使用した用法・用量（240 mg BID 及び 240 mg TID）は、有効性及び安全性に関していずれも類似する一貫したプロファイルをもたらした。そこで、最小有効量を選択するという原則に基づき、承認申請に用いる推奨用量には、BG00012 240 mg BID（1 日 480mg）の用法・用量を選択した。米国及び BG00012 が承認されている他の国々でも、240 mg BID が BG00012 の推奨用法・用量である。

また、日本人、中国人、及び白人の健康成人被験者において、2 種類の BG00012 の用法・用量（120 mg BID 及び 240 mg BID）の PK、安全性、及び忍容性を評価した 109HV108 試験は、BG00012 の PK 挙動がこれら 3 民族群で変わらず、先行試験における健康被験者又は MS 被験者の人種混合集団において認められた曝露に一致することを示した。これらの知見は、日本を含む国際共同試験である 109MS305 試験における用法・用量として 240 mg BID の選択を更に支持した。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

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 ヶ月程度の期間 1 回 120mg1 日 2 回投与に減量することができる。

なお、1 回 240mg1 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。

本剤 CDS の Dosage and Method of Administration の項を基に設定した。

#### 1.8.4 使用上の注意の設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、主として本剤のCDSおよび類薬のジレニア®をもとに設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【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</p>	<p>市販後における使用経験から過敏症が報告され、軽度から中等度の過敏症と本剤との関連性を示す十分な証拠があると評価された。過敏症は、CDS に市販後における有害事象として追加された。したがって、フマル酸ジメチル又は本剤の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては禁忌とするべきである。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕（「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>リンパ球数減少は、本剤の重要な特定されたリスクである。重度かつ長期間継続のリンパ球数減少は、進行性多巣性白質脳症の既知の危険因子である。医療専門家が、重要な基本的注意の項で述べている追加のガイダンスを参照するよう、本項にリンパ球数減少のある患者を設定した。</p>
<p>(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〕（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>医療専門家が、重大な副作用の項で述べている追加のガイダンスを参照するよう、本項に感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者を設定した。</p>
<p>(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〕（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>医療専門家が、重大な副作用の項で述べている追加のガイダンスを参照するよう、易感染性の状態にある患者を設定した。</p>
<p>(4) 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〕</p>	<p>腎機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていないため、重度の腎機能障害のある患者へ投与する際の注意を促すため設定した。</p>
<p>(5) 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〕</p>	<p>肝機能異常を有する患者を対象とした試験は実施されていないため、重度の肝機能障害のある患者へ投与する際の注意を促すため設定した。</p>
<p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>医療専門家が、高齢者への項で述べている追加のガイダンスを参照するよう、本項に高齢者を設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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</p>	<p>リンパ球数減少は、本剤の重要な特定されたリスクである。長期間継続するリンパ球数減少を発現するリスクがある患者を早期に特定するため、過去に実施された第2相</p>

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（「慎重投与」「重大な副作用」の項参照）

1) PML が報告された症例では 6 ヶ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 ヶ月に 1 回、リンパ球を含む全血球数の測定を行うこと。

2) リンパ球数が 6 ヶ月以上継続して 500/mm<sup>3</sup> 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 ヶ月以上継続して 800/mm<sup>3</sup> 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。

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。

および第 3 相試験の追加解析を行った。解析結果から、リンパ球数が  $0.5 \times 10^9/L$  未満で 6 ヶ月以上継続するリンパ球数減少の発現が全体の 2% に認められた。この 2% の患者の大多数において、本剤投与継続中はリンパ球数がそのレベルを維持する傾向があることが示された。そのため、これらの患者はその後重度かつ長期間継続のリンパ球数減少を発現するリスクがある患者を含んでいる。重要なことは、この患者の大部分は、特に本剤投与開始 6 ヶ月から 12 ヶ月以内の早期に、リンパ球数  $0.5 \times 10^9/L$  未満となる傾向が認められた。更に、このサブセット（リンパ球数  $0.5 \times 10^9/L$  未満で 6 ヶ月以上継続）の患者では、このサブセットに当てはまらない患者よりも、6 ヶ月から 12 ヶ月後にリンパ球数がより大きく減少する傾向があることを認めた。注目すべきこととして、12 週では 24 週よりも 2 つのサブグループにおける違いが不明確であった。12 週時点では、被験者のリンパ球数に大きなばらつきがあったが、24 週後までにリンパ球数  $0.5 \times 10^9/L$  未満の被験者は、明確に識別された。以上のことは、6 ヶ月後にモニタリングを行うことは、重度かつ長期間継続するリンパ球数減少の発現リスクがある患者を早期に特定するために、最も適切な時点であることを示している。また、追加解析により全体の 9% の患者がリンパ球数  $0.5 \times 10^9/L$  以上  $0.8 \times 10^9/L$  未満で 6 ヶ月以上継続し、このサブグループの 8% の患者がその後 6 ヶ月以上リンパ球数  $0.5 \times 10^9/L$  未満であった。上記に示したことを根拠として、中等度から重度の長期間継続するリンパ球数減少を発現するリスクがある患者を早期に特定するための CBC モニタリングを推奨するため、また、このような患者を管理するための追加のガイダンスを提供するため、また、PML が中等度から重度の長期間継続するリンパ球数減少において発現したことを注

	意喚起するため、本剤 CDS を改訂した。						
(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。	尿タンパク等の腎機能パラメータへの影響が認められていること、最終的に重大な事象の発現に至った症例が一定数認められることを踏まえ、腎機能の定期的なモニタリングについて注意喚起を行う。						
(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。（「重大な副作用」の項参照）	本剤投与後の嘔吐、下痢及び脱水に引き続いて腎不全に至る症例が認められた。						
(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。（「重大な副作用」の項参照）	ALT、AST の上昇が必要に応じて本剤投与の中止も考慮すべきと考えられること、最終的に重大な事象の発現に至った症例が一定数認められることから、肝機能の定期的なモニタリングについて注意喚起を行う。						
(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。（「重大な副作用」の項参照）	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、潮紅とアナフィラキシーの鑑別が重要である。						
<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="236 1281 833 1514"> <thead> <tr> <th data-bbox="242 1290 434 1326">薬剤名等</th> <th data-bbox="440 1290 663 1326">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="670 1290 826 1326">危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="242 1335 434 1505">抗腫瘍剤、免疫抑制剤</td> <td data-bbox="440 1335 663 1505">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。</td> <td data-bbox="670 1335 826 1505">本剤は免疫系に抑制的に作用する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	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。	<p>抗癌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、抗癌剤あるいは免疫抑制剤を本剤と併用する患者の場</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	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。					

	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、抗癌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>4. 副作用</p> <p>国内で実施された再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、本剤1回 240mg1日2回を投与された111例中62例(55.9%)に副作用が認められた。主な副作用は潮紅(20.7%)、下痢(9.0%)、腹痛(6.3%)、悪心(6.3%)、ほてり(5.4%)、そう痒症(5.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(5.4%)であった。</p> <p>海外で実施された再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした臨床試験において、本剤1回 240mg1日2回を投与された769例中536例(69.7%)に副作用が認められた。主な副作用は潮紅(32.9%)、悪心(9.5%)、下痢(8.3%)、上腹部痛(8.1%)、そう痒症(6.8%)、腹痛(6.2%)、ほてり(5.7%)、発疹(5.3%)であった。</p>	<p>国内で実施されたプラセボ対照試験(109MS305試験)から算出した。</p> <p>海外で実施されたプラセボ対照試験(109MS301試験、109MS302試験)の併合データから算出した。</p>
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) リンパ球減少(2.2%)、白血球減少(0.9%)：リンパ球減少症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適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明<sup>※1</sup>)：PMLがあらわれることがあるので、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。(「重要な基本的注意」の項参照)</p>	<p>1) リンパ球減少は、本剤の重要な特定されたリスクである。重度かつ長期間継続のリンパ球数減少は、進行性多巣性白質脳症の既知の危険因子である。医療専門家が、重要な基本的注意の項で述べている追加のガイダンスを参照するよう本項に記載した。リンパ球減少及び白血球減少の発現頻度は、国内外の主要なプラセボ対照試験(109MS301試験、109MS302試験、109MS305試験)の併合データから算出した。</p> <p>2) 市販後における使用経験から、4例のPMLが報告された。最初の3症例は、重度かつ長期間継続のリンパ球減少症(リンパ球数<math>0.5 \times 10^9/L</math>以下で6ヵ月以上継続)において発現した。4番目のPML症例は、中等度の長期間継続するリンパ球減少症(本症例のリンパ球数は9.5ヵ月以上の期間、<math>0.7</math>から<math>0.6 \times 10^9/L</math>であった)において発現した。これら4症例におけるPMLの発現を受</p>

<p>3) 感染症（頻度不明<sup>注1</sup>）：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、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うこと。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、適切な処置を行うこと（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>4) 急性腎不全（頻度不明<sup>注1</sup>）：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うこと。</p> <p>5) 肝機能障害（頻度不明<sup>注1</sup>）：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うこと。</p>	<p>け、PML を市販後における有害事象としてCDS に追加した。PML が本剤の重要な特定されたリスクであることを注意喚起するため、また、PML を示唆する症状があらわれた場合の明確なガイダンスを提供するため、CDS を改訂した。</p> <p>3) 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、製造販売後に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。</p> <p>4) 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、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>5) 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。</p>
---	---

<p>6) アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1</sup>）：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、適切な処置を行うこと。</p>	<p>6) 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。</p>																																												
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="188 510 861 1547"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上10%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td></td> <td>胃腸炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td>リンパ球減少症、白血球減少症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td></td> <td>灼熱感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>潮紅</td> <td>ほてり</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢、悪心</td> <td>上腹部痛、腹痛、嘔吐、消化不良、胃炎、胃腸障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td>そう痒症、発疹、紅斑</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎および尿路障害</td> <td></td> <td>蛋白尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>一般・全身障害および投与部位の状態</td> <td></td> <td>熱感</td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少</td> <td>総ビリルビン増加</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：海外自発報告に基づくため頻度不明</p>		10%以上	1%以上10%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>	感染症および寄生虫症		胃腸炎		血液およびリンパ系障害		リンパ球減少症、白血球減少症		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	ほてり		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		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、アラニン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	<p>本剤 CDS の Clinical Trials の項の Adverse Reactions reported for TECFIDERA、及び国内外の主要なプラセボ対照試験（109MS301 試験、109MS302 試験、109MS305 試験）の併合データに基づき設定した。発現頻度については、国内外の主要なプラセボ対照試験（109MS301 試験、109MS302 試験、109MS305 試験）の併合データから算出した。</p>
	10%以上	1%以上10%未満	頻度不明 <sup>注1</sup>																																										
感染症および寄生虫症		胃腸炎																																											
血液およびリンパ系障害		リンパ球減少症、白血球減少症																																											
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	ほてり																																											
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																																											
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、アラニン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																																										
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>一般的な注意事項として、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。</p>																																												

