

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

多発性硬化症治療剤
フマル酸ジメチル

テクフィデラ[®] カプセル120mg
カプセル240mg
Tecfidera[®] capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	テクフィデラ [®] カプセル120mg： 1カプセル中にフマル酸ジメチル120.0mgを含有 テクフィデラ [®] カプセル240mg： 1カプセル中にフマル酸ジメチル240.0mgを含有
一般名	和名：フマル酸ジメチル 洋名：Dimethyl Fumarate [JAN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年12月19日 薬価基準収載年月日：2017年2月15日 販売開始年月日：2017年2月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：バイオジェン・ジャパン株式会社 販売提携：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイオジェン・ジャパン株式会社 くすり相談室 Tel：0120-560-086（フリーダイヤル） 受付：午前9：00～午後5：00 （祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで） 医療関係者向けホームページ：www.biogen.co.jp

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随

時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提携活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	38
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	38
2. 薬理作用	38
VII. 薬物動態に関する項目	44
1. 血中濃度の推移	44
2. 薬物速度論的パラメータ	48
3. 母集団（ポピュレーション）解析	49
4. 吸収	49
5. 分布	49

6. 代謝	51
7. 排泄	52
8. トランスポーターに関する情報	54
9. 透析等による除去率	54
10. 特定の背景を有する患者	54
11. その他	54
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	55
1. 警告内容とその理由	55
2. 禁忌内容とその理由	55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
7. 相互作用	59
8. 副作用	60
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64
10. 過量投与	64
11. 適用上の注意	64
12. その他の注意	65
IX. 非臨床試験に関する項目	67
1. 薬理試験	67
2. 毒性試験	68
X. 管理的事項に関する項目	73
1. 規制区分	73
2. 有効期間	73
3. 包装状態での貯法	73
4. 取扱い上の注意	73
5. 患者向け資材	73
6. 同一成分・同効薬	73
7. 国際誕生年月日	74
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	74
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	74
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	74
11. 再審査期間	74
12. 投薬期間制限に関する情報	74
13. 各種コード	74
14. 保険給付上の注意	74
XI. 文献	75
1. 引用文献	75
2. その他の参考文献	77
XII. 参考資料	78
1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	80
XIII. 備考	83
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	83
2. その他の関連資料	83

略語表

略語	略語内容
BID	1日2回
CNS	中枢神経系
DMF	フマル酸ジメチル
DMSO	ジメチルスルホキシド
EAE	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EDSS	総合障害度評価尺度
Gd	ガドリニウム
IFN	インターフェロン
LPS	リポ多糖
MMF	フマル酸モノメチル
MRI	磁気共鳴画像 (法)
MS	多発性硬化症
NQO1	NAD(P)H デヒドロゲナーゼ (キノン1)
Nrf2	nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2
P-gp	P糖蛋白質
PML	進行性多巣性白質脳症
QD	1日1回
RRMS	再発寛解型多発性硬化症
TID	1日3回

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テクフィデラ®カプセル 120mg・240mg（以下、本剤）は、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）治療を目的とした、新しい作用機序を有する経口の病態修飾薬（disease-modifying drug：DMD）で、有効成分としてフマル酸ジメチルを含有するフマル酸エステル製剤である。非臨床及び臨床試験データから、本剤は末梢及び中枢神経系（CNS）細胞・組織で、抗炎症作用及び神経保護作用の両方を直接促進する作用機序を有することが裏付けられている。複数の経路を介して進行するMSに対して複数の作用を有することから、本剤は本邦においてもMS患者に対して高い治療効果を有する有用な治療法となることが期待されている。

MSの病態は多面的であり、継続的な炎症性刺激及び神経変性性刺激を介して進行するが、それらの刺激の少なくとも一部は有害な酸化ストレスによって媒介されている。本剤の薬力学的反応は、酸化、炎症、及び生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構であるnuclear factor（erythroid-derived 2）related factor 2（Nrf2）転写経路の活性化を介したものと考えられる。本剤は末梢免疫系及び中枢神経系の両方で炎症反応を抑制し、有害な損傷からCNS細胞を保護することにより、MSの発症過程に関連することが知られている経路に対して効果を示す。本剤はNrf2依存性抗酸化遺伝子発現を誘導することも示され、ヒトでの臨床薬理活性が確認されている。

本剤は再発性MS（relapsing MS）治療を適応として2013年に初めて米国で承認されて以降、欧州連合（2014年）を含め世界71ヵ国（2020年3月26日時点）で承認されている。日本では、米国、EU及びその他の国々における承認の根拠となった外国人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の先行データと、日本人及び外国人患者を対象とした二重盲検プラセボ対照投与期の109MS305試験（109MS305試験〔パート1〕）において有効性及び安全性が確認されたことから、2016年12月19日に「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能・効果として製造販売が承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 再発寛解型多発性硬化症（relapsing remitting MS：RRMS）の1st line治療として、全世界で20万例以上投与されている経口病態修飾薬である。
- (2) 再発及び身体機能障害の進行に対する抑制効果を示した。
 - ・ 投与開始2年後の年間再発率49%低下（vs. プラセボ、 $p < 0.0001$ ）（海外データ）（「V. 5. (4) 1」③ 海外第Ⅲ相臨床試験（試験109MS301と109MS302の併合解

I. 概要に関する項目

析)」の項参照)

- ・ 投与開始2年後の身体機能障害の進行リスク 32%減少 (vs. プラセボ、 $p=0.0034$) (海外データ) (「V. 5. (4) 1) ③海外第Ⅲ相臨床試験 (試験 109MS301 と 109MS302 の併合解析)」の項参照)
- ・ 長期継続投与試験において、少なくとも5年間の再発抑制及び身体機能障害進行抑制効果を発揮 (中間解析) (海外データ) (「V. 5. (4) 2) ② 海外第Ⅲ相臨床試験 (試験 109MS303 ; ENDORSE 試験)」の項参照)
- ・ 投与開始2年後のT2強調病巣数 78%減少 (vs. プラセボ、 $p<0.0001$) (海外データ) (「V. 5. (4) 1) ③海外第Ⅲ相臨床試験 (試験 109MS301 と 109MS302 の併合解析)」の項参照)
- ・ 投与開始12~24週後の新規Gd造影病巣数 84%減少 (vs. プラセボ、 $p<0.0001$) (国際共同試験) (「V. 5. (4) 1) ④ 日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験 [試験 109MS305 ; APEX 試験 (パート1)]」の項参照)

(3) 安全性

- ・ 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240mg 1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。(「V. 5. (4) 1) ④ 日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験 [試験 109MS305 ; APEX 試験 (パート1)]」の項参照)
- ・ 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240mg 1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。(「V. 5. (4) 1) ③ 海外第Ⅲ相臨床試験 (試験 109MS301 と 109MS302 の併合解析)」の項参照)
- ・ 重大な副作用として、リンパ球減少 (2.2%)、白血球減少 (0.9%)、進行性多巣性白質脳症 (PML) (頻度不明)、感染症 (頻度不明)、急性腎不全 (頻度不明)、肝機能障害 (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- ・ 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必要がある。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

※：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、リンパ球減少が6ヵ月以上継続した患者において、PMLの発症が報告されている (頻度不明)。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

1日2回投与する経口剤である。（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている 資料	有	・医療従事者向け資料： 適正使用ガイド （「XIII. 2. その他の関連資料」の 項参照） ・患者向け資料： Tecfidera Guidebook テクフィデラ を服用される患者さんへ （「XIII. 2. その他の関連資料」の 項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を予定効能・効果として2014年8月21日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：（26薬）第345号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- ① 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ② 製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
進行性多巣性白質脳症（PML） 白血球およびリンパ球数減少 PML 以外の感染症 急性腎不全 肝機能障害 アナフィラキシー 潮紅 消化器症状（下痢、悪心等）	悪性腫瘍 抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用	該当なし
有効性に関する検討事項		
再発及び身体的障害の進行に対する有効性 進行型 MS 患者における有効性		

↓上記に基づく安全管理のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動： 使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）
有効性に関する調査・試験の計画
使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験（長期継続試験 109MS305 からの継続）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 リスク最小化活動
追加のリスク最小化活動： 医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド） 患者向け資材の作成、配布（Tecfidera Guidebook テクフィデラを服用される患者さんへ）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テクフィデラ®カプセル 120mg、240mg

(2) 洋名

Tecfidera® Capsules 120mg, 240mg

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フマル酸ジメチル

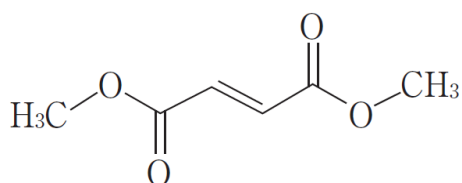
(2) 洋名 (命名法)

Dimethyl Fumarate [JAN]

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆H₈O₄

分子量 : 144.13

II. 名称に関する項目

5. 化学名（命名法）又は本質

[英名]

Dimethyl fumarate

[日本名]

フマル酸ジメチル

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：BG00012

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：102～104℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

0.77（1-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

フマル酸ジメチルは、1,2-エチレンジカルボン酸ジメチルエステルのトランス異性体である。光学活性は認められない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

フマル酸ジメチルの安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	二重LDPE バッグ	36ヵ月間	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月間	規格内