<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避けること。やむを得ず投与する際には授乳を中止させること〔ヒト母乳中への移行については不明である〕。</p>	<p>(1)(2)一般的な注意事項として、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。</p> <p>(2)</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p>	<p>一般的な注意事項として、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>過量投与例が報告されている。過量投与時に発現した症状は、潮紅、悪心、腹痛である。本剤を除去するための治療的介入及び解毒剤は知られていないため、過量投与時には、症状に応じた対症療法を行うこと。</p>	<p>市販後で報告された過量投与の症例について評価を行った。これらの症例で発現した副作用は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた、特定の安全性の懸念は確認されていないが、過量投与の際に起こり得る症状に関する情報を知らせることは、処方医師に対し有効な情報であると考ええる。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時: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〕</p> <p>(2) 服用時: 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。</p>	<p>(1)～(2)</p> <p>一般的な注意事項として、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。</p>

テクフィデラカプセル 120 mg

テクフィデラカプセル 240 mg

## 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.9 一般的名称に係る文書

バイオジェン・ジャパン株式会社

## 目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書.....	3

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 INN

本品は、2005年にINN申請された（INN参照番号8695）が、INN委員会は、dimethyl fumarateの化学名は既に広く使用され文献に登場しているため、INNを発行する必要はないと判断したため、INNに登録されなかった。

### 1.9.2 JAN

平成27年12月22日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成28年3月7日付薬生審査発0307第3号により通知された。

JAN：

（日本名）フマル酸ジメチル

（英名）Dimethyl Fumarate

化学名：

（日本名）フマル酸ジメチル

（英名）Dimethyl fumarate

薬生審査発 0307 第 3 号  
平成 28 年 3 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

#### 医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>  
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

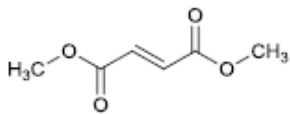
(別表1) INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 27-1-A2

JAN (日本名): フマル酸ジメチル

JAN (英名): Dimethyl Fumarate



C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

フマル酸ジメチル

Dimethyl fumarate

テクフィデラカプセル 120mg  
テクフィデラカプセル 240mg

## 第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

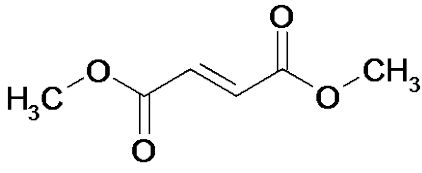
### 1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

バイオジェン・ジャパン株式会社

## 目次

	頁
1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ .....	3

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	dimethyl (E)-butenedioate (IUPAC 名)、dimethyl fumarate、 <i>trans</i> -1,2-Ethylenedicarboxylic acid dimethyl ester、(E)-2-Butenedioic acid dimethyl ester、fumaric acid, dimethyl ester				
構造式					
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				
用法・用量	通常、成人にはフマル酸ジメチルとして通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 1 回 120 mg1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 240 mg1 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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原薬：フマル酸ジメチル 製剤：テクフィデラカプセル 120mg (1 カプセル中フマル酸ジメチル 120 mg 含有) テクフィデラカプセル 240mg (1 カプセル中フマル酸ジメチル 240 mg 含有)				
毒性	急性毒性試験				
	動物種	投与経路	無毒性量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
				雄 雌	
	マウス	経口	316	1200 1340	
	マウス	腹腔内	316	920 990	
	ラット	経口	681	3220 2610	
	ラット	腹腔内	316	910 910	
反復投与毒性					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	3 カ月	経口	0, 50, 100, 250, 500	<50	50 mg/kg 以上で胃の扁平上皮過形成及び角化亢進 (回復傾向)、腎尿管の好塩基性変化 (回復傾向)
ラット	6 カ月	経口	0, 25, 100, 200	<25	25 mg/kg 以上で前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進 (回復傾向) ; 100 mg/kg 以上で腎症、尿管変化、核又は細胞肥大 (回復性なし)
イヌ	4 週間	経口	0, 50, 100, 250	<50	投与後の嘔吐による栄養不良又はストレスに關係すると考えられる血液及び血液生化学的变化、病理組織学的変化 (胸腺萎縮、胃のびらん、骨髓細胞減少)
イヌ	11 カ月	経口	0, 5, 25, 75/50 <sup>a</sup>	5	腎臓の腫大 (回復) 並びに絶対及び相対重量増加 (回復)、副腎腫大 (回復性なし)、精巣 (回復) 及び精巣上体 (回復) の絶対及び相対重量減少、精巣の精細管上皮変性 (回復傾向) 及び精子巨細胞
<sup>a</sup> 有害な症状により投与 7 日目に 50 mg/kg に減量した。					

副作用	副作用発現率 (臨床検査値異常を含む)	96/111=86.5%	
	副作用の種類		例数 (%)
	潮紅		24 (21.6)
	下痢		11 (9.9)
	悪心		11 (9.9)
	腹痛		8 (7.2)
	そう痒症		8 (7.2) 等
会社	Biogen Inc. バイオジェン・ジャパン株式会社 製剤：輸入		

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
<b>3.2.S 原薬（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
<b>3.2.S.1 一般情報（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
3.2.S.1.1	Nomenclature [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General properties [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.2 製造（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Manufacturer(s) [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of manufacturing process and process controls [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Description of manufacturing process and process controls [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of critical steps and intermediates [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Controls of critical steps and intermediates [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process validation and/or evaluation [dimethyl fumarate, ██████████, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.3 特性（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.4 原薬の管理（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
3.2.S.4.1	Specification [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████, ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Analytical Procedures [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures [dimethyl fumarate, ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Validation of Analytical Procedures [dimethyl fumarate, ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch analyses [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Batch analyses [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of natalizumab drug substance specifications [dimethyl fumarate, ██████████ ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.5 標準品又は標準物質（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
3.2.S.5	Reference standards or materials [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.S.6 容器及び施栓系（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
3.2.S.6	Container closure system [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
<b>3.2.S.7 安定性（テクフィデラ、Biogen Inc.）</b>							
3.2.S.7.1	Stability summary and conclusions [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitment [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability data [dimethyl fumarate, ██████████ and ██████████]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P 製剤（テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤）</b>							
<b>3.2.P.1 製剤及び処方（テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤）</b>							
3.2.P.1	Description and composition of the drug product [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Description and composition of the drug product [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.2 製剤開発の経緯（テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤）</b>							
3.2.P.2.1	Components of the drug product [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Components of the drug product [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Formulation development [dimethyl fumarate, ██████████ 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing process development [dimethyl fumarate, ██████████ 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container closure system [dimethyl fumarate, ██████████ 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological attributes [dimethyl fumarate, ██████████ 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.3 製造（テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤）</b>							
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [dimethyl fumarate, ██████████ 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch formula [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Batch formula [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of manufacturing process and process controls [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Description of manufacturing process and process controls [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of critical steps and intermediates [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process validation and/or evaluation [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Process validation and/or evaluation [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.4 添加剤の管理（テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤）</b>							
3.2.P.4.1	Specifications [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical procedures [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of specifications [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of human or animal origin [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel excipients [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
<b>3.2.P.5 製剤の管理(テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤)</b>							
3.2.P.5.1	Specifications [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Specifications [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Analytical Procedures [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch analyses [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Batch analyses [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterization of impurities [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of specifications [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Justification of specifications [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.6 標準品又は標準物質(テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤)</b>							
3.2.P.6	Reference standards or materials [dimethyl fumarate, 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.7 容器及び施栓系(テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤)</b>							
3.2.P.7	Container Closure System [dimethyl fumarate, ██████████ 120 mg and 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.P.8 安定性(テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤)</b>							
3.2.P.8.1	Stability summary and conclusion [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Stability summary and conclusion [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Post-approval stability protocol and stability commitment [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability data [dimethyl fumarate, 120 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	Stability data [dimethyl fumarate, 240 mg capsule]	—	—	—	海外	社内資料	評価
	TECHNICAL REPORT: Summary of ██████████ 120 mg BG00012 Drug Product Photostability Studies [STAB-RPT-30742]	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.A その他</b>							
<b>3.2.A.1 製造施設及び設備(テクフィデラカプセル120mg 240mg、カプセル剤、Biogen Inc.)</b>							
3.2.A.1	該当なし	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価(テクフィデラカプセル120mg 240mg、Biogen Inc.)</b>							
3.2.A.2	Capsugel BSE Statement	—	—	—	海外	社内資料	評価
<b>3.2.A.3 添加剤</b>							
該当なし							
<b>3.2.R. 各極の要求資料</b>							
該当なし							
<b>3.3 参考文献</b>							
該当なし							

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	RSCH-2011-020	Generation of stable antioxidant response element (ARE) driven luciferase reporter cell lines for functional testing of fumaric acid esters and other compounds	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	RSCH-2011-021	Screening of Nrf2 and Keap1 siRNAs for use in BG12 MOA studies	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	RSCH-2011-022	Screening of anti-Nrf2 antibodies for specific detection of Nrf2 by Western Blots	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	RSCH-2011-024	Dimethyl fumarate activates Nrf2	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-5	RSCH-2011-023	Anti-inflammatory effects of dimethyl fumarate in vitro	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	RSCH-2012-023	Effects of dimethyl fumarate and monomethyl fumarate on LPS-induced astrocyte and microglia activation	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	RSCH-2011-028	Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the Nrf2 pathway	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	RSCH-2011-025	Pharmacodynamic response to dimethyl fumarate in rodents	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	RSCH-2011-026	Efficacy of dimethyl fumarate in a rodent model of rheumatoid arthritis: rat collagen induced arthritis	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-10	RSCH-2011-027	Dimethyl fumarate reduces the extent of malonate-induced striatal lesion volume in Sprague-Dawley rat brain	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-11	RSCH-2011-029	Efficacy of dimethyl fumarate in the Brown Norway rat chronic experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model of MS	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-12	RSCH-2011-030	Analysis of cellular and molecular effects of dimethyl fumarate treatment in rat experimental autoimmune encephalomyelitis	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.1.1-13	RSCH-2012-024	Pharmacodynamic response to dimethyl fumarate treatment in mice; Detailed dose response and time course in multiple tissues	██████████	██████████	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-14	RSCH-2012-026	Evaluation of dimethyl fumarate in the cuprizone / rapamycin neurodegeneration model	██████████	██████████	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2-1	RSCH-2013-023	In vitro receptor binding; dimethyl fumarate and monomethyl fumarate	██████████	██████████	Biogen Idec	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	5350/89	Evaluation of the Influence of Fumaderm Active Agents Given by Oral Administration on the Reserpine Reduced Body Temperature of Mice	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-2	5348/89	Evaluation of the Influence of Fumaderm Active Agents Given by Oral Administration on the Spontaneous Motility of Mice	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	5356/89	Evaluation of the Influence of Fumaderm Active Agents Given by Oral Administration on the Nociceptive Behavior of Mice	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	5351/89	Evaluation of the Influence of Fumaderm Active Agents Given by Oral Administration on the Hexoarbitone Narcosis (Sleeping Time) of Mice	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-5	PD03-17	Effects of DMF on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-6	PD03-21	Effects of Methyl Hydrogen Fumarate on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-7	PD03-18	Effects of DMF on Action Potentials in Isolated Canine Cardiac Purkinje Fibers	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.1.3-8	PD03-22	Effects of Methyl Hydrogen Fumarate on Action Potentials in Isolated Canine Cardiac Purkinje Fibers	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-9	PD03-19	A Safety Pharmacology Study to Assess Potential Cardiovascular and Respiratory Effects of DMF Administered Orally to Beagle Dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-10	P00012-14-04	Dimethyl Fumarate: Cardiovascular and Respiratory Assessment Following Oral Administration to Conscious, Radiotelemetry-Instrumented	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-11	5354/89	Examination of the Influence of Fumaderm (FD) Active Agents on Several Cardiovascular Parameters and the Respiration in Anaesthetised Beagle Dogs by Intraduodenal Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
該当資料なし								
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1	EBA00007LO	Partial Validation of a Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride in Lithium Heparin Mouse Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	EBA00035LX	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride Lithium Heparin Mouse Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	EBAL-AD03	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Lithium Heparinized Rat Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	EBA00030LX	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride Lithium Heparin Rat Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.2.1-5	07588VSMB	Method Validation for the Quantitation of Methotrexate in Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-6	EBA00070LX	Partial Validation of a Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride Lithium Heparin Dog Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-7	EBA00013LA	Partial Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium and Lithium Heparin Dog Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-8	EBA00203LX	Partial Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride Lithium Heparin Monkey Plasma	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-9	6343.032210	The LC/MS/MS Quantitation of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride/Lithium Heparin Monkey Plasma between 50.0 and 5000 ng/mL (partial validation)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-10	6441.070710	The LC/MS/MS Quantitation of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride/Lithium Heparin Monkey Cynomolgus Plasma between 50.0 and 5000 ng/mL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-11	07464VSMB	Method Validation for the Quantitation of Methotrexate in Monkey Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-12	NMS#2836/E N-ALC04	Quantitation of methanol in monkey blood by gas chromatography with FID detector	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.2.1-13	NMS#2134/H P-IFA02	Quantitation of formic acid in monkey serum by ion chromatography	■■■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-14	EBA00204LX	Partial Validation of a High Performance Liquid Chromatographic-Mass Spectrometric Method for the Analysis of Methyl Hydrogen Fumarate in Sodium Fluoride	■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	9217/95	Pharmacokinetic Study in Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Administration of Monomethylfumarate or Monomethylfumarate-Ca Salt - Determination of Levels in Urine, Faeces, Blood and Organs -	■■■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-2	6072a/90	Pharmacokinetic Study in Sprague-Dawley Rats After a Single Oral Administration of Fumaderm-Forte Compound or the Isolated Active Ingredients Dimethylfumarate and Monoethylfumarate	■■■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-3	5615-554/5	<sup>14</sup> C-Dimethyl Fumarate: Absorption, Distribution and Excretion Following Oral and Intravenous Administration to the Rat	■■■	■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	6072b/90	Pharmacokinetic Study in Beagle Dogs After a Single Oral Administration of Fumaderm-Forte Compound or the Isolated Active Ingredients Dimethylfumarate and Monoethylfumarate	■■■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-5	P00012-07-03	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of <sup>14</sup> C-BG00012 Following Oral Administration to Long Evan Rats	■■■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.2.2-6	P00012-05-02	A Fourteen-Day Pharmacokinetic Study of Fumaderm Administration by Oral Gavage to Beagle Dogs	■■■■■	■■■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.3 分布								
該当資料なし								
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4-1	P00012-12-04	Metabolic Profiling of [14C]DMF in Liver Microsomes and Hepatocytes	■■■	■■■■■	Biogen Idec, Inc., 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142	海外	社内資料	参考
4.2.2.4-2	P00012-12-07	In Vitro Study on Substrate Specificity of Fumarate Hydratase for Dimethyl Fumarate, Monomethyl Fumarate and Fumaric Acid	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec, Inc., 14 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142	海外	社内資料	参考
4.2.2.5 排泄								
該当資料なし								
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)								
該当資料なし								
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
4.2.2.7-1	P00012-04-09	The Relative Exposures of Dimethyl Fumarate Administered to Specific Regions of the Gastrointestinal Tract in Male Beagle Dogs	■■■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.7-2	P00012-04-15	Plasma Concentrations of Dimethyl Fumarate and Monomethyl Fumarate in Male Beagle Dogs Administered an Enteric Coated Formulation of Dimethyl Fumarate	■■■■■	■■■	■■■■■	海外	社内資料	参考
4.2.2.7-3	P00012-05-06	Pharmacokinetics of Modified Release DMF Tablets Following Oral Administration to Non-Naïve Male Beagle Dogs	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec?	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-1	PD05-27	Acute Toxicity - Oral - Fumaric Acid Dimethylester in Mice	████████	████████	████████	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	PD05-24	Acute Toxicity - Intraperitoneal - Fumaric Acid Dimethylester in Mice	████████	████████	████████	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-3	PD05-25	Acute Toxicity - Oral - Fumaric Acid Dimethylester in Sprague-Dawley Rats	████████	████████	████████	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-4	PD05-26	Acute Toxicity - Intraperitoneal - Fumaric Acid Dimethylester in Sprague-Dawley Rats	████████	████████	████████	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	P00012-04-02	A Range-Finding 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study of BG00012 in C57BL/6 Mice	████████	████████	████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	P00012-04-10	A 13-Week Oral (Gavage) Range-Finding Study of Dimethyl Fumarate (BG00012) in CD-1 Mice	████████	████████	████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	P00012-04-01	BG00012: A 3-Month Toxicity Study of BG00012 When Administered by Oral Gavage in the Rat with a 4-Week Recovery Period	████████	████████	████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	P00012-04-06	A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity Study of Dimethyl Fumarate in CDIGS Rats	████████	████████	████████	海外	社内資料	評価

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.2-5	P00012-05-04	A 3-Week Dose Escalation/Tolerability Study of BG00012 Administered by the Oral (Capsule) Route to Dogs	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-6	P00012-04-05	Four-Week Toxicity Study of BG00012 and High-Dose Fumaderm When Administered by Oral Gavage in Beagle Dogs with a 14-Day Recovery Period	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	P00012-05-05	BG00012: An 11-Month Toxicity Study of BG00012 Administered by the Oral (Capsule) Route to Dogs with a 1-Month Recovery Period	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	P00012-05-07	BG00012: A 14 Day Dose Range Finding Study of Dimethyl Fumarate Suspension Administered by Nasogastric Intubation to Cynomolgus Monkeys	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-9	P00012-05-08	BG00012: A 1 Year Chronic Toxicity Study of Dimethyl Fumarate Suspension Administered by Nasogastric Intubation to Cynomolgus Monkeys	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-10	P00012-07-02	A 90-Day Toxicity Combination Study of BG00012 and Methotrexate Administered by Oral Gavage to Rats with a 28-Day Recovery Period	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-11	P00012-07-01	BG00012: A 3-Month Combination Toxicity Study of BG00012 and Methotrexate Administered Orally to Cynomolgus Monkeys, with a 28-Day Recovery Period	██████████	██████████	██████████	海外	社内資料	評価

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.2-12	P00012-08-01	BG00012: A 14-Week Oral Nephrotoxicity Study in Sprague-Dawley Rats with a 4-Week Recovery Period	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-13	5033/1/88	2-Week Subchronic Toxicity Study of Fumaderm (FD) Active Agents by Oral Administration to Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-14	7071/2/92	52-Week Chronic Toxicity Study of Fumaderm (FD) Active Agents by Oral Administration to Sprague-Dawley Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-15	5035/2/89	52-Week Chronic Toxicity Study of Fumaderm Active Agents by Oral Administration to Beagle Dogs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro試験								
4.2.3.3.1-1	5403/89	Mutagenicity Study of Dimethylfumarate in the Ames Salmonella/Microsome Plate Test In Vitro	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	P00012-08-02	Bacterial Reverse Mutation Assay with Confirmatory Assay	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	5405/89	In Vitro Mutation Assay of Dimethylfumarate in Chinese Hamster Cells	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-4	5407/89	In Vitro Assessment of the Clastogenic Activity of Dimethylfumarate in Cultured Human Peripheral Lymphocytes	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考