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）

標準品と同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 液体クロマトグラフィー

試料溶液及び標準溶液のフマル酸ジメチルのピークの保持時間は等しい。

定量法：

液体クロマトグラフィー

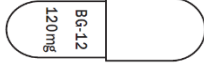
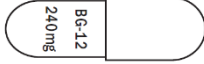
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

テクフィデラ®カプセル 120mg

BG-12 120mg (カプセル剤表面)

テクフィデラ®カプセル 240mg

BG-12 240mg (カプセル剤表面)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	テクフィデラ®カプセル 120mg	テクフィデラ®カプセル 240mg
有効成分	1 カプセル中 フマル酸ジメチル 120.0mg	1 カプセル中 フマル酸ジメチル 240.0mg
添加剤	内容物：クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、メタクリル酸コポリマーL、クエン酸トリエチル、メタクリル酸コポリマーLD、シリコーン樹脂、モノステアリン酸ポリエチレングリコール カプセル：ゼラチン、酸化チタン	

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分由来の原料、中間体の混在が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30°C/65%RH	PTP 包装 (白)	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装 (白)	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光安定性)	総照射量： 120 万 lux・hr 総エネルギー量： 200W・h/m ²	シャーレ開放	規定の総照射 量及び総エネ ルギー量以上 まで	カプセルの退色
		PTP 包装 (白)		規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(方法) 溶出試験法 パドル法

条件：回転数 100rpm

試験液：溶出試験第 1 液及び第 2 液

分析法：液体クロマトグラフィー

(結果) テクフィデラ®カプセルの第 1 液 120 分間の溶出率は 10%以下、第 2 液 30 分間の Q 値は 80%である。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

テクフィデラカプセル 120mg : 14 カプセル [14 カプセル (PTP) × 1]

テクフィデラカプセル 240mg : 28 カプセル [14 カプセル (PTP) × 2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 (白色) (ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンラミネート
フィルム)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

進行型多発性硬化症に関する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

国内外の臨床試験において本剤が投与された多発性硬化症患者は再発寛解型のみであった。進行型多発性硬化症患者に対する有効性及び安全性の十分な評価は確立していないことから記載した。

本剤を使用する前に、進行型多発性硬化症ではなく、再発寛解型多発性硬化症であることを確認する必要がある。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回 120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回 240mg 1日2回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

C-1900 試験では、被験者 257 例を 1 : 1 : 1 : 1 の比でフマル酸ジメチル 120mg QD、120mg TID、240mg 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。最高用量のフマル酸ジメチル 240mg 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 ($p < 0.001$) 及び年間再発率の 32% 低下 ($p = 0.272$) など、臨床及び MRI 評価項目に関して有意な効果が認められた。それより低用量のフマル酸ジメチルの用法・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、240mg TID の用法・用量をピボタル第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(120mg TID、すなわち 360mg/日)より高い血漿中濃度が見込めるという理由で、それまでに評価されていなかった中間の用法・用量である 240mg BID (480mg/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(240mg BID 及び 240mg 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

V. 治療に関する項目

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、フマル酸ジメチル 240mg BID の用法・用量を選択した。米国及びフマル酸ジメチルが承認されている他の国々でも、240mg BID がフマル酸ジメチルの推奨用法・用量である。

日本人、中国人、及び白人の健康成人被験者において、2 種類のフマル酸ジメチルの用法・用量（120mg BID 及び 240mg BID）の PK、安全性、及び忍容性を評価した 109HV108 試験は、フマル酸ジメチルの 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、109MS305 試験における用法・用量として 240mg BID の選択を更に支持した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

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

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

(解説)

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、1 ヶ月程度の期間、本剤を減量することができる。1 回 120mg 1 日 2 回投与における、本剤の有効性は認められていない。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必要がある。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料：◎ 参考資料：○

Phase	試験番号	対象 (日本人/外国人)	資料	備考
海外 第 I 相 試験	C-1903	健康成人 36 例 (外国人)	◎	外因性要因を検討した PK 試験 (食事の影響)
	109HV101	健康成人 51 例 (外国人)	◎	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験(単回投与)(QT/QTc 評価試験)
	109HV102	健康成人 8 例 (外国人)	◎	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 (¹⁴ C 標識 DMF の <i>in vivo</i> 吸収、代謝、及び排泄試験)
	109HV103	健康成人 26 例 (外国人)	○	肝代謝及び薬物相互作用試験 (IFNβ-1a の併用投与)
	109HV104	健康成人 26 例 (外国人)	○	肝代謝及び薬物相互作用試験 (グラチラマー酢酸塩の併用投与)

V. 治療に関する項目

	109HV105	健康成人 14 例 (外国人)	◎	相対的バイオアベイラビリティ試験
	109HV106	健康成人 42 例 (外国人)	○	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 (反復投与) (アスピリンの併用投与)
	109HV107	健康成人 81 例 (外国人)	◎	比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験
	109HV108	健康成人 71 例 (日本人 24 例/ 外国人 47 例)	◎	内因性要因を検討した PK 試験 (反復投与)
	109HV109	健康成人 80 例 (外国人)	○	比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験
	109HV113	健康成人 34 例 (外国人)	○	肝代謝及び薬物相互作用試験 (経口避妊薬の併用投与)
	FAG-201-FG- PK-02/02	健康成人 12 例 (外国人)	◎	外因性要因を検討した PK 試験 (食事の影響)
	FAG-201-FG- PK-03/04	健康成人 18 例 (外国人)	○	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 (反復投与)
	IKP/ID32	健康成人 6 例 (外国人)	○	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 (反復投与)
	IKP/ID33	健康成人 15 例 (外国人)	○	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 (単回投与)
	109MS101	RRMS 患者 48 例 (外国人)	◎	患者における PK 及び初期忍容性試験 (反復投与)
海外 第Ⅱ相 試験	109MS201	RRMS 患者 104 例 (外国人)	○	その他の臨床試験 (IFN β 及びグラチラマー酢酸塩の併用投与)
	C-1900 (パート 1 及び パート 2)	RRMS 患者 250 例 (外国人)	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験 パート 1: 二重盲検プラセボ対照投与期 パート 2: 用量盲検継続投与期
海外 第Ⅲ相 試験	109MS301 (DEFINE 試験)	RRMS 患者 826 例 (外国人)	◎	無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験
	109MS302 (CONFIRM 試験)	RRMS 患者 703 例 (外国人)	◎	無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照実薬対照並行群間用量比較試験
	109MS303 (301 及び 302 の継続長期投 与) (ENDORSE 試 験)	109MS301 及び 109MS302 試験を 完了した患者 RRMS 患者 734 例 ^a (外国人)	◎	無作為化用量盲検評価者盲検並行群間用量比較長期継続投与試験
第Ⅲ相 試験 (国際 共同試 験)	109MS305 (APEX 試験) (パート 1)	RRMS 患者 111 例 (日本人 56 例/ 外国人 45 例)	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照試験
	109MS305 (APEX 試験) (パート 2) (国内第Ⅲ相 試験の継続長 期投与試験)	109MS305 試験を完了 した患者 RRMS 患者 213 例 (日本人 106 例/ 外国人 107 例)	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照継続 長期投与試験

a 109MS303 試験で新たにフマル酸ジメチルを投与した例数

(2) 臨床薬理試験

1) 薬力学的試験¹⁾

海外第 I 相臨床試験 (109HV108 試験)

目的	中国人、日本人、及び白人の健康成人に 2 用量のフマル酸ジメチル (120mg 1 日 2 回及び 240mg 1 日 2 回) を投与したときの 24 時間における薬物動態プロファイルを評価する。
試験デザイン	第 I 相非盲検並行群間比較試験
対象	中国人、日本人及び白人の健康成人 72 例 (各 24 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18~55 歳の健康成人 ・ 体格指数 (BMI) が 18~25kg/m²
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト免疫不全ウイルス抗体検査結果が陽性である ・ C 型肝炎ウイルス感染の既往歴又は抗体検査結果が陽性である、もしくは B 型肝炎ウイルス (HBV) に感染している ・ 結核の既往歴又はクオンティフェロン[®]TB ゴールドによる検査結果が陽性。又は、精製ツベルクリン (PPD) 検査陽性 (マントー法で硬結径が 10mm 以上 [赤みではなく、隆起したしこりの大きさ] と定義) ・ スクリーニング前の 2 ヶ月以内に重篤な感染症 (肺炎、敗血症など) が認められた
試験方法	1 民族あたり 12 名をフマル酸ジメチル 120mg 1 日 2 回投与群又は 240mg 1 日 2 回投与群に層別割付けし、フマル酸ジメチル 120mg 又は 240mg を 1 日 2 回投与した。
評価項目	投与前及び投与後の血漿中フマル酸モノメチル (MMF) 濃度 薬力学評価項目： バイオマーカー [NAD(P)H デヒドロゲナーゼキノン-1 (NQO-1) 及びヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) 等] 安全性評価項目： 有害事象、血液化学的検査、血液学的検査、尿検査等
結果	<薬力学評価項目> いずれの投与群においても、Nrf2 経路の活性マーカーの測定 [HO-1 マーカー及び NQO-1 マーカーのベースライン時からの変化率 (中央値)] で顕著な差はみられなかった。 <安全性> フマル酸ジメチル 120mg 1 日 2 回投与群の 36 例中 23 例 (64%) に、240mg 1 日 2 回投与群の 35 例中 28 例 (80%) に 1 件以上の有害事象が発現した。 各用量群内で最もよくみられた有害事象 (用量別及び民族群別でいずれか 2 例以上に発現) は、潮紅、頭痛、そう痒症、傾眠、錯感覚、悪心、浮動性めまい、及び腹痛であった。 本試験期間中、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