第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
4.2.3.4.1-1	P00012-05-03	A Two-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Mice with BG00012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	P00012-04-11	A Two-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Rats with BG00012	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.4.3 その他の試験								
該当資料なし								
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1-1	P00012-04-03	Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of BG00012 in Male Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	P00012-10-01	BG00012: Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of BG00012 in Female Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-3	5036/1/88	Examination of the Influence of Fumaderm Active Agents on the Fertility and Breeding Capacity of Sprague-Dawley Rats and a Second Generation by Oral Administration to the Animals of the Fo-Generation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.5.2 胎・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2-1	P00012-06-02	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of Dimethyl Fumarate (DMF) in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	P00012-06-01	Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of Dimethyl Fumarate (DMF) in Rabbits	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	5038/1/88	Examination of the Influence of Fumaderm Active Agents on the Pregnant Rabbit and the Foetus by Oral Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	5037/1/88	Examination of the Influence of Fumaderm Active Agents on the Pregnant Rat and the Foetus by Oral Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
4.2.3.5.3-1	P00012-09-02	BG00012: Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of BG00012 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3-2	5039/1/88	Examination of the Influence of Fumaderm Active Agents on the Peri- and Postnatal Development of Sprague-Dawley Rats, Their Pups and a Second Generation by Oral Administration of the Dams of the Fo-Generation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
4.2.3.5.4-1	P00012-12-02	BG00012: Toxicity Study of BG00012 when Administered Orally in Juvenile Male Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4-2	P00012-14-02	An Oral (Gavage) Toxicity Study of Dimethyl Fumarate in Juvenile Rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験								
4.2.3.6-1	6053-90	Examination of Fumaderm-Mixture in a Skin Sensitisation Test in Guinea Pigs According to Magnusson and Kligman	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.3.6-2	5384/89	Acute Eye Irritation Study of Fumaderm (FD) Active Agents by Instillation into the Conjunctival Sac of Rabbits	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.4 依存性試験								
4.2.3.7.4-1	P00012-13-07	Dimethyl Fumarate: Self-Administration Assessment in the Male Sprague Dawley Rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.4-2	P00012-14-01	Dimethyl Fumarate: Drug Discrimination Assessment in the Male Sprague Dawley Rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7-1	PD08-03	Evaluation of Potential Nephrotoxicity of DMF when Administered by Oral Gavage to CD Rats for 14 Days with a 14-Day Recovery	[REDACTED]	[REDACTED]	Biogen Idec, Cambridge, MA 02142	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.2.3.7.7-2	P00012-09-01	BG00012: An Investigative Toxicology Study to Evaluate the Time Course of Renal Toxicity and its Reversibility in the Sprague-Dawley Rat	■■■■■	■■■■■	Biogen Idec, Cambridge, MA 02142	海外	社内資料	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3 参考文献								
4.3-1	-	Renal cyst formation in Fh1-deficient mice is independent of the Hif/Phd pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2	Adam J, Hatipoglu E, O'Flaherty L, Ternette N, Sahgal N, et al.	-	-	海外	Cancer Cell. 2011 Oct 18;20(4):524-37.	参考
4.3-2	-	Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase	Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, Pollard PJ, Mitchell M, et al.	-	-	海外	Hum Mol Genet. 2003 Jun 1;12(11):1241-52.	参考
4.3-3	-	Niacin: from mechanisms of action to therapeutic uses.	Al-Mohaisen MA, Pun SC, Frohlich JJ.	-	-	海外	Mini Rev Med Chem. 2010 Mar;10(3):204-17.	参考
4.3-4	-	Carcinogens are mutagens: a simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection.	Ames BN, Durston WE, Yamasaki E, Lee FD.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 1973 Aug;70(8):2281-5.	参考
4.3-5	-	Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-	Ames BN, Mccann J, Yamasaki E.	-	-	海外	Mutat Res. 1975 Dec;31(6):347-64.	参考
4.3-6	-	Neuroprotection and neurogeneration in MS and its animal model EAE effected by glatiramer acetate.	Arnon R, Aharoni R.	-	-	海外	J Neural Transm. 2009 Nov;116(11):1443-9.	参考
4.3-7	-	The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway.	Baird L, Dinkova-Kostova AT.	-	-	海外	Arch Toxicol. 2011 Apr;85(4):241-72.	参考
4.3-8	-	Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity.	Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P, Dieterle F.	-	-	海外	Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):436-40.	参考
4.3-9	-	NRF2 targeting: a promising therapeutic strategy in chronic obstructive pulmonary disease.	Boutten A, Goven D, Artaud-Macari E, Boczkowski J, Bonay M.	-	-	海外	Trends Mol Med. 2011 Jul;17(7):363-71.	参考
4.3-10	-	Protective effect of carnosine during nitrosative stress in astroglial cell cultures.	Calabrese V, Colombrita C, Guagliano E, Sapienza M, Ravagna A, et al.	-	-	海外	Neurochem Res. 2005 Jun-Jul;30(6-7):797-807.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-11	-	1, 5-Dicaffeoylquinic acid-mediated glutathione synthesis through activation of Nrf2 protects against OGD/reperfusion-induced oxidative stress in astrocytes.	Cao X, Xiao H, Zhang Y, Zou L, Chu Y, et al.	-	-	海外	Brain Res. 2010 Aug 6;1347:142-8.	参考
4.3-12	-	Adult leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations.	Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, Jones AM, Barclay E, et al.	-	-	海外	J Clin Endocrinol Metab. 2006 Aug;91(8):3071-5.	参考
4.3-13	-	Retinal degeneration mutants in the mouse.	Chang B, Hawes NL, Hurd RE, et al.	-	-	海外	Vision Res 2002; 42(4): 517-525.	参考
4.3-14	-	Age-related retinal degeneration (arrd2) in a novel mouse model due to a nonsense mutation in the Mdm1 gene.	Chang B, Mandal MN, Chavali VR, et al.	-	-	海外	Hum Mol Genet 2008; 15;17(24): 3929-41.	参考
4.3-15	-	Nrf2-mediated neuroprotection in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Critical role for the astrocyte.	Chen PC, Vargas MR, Pani AK, Smeyne RJ, Johnson DA, et al.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Feb 24;106(8):2933-8.	参考
4.3-16	-	Lower levels of glutathione in the brains of secondary progressive multiple sclerosis patients measured by 1H magnetic resonance chemical shift imaging at 3 T.	Choi IY, Lee SP, Denney DR, Lynch SG.	-	-	海外	Mult Scler. 2010 Mar;17(3):289-96.	参考
4.3-17	-	Identification of novel NRF2-regulated genes by ChIP-Seq: influence on retinoid X receptor alpha.	Chorley BN, Campbell MR, Wang X, Karaca M, Sambandan D, et al.	-	-	海外	Nucleic Acids Res. 2012 Aug;40(15):7416-29.	参考
4.3-18	-	Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: mechanisms and relevance to humans.	Clegg ED, Cook JC, Chapin RE, Foster PM, Daston GP.	-	-	海外	Reprod Toxicol. 1997 Jan-Feb;11(1):107-21.	参考
4.3-19	-	The human relevance of information on carcinogenic modes of action: overview.	Cohen SM, Meek ME, Klaunig JE, Patton DE, Fenner-Crisp PA.	-	-	海外	Crit Rev Toxicol. 2003;33(6): 581-9.	参考
4.3-20	-	Rodent Leydig cell tumorigenesis: a review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans.	Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, Sharpe RM, Foster PM.	-	-	海外	Crit Rev Toxicol. 1999 Mar;29(2):169-261.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-21	-	Conclusions of the EMA, FDA and PMDA biomarker qualification and reviews.	Critical Path Institute	-	-	海外	Available from: URL: <a href="http://c-path.org/programs/pstc/pstc-tools/">http://c-path.org/programs/pstc/pstc-tools/</a>	参考
4.3-22	-	Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis.	DeNicola GM, Karreth FA, Humpton TJ, Gopinathan A, Wei C,	-	-	海外	Nature. 2011 Jul 6;475(7354):106-9.	参考
4.3-23	-	Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium.	Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, Papaluca M, Ozer JS, et al.	-	-	海外	Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):455-62.	参考
4.3-24	-	Triterpenoid CDDO-methylamide improves memory and decreases amyloid plaques in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease.	Dumont M, Wille E, Calingasan NY, Tampellini D, Williams C, et al.	-	-	海外	J Neurochem. 2009 Apr;109(2):502-12.	参考
4.3-25	-	Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease.	Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, Reick C, Arning L, et al.	-	-	海外	PLoS One. 2011 Jan 31;6(1):e16172.	参考
4.3-26	-	Report of the Scientific Committee on Animal nutrition on the safety of fumaric acid.	European Commission.	-	-	海外	(adopted on 22 January 2003)	参考
4.3-27	-	Neuroprotective effects mediated by dopamine receptor agonists against malonate-induced lesion in the rat striatum.	Fancellu R, Armentero MT, Nappi G, Blandini F.	-	-	海外	Neurol Sci. 2003 Oct;24(3):180-1.	参考
4.3-28	-	Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment.	Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, Kimura H, Amemiya H, et al.	-	-	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2003 Apr;305(1):70-7.	参考
4.3-29	-	Cytotoxicity and chromosome aberrations in vitro: experience in industry and the case for an upper limit on toxicity in the aberration assay.	Galloway SM.	-	-	海外	Environ Mol Mutagen. 2000;35(3):191-201.	参考
4.3-30	-	Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells.	Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, Deng C, Peng	-	-	海外	J Exp Med. 2011 Oct 24;208(11):2291-303.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-31	-	Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11	GLOBOCAN	-	-	海外	Available from: URL: <a href="http://globocan.iarc.fr">http://globocan.iarc.fr</a>	参考
4.3-32	-	Spontaneous and age-related testicular findings in beagle dogs.	Goedken MJ, Kerlin RL, Morton D.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2008 Apr;36(3):465-71.	参考
4.3-33	-	Methods of collecting and evaluating non-clinical cardiac electrophysiology data in the pharmaceutical industry: results of an international survey.	Hammond TG, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, et al.	-	-	海外	Cardiovasc Res. 2001 Mar;49(4):741-50.	参考
4.3-34	-	Nicotinic acid- and monomethyl fumarate-induced flushing involves GPR109A expressed by keratinocytes and COX-2-dependent prostanoid	Hanson J, Gille A, Zwykiel S, Lukasova M, Clausen BE, et al.	-	-	海外	J Clin Invest. 2010 Aug;120(8):2910-9.	参考
4.3-35	-	A comparison of rat chronic progressive nephropathy with human renal disease-implications for human risk assessment.	Hard GC, Johnson KJ, Cohen SM.	-	-	海外	Crit Rev Toxicol. 2009;39(4):332-46.	参考
4.3-36	-	A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment.	Hard GC, Khan KN.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2004 Mar-Apr;32(2):171-80.	参考
4.3-37	-	Kidney and lower urinary tract.	Haschek WM, Rousseaux CG, Walling MA	-	-	海外	In Fundamentals of Toxicologic Pathology. 2nd ed. London: Academic Press; 2010:261-318.	参考
4.3-38	-	Correlations between chemically related site-specific carcinogenic effects in long-term studies in rats and mice.	Haseman JK, Lockhart AM.	-	-	海外	Environ Health Perspect. 1993 Apr 22;101(1):50-4.	参考
4.3-39	-	NRF2 and KEAP1 mutations: permanent activation of an adaptive response in cancer.	Hayes JD, McMahon M.	-	-	海外	Trends Biochem Sci. 2009 Apr;34(4):176-88.	参考
4.3-40	-	Chromosome aberrations in vitro related to cytotoxicity of nonmutagenic chemicals and metabolic poisons.	Hilliard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, Hill RB, Greenwood SK.	-	-	海外	Environ Mol Mutagen. 1998;31(4):316-26.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-41	-	Interaction of OKL38 and p53 in regulating mitochondrial structure and function.	Hu J, Yao H, Gan F, Tokarski A, Wang Y.	-	-	海外	PLoS One. 2012;7(8):e43362.	参考
4.3-42	-	Spontaneous ophthalmic lesions in young Swiss mice.	Hubert MF, Gerin G, Durand-Cavagna G.	-	-	海外	Lab Anim Sci 1999; 49(3): 232-240.	参考
4.3-43	-	HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: novel role of fumarate in regulation of HIF stability.	Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, et al.	-	-	海外	Cancer Cell. 2005 Aug;8(2):143-53.	参考
4.3-44	-	Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain.	Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, et al.	-	-	海外	Genes Dev. 1999 Jan 1;13(1):76-86.	参考
4.3-45	-	An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements.	Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, et al.	-	-	海外	Biochem Biophys Res Commun. 1997 Jul 18;236(2):3	参考
4.3-46	-	Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles.	Itoh K, Tong KI, Yamamoto M.	-	-	海外	Free Radic Biol Med. 2004 May 15;36(10):1208-13.	参考
4.3-47	-	Nrf2-mediated protection against 6-hydroxydopamine.	Jakel RJ, Townsend JA, Kraft AD, Johnson JA.	-	-	海外	Brain Res. 2007 May 4;1144:192-201.	参考
4.3-48	-	The Nrf2-ARE pathway: an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration.	Johnson JA, Johnson DA, Kraft AD, Calkins MJ, Jakel RJ, et al.	-	-	海外	Ann N Y Acad Sci. 2008 Dec;1147:61-9.	参考
4.3-49	-	Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study.	Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, et al.	-	-	海外	Lancet. 2008 Oct 25;372(9648):1463-72.	参考
4.3-50	-	FTY720, sphingosine 1-phosphate receptor modulator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibition of T cell infiltration.	Kataoka H, Sugahara K, Shimano K, Teshima K, Koyama M, et al.	-	-	海外	Cell Mol Immunol. 2005 Dec;2(6):439-48.	参考
4.3-51	-	Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds.	Kirkland DJ, Müller L.	-	-	海外	Mutat Res. 2000 Jan 3;464(1):137-47.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-52	-	The antioxidant defense system Keap1-Nrf2 comprises a multiple sensing mechanism for responding to a wide range of chemical compounds.	Kobayashi M, Li L, Iwamoto N, Nakajima-Takagi Y, Kaneko H, et al.	-	-	海外	Mol Cell Biol. 2009 Jan;29(2):493-502.	参考
4.3-53	-	Transcription factor Nrf2 suppresses LPS-induced hyperactivation of BV-2 microglial cells.	Koh K, Kim J, Jang YJ, Yoon K, Cha Y, et al.	-	-	海外	J Neuroimmunol. 2011 Apr;233(1-2):160-7.	参考
4.3-54	-	Targeting NRF2 signaling for cancer chemoprevention.	Kwak MK, Kensler TW.	-	-	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Apr 1;244(1):66-76.	参考
4.3-55	-	Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action.	Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, et al.	-	-	海外	CNS Drugs. 2011 May;25(5):401-14.	参考
4.3-56	-	Dual roles of Nrf2 in cancer.	Lau A, Villeneuve NF, Sun Z, Wong PK, Zhang DD.	-	-	海外	Pharmacol Res. 2008 Nov-Dec;58(5-6):262-70.	参考
4.3-57	-	Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer.	Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, Isola J, Roth S, et al.	-	-	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Mar 13;98(6):3387-92.	参考
4.3-58	-	Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation.	Lehtonen HJ, Kiuru M, Ylisaukko-Oja SK, Salovaara R, Herva R, et al.	-	-	海外	J Med Genet. 2006 Jun;43(6):523-6.	参考
4.3-59	-	Stabilization of Nrf2 by tBHQ confers protection against oxidative stress-induced cell death in human neural stem cells.	Li J, Johnson D, Calkins M, Wright L, Svendsen C, et al.	-	-	海外	Toxicol Sci. 2005 Feb;83(2):313-28.	参考
4.3-60	-	Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response.	Li W, Kong AN.	-	-	海外	Mol Carcinog. 2009 Feb;48(2):91-104.	参考
4.3-61	-	Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway.	Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al.	-	-	海外	Brain. 2011;134(Pt 3):678-92.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-62	-	Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines.	Litjens NH, Nibbering PH, Barrois AJ, Zomerdijk TP, Van Den Oudenrijn AC, et al.	-	-	海外	Br J Dermatol. 2003 Mar;148(3):444-51.	参考
4.3-63	-	In vitro pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters.	Litjens NH, van Strijen E, van Gulpen C, Mattie H, van Dissel JT, et al.	-	-	海外	BMC Pharmacol. 2004 Oct 12;4:22.	参考
4.3-64	-	Dimethylfumarate inhibits TNF-induced nuclear entry of NF-kappa B/p65 in human endothelial cells.	Loewe R, Holnthoner W, Groger M, Pillinger M, Gruber F, et al.	-	-	海外	J Immunol. 2002 May 1;168(9):4781-7.	参考
4.3-65	-	Dimethylfumarate impairs melanoma growth and metastasis.	Loewe R, Valero T, Kremling S, Pratscher B, Kunstfeld R, et al.	-	-	海外	Cancer Res. 2006 Dec 15;66(24):1888-96.	参考
4.3-66	-	The rise of antioxidant signaling--the evolution and hormetic actions of Nrf2.	Maher J, Yamamoto M.	-	-	海外	Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Apr 1;244(1):4-15.	参考
4.3-67	-	Revised methods for the Salmonella mutagenicity test.	Maron DM, Ames BN.	-	-	海外	Mutat Res. 1983 May;113(3-4):173-215.	参考
4.3-68	-	Induction of oesophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents.	Miwa K, Segawa M, Takano Y, Matsumoto H,	-	-	海外	Br J Cancer. 1994 Aug;70(2):185-9.	参考
4.3-69	-	Forestomach lesions induced by butylated hydroxyanisole and ethylene dibromide: a scientific and regulatory perspective.	Moch RW.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 1988;16(2):172-83.	参考
4.3-70	-	Neuroprotective effect of Nrf2/ARE activators, CDDO ethylamide and CDDO trifluoroethylamide, in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	Neymotin A, Calingasan NY, Wille E, Naseri N, Petri S, et al.	-	-	海外	Free Radic Biol Med. 2011 Jul 1;51(1):88-96.	参考
4.3-71	-	Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element.	Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB.	-	-	海外	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2003;43:233-60.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-72	-	RITA--Registry of Industrial Toxicology Animal data: the application of historical control data for Leydig cell tumors in rats.	Nolte T, Rittinghausen S, Kellner R, Karbe E, Kittel B, et al.	-	-	海外	Exp Toxicol Pathol. 2011 Nov;63(7-8):645-56.	参考
4.3-73	-	An antioxidant response phenotype shared between hereditary and sporadic type 2 papillary renal cell carcinoma.	Ooi A, Wong JC, Petillo D, Roossien D, Perrier-Trudova V, et al.	-	-	海外	Cancer Cell. 2011 Oct 18;20(4):511-23.	参考
4.3-74	-	Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1)	Peng H, Guerau-de-Arellano M, Mehta VB, Yang Y, Huss DJ, et al.	-	-	海外	J Biol Chem. 2012 Aug 10;287(33):28017-26.	参考
4.3-75	-	Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1 alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations.	Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, et al.	-	-	海外	Hum Mol Genet. 2005 Aug 1;14(15):2231-9.	参考
4.3-76	-	Targeted inactivation of fh1 causes proliferative renal cyst development and activation of the hypoxia pathway.	Pollard PJ, Spencer-Dene B, Shukla D, Howarth K, Nye E, et al.	-	-	海外	Cancer Cell. 2007 Apr;11(4):311-9.	参考
4.3-77	-	A review of drug-induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man.	Prentice DE, Meikle AW.	-	-	海外	Hum Exp Toxicol. 1995 Jul;14(7):562-72.	参考
4.3-78	-	Mode-of-action framework for evaluating the relevance of rodent forestomach tumors in cancer risk assessment.	Proctor DM, Gatto NM, Hong SJ, Allamneni KP.	-	-	海外	Toxicol Sci. 2007 Aug;98(2):313-26.	参考
4.3-79	-	Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action.	Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, Schinor D, Mrowietz U.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 2009 Jan;129(1):231-4.	参考
4.3-80	-	Mammalian spermatogenesis	Russell LD, Ettl RA, Sinha Hikim AP, Clegg ED.	-	-	海外	Histological and Histopathological Evaluation of the Testis. Clearwater, FL: Cache River Press; 1990. pp.1-40.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-81	-	Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration.	Schilling S, Goelz S, Linker R, Luehder F, Gold R.	-	-	海外	Clin Exp Immunol. 2006 Jul;145(1):101-7.	参考
4.3-82	-	Chronic progressive nephropathy (CPN) in the rat: review of pathology and relationship to renal tumorigenesis.	Seely JC, Hard GC.	-	-	海外	J Toxicol Pathol 2008; 21(4):199-205.	参考
4.3-83	-	Inhibition of NF-κB and AP-1 by dimethylfumarate correlates with down-regulated IL-6 secretion and proliferation in human lung fibroblasts.	Seidel P, Merfort I, Tamm M, Roth M.	-	-	海外	Swiss Med Wkly. 2010 Dec 7;140:w13132.	参考
4.3-84	-	Assessment of retinal degeneration in outbred albino mice.	Serfilippi LM, Pallman DR, Gruebbel MM, Kern TJ, Spainhour CB.	-	-	海外	Comp Med. 2004 Feb;54(1):69-76.	参考
4.3-85	-	Optic neuritis: a review.	Shams PN, Plant GT.	-	-	海外	Int MS J 2009; 16(3):82-89.	参考
4.3-86	-	Regulation of parathyroid cell proliferation.	Silver J, Sela SB, Naveh-Manly T.	-	-	海外	Curr Opin Nephrol Hypertens. 1997 Jul;6(4):321-6.	参考
4.3-87	-	Sulforaphane protects immature hippocampal neurons against death caused by exposure to hemin or to oxygen and glucose deprivation.	Soane L, Li Dai W, Fiskum G, Bambrick LL.	-	-	海外	J Neurosci Res. 2010 May 1;88(6):1355-63.	参考
4.3-88	-	MR spectroscopic imaging of glutathione in the white and gray matter at 7 T with an application to multiple sclerosis.	Srinivasan R, Ratiney H, Hammond-Rosenbluth KE, Pelletier D, Nelson SJ.	-	-	海外	Magn Reson Imaging. 2010 Feb;28(2):163-70.	参考
4.3-89	-	Triterpenoids CDDO-ethyl amide and CDDO-trifluoroethyl amide improve the behavioral phenotype and brain pathology in a transgenic mouse model of Huntington's disease.	Stack C, Ho D, Wille E, Calingasan NY, Williams C, et al.	-	-	海外	Free Radic Biol Med. 2010 Jul 15;49(2):147-58.	参考
4.3-90	-	HIF and fumarate hydratase in renal cancer.	Sudarshan S, Linehan WM, Neckers L.	-	-	海外	Br J Cancer. 2007 Feb 12;96(3):403-7.	参考
4.3-91	-	SEER Data, 1973-2011	Surveillance, Epidemiology and End Results	-	-	海外	Available from: URL: <a href="http://seer.cancer.gov/">http://seer.cancer.gov/</a>	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-92	-	Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution.	Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M.	-	-	海外	Genes Cells. 2011 Feb;16(2):123-40.	参考
4.3-93	-	The psoriasis drug monomethylfumarate is a potent nicotinic acid receptor agonist.	Tang H, Lu JY, Zheng X, Yang Y, Reagan JD.	-	-	海外	Biochem Biophys Res Commun. 2008 Oct 31;375(4):5	参考
4.3-94	-	Urinary albumin as a sensitive marker for nephropathy in aged male rats.	Thudium D, Adams D, Sellers T, et al	-	-	-	Presented at the American Society for Veterinary Clinical Pathology Scientific Session II, December 2001.	参考
4.3-95	-	Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer.	Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay E, Jaeger EE, et	-	-	海外	Genet. 2002 Apr;30(4):406-10.	参考
4.3-96	-	QT PRODACT: in vivo QT assay in the conscious dog for assessing the potential for QT interval prolongation by human pharmaceuticals.	Toyoshima S, Kanno A, Kitayama T, Sekiya K, Nakai K, et al.	-	-	海外	J Pharmacol Sci. 2005;99(5):459-71.	参考
4.3-97	-	The synthetic triterpenoid CDDO-methyl ester modulates microglial activities, inhibits TNF production, and provides dopaminergic	Tran TA, McCoy MK, Sporn MB, Tansey MG.	-	-	海外	J Neuroinflammation. 2008 May 12;5:14.	参考
4.3-98	-	Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. Nat Biotechnol.	Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, et al.	-	-	海外	Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):478-85.	参考
4.3-99	-	Combination of dacarbazine and dimethylfumarate efficiently reduces melanoma lymph node metastasis.	Valero T, Steele S, Neumuller K, Bracher A, Niederleithner	-	-	海外	J Invest Dermatol. 2010 Apr;130(4):1087-94.	参考