2) 忍容性試験^{2)、3)}

① 海外第 I 相臨床試験 (試験 109HV102) <外国人のデータ>²⁾

目的	経口投与後の健康成人における ¹⁴ C フマル酸ジメチルのマスバランス及び排泄を検討する。
試験デザイン	第 I 相単施設非盲検試験
対象	外国人の健康成人 8 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～50 歳 ・体格指数 (BMI) が 19～30kg/m²
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・フマル酸エステルを含む化合物に対するアレルギー反応歴がある ・臨床的に重大な心疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、腎疾患、肺疾患、消化管疾患、皮膚疾患、精神疾患、神経疾患等、及び/又は臨床試験への参加を妨げるその他の重大な疾患の既往歴を有する ・スクリーニング時、ベースライン時、又は投与前の収縮期血圧が持続して 150mmHg 超又は 90mmHg 未満 ・悪性疾患の既往歴を有する ・ヒト免疫不全ウイルス、C 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス (HBV、HBV 表面抗原又は HBV コア抗体) に対する検査で陽性歴がある ・スクリーニング時の尿検査において、蛋白尿 1+超、原因不明の血尿、又は糖尿が認められた ・治験薬投与前 2 週間以内に発熱、症候性ウイルス感染、又は細菌感染 (上気道感染を含む) が認められた
試験方法	¹⁴ C フマル酸ジメチル (¹⁴ C フマル酸ジメチル原薬 240mg 及び目標放射能 100 μCi) のカプセル剤を空腹時に単回経口投与した。
評価項目	<p>総放射能並びにフマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチル (MMF) の濃度排泄特性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・呼気 (二酸化炭素 [CO₂] 5mmol/min/体表面積 (m²) 及び CO₂ 産生量 900g/日を基準値とする)、尿及び糞便中の投与量の回収率 ・呼気、尿、及び糞便中の投与量の累積回収率 ・呼気、尿、及び糞便中の投与量の平均累積回収率 <p>薬力学評価項目： マスバランスの測定</p> <p>安全性評価項目： 有害事象、血液化学的検査、血液学的検査、尿検査等</p>
結果	<p>「VII. 6. 代謝」及び「VII. 7. 排泄」を参照。</p> <p>フマル酸ジメチルの主要排泄経路は呼気中の CO₂ (続いて尿中及び糞便中) であることが明らかになった。</p> <p>血漿中代謝物として同定されたものは、主なものからブドウ糖、フマル酸、クエン酸、及び MMF であった。</p> <p>尿中で最も多くみられた代謝物は、コハク酸モノメチルのシステイン抱合体及びコハク酸モノメチル及び/又はコハク酸ジメチルの N-アセチルシステイン抱合体であった。</p> <p><安全性></p> <p>8 例で有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象は潮紅 8 例中 7 例 (88%)、熱感 3 例 (38%) であった。</p>

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

② 海外第 I 相臨床試験（試験 109MS101）＜外国人のデータ＞³⁾

目的	RRMS 患者において本剤を投与したときの 24 時間のフマル酸モノメチル（MMF）の薬物動態プロファイルを確立する。
試験デザイン	第 I 相多施設共同無作為化非盲検試験
対象	外国人の RRMS 患者 48 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～55 歳 ・McDonald の診断基準改訂版（2005 年）で確定診断された歩行可能な RRMS 患者 ・試験期間中有効な避妊法を使用し、最終投与後 30 日間避妊を継続できる
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS 患者 ・治験薬投与前 30 日以内に全身コルチコステロイド療法（静脈内又は経口）を受けた患者 ・妊娠中又は授乳中の女性 ・無作為化前 3 ヶ月以内に免疫抑制剤又はナタリズマブの投与を受けた者
試験方法	フマル酸ジメチル 240mg を 1 日 2 回もしくは 1 日 3 回投与した。
評価項目	安全性評価項目： 身体検査、バイタルサイン（心拍数、血圧、体温、及び呼吸数 [座位による安静状態で 5 分後に測定]）、心電図（ECG）、有害事象、併用薬、臨床検査
結果	RRMS 患者にフマル酸ジメチル 240mg を 1 日 2 回もしくは 1 日 3 回投与したところ、良好な忍容性が示された。有害事象のほとんどは軽度であり、両群でよくみられた有害事象は、潮紅及び頭痛であった。その他の安全性パラメータの解析より、フマル酸ジメチル 240mg の 1 日 2 回もしくは 1 日 3 回投与後の身体検査、バイタルサイン、又は臨床検査値に著しい異常はみられなかった。

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

3) QT/QTc 評価試験⁴⁾

海外第 I 相臨床試験 (109HV101 試験) <外国人のデータ>

目的	健康成人に本剤を投与した際の補正 QT (QTc) 間隔延長作用の有無について評価する。
試験デザイン	単施設無作為化部分盲検プラセボ及び実薬対照 4 群 4 期クロスオーバー試験
対象	外国人の健康成人 54 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～45 歳の健康成人 ・体格指数 (BMI) が 19～30kg/m²
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系疾患の既往歴を有する ・QT/QTc 間隔の著明な延長がみられる (本剤投与前に 450msec を超える QT/QTc 間隔が繰り返し認められるなど) ・治験薬投与 2 日前までの 48 時間以内に何らかの処方薬又は一般用医薬品 (アセトアミノフェン及び経口避妊薬を除き、漢方薬を含む) の投与を受けている ・妊娠中、授乳中、又は妊娠を検討している女性
試験方法	健康成人 54 例を 4 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、プラセボ、フマル酸ジメチル 240mg、フマル酸ジメチル 360mg、及びモキシフロキサシン 400mg を 4 日間投与した。投与期間の間には 7～12 日間の休薬期間を設けた。
評価項目	安全性評価項目： 身体的検査 (バイタルサインなど)、体重、12 誘導 ECG、有害事象、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、妊娠検査、及び併用薬 探索的 (PD) 評価項目： 治験薬投与の 1 時間前及び 2 時間後におけるギ酸及びメタノール (DMF の代謝物) の定量
結果	健康成人において、フマル酸ジメチル 240mg (治療用量) 及び 360mg (治療用量を上回る用量) 投与による QTc 間隔の延長は認められなかった。

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験^{5)、6)}

海外第Ⅱ相臨床試験〔試験 C-1900 (パート 1)〕〈外国人のデータ〉

目的	RRMS 患者における MRI 検査による脳病巣の活動性に対するフマル酸ジメチルの 3 用量の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験
対象	外国人の RRMS 患者 257 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～55 歳 ・McDonald の診断基準（2001 年）の 1～4 に該当する RRMS と確定診断された患者 ・総合障害度評価尺度（EDSS）スコア 0.0 以上 5.0 以下 ・無作為化前 12 ヶ月以内に 1 回以上の再発が認められた患者又は無作為化前 6 週間以内に Gd 造影病巣の事象を示す患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS ・MS 再発が無作為化前 50 日以内に認められた患者及び/又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していない患者 ・本剤もしくはフマル酸エステルによる治療歴のある患者 ・無作為化前 6 ヶ月以内にシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ナタリズマブ、もしくは静注用免疫グロブリン製剤、血漿交換又は細胞吸着除去療法による治療歴がある者 ・無作為化前 3 ヶ月以内にグラチラマー酢酸塩、インターフェロン（IFN）α、IFN β による治療歴がある患者
試験方法	<p>二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）： フマル酸ジメチル 120mg を 1 日 1 回、120mg を 1 日 3 回、240mg を 1 日 3 回、もしくはプラセボを 24 週間投与した。</p> <p>用量盲検継続投与期（パート 2）： パート 1 でプラセボ投与を受けた患者はフマル酸ジメチル 240mg 1 日 3 回投与に切り替え、それ以外の患者はパート 1 と同じ用法・用量でフマル酸ジメチル投与を継続した。</p>
評価項目	<p>主要評価項目： ・新規 Gd 造影病巣の総数（投与 12～24 週目の 4 回の MRI 検査結果の総数として算出）</p> <p>副次評価項目： ・投与 24 週目における新規 Gd 造影病巣の累積数 ・投与 24 週目における新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数</p> <p>探索的評価項目： ・年間再発率 ・総合障害度評価尺度（EDSS）スコア</p>