第4部(モジュール4)添付資料一覧

添付資料 番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考の 別
4.3-100	-	Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis.	van Horssen J, Witte ME, Schreibelt G, de Vries HE.	-	-	海外	Biochim Biophys Acta. 2011 Feb;1812(2):141-50.	参考
4.3-101	-	Nrf2 activation in astrocytes protects against neurodegeneration in mouse models of familial amyotrophic lateral sclerosis.	Vargas MR, Johnson DA, Sirkis DW, Messing A, Johnson JA.	-	-	海外	J Neurosci. 2008 Dec 10;28(50):13574-81.	参考
4.3-102	-	Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation.	Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, Motohashi H, Noda S, et al.	-	-	海外	Nat Genet. 2003 Nov;35(3):238-45.	参考
4.3-103	-	Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters.	Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, Merkle HP, Langguth P.	-	-	海外	Biopharm Drug Dispos. 2003 Sep;24(6):259-73.	参考
4.3-104	-	Forestomach carcinogens: pathology and relevance to man.	Wester PW, Kroes R.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 1988;16(2):165-71.	参考
4.3-105	-	Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation.	Wilms H, Sievers J, Rickert U, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U, et al.	-	-	海外	J Neuroinflammation. 2010 May 19;7:30.	参考
4.3-106	-	Curcumin upregulates transcription factor Nrf2, HO-1 expression and protects rat brains against focal ischemia.	Yang C, Zhang X, Fan H, Liu Y.	-	-	海外	Brain Res. 2009 Jul 28;1282:133-41.	参考
4.3-107	-	Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury.	Yu Y, Jin H, Holder D, Ozer JS, Villarreal S, et al.	-	-	海外	Nat Biotechnol. 2010 May;28(5):470-7.	参考
4.3-108	-	Hypothalamic alterations and reproductive aging in female rats: evidence of altered luteinizing hormone-releasing hormone neuronal function.	Rubin BS	-	-	海外	Biol Reprod. 2000 Oct;63(4):968-76	参考
4.3-109	-	Pressure-volume characteristics of lungs of rats during pregnancy and postpartum.	Faridy EE	-	-	海外	Respir Physiol 1981; 43: 43-58	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.2 臨床試験一覧表								
5.2.1	—	Listing of All Clinical Studies	—	—	—			
5.3 試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
5.3.1.1-1	109HV105	A Pharmacokinetics Profile Determination of BG00012 Standard Formulation and the BG00012 Active Pharmaceutical Ingredient (API) After a Single Oral Dose Administered to Healthy Male Volunteers	Biogen Idec Inc.	■年■月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.1.1-2	C-1903	A Single-Center, Randomized, Crossover Study to Investigate Possible Food Effects on BG00012, When Administered as Single Oral Doses in Healthy Volunteers	Biogen Idec Inc.	■年■月 ～ ■年■月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.1.1-3	FAG-201-FG-PK-02/02	A Phase I, Open-Label, Randomised, Two-Period Cross-Over Trial to Investigate the Possible Food Interaction of FAG-201, Administered as Single Oral Dose in Healthy, Male, Caucasian Subjects	■	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.2-1	109HV107	A Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers to Establish the Bioequivalence of BG00012 Given as a Single Capsule and Given as Two Capsules	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.1.2-2	109HV109	A Randomized, Single-Blind, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers to Establish the Bioequivalence of BG00012 Supplied by 2 Different Commercial Manufacturers (Vifor SA and Johnson & Johnson)	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連性を検討した試験報告書								
該当資料なし								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	EBA00184LX	LONG TERM MATRIX STABILITY ASSESSMENT OF METHYL HYDROGEN FUMARATE IN SODIUM FLUORIDE SODIUM HEPARIN HUMAN PLASMA BY LC/MS/MS	■	■年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-2	6440-071510	THE LC/MS/MS QUANTITATION OF METHYL HYDROGEN FUMARATE IN SODIUM FLUORIDE/SODIUM HEPARIN HUMAN PLASMA BETWEEN 10.0 AND 5000 ng/mL	■	■年	外国	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.3.1.4-3	EBA00183LX	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE ANALYSIS OF METHYL HYDROGEN FUMARATE IN SODIUM FLUORIDE SODIUM HEPARIN HUMAN PLASMA	■■■■■	■■■年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1-1	PD-05-01	Determination of in vitro plasma protein binding of dimethyl fumarate (DMF) and monomethyl fumarate (MMF)	Biogen Idec Inc.	■■■年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.1-2	P00012-10-05	PROTEIN BINDING OF MONO-METHYL FUMARATE IN RAT, DOG, MONKEY AND HUMAN PLASMA	Biogen Idec Inc.	■■■年	外国	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2-1	P00012-04-12	In Vitro Metabolism of Dimethyl Fumarate and Methyl Hydrogen Fumarate by Human Hepatic Microsomes and Human Recombinant Cytochromes P450	██████████	████年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-2	P00012-04-13	Inhibitory Potential of Dimethyl Fumarate and Methyl Hydrogen Fumarate toward Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Isoenzymes	██████████	████年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-3	P00012-04-14	Methyl Hydrogen Fumarate: Evaluation of CYP450 Induction using Primary Cultures of Human Hepatocytes	██████████	████年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-4	P00012-06-04	EVALUATION OF INHIBITION OF THE CATALYTIC ACTIVITIES OF HUMAN RECOMBINANT CYTOCHROMES P450 2B6 AND 2C8 BY MMF AND DMF	██████████	████年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-5	P00012-06-05	Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 2B6, 2C8 and P-gp by MMF in Cultured Human Hepatocytes	██████████	████年 月～ ████年 月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-6	P00012-10-03	REVERSIBLE CYP INHIBITION POTENTIAL OF MONOMETHYL FUMARATE DETERMINED IN VITRO USING HUMAN LIVER MICROSOMES	Biogen Idec Inc.	████年 月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-7	P00012-10-04	DI-METHYL FUMARATE AND MONO-METHYL FUMARATE INHIBITION POTENTIAL ON P-GLYCOPROTEIN USING CACO-2 SYSTEM	Biogen Idec Inc.	████年 月～ ████年 月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.2-8	PD05-28	Evaluation of in vitro Cytochrome P450 Inhibition Profile of Dimethyl Fumarate (DMF) and Monomethyl Fumarate (MMF) using High Throughput Inhibitor Screening Kits	Biogen Idec Inc.	████年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3-1	P00012-06-03	INHIBITION OF PGP MEDIATED TRANSPORT IN LLC-PK <sub>1</sub> CELL MONOLAYERS BY DMF AND MMF	██████████	████年	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.3-2	P00012-10-06	PLASMA STABILITY OF MONO-METHYL FUMARATE IN HUMAN PLASMA DETERMINED IN VITRO	Biogen Idec Inc.	████年 月～ ████年 月	外国	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.2.3-3	P00012-10-07	RED BLOOD CELL PARTITIONING OF MONOMETHYL FUMARATE IN VITRO IN HUMAN WHOLE BLOOD	Biogen Idec Inc.	■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.3-4	P00012-10-09	DETERMINATION OF DMF STABILITY IN HUMAN PLASMA WITH LC/MS/MS TECHNIQUE	Biogen Idec Inc.	■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.3-5	P00012-12-03	In Vitro Evaluation of Monomethyl Fumarate (MMF) as an Inhibitor of Human OATP1B1, OATP1B3 or OCT1 Transporters	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.3-6	P00012-12-05	In Vitro Evaluation of Monomethyl Fumarate as an Inhibitor of Human Organic Anion Transporter 1, Organic Anion Transporter 3, Organic Cation Transporter 1, Organic Cation Transporter 2, Multidrug and Toxin Extrusion 1, and Multidrug and Toxin Extrusion 2K Transporters	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.2.3-7	P00012-12-06	IN VITRO EVALUATION ON THE INHIBITION POTENTIAL OF MONOMETHYL FUMARATE AND DI-METHYL FUMARATE TOWARD HUMAN BREAST CANCER RESISTANCE PROTEIN AND HUMAN BILE SALT EXPORT PUMP	Biogen Idec Inc.	■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	IKP/ID32	A double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel study with increasing multiple doses to investigate the tolerability of FAG-201 microtablets in healthy male subjects	■	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-2	FAG-201-FG-PK-03/04	A phase I, open-label, two-period trial to investigate the pharmacokinetic characteristics of FAG-201 after multiple oral dosing in healthy, male, Caucasian subjects	■	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-3	109HV106	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BG00012 Administered With and Without 325 mg Aspirin	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-4	109HV102	An Open-Label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Single Oral Doses of 14C-BG00012 in Healthy Male Subjects	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.3.3.2-1	109MS101	A 24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 after Single-Day Oral Administration in Subjects with Multiple Sclerosis	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	109HV108	An Open-Label, Parallel-Group, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BG00012 in Chinese, Japanese, and Caucasian Adult Healthy Volunteers	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	109HV103	A Single-Center, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetic Effects of BG00012 TID Administered Alone to BG00012 TID Co-administered with a Single Dose of Avonex® (Interferon β-1a) in Healthy Volunteers	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-2	109HV104	A Single-Center, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetic Effects of BG00012 TID, Administered Alone, with BG00012 TID Co-Administered with a Single Dose of Glatiramer Acetate in Healthy Volunteers	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.3.4-3	109HV113	A Randomized, Two-Way Crossover Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of BG00012 on the Pharmacokinetics of Ortho Cyclen® in Healthy Female Subjects	Biogen MA Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
該当資料なし								

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	IKP/ID33	Open four treatment, four period single ascending dose study to evaluate the pharmacokinetic characteristics especially the dose linearity of dimethyl fumarate following per oral administration of four different dose levels together with a continental breakfast in n=12 healthy male subjects. The blood sampling schedule will be determined from the results of a Pre-study in two healthy male subjects.	██████	████年██月～████年██月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.4.1-2	109HV101	A Single-Center, Randomized, Blinded, Placebo- and Active-Controlled Study to Evaluate the QTc Interval Prolongation Potential of BG00012 When Administered to Healthy Volunteers	Biogen Idec Inc.	████年██月～████年██月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
該当資料なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	C-1900	Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Biogen Idec Inc.	████年██月～████年██月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-2	109MS301	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Biogen Idec Inc.	████年██月～████年██月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-3	109MS302	A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Biogen Idec Inc.	████年██月～████年██月	外国	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-4	109MS305	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	Biogen Idec Inc.	████年██月～実施中	外国および国内	国内/海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書								

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.3.5.2-1	109MS303	A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-2	109MS305 Part II	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	Biogen Idec Inc.	■年■月 ～実施中	外国および国 内	国内/海 外	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
該当資料なし								