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p><主要評価項目></p> <p>投与 12~24 週目の新規 Gd 造影病巣数の総数の平均値は、フマル酸ジメチルを投与した 3 群において減少し、240mg 1 日 3 回群ではプラセボ群に比べて 69%有意に減少した (p<0.001、Wilcoxon の順位和検定)。</p> <p>新規 Gd 造影病巣数</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=54)</th> <th>120mg 1 日 1 回群 (n=59)</th> <th>120mg 1 日 3 回群 (n=56)</th> <th>240mg 1 日 3 回群 (n=54)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新規 Gd 造影病巣数 平均値</td> <td>4.5</td> <td>3.3</td> <td>3.1</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との 差 (95%信頼区間)</td> <td></td> <td>-1.2 (-3.6, 1.2)</td> <td>-1.4 (-3.9, 1.1)</td> <td>-3.1 (-5.4, -0.9)</td> </tr> <tr> <td>p 値*</td> <td></td> <td>0.26</td> <td>0.068</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：Wilcoxon の順位和検定</p> <p><副次評価項目></p> <p>1) 新規 Gd 造影病巣の累積数 ベースライン時から投与 24 週目までの新規 Gd 造影病巣の累積数の平均値は、プラセボ群 6.6 個、120mg 1 日 1 回群 6.2 個、120mg 1 日 3 回群 6.7 個、240mg 1 日 3 回群 3.7 個であり、240mg 1 日 3 回群ではプラセボ群に比べて 44%有意に減少した (p=0.002、Wilcoxon の順位和検定)。</p> <p>2) 新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数 投与 24 週目における新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数の平均値は、プラセボ群 4.2 個、120mg 1 日 1 回群 3.8 個、120mg 1 日 3 回群 4.1 個、240mg 1 日 3 回群 2.2 個であり、240mg 1 日 3 回群ではプラセボ群に比べて 48%有意に減少した (p=0.0006、Wilcoxon の順位和検定)。</p> <p><探索的評価項目></p> <p>1) 年間再発率 240mg 1 日 3 回群において、調整した年間再発率の低下傾向が認められ、プラセボ群と比較して 32%低下した [240mg 1 日 3 回群 0.44 (回/患者年)、プラセボ群 0.65 (回/患者年)、p=0.272、ポアソン回帰モデル]。</p> <p>2) EDSS スコア 全ての群の全ての時点において、EDSS スコアは安定しており、ベースライン値と同様であった (平均値約 2.5)。</p>		プラセボ群 (n=54)	120mg 1 日 1 回群 (n=59)	120mg 1 日 3 回群 (n=56)	240mg 1 日 3 回群 (n=54)	新規 Gd 造影病巣数 平均値	4.5	3.3	3.1	1.4	プラセボ群との 差 (95%信頼区間)		-1.2 (-3.6, 1.2)	-1.4 (-3.9, 1.1)	-3.1 (-5.4, -0.9)	p 値*		0.26	0.068	<0.0001
			プラセボ群 (n=54)	120mg 1 日 1 回群 (n=59)	120mg 1 日 3 回群 (n=56)	240mg 1 日 3 回群 (n=54)																
新規 Gd 造影病巣数 平均値	4.5	3.3	3.1	1.4																		
プラセボ群との 差 (95%信頼区間)		-1.2 (-3.6, 1.2)	-1.4 (-3.9, 1.1)	-3.1 (-5.4, -0.9)																		
p 値*		0.26	0.068	<0.0001																		
安全性	<p>パート 1 における有害事象発現率は、プラセボ群 75% (49/65 例)、120mg 1 日 1 回群 86% (55/64 例)、120mg 1 日 3 回群 92% (59/64 例)、240mg 1 日 3 回群 87% (55/63 例) であった。主な有害事象は潮紅、MS 再発、頭痛、鼻咽頭炎、悪心、そう痒症、下痢、上腹部痛、疲労及びびぼりであった。パート 2 でプラセボ群から 240mg 1 日 3 回群に切り替えた患者における有害事象発現率は 88% (52/59 例) であった。</p> <p>試験期間中、死亡例は認められなかった。</p> <p>重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 12% (8/65 例)、120mg 1 日 1 回群 6% (4/64 例)、120mg 1 日 3 回群 11% (7/64 例)、240mg 1 日 3 回群 11% (7/63 例) であった。骨盤内炎症性疾患 (フマル酸ジメチルと「おそらく関連なし」) 及び回転性眩暈 (プラセボと「おそらく関連なし」) を除き、プラセボ又はフマル酸ジメチルと「ほとんど関連なし」又は「関連なし」と判断された。</p> <p>フマル酸ジメチルを投与した 191 例のうち 20 例 (10%) が有害事象により投与を中止した。主な有害事象は、下痢及び頭痛各 2 例であった。</p>																					

V. 治療に関する項目

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<外国人のデータ>^{7)13)、14)}

① 海外第Ⅲ相臨床試験（試験109MS301；DEFINE試験）^{7)、8)}

目的	RRMS患者におけるフマル酸ジメチル投与2年目の再発患者の割合を評価する。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験
対象	外国人のRRMS患者1,234例（投与例数）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～55歳 ・McDonaldの診断基準改訂版（2005年）の1～4に該当するRRMSと確定診断された患者 ・総合障害度評価尺度（EDSS）スコア0.0以上5.0以下 ・無作為化前12ヵ月以内に1回以上の再発が認められた患者又は無作為化割付け前の6週間以内にGd造影病巣の事象を示す患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型MS、二次性進行型MS、又は進行性再発型MS ・MS再発が無作為化前50日以内に認められた患者及び/又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していない患者 ・本剤もしくはフマル酸エステルによる治療歴のある患者 ・無作為化前6ヵ月以内にシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ナタリズマブ、ミコフェノール酸モフェチル、もしくは静注（IV）用免疫グロブリン製剤、血漿交換又は細胞吸着除去療法による治療歴がある者 ・無作為化前3ヵ月以内にグラチラマー酢酸塩、IFNα、IFNβによる治療歴がある患者
試験方法	フマル酸ジメチル240mgを1日2回もしくはプラセボを96週間投与した。24週目以降の再発が確認され、投与を48週間後まで受けた患者、また12週間持続する身体機能障害進行が確認された患者は、代替MS治療に切り替えることが可能であった。
評価項目	主要評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ・投与2年目の再発患者の割合 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ・年間再発率 ・EDSSスコア ・新規Gd造影病巣数 ・新規又は新たに拡大したT2強調病巣数など

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p><主要評価項目> フマル酸ジメチル 240mg 1日2回投与群ではプラセボ群と比較して、2年時点での再発患者の割合（主要評価項目）が49%（$p < 0.0001$、Cox 比例ハザードモデル）減少した。初回再発までの期間の25パーセンタイルは、プラセボ群で38週であったのに対しフマル酸ジメチル群で87週と、フマル酸ジメチルの投与により再発までの期間が延長した。</p> <p>再発：発熱や感染に関連しない新規又は再発性の神経症状で、24時間以上持続し、かつ、検査を担当する神経科医の評価で新たな客観的所見が認められたものと定義した。</p> <p><副次評価項目> フマル酸ジメチル 240mg 1日2回投与群ではプラセボ群と比較して、2年時点での年間再発率が53%（$p < 0.0001$、負の二項回帰モデル）減少した。また、EDSSを用いて評価した2年時点で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、プラセボ群と比較して38%減少した（$p = 0.005$、Cox 比例ハザードモデル）。</p> <p>投与2年間の解析</p>									
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=408)</th> <th>フマル酸 ジメチル群 (n=410)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)</td> <td>0.36 (0.30, 0.44)</td> <td>0.17 (0.14, 0.21)</td> <td rowspan="2">$p < 0.001^{※1}$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群に対する比^{注1)} (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.47 (0.37, 0.61)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：相対減少率53% ※1：負の二項回帰モデル〔投与群、地域、ベースライン時の年齢（40歳未満/40歳以上）、ベースライン時のEDSSスコア（2.0以下/2.0超）、試験組入れ前1年間における再発回数で調整〕</p> <p>年間再発率：本試験における再発の総数を患者年で除して算出した。</p>		プラセボ群 (n=408)	フマル酸 ジメチル群 (n=410)	p 値	年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)	0.36 (0.30, 0.44)	0.17 (0.14, 0.21)	$p < 0.001^{※1}$	プラセボ群に対する比 ^{注1)} (95%信頼区間)
	プラセボ群 (n=408)	フマル酸 ジメチル群 (n=410)	p 値								
年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)	0.36 (0.30, 0.44)	0.17 (0.14, 0.21)	$p < 0.001^{※1}$								
プラセボ群に対する比 ^{注1)} (95%信頼区間)	0.47 (0.37, 0.61)										

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p>2年時点で脳MRI検査で観察した新規又は新たに拡大したT2強調病巣数はプラセボ群と比較し85% ($p < 0.0001$、負の二項回帰モデル)、Gd造影病巣数は90% ($p < 0.0001$、順序ロジスティック回帰モデル)減少した。</p> <p>投与2年間の解析 (MRIコホート)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=165)</th> <th>フマル酸ジメチル群 (n=152)</th> <th>p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新規Gd造影病巣数^{※1} (95%信頼区間)</td> <td>1.8 (4.15)</td> <td>0.1 (0.63)</td> <td rowspan="2">$p < 0.001$^{※2}</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.10 (0.05, 0.22)</td> </tr> <tr> <td>新規又は新たに拡大したT2強調病巣数^{※1} プラセボ群に対する比 (95%信頼区間)</td> <td>16.5 (23.40)</td> <td>3.2 (7.61)</td> <td rowspan="2">$p < 0.001$^{※3}</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">0.15 (0.10, 0.23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1：平均値 (標準偏差) ※2：順序ロジスティック回帰モデル (投与群、地域、ベースライン時のGd造影病巣数で調整) ※3：負の二項回帰モデル (投与群、地域、ベースライン時のT2強調病巣容積で調整)</p>		プラセボ群 (n=165)	フマル酸ジメチル群 (n=152)	p値	新規Gd造影病巣数 ^{※1} (95%信頼区間)	1.8 (4.15)	0.1 (0.63)	$p < 0.001$ ^{※2}	オッズ比 (95%信頼区間)	0.10 (0.05, 0.22)		新規又は新たに拡大したT2強調病巣数 ^{※1} プラセボ群に対する比 (95%信頼区間)	16.5 (23.40)	3.2 (7.61)	$p < 0.001$ ^{※3}		0.15 (0.10, 0.23)	
		プラセボ群 (n=165)	フマル酸ジメチル群 (n=152)	p値																
新規Gd造影病巣数 ^{※1} (95%信頼区間)	1.8 (4.15)	0.1 (0.63)	$p < 0.001$ ^{※2}																	
オッズ比 (95%信頼区間)	0.10 (0.05, 0.22)																			
新規又は新たに拡大したT2強調病巣数 ^{※1} プラセボ群に対する比 (95%信頼区間)	16.5 (23.40)	3.2 (7.61)	$p < 0.001$ ^{※3}																	
	0.15 (0.10, 0.23)																			
安全性	<p>有害事象発現率はプラセボ群95% (387/408例)、フマル酸ジメチル群96% (395/410例)であった。主な有害事象はほてり、MS再発、下痢、悪心であった。</p> <p>フマル酸ジメチル群の1例が死亡したが、フマル酸ジメチルとの因果関係は「関連なし」と判定された。</p> <p>重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群21% (86/408例)、フマル酸ジメチル群18% (74/410例)であった。</p> <p>フマル酸ジメチルを投与した410例のうち65例 (16%)が有害事象により投与を中止した。そのうち最も多く認められた有害事象は潮紅及び胃腸障害であった。</p>																			