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-1	109MS201	An Open-Label, Multicenter Study in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Safety of 240 mg BG00012 T1D Administered as Add-On Therapy to Beta Interferons (IFNβ) or Glatiramer Acetate (GA)	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月 (Data Cut-off)	外国	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	FAG-201-BG-PK-01/02	OPEN-LABELLED, TWO TREATMENT, PARALLEL TRIAL TO EVALUATE POSSIBLE MEDIATORS CAUSING FLUSH FOLLOWING PER ORAL ADMINISTRATION OF DIMETHYL FUMARATE IN PATIENTS WITH PSORIASIS	■	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-3	109RA201	A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of BG00012 When Given with Methotrexate to Subjects with Active Rheumatoid Arthritis who have had an Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug Therapy	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月	外国	海外	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	PSUR1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT TECFIDERA/TECFIDERA	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月		海外	社内資料	参考
5.3.6-2	PSUR2	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT DIMETHYL FUMARATE/TECFIDERA	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月		海外	社内資料	参考
5.3.6-3	PSUR3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT DIMETHYL FUMARATE, TECFIDERA	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月		海外	社内資料	参考
5.3.6-4	PSUR4	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT DIMETHYL FUMARATE, TECFIDERA	Biogen Idec Inc.	■年■月～ ■年■月		海外	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	—	患者データ一覧表及び症例記録（症例一覧表）	—	—	—	—	社内資料	参考
5.3.7-2	—	患者データ一覧表及び症例記録（副作用一覧）	—	—	—	—	社内資料	参考
5.3.7-3	—	患者データ一覧表及び症例記録（重篤な有害事象一覧）	—	—	—	—	社内資料	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4 参考文献								
5.4-1	—	Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management?	Agarwal R, Panesar A, Lewis RR	—	—	海外	Am J Kidney Dis. 2002 Jun;39(6):1190-5	参考
5.4-2	—	A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis.	Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK.	—	—	海外	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94(6):417-23.	参考
5.4-3	—	Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis.	Arnett PA, Strober LB.	—	—	海外	Expert Rev Neurother. 2011 Mar;11(3):411-24.	参考
5.4-4	—	Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years.	Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, et.al.	—	—	海外	Brain. 2003 Aug;126(Pt 8):1782-9.	参考
5.4-5	—	Beta-2 microglobulin and neopterin as markers of disease activity in multiple sclerosis.	Bagnato F, Durastanti V, Finamore L, et al.	—	—	海外	Neurol Sci. 2003;24 Suppl 5:S301-4.	参考
5.4-6	—	Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.	Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et.al.	—	—	海外	Brain. 1997 Nov;120 ( Pt 11):2059-69.	参考
5.4-7	—	MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS).	Barkhof F. Mult Scler.	—	—	海外	Mult Scler. 1999 Aug;5(4):283-6.	参考
5.4-8	—	Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance.	Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, et.al.	—	—	海外	Arch Neurol. 2003 Aug;60(8):1073-81.	参考
5.4-9	—	Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials.	Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, et.al.	—	—	海外	Nat Rev Neurol. 2009 May;5(5):256-66.	参考
5.4-10	—	The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis.	Bermel RA1, Bakshi R.	—	—	海外	Lancet Neurol. 2006 Feb;5(2):158-70.	参考
5.4-11	—	Dimethylfumarathaltige Arzneimittel (Tecfidera®, Fumaderm®): Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML) in Zusammenhang mit der Anwendung dimethylfumarathaltiger Arzneimittel	BfArM	—	—	海外	BfArM Risk Information. Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Published 2015	参考
5.4-12	—	A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions.	Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, et.al.	—	—	海外	Ann Neurol. 2001 Jun; 49 (6):793-6.	参考
5.4-13	—	The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective.	Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al.	—	—	海外	Drug Metab Dispos. 2003;31(7):815-32.	参考
5.4-14	—	Investigating an incidental finding of lymphopenia.	Brass D, McKay P, Scott F.	—	—	海外	BMJ. 2014;348:g1721.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-15	—	Survival and mortality rates among Danes with MS.	Bronnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T, et.al.	—	—	海外	Int MS J. 2006 May;13(2):66-71.	参考
5.4-16	—	Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology.	Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, et.al.	—	—	海外	Ann Neurol. 1997 Nov;42(5):783-93.	参考
5.4-17	—	Anti-CD20 antibody, IDEC-C2B8: clearance of bcl-2 t(14;18) positive cells from peripheral blood and bone marrow in patients with relapsed low-grade or follicular lymphoma.	Cabanillas F, Grillo-López AJ, McLaughlin P, et al.	—	—	海外	Blood. 1996;88(10):91a, #351.	参考
5.4-18	—	The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease.	Calkins MJ, Johnson DA, Townsend JA, et.al.	—	—	海外	Antioxid Redox Signal. 2009 Mar;11(3):497-508.	参考
5.4-19	—	Lymphocytopenia in a hospital population--what does it signify?	Castelino DJ, McNair P, Kay TW.	—	—	海外	Aust N Z J Med. 1997;27(2):170-4.	参考
5.4-20	—	Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005.	CDC.	—	—	海外	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(1):1-5.	参考
5.4-21	—	Guidance for Industry on Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence.	CDER.	—	—	海外	Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 2001	参考
5.4-22	—	Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations.	CDER.	—	—	海外	Center for Drug Evaluation and Research (CDER). March 2003.	参考
5.4-23	—	Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression.	Chen XL, Dodd G, Thomas S, et al.	—	—	海外	Am J Physiol Heart Circ Physiol.2006; 290(5):H1862-70.	参考
5.4-24	—	Voxel-based analysis of the evolution of magnetization transfer ratio to quantify remyelination and demyelination with histopathological validation in a multiple sclerosis lesion.	Chen JT, Kuhlmann T, Jansen GH, et.al.	—	—	海外	Neuroimage. 2007 Jul 15;36(4):1152-8.	参考
5.4-25	—	Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE.	Chen H, Assmann JC, Krenz A, et al.	—	—	海外	J Clin Invest. 2014;124(5):2188-92.	参考
5.4-26	—	COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP).	CHMP.	—	—	海外	European Medicines Agency. 2010 January	参考
5.4-27	—	Intrater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure.	Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush DM, et al.	—	—	海外	Neurology. 2000;54(4):802-6.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-28	—	Vital Statistics Report.	Control CfD.	—	—	海外	Centers for Disease Control and Prevention. Published 2013	参考
5.4-29	—	MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals.	Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, et.al.	—	—	海外	Neurology. 2003 Feb 25;60(4):640-6.	参考
5.4-30	—	Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure.	Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al.	—	—	海外	Brain. 1999;122:871-882.	参考
5.4-31	—	Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway.	Dahl OP, Stordal E, Lydersen S, et.al.	—	—	海外	Mult Scler. 2009 Dec;15(12):1495-501.	参考
5.4-32	—	In vivo evidence for axonal dysfunction remote from focal cerebral demyelination of the type seen in multiple sclerosis.	De Stefano N, Narayanan S, Matthews PM, et.al.	—	—	海外	Brain. 1999 Oct;122 ( Pt 10):1933-9.	参考
5.4-33	—	Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies.	De Stefano N, Filippi M, Miller D, et al.	—	—	海外	Neurology. 2007;69(20):1942-52.	参考
5.4-34	—	Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe.	Kasteng F, Kobelt G.	—	—	海外	European Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA); 2009.	参考
5.4-35	—	Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease.	Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, et.al.	—	—	海外	PLoS One. 2011 Jan 31;6(1):e16172.	参考
5.4-36	—	Mortality and Life Expectancy Statistics.	Eurostat	—	—	海外	Eurostat Statistics Explained: Published 2012	参考
5.4-37	—	Multiple sclerosis and depression.	Feinstein A.	—	—	海外	Mult Scler. 2011 Nov;17(11):1276-81.	参考
5.4-38	—	Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain.	Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, et.al.	—	—	海外	1997 Mar;120 ( Pt 3):393-9.	参考
5.4-39	—	Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis.	Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et.al.	—	—	海外	Ann Neurol. 2000 Dec;48(6):885-92.	参考
5.4-40	—	The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force.	Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, et al.	—	—	海外	Mult Scler. 1999;5(4):244-50.	参考
5.4-41	—	Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients.	Fisher E, Rudick RA, Cutter G, et al.	—	—	海外	Mult Scler. 2000;6(6):373-7.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4-42	—	Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS.	Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et.al.	—	—	海外	Neurology. 2002 Nov 12;59(9):1412-20.	参考
5.4-43	—	Serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for treatment trials.	Frank JA, Stone LA, Smith ME, et.al.	—	—	海外	Ann Neurol. 1994;36 Suppl:S86-90.	参考
5.4-44	—	Risk factors in miscarriage: a review.	Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, et.al.	—	—	海外	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 May 10;102(2):111-9.	参考
5.4-45	—	Progressive multifocal leukoencephalopathy: why gray and white matter.	Gheuens S, Wuthrich C, Korolnik JJ.	—	—	海外	Annu Rev Pathol. 2013;8:189-215.	参考
5.4-46	—	Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells.	Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, et al.	—	—	海外	J Exp Med. 2011;208(11):2291-303.	参考
5.4-47	—	Work productivity in relapsing multiple sclerosis: associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life.	Glanz 2012 Glanz BI, Dé gano IR, Rintell DJ, et al.	—	—	海外	Value Health. 2012;15(8):1029-35	参考
5.4-48	—	Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease?	Glasscock R.J.	—	—	海外	Curr Hypertens Rep. 2010 Oct;12(5):364-8.	参考
5.4-49	—	The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure.	Hobart 2001 Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al.	—	—	海外	Brain. 2001;124(Pt 5):962-73.	参考
5.4-50	—	Oxidative damage in multiple sclerosis lesions.	Haider L, Fischer MT, Frischer JM, et al.	—	—	海外	Brain. 2011;134(Pt 7):1914-24.	参考
5.4-51	—	Vacuolar leukoencephalopathy with widespread astrogliosis in mice lacking transcription factor Nrf2.	Hubbs AF, Benkovic SA, Miller DB, et al.	—	—	海外	Am J Pathol. 2007;170(6):2068-76.	参考
5.4-52	—	Remyelination protects axons from myelination-associated axon degeneration.	Irvine KA, Blakemore WF.	—	—	海外	Brain. 2008;131(Pt 6):1464-77.	参考
5.4-53	—	Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients.	Isaac C, Li DK, Genton M, et.al.	—	—	海外	Neurology. 1988 Oct;38(10):1511-5.	参考
5.4-54	—	Regulatory mechanisms of cellular response to oxidative stress.	Itoh K, Ishii T, Wakabayashi N, et al.	—	—	海外	Free Radic Res. 1999;31(4):319-24.	参考
5.4-55	—	Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)	Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et.al.	—	—	海外	Ann Neurol. 1996 Mar;39(3):285-94.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-56	—	Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group.	Johnson KP1, Brooks BR, Cohen JA, et.al.	—	—	海外	Neurology. 1995 Jul;45(7):1268-76.	参考
5.4-57	—	Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group.	Kappos L, Moeri D, Radue EW, et.al.	—	—	海外	Lancet. 1999 Mar 20;353(9157):964-9.	参考
5.4-58	—	A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis Ludwig.	Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et.al.	—	—	海外	N Engl J Med. 2010 February 4;362(5):387-	参考
5.4-59	—	Effect of BG-12 on contrast-enhancing lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study.	Kappos L, Gold R, Miller DH, et al.	—	—	海外	Mult Scler. 2011.	参考
5.4-60	—	Emergence of biomarkers in nephropharmacology.	Khan E, Batuman V, Lertora JJ.	—	—	海外	Biomark Med. 2010 Dec;4(6):805-14.	参考
5.4-61	—	Prevalence of multiple sclerosis in Korea.	Kim NH, Kim HJ, Cheong HK,	—	—	海外	Neurology. 2010;75(16):1432-8.	参考
5.4-62	—	Latitude has more significant impact on prevalence of multiple sclerosis than ultraviolet level or sunshine duration in Japanese population.	Kinoshita M, Obata K, Tanaka M.	—	—	国内	Neurol Sci. 2015	参考
5.4-63	—	Multiple sclerosis in the Japanese population.	Kira J.	—	—	国内	Lancet Neurol. 2003;2(2):117-27.	参考
5.4-64	—	Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).	Kurtzke JF.	—	—	海外	Neurology. 1983 Nov;33(11):1444-52.	参考