注) 本試験で設けられたフマル酸ジメチル240mg 1日3回投与群については、承認外の用法・用量であるため記載していない。

V. 治療に関する項目

② 海外第Ⅲ相臨床試験（試験 109MS302；CONFIRM 試験）^{9)、10)}

目的	RRMS 患者におけるフマル酸ジメチル投与 2 年目の臨床的再発率を評価する。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照並行群間用量比較試験
対象	外国人の RRMS 患者 1,417 例（投与例数）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～55 歳 ・McDonald の診断基準改訂版（2005 年）の 1～4 に該当する RRMS と確定診断された患者 ・総合障害度評価尺度（EDSS）スコア 0.0 以上 5.0 以下 ・無作為化前 12 ヶ月以内に 1 回以上の再発が認められた患者又は無作為化割付け前の 6 週間以内に Gd 造影病巣の事象を示す患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS ・MS 再発が無作為化前 50 日以内に認められた患者及び/又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していない患者 ・フマル酸エステル、フマル酸ジメチル及びグラチラマー酢酸塩による治療歴がある患者 ・本剤もしくはフマル酸エステルによる治療歴のある患者 ・無作為化前 6 ヶ月以内にシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ナタリズマブ、もしくは静注用免疫グロブリン製剤、血漿交換又は細胞吸着除去療法による治療歴がある者 ・無作為化前 3 ヶ月以内に、IFNα、IFNβ による治療歴がある患者
試験方法	フマル酸ジメチル 240mg を 1 日 2 回もしくはプラセボを 96 週間投与した。2 回の再発が確認され、投与を 48 週後まで受けた患者、また 12 週間持続する身体機能障害進行が確認された患者は、代替 MS 治療に切り替えることが可能であった。
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 2 年目の年間再発率 <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発患者の割合 ・EDSS スコア ・新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数 ・新規 T1 強調病巣数など <p>探索的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新規 Gd 造影病巣数

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p><主要評価項目> フマル酸ジメチル 240mg 1日2回投与群ではプラセボ群と比較して、2年時点での年間再発率（主要評価項目）が44%（$p < 0.0001$、負の二項回帰モデル）減少した。</p> <p>投与2年目の年間再発率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=363)</th> <th>フマル酸 ジメチル群 (n=359)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)</td> <td>0.40 (0.33, 0.49)</td> <td>0.22 (0.18, 0.28)</td> <td rowspan="2">$p < 0.001^{**}$</td> </tr> <tr> <td>相対減少率 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">44.0 (26.0, 57.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：負の二項回帰モデル [投与群、地域、ベースライン時の年齢（0歳未満/40歳以上）、ベースライン時のEDSSスコア（2.0以下/2.0超）、試験組入れ前1年間における再発回数で調整] 年間再発率：本試験における再発の総数を患者年で除して算出した。</p> <p>再発： 発熱や感染に関連しない新規又は再発性の神経症状で、24時間以上持続し、かつ、検査を担当する神経科医の評価で新たな客観的所見が認められたものと定義した。</p> <p>初回再発までの期間の25パーセンタイルは、プラセボ群で30週であったのに対しフマル酸ジメチル群で72週と、フマル酸ジメチルの投与により再発までの期間が延長した。</p>		プラセボ群 (n=363)	フマル酸 ジメチル群 (n=359)	p 値	年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)	0.40 (0.33, 0.49)	0.22 (0.18, 0.28)	$p < 0.001^{**}$	相対減少率 (95%信頼区間)	44.0 (26.0, 57.7)	
			プラセボ群 (n=363)	フマル酸 ジメチル群 (n=359)	p 値								
年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)	0.40 (0.33, 0.49)	0.22 (0.18, 0.28)	$p < 0.001^{**}$										
相対減少率 (95%信頼区間)	44.0 (26.0, 57.7)												
		<p><副次評価項目> フマル酸ジメチル 240mg 1日2回投与群ではプラセボ群と比較して、2年時点での再発患者の割合が34%（$p = 0.002$、Cox 比例ハザードモデル）減少した。EDSSを用いて評価した2年時点で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プラセボ群と比較して21%減少した（$p = 0.25$、Cox 比例ハザードモデル）。 2年時点でMRI検査で観察した新規又は新たに拡大したT2強調病巣数はプラセボ群と比較して71%（$p < 0.0001$、負の二項回帰モデル）減少した。</p> <p>投与2年間の解析（MRI コホート）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=139)</th> <th>フマル酸 ジメチル群 (n=140)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新規又は新たに拡大したT2強調病巣数^{※1}</td> <td>19.9 (25.3)</td> <td>5.7 (11.1)</td> <td rowspan="2">$p \leq 0.0001^{**2}$</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群に対する比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.29 (0.21, 0.41)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1：平均値（標準偏差） ※2：負の二項回帰モデル（投与群、地域、ベースライン時のT2強調病巣容積で調整）</p>		プラセボ群 (n=139)	フマル酸 ジメチル群 (n=140)	p 値	新規又は新たに拡大したT2強調病巣数 ^{※1}	19.9 (25.3)	5.7 (11.1)	$p \leq 0.0001^{**2}$	プラセボ群に対する比 (95%信頼区間)	0.29 (0.21, 0.41)	
	プラセボ群 (n=139)	フマル酸 ジメチル群 (n=140)	p 値										
新規又は新たに拡大したT2強調病巣数 ^{※1}	19.9 (25.3)	5.7 (11.1)	$p \leq 0.0001^{**2}$										
プラセボ群に対する比 (95%信頼区間)	0.29 (0.21, 0.41)												

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<p><探索的評価項目> 2年時点でGd造影病巣数はプラセボ群と比較して74% ($p < 0.0001$、順序ロジスティック回帰モデル) 減少した。</p> <p>投与2年間の解析 (MRI コホート)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n=144)</th> <th>フマル酸ジメチル群 (n=147)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新規 Gd 造影病巣数^{※1} (95%信頼区間)</td> <td>2.0 (5.6)</td> <td>0.5 (1.7)</td> <td rowspan="2">$p \leq 0.0001$^{※2}</td> </tr> <tr> <td>オッズ比 (95%信頼区間)</td> <td colspan="2">0.26 (0.15, 0.46)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※1：平均値 (標準偏差) ※2：順序ロジスティック回帰モデル (投与群、地域、ベースライン時のGd造影病巣数で調整)</p>				プラセボ群 (n=144)	フマル酸ジメチル群 (n=147)	p 値	新規 Gd 造影病巣数 ^{※1} (95%信頼区間)	2.0 (5.6)	0.5 (1.7)	$p \leq 0.0001$ ^{※2}	オッズ比 (95%信頼区間)	0.26 (0.15, 0.46)	
		プラセボ群 (n=144)	フマル酸ジメチル群 (n=147)	p 値											
新規 Gd 造影病巣数 ^{※1} (95%信頼区間)	2.0 (5.6)	0.5 (1.7)	$p \leq 0.0001$ ^{※2}												
オッズ比 (95%信頼区間)	0.26 (0.15, 0.46)														
	安全性	<p>有害事象発現率はプラセボ群 92% (333/363 例)、フマル酸ジメチル群 94% (338/359 例) であった。主な有害事象はMS再発、ほてり、鼻咽頭炎、頭痛、下痢であった。</p> <p>プラセボ群で1例の死亡が報告された。</p> <p>重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 22% (79/363 例)、フマル酸ジメチル群 17% (61/359 例) であった。</p> <p>フマル酸ジメチルを投与した359例のうち44例 (12%) が有害事象により投与を中止した。そのうち最も多く認められた有害事象は潮紅及び胃腸障害であった。</p>													

注) 本試験で設けられた群のうち、フマル酸ジメチル 240mg 1日3回投与群については、承認外の用法・用量であるため記載しておらず、グラチラマー酢酸塩群については、単盲検であるため記載していない。

V. 治療に関する項目

③ 海外第Ⅲ相臨床試験（試験 109MS301 と 109MS302 の併合解析）^{11)、12)、13)}

目的	試験 109MS301 と 109MS302 の併合データを用いて、RRMS 患者におけるフマル酸ジメチルの有効性の時間的プロファイルを検討する。	
試験デザイン	2 つの多施設共同無作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照並行群間用量比較試験の事後解析	
対象	外国人の RRMS 患者 2,301 例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～55 歳 ・McDonald の診断基準改定版（2005 年）の 1～4 に該当する RRMS と確定診断された患者 ・総合障害度評価尺度（EDSS）スコア 0.0 以上 5.0 以下 ・無作為化前 12 ヶ月以内に 1 回以上の再発が認められた患者又は無作為化前 6 週間以内に Gd 造影病巣の事象を示す患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS ・MS 再発が無作為化前 50 日以内に認められた患者及び/又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していない患者 ・グラチラマー酢酸塩による治療歴がある患者 ・無作為化前 3 ヶ月以内に、IFNα、IFNβ による治療歴がある患者 	
試験方法	フマル酸ジメチル 240mg を 1 日 2 回もしくはプラセボを 96 週間投与した。	
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 2 年目の年間再発率 <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 2 年目の再発患者の割合 ・投与 2 年目の EDSS スコア ・投与 2 年目の新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数 ・投与 2 年目の新規 Gd 造影病巣数 	
結果	有効性	<p>1) 年間再発率</p> <p>投与 2 年目の年間再発率は、プラセボ群の 0.37 (回/患者年) と比較してフマル酸ジメチル群では 0.19 (回/患者年) と 49%低下した ($p < 0.0001$、負の二項回帰モデル)。</p> <p>2) 再発患者の割合</p> <p>投与 2 年目の再発患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群の 44% と比較してフマル酸ジメチル群では 28%と、再発リスクが 43%低下した ($p < 0.0001$、Cox 比例ハザードモデル)。</p> <p>初回再発までの期間の第 1 四分位値は、プラセボ群の 35 週と比較してフマル酸ジメチル群では 80 週と、再発までの期間が延長した。</p> <p>3) 身体機能障害の進行</p> <p>投与 2 年目における障害進行が認められた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群の 22%と比較してフマル酸ジメチル群では 15%と 32%低下した ($p=0.0034$、Cox 比例ハザードモデル)。</p> <p>4) 新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数</p> <p>新規又は新たに拡大した T2 強調病巣の調整平均値は、プラセボ群の 16.8 個と比較してフマル酸ジメチル群では 3.7 個と 78.2%減少した ($p < 0.0001$、負の二項回帰モデル)。</p> <p>5) Gd 造影病巣数</p> <p>Gd 造影病巣数の平均値は、プラセボ群の 1.9 個と比較してフマル酸ジメチル群では 0.3 個と、Gd 造影病巣の発生リスクが 82.7%低下した ($p < 0.0001$、順序ロジスティック回帰モデル)。</p>

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>安全性</p>	<p>有害事象発現率はプラセボ群 93% (720/771 例)、フマル酸ジメチル群 95% (733/769 例) であった。主な有害事象は血管障害 (潮紅及びほてり)、消化管忍容性事象 (下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、消化不良、及び嘔吐)、皮膚事象 (そう痒症、発疹、及び紅斑)、及び臨床検査 (尿中アルブミン陽性) であった。</p> <p>フマル酸ジメチル群では死亡例が報告されなかった。</p> <p>重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 21% (165/771 例)、フマル酸ジメチル群 18% (135/769 例) であった。</p> <p>フマル酸ジメチルを投与した 769 例のうち 61 例 (8%) が有害事象により投与を中止した。そのうち最も多く認められた有害事象は胃腸障害及び潮紅であった。</p> <p>フマル酸ジメチル群において 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>
-----------	------------	--

V. 治療に関する項目

④ 日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験〔試験 109MS305；APEX 試験（パート1）〕¹⁴⁾

目的	RRMS 患者における炎症性病巣の活動性（Gd 造影病巣）に対するフマル酸ジメチルの効果を評価する。
試験デザイン	多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象	外国人の RRMS 患者 224 例（日本人 113 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢：18～55 歳 ・McDonald の診断基準改訂版（2005 年）の 1～4 に該当する RRMS と確定診断された患者 ・総合障害度評価尺度（EDSS）スコア 0.0 以上 5.0 以下 ・治験薬割付け前 12 ヶ月以内に 1 回以上の再発が認められた患者又は治験薬割付け前 6 週間以内に Gd 造影病巣の事象を示す患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次性進行型 MS、二次性進行型 MS、又は進行性再発型 MS ・視神経脊髄炎（NMO）の診断又は既往歴がある患者 ・MS 再発が無作為化前 50 日以内に認められた患者及び/又は無作為化前に前回の再発から症状が安定していない患者 ・本剤もしくはフマル酸エステルによる治療歴のある患者 ・無作為化前 6 ヶ月以内にシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ナタリズマブ、フィンゴリモド、ミコフェノール酸モフェチル、laquinimod もしくは静注用免疫グロブリン製剤、血漿交換又は細胞吸着除去療法による治療歴がある者 ・無作為化前 3 ヶ月以内にグラチラマー酢酸塩、IFNα、IFNβ による治療歴がある患者
試験方法	フマル酸ジメチル 240mg を 1 日 2 回、もしくはプラセボを 24 週間投与した。
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新規 Gd 造影病巣の総数（投与 12、16、20、及び 24 週目の 4 回の MRI 検査結果の総数として算出） <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数 ・投与 24 週目における新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数 <p>探索的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発患者の割合 ・年間再発率 ・EDSS スコア

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>有効性</p>	<p><主要評価項目> ITT 解析対象集団における投与 12 週目～24 週目の新規 Gd 造影病巣の総数の平均値（標準偏差）は、フマル酸ジメチル群では 1.1 (5.5) 個と、プラセボ群の 4.3 (8.2) 個と比較して 84% (95%信頼区間：73.4～89.9) 減少した ($p < 0.0001$、負の二項回帰モデル)。 日本人集団における投与 12 週目～24 週目の新規 Gd 造影病巣の総数の平均値（標準偏差）は、フマル酸ジメチル群では 0.4 (1.33) 個と、プラセボ群の 3.2 (5.05) 個と比較して 85% (95%信頼区間：69.5, 92.9) 減少した（負の二項回帰モデル）。</p> <p><副次評価項目> 1) 投与 24 週目までにおけるベースライン時からの新規 Gd 造影病巣の累積数 ITT 解析対象集団における新規 Gd 造影病巣の累積数の平均値（標準偏差）は、フマル酸ジメチル群では 2.6 (12.6) 個と、プラセボ群の 6.5 (10.7) 個と比較して 75% (95%信頼区間：63.4, 83.3) 減少した ($p < 0.0001$、負の二項回帰モデル)。 投与 4 週目から 24 週目までの結果に基づき、新規 Gd 造影病巣が発生しなかった患者の割合は、プラセボ群で 31%、フマル酸ジメチル群で 52%であった。 日本人集団における新規 Gd 造影病巣の累積数の平均値（標準偏差）は、フマル酸ジメチル群では 1.1 (1.98) 個と、プラセボ群の 5.3 (7.20) 個と比較して 78% (95%信頼区間：63.1, 87.4) 減少した（負の二項回帰モデル）。</p> <p>2) 投与 24 週目のベースライン時からの新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数 ITT 解析対象集団における新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数の平均値（標準偏差）は、フマル酸ジメチル群では 1.9 (3.4) 個と、プラセボ群の 4.9 (6.2) 個と比較して 63% (95%信頼区間：47.5, 74.2) 減少した ($p < 0.0001$、負の二項回帰モデル)。 日本人集団における新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数の平均値（標準偏差）は、フマル酸ジメチル群では 1.7 (3.00) 個と、プラセボ群の 3.9 (4.45) 個と比較して 63% (95%信頼区間：40.2, 77.4) 減少した（負の二項回帰モデル）。</p>
-----------	------------	--

V. 治療に関する項目

結果	有効性	<探索的評価項目> 投与 24 週目の解析 ITT 解析対象集団			
			プラセボ群 (n=113)	フマル酸 ジメチル群 (n=111)	p 値
		再発患者の割合 (%) ※1	30.4	21.2	p=0.0472※2
		相対リスク減少率 (95%信頼区間)	42.3 (0.7, 66.5)		
		年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)	0.65 (0.45, 0.94)	0.45 (0.30, 0.68)	p=0.1251※3
		相対減少率 (95%信頼区間)	30.8 (-10.8, 56.8)		
		※1: Kaplan-Meier 推定値 ※2: Cox 比例ハザードモデル [ベースライン時の EDSS スコア (2.0 以下/2.0 超) 及び年齢 (40 歳未満/40 歳以上)、地域 (国内/国外)、組入れ前 1 年以内の再発数で調整] ※3: 負の二項回帰モデル [ベースライン時の EDSS スコア (2.0 以下/2.0 超) 及び年齢 (40 歳未満/40 歳以上)、地域 (国内/国外)、組入れ前 1 年以内の再発数で調整]			
		日本人集団			
			プラセボ群 (n=58)	フマル酸 ジメチル群 (n=56)	p 値
		再発患者の割合 (%) ※1	45.1	26.2	—
		相対リスク減少率 (95%信頼区間)	55.7 (13.1, 77.4) ※2		
		年間再発率 (回/患者年) (95%信頼区間)	1.17 (0.79, 1.74)	0.60 (0.36, 1.01)	—
		相対減少率 (95%信頼区間)	48.4 (7.4, 71.2) ※3		
		※1: Kaplan-Meier 推定値 ※2: Cox 比例ハザードモデル [ベースライン時の EDSS スコア (2.0 以下/2.0 超) 及び年齢 (40 歳未満/40 歳以上)、組入れ前 1 年以内の再発数で調整] ※3: ポアソン回帰モデル [ベースライン時の EDSS スコア (2.0 以下/2.0 超) 及び年齢 (40 歳未満/40 歳以上)、組入れ前 1 年以内の再発数で調整]			
	安全性	有害事象発現率はプラセボ群 77% (87/113 例)、フマル酸ジメチル群 86% (96/111 例) であった。主な有害事象は潮紅、ほてり、消化管事象 (下痢、腹痛、及び悪心)、そう痒症、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。 試験期間中、死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群 2% (2/113 例)、フマル酸ジメチル群 5% (6/111 例) であった。 フマル酸ジメチルを投与した 111 例のうち 1 例が有害事象 (肝障害) により投与を中止した。 フマル酸ジメチル群において 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。			