5.4-65	—	Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination.	Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, et al.	—	—	海外	Nat Genet. 2003;33(3):366-74.	参考
5.4-66	—	The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis.	Lassmann H, van Horsen J.	—	—	海外	FEBS Lett. 2011;585(23):3715-23.	参考
5.4-67	—	Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway.	Linker RA, Lee DH, Ryan S,	—	—	海外	Brain. 2011 Mar;134(Pt 3):678-92.	参考
5.4-68	—	Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses.	Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, et al.	—	—	海外	European Journal of Immunology. 2004;34(2):565-75.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-69	—	Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey.	Lublin FD, Reingold SC.	—	—	海外	Neurology. 1996 Apr;46(4):907-11.	参考
5.4-70	—	Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis.	Lublin FD, Baier M, Cutter G.	—	—	海外	Neurology. 2003 Dec 9;61(11):1528-32.	参考
5.4-71	—	MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review.	Makhani N, Morrow SA, Fisk J, et al.	—	—	海外	Mult Scler Relat Disord. 2014;3(1):48-60.	参考
5.4-72	—	Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000.	Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, et al.	—	—	海外	Neurology. 2003;61(10):1373-7.	参考
5.4-73	—	Psoriasis and occlusive vascular disease.	McDonald CJ, Calabresi P.	—	—	海外	Br J Dermatol. 1978 Nov;99(5):469-75.	参考
5.4-74	—	Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple	McDonald WI, Compston A, Edan G, et al.	—	—	海外	Ann Neurol. 2001;50(1):121-127	参考
5.4-75	—	The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis.	McFarland HF, Barkhof F, Antel J, et al.	—	—	海外	Mult Scler. 2002 Feb;8(1):40-51.	参考
5.4-76	—	Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial.	Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al.	—	—	海外	Lancet Neurol. 2008 Oct;7(10):903-14.	参考
5.4-77	—	Miller DH, Rudge P, Johnson G, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.	Miller DH, Rudge P, Johnson G, et al.	—	—	海外	Brain. 1988 Aug;111 ( Pt 4):927-39.	参考
5.4-78	—	Biomarkers and Surrogate Outcomes in Neurodegenerative Disease: Lessons from Multiple Sclerosis.	Miller DH.	—	—	海外	NeuroRx. 2004 Apr; 1(2): 284-294.	参考
5.4-79	—	Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis.	Milo R, Miller A.	—	—	海外	Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):518-24.	参考
5.4-80	—	Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies.	Molloy ES, Calabrese LH.	—	—	海外	Arthritis Rheum. 2012;64(9):3043-51.	参考
5.4-81	—	Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.	Munschauer FE, Kinkel RP.	—	—	海外	Clin Ther. 1997;19(5):883-93.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-82	—	Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole. <i>Neurology</i> .	Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, et.al.	—	—	海外	2010 May 25;74(21):1694-701.	参考
5.4-83	—	PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate.	Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et.al.	—	—	海外	<i>N Engl J Med</i> . 2015;372(15):1474-6.	参考
5.4-84	—	Multiple Sclerosis.	Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et.al.	—	—	海外	<i>N Engl J</i> . 2000 September 28;343:938-952	参考
5.4-85	—	250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study.	O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et.al.	—	—	海外	<i>Lancet Neurol</i> . 2009 Oct;8(10):889-97.	参考
5.4-86	—	Relapse Efficacy Endpoints for the Evaluation of Disease-Modifying Therapies in Clinical Studies of Multiple Sclerosis.	O'Neill, Polman CH, Kappos L, et.al.	—	—	海外	Poster presented at the 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. 2007 April 28–May 5.	参考
5.4-87	—	Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective.	Patten SB, Beck CA, Williams JV, et.al.	—	—	海外	<i>Neurology</i> . 2003 Dec 9;61(11):1524-7.	参考
5.4-88	—	Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor κB (NF-κB) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling.	Peng H, Guerau-de-Arellano M, Mehta VB, et al.	—	—	海外	<i>J Biol Chem</i> . 2012;287(33):28017-26.	参考
5.4-89	—	Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of β2-microglobulin, albumin, and total protein.	Peterson PA, Evrin PE, Berggard I.	—	—	海外	<i>J Clin Invest</i> . 1969 Jul; 48(7): 1189–98.	参考
5.4-90	—	Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".	Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al.	—	—	海外	<i>Ann Neurol</i> . 2005;58(6):840-6.	参考
5.4-91	—	A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.	Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et.al.	—	—	海外	<i>N Engl J Med</i> . 2006 Mar 2;354(9):899-910.	参考
5.4-92	—	Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.	Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et.al.	—	—	海外	<i>Ann Neurol</i> . 2011 Feb;69(2):292-302.	参考
5.4-93	—	Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis.	PRISMS Study Group.	—	—	海外	<i>Lancet</i> . 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4-94	—	Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study.	Ron MA, Callanan MM, Warrington EK.	—	—	海外	Psychol Med. 1991 Feb;21(1):59-68.	参考
5.4-95	—	The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update.	Rosati G.	—	—	海外	Neurol Sci. 2001 Apr;22(2):117-39.	参考
5.4-96	—	Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action.	Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, et al.	—	—	海外	J Invest Dermatol. 2009;129(1):231-4.	参考
5.4-97	—	Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study.	Rudick RA, Lee JC, Simon J.	—	—	海外	Ann Neurol. 2006 Aug;60(2):236-42.	参考
5.4-98	—	Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics.	Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC.	—	—	海外	Neurology. 1991 Aug;41(8):1193-6.	参考
5.4-99	—	A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis.	Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al.	—	—	国内	Mult Scler. 2012;18(9):1269-77.	参考
5.4-100	—	Activation of the Keap1/Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic [correction of electrophillic] phase II inducers.	Satoh T, Okamoto SI, Cui J, et al.	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(3):768-73.	参考
5.4-101	—	Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway.	Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, et al.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther. 012;341(1):274-84.	参考
5.4-102	—	Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration.	Schilling S, Goelz S, Linker R, et al.	—	—	海外	Clin Exp Immunol. 2006;145(1):101-7.	参考
5.4-103	—	Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain.	Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al.	—	—	海外	Ann Neurol. 2004 Sep;56(3):407-15.	参考
5.4-104	—	Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis.	Silber E, Sharief MK.	—	—	海外	J Neurol Sci. 1999 Nov 15;170(1):11-8.	参考
5.4-105	—	Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know.	Simon JH.	—	—	海外	Mult Scler. 2006 Dec;12(6):679-87.	参考
5.4-106	—	Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis.	Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al.	—	—	海外	Neuroimage. 2002 Sep;17(1):479-89.	参考
5.4-107	—	Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis.	Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P.	—	—	海外	Neurology. 2004 Apr 27;62(8):1432-4.	参考
5.4-108	—	Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach.	Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al.	—	—	海外	Ann Neurol. 2009 Mar;65(3):268-75.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
5.4-109	—	Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach.	Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et.al.	—	—	海外	Neurology. 2010 Jul 27;75(4):302-9.	参考
5.4-110	—	Congenital Anomaly Statistics 2012 England and Wales.	Springett A, Budd J, Draper ES, et al.	—	—	海外	London: British Isles Network of Congenital Anomaly Registers; 2014.	参考
5.4-111	—	Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation.	Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al.	—	—	海外	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(7):542-5.	参考
5.4-112	—	Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial.	The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.	—	—	海外	Neurology. 1993;43(4):655-61.	参考
5.4-113	—	Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis.	Thompson AJ, Kermod AG, Wicks D, et.al.	—	—	海外	Ann Neurol. 1991 Jan;29(1):53-62.	参考
5.4-114	—	Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. Neurology.	Thompson AJ, Miller D, Youl B, et.al.	—	—	海外	1992 Jan;42(1):60-3.	参考
5.4-115	—	Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis.	Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et.al.	—	—	海外	N Engl J Med. 1998 Jan 29;338(5):278	参考
5.4-116	—	Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis.	Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et.al.	—	—	海外	Neurology. 1996 Dec;47(6):1469-76.	参考
5.4-117	—	Fibroblast growth factor-1 induces heme oxygenase-1 via nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in spinal cord astrocytes: consequences for motor neuron survival.	Vargas MR, Pehar M, Cassina P, et al.	—	—	海外	J Biol Chem. 2005;280(27):25571-9.	参考
5.4-118	—	Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression.	van Horsen J, Schreibelt G, Drexhage J, et al.	—	—	海外	Free Radic Biol Med. 2008;45(12):1729-37.	参考
5.4-119	—	Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability.	van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, et.al.	—	—	海外	Ann Neurol. 1999 Nov;46(5):747-54.	参考
5.4-120	—	Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis.	van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et.al.	—	—	海外	Neurology. 1998 May;50(5):1282-8.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4-121	—	Nrf2 and Nrf1 in association with Jun proteins regulate antioxidant response element-mediated expression and coordinated induction of genes encoding detoxifying enzymes.	Venugopal R, Jaiswal AK.	—	—	海外	Oncogene. 1998;17(24):3145-56.	参考
5.4-122	—	Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials.	Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, et al.	—	—	海外	Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(2):103-18.	参考
5.4-123	—	Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their	Walther EU, Hohlfeld R.	—	—	海外	Neurology. 1999;53(8):1622-7.	参考
5.4-124	—	Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury.	Waring WS, Moonie A.	—	—	海外	Clin Toxicol (Phila). 2011 Oct;49(8):720-8.	参考
5.4-125	—	The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course.	Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et.al.	—	—	海外	Brain. 1989;112 ( Pt 6):1419-28.	参考
5.4-126	—	The natural history of multiple sclerosis.	Weinshenker BG.	—	—	海外	Neurol Clin. 1995;13(1):119-46.	参考
5.4-127	—	Stability, permeability and pharmacokinetics of perorally administered fumarates	Werdenberg D.	—	—	海外	Swiss Federal Institute of Technology; 2003.	参考
5.4-128	—	Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters.	Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, et al.	—	—	海外	Biopharm Drug Dispos. 2003;24(6):259-73.	参考
5.4-129	—	Detoxication enzyme inducers modify cytokine production in rat mixed glial cells.	Wierinckx A, Brevé J, Mercier D, et al.	—	—	海外	J Neuroimmunol. 2005;166(1-2):132-43.	参考
5.4-130	—	Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis.	Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, et al.	—	—	海外	Trends Mol Med. 2014;20(3):179-187. Epub Epub 2013 Dec 24.	参考
5.4-131	—	Enhancing expression of Nrf2-driven genes protects the blood brain barrier after brain injury.	Zhao J, Moore AN, Redell JB, et al.	—	—	海外	J Neurosci. 2007;27(38):10240-8.	参考
5.4-132	—	Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis.	Zivadinov R, Reder AT, Filippi M, et.al.	—	—	海外	Neurology. 2008 Jul 8;71(2):136-44.	参考
5.4-133	—	Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors.	Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, et al.	—	—	海外	Blood. 2008;112(2):287-94.	参考
5.4-134	—	Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells.	Zonios D, Sheikh V, Sereti I.	—	—	海外	Arthritis Res Ther. 2012;14(4):222	参考
5.4-135	—	Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".	Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al.	—	—	海外	Ann Neurol. 2005;58(6):840-6	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料 番号	Report No. /	タイトル	著者	試験実施期 間	試験実施場 所	国内/ 海外	掲載誌/ その他	評価/ 参考 の別
5.4-136	—	Carbon dioxide measures up as a real hazard.	Henderson R.	—	—	海外	Occup Health Staf. 2006;75(7):64 , 68-9.	参考
5.4-137	—	Breath tests as noninvasive assays of P450s.	Watkins PB.	—	—	海外	Methods Enzymol. 1991;206:517 -22.	参考
5.4-138	—	Module2.7.4 Appendix	Biogen Idec Inc.	—	—	海外		参考
5.4-139	—	Balasubramaniam et al., 2004	Balasubrama nniam P, et al.	—	—	海外	Br J Dermatol. 2004 Apr;150(4):74	参考