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

- ① 日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験〔試験 109MS305 ; APEX 試験 (パート 2)〕¹⁵⁾

目的	パート1から移行したRRMS患者におけるフマル酸ジメチルの長期安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同長期非盲検安全性継続試験
対象	パート1を完了した外国人のRRMS患者213例(日本人106例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・先行試験(試験109MS305パート1)に参加し、完了している ・試験期間中及び最終投与後12週間避妊を継続できる患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・先行試験において、有害事象もしくは再発/障害進行以外の理由により投与を中止した患者 ・悪性腫瘍の病歴(本試験への登録前に基底細胞癌を完全に切除した患者は適格) ・重度のアレルギー又はアナフィラキシー反応の病歴がある ・アラニンアミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT/SGPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(AST/SGOT)、又はγ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)が基準値上限(ULN)の3倍を超える ・本試験期間中に妊娠することを見込んでいる女性、もしくは現在妊娠中又は授乳中の女性
試験方法	フマル酸ジメチル120mgを1日2回1週間投与した後、240mgを1日2回投与し、パート2開始から最長4.5年間継続投与することとした。 パート1の投与24週目に収集したMRI及びEDSSデータを、本試験のパート2のベースライン値とみなした。
評価項目	<p>主要評価項目： 長期安全性(有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、バイタルサイン)</p> <p>追加評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ・臨床的評価項目(再発患者の割合、年間再発率、EDSSスコア) ・MRI評価項目(パート2の投与24週目におけるGd造影病巣数、新規又は新たに拡大したT2強調病巣数、新規T1強調病巣数、Gd造影病巣からT1強調病巣への変化) </p>

V. 治療に関する項目

<p>結果</p>	<p>有効性</p>	<p><追加評価項目></p> <p>1) 年間再発率 パート2の投与48週目（本試験の投与72週目）における年率調整再発率は、プラセボ/フマル酸ジメチル群でパート1の0.65からパート2で0.30に低下し、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群でパート1の0.45からパート2で0.25に低下した。</p> <p>2) 再発患者の割合 本試験のパート1及びパート2における72週間の試験期間中に再発患者の割合の解析から、フマル酸ジメチル投与期間中の再発率の低下が示され、プラセボ/フマル酸ジメチル群及びフマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群における再発患者の割合の推定値はそれぞれ40%及び34%であった。</p> <p>3) 身体機能障害の進行 本試験の投与72週目において、プラセボ/フマル酸ジメチル群及びフマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群の各1例（1%未満）にEDSSスコアの増加が認められ、障害進行が確認された。</p> <p>4) パート2の投与24週目におけるGd造影病巣数 パート2の投与24週目におけるGd造影病巣数の平均値がプラセボ/フマル酸ジメチル群（パート1の24週間で1.4個、パート2で0.4個）では減少したのに対し、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群（パート1で0.2個、パート2で0.3個）では有効性の持続がみられた。</p> <p>5) パート2の投与24週目における新規又は新たに拡大したT2強調病巣数 パート2の投与24週目における新規又は新たに拡大したT2強調病巣数の平均値は、プラセボ/フマル酸ジメチル群でパート1の24週間の4.9個からパート2で2.3個に減少し、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群でパート1の1.9個からパート2で1.1個に減少した。</p> <p>6) パート2の投与24週目における新規T1強調病巣数 パート2の投与24週目における新規T1強調病巣数の平均値は、プラセボ/フマル酸ジメチル群でパート1の24週間の2.5個からパート2では1.7個に減少し、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群でパート1の1.4個からパート2では0.7個に減少した。</p> <p>7) パート2の投与24週目におけるGd造影病巣からT1強調病巣への変化 パート2の投与24週目にGd造影病巣からT1強調病巣に変化した病巣の総数（本試験の投与12、16、20、及び24週目のGd造影病巣から投与48週目でT1強調病巣への変化）は、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群ではプラセボ/フマル酸ジメチル群に比べて少なかった（フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群70個、プラセボ/フマル酸ジメチル群239個）。</p>
-----------	------------	--

V. 治療に関する項目

結果	安全性	<p>(2016年4月29日カットオフ日時点)</p> <p><有害事象> 有害事象発現率はプラセボ/フマル酸ジメチル群 86% (93/108 例)、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群 83% (87/105 例) であった。主な有害事象は鼻咽頭炎 (30%及び 30%)、MS (19%及び 24%) であった。</p> <p><死亡> 死亡は認められなかった。</p> <p><重篤な有害事象> 重篤な有害事象の発現率は、プラセボ/フマル酸ジメチル群 13% (14/108 例)、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群 11% (12/105 例) であった。</p> <p><投与中止に至った有害事象> プラセボ/フマル酸ジメチル群の 7 例、フマル酸ジメチル/フマル酸ジメチル群の 1 例が有害事象により投与を中止した。</p>
----	-----	--

V. 治療に関する項目

② 海外第Ⅲ相臨床試験（試験 109MS303；ENDORSE 試験）^{16)、17)}

目的	RRMS 患者におけるフマル酸ジメチルの長期安全性を検討する。	
試験デザイン	多施設共同無作為化用量盲検評価者盲検 並行群間用量比較長期継続投与試験	
対象	外国人の RRMS 患者 750 例	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・先行試験（109MS301 試験又は 109MS302 試験）に参加している ・試験期間中及び最終投与後 30 日間避妊を継続できる患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・先行試験において、有害事象もしくは再発/障害進行以外の理由により投与を中止した患者 ・先行試験において、障害進行もしくは再発により治験薬の経口投与を中止し、投与 96 週目までの変更された来院スケジュールに従わなかった患者 	
試験方法	先行試験（DEFINE 試験及び CONFIRM 試験）でフマル酸ジメチル群であった患者には継続してフマル酸ジメチル 240mg を 1 日 2 回投与（フマル酸ジメチル継続投与群）、先行試験でプラセボ群であった患者には本試験ではフマル酸ジメチル 240mg を 1 日 2 回投与（プラセボ/フマル酸ジメチル群）して、投与開始 5 年後（先行試験で 2 年間、本試験で 3 年間）まで追跡調査を行った（中間解析）。（本試験は投与開始 14 年後の完了を予定している。）	
評価項目	主要評価項目： 長期安全性（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、及び身体検査） 副次評価項目： 先行試験（109MS301 試験又は 109MS302 試験）の有効性評価項目	
結果	有効性	<副次評価項目> 1) 年間再発率 先行試験から本試験 3 年目までの 5 年間における、1 年ごとの年率調整再発率は、フマル酸ジメチル継続投与群では各年 0.20、0.16、0.14、0.14、0.14（回/患者年）と、先行試験及び本試験を通じて再発率に対する効果が認められた。プラセボ/フマル酸ジメチル群の年率調整再発率は、各年 0.35、0.28、0.18、0.13、0.11（回/患者年）であり、フマル酸ジメチル投与 1 年目から低下が認められた。 2) 再発患者の割合 投与開始 5 年後における再発患者の割合（Kaplan-Meier 推定値）は、フマル酸ジメチル継続投与群では 40.1%（95%信頼区間：35.9～44.7%）、プラセボ/フマル酸ジメチル群では 51.5%（45.2～58.1%）であった。 3) 身体機能障害の進行 投与開始 5 年後における身体機能障害の進行が認められた割合（Kaplan-Meier 推定値）は、フマル酸ジメチル継続投与群では 18.6%（95%信頼区間：15.3～22.4%）、プラセボ/フマル酸ジメチル群では 21.1%（16.2～27.1%）であった。 4) 新規又は新たに拡大した T2 強調病巣（病巣数/病巣が認められない患者の割合） 先行試験から本試験 3 年目までの 5 年間における、1 年ごとの新規又は新たに拡大した T2 強調病巣数は、フマル酸ジメチル継続投与群では各年 1.9、0.9、1.0、1.3、1.2（95%信頼区間：0.8～1.8）個、プラセボ/フマル酸ジメチル群では、各年 7.7、5.7、2.3、0.9、0.8（0.4～1.5）個であった。 投与開始 5 年後において、新規又は新たに拡大した T2 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フマル酸ジメチル継続投与群では 63%、プラセボ/フマル酸ジメチル群では 68%であった。

V. 治療に関する項目

	<p>5) 新規 T1 強調病巣 (病巣数/病巣が認められない患者の割合) 先行試験から本試験 3 年目までの 5 年間における、1 年ごとの T1 強調病巣数は、フマル酸ジメチル継続投与群では各年 1.3、0.4、0.6、0.6、0.5 (95%信頼区間: 0.3~0.7) 個、プラセボ/フマル酸ジメチル群では、各年 3.1、2.2、1.3、0.4、0.2 (0.1~0.5) 個であった。 投与開始 5 年後において、T1 強調病巣が認められなかった患者の割合は、フマル酸ジメチル継続投与群では 73%、プラセボ/フマル酸ジメチル群では 85%であった。</p> <p>6) Gd 造影病巣 (病巣数/病巣が認められない患者の割合) 先行試験から本試験 3 年目までの 5 年間における、1 年ごとの Gd 病巣数は、フマル酸ジメチル継続投与群では各年 0.2、0.2、0.4、0.3、0.2 個、プラセボ/フマル酸ジメチル群では、各年 1.2、1.1、0.2、0.1、0.2 個であった。 投与開始 5 年後において、Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合は、フマル酸ジメチル継続投与群では 88%、プラセボ/フマル酸ジメチル群では 82%であった。</p> <p>7) 脳容積変化率 先行試験において、ベースラインから 2 年目までの脳容積変化率は、フマル酸ジメチル群では -0.83% であり、プラセボ群における -0.94% に比べて有意に小さかった [p=0.0070、共分散分析 (先行試験又は本試験におけるベースライン時の Gd 造影病巣数及び T2 強調病巣容積で調整)]。</p>
結果	<p>(2014 年 5 月 14 日カットオフ日時点)</p> <p><有害事象> フマル酸ジメチル継続投与群における有害事象発現率は 91% (454/501 例) で、主な有害事象は MS 再発 (30%)、鼻咽頭炎 (25%) 及び潮紅 (10%) であった。プラセボ/フマル酸ジメチル群における有害事象発現率は 95% (237/249 例) で、主な有害事象は潮紅 (31%)、MS 再発 (28%)、鼻咽頭炎 (18%) であった。</p> <p><死亡> 2014 年 5 月 14 日までに死亡が 5 例報告されたが、フマル酸ジメチル 240mg 1 日 3 回投与を受けた 1 例 (進行性多巣性白質脳症による誤嚥性肺炎が死因) を除く全ての死亡が、フマル酸ジメチルにおそらく関連なし、又は関連なしと判定された。</p> <p><重篤な有害事象> 重篤な有害事象の発現率は、フマル酸ジメチル継続投与群 22% (109/501 例)、プラセボ/フマル酸ジメチル群 24% (59/249 例) であった。</p> <p><投与中止に至った有害事象> フマル酸ジメチル継続投与群における投与中止に至った有害事象の発現率は 6% (28/501 例) で、最も多く認められた有害事象は MS 再発であった。プラセボ/フマル酸ジメチル群における投与中止に至った有害事象の発現率は 17% (43/249 例) で、最も多く認められた有害事象は潮紅又は関連症状及び消化管忍容性事象 (上腹部痛、下痢、悪心、及び腹痛) であった。</p>
	安全性

注) 本試験及び先行試験で設けられた群のうち、フマル酸ジメチル 240mg 1 日 3 回投与群については、承認外の用法・用量であるため記載しておらず、グラチラマー酢酸塩群については、単盲検であるため記載していない。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

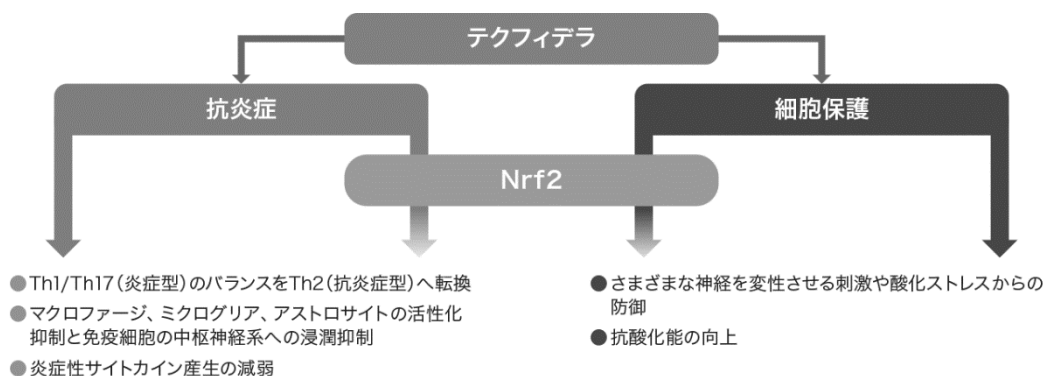
該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{18~20)}

作用部位：末梢及び中枢神経系

作用機序：フマル酸ジメチル（DMF）及びその主要な活性代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）の薬力学的反応は、酸化、炎症、及び生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構である Nrf2 転写経路の活性化を介したものと考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績^{8)、21~24)}

1) Nrf2 経路の活性化

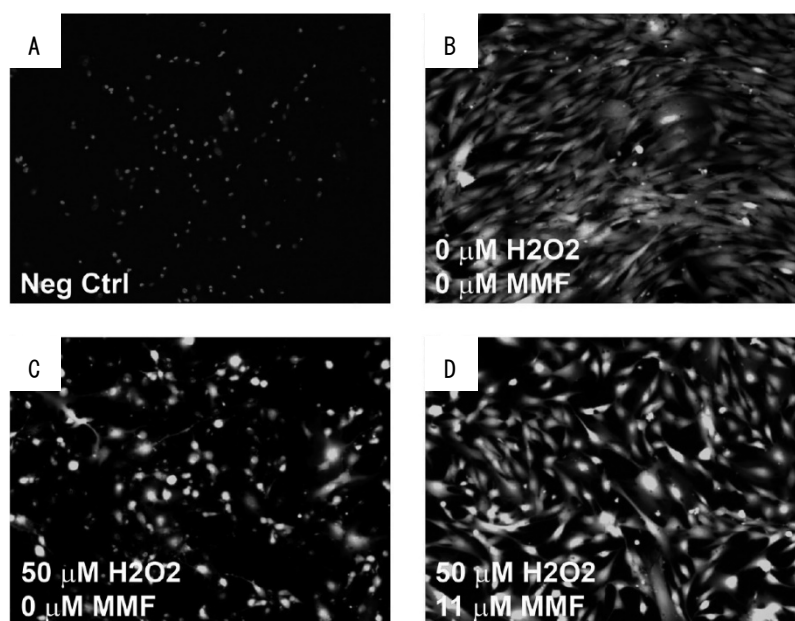
① 酸化ストレスに対するフマル酸エステルによる Nrf2 経路を介した中枢神経系細胞保護作用 (*in vitro*)²¹⁾

アストロサイトをフマル酸モノメチル (MMF) で処理して代謝刺激による酸化ストレスに対する細胞保護作用を検討したところ、急性の有害な酸化ストレス後の細胞生存率が改善した。

陰性対照細胞は明らかに「死細胞」染色試薬で染色されたが (図 A)、ジメチルスルホキシド (DMSO) で処理した陽性対照細胞は「生細胞」染色試薬で均一に染色された (図 B)。

DMSO で処理したアストロサイトに 50 μ M の H₂O₂ を負荷した結果、非負荷対照 (図 B) と比べて細胞生存率が低下し、生細胞が顕著に減少し死細胞が増加したことが示された (図 C)。11 μ M の MMF で処理したアストロサイトに H₂O₂ を負荷した場合は、酸化ストレスに対する顕著な保護作用が認められ、細胞生存率が維持された (図 D)。

図 アストロサイトにおける MMF による直接的な細胞保護作用



試験方法: アストロサイトを段階希釈濃度の MMF で処理後、酸化ストレスに短時間曝露した後回収した。「生細胞」染色試薬 CalceinAM 及び「死細胞」染色試薬エチジウムホモダイマーを用いて標識し、生細胞画像解析を実施した。陰性対照細胞は、細胞膜透過性を付与するため、0.1%サポニンでプレインキュベーションした。

VI. 薬効薬理に関する項目

② 海外第Ⅲ相臨床試験（109MS301 試験；DEFINE 試験）＜外国人のデータ＞⁸⁾

外国人 RRMS 患者を対象として実施した第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、投与したフマル酸ジメチル（DMF）に反応した Nrf2 経路の活性化について、全血 RNA 検体のサブセットにおける NQO-1 mRNA 発現量を測定することにより評価した。

プラセボ群、DMF 240mg 1日2回群又は DMF 240mg 1日3回群のいずれかに無作為割付けした 300 例から検体を採取し、ノンパラメトリック多重比較検定を用いて投与 12 週目及び 48 週目の時点の測定結果を比較した。その結果、プラセボ群と比較して DMF 投与群のいずれも投与に反応して NQO-1 mRNA 発現の有意な増加が認められた。NQO-1 発現量のベースライン時からの変化率の中央値（B2M ハウスキーピング遺伝子に対して調整）は、投与 12 週目及び 48 週目の両時点でプラセボ群と比較して、いずれの群も発現量の有意な増加が認められた。

表 NQO-1 発現量のベースライン時からの変化率

	プラセボ群	DMF 240mg 1日2回群	DMF 240mg 1日3回群
投与 12 週目	(n=94)	(n=91)	(n=89)
	4.5	15.6	29.0
	—	p=0.0194 [※]	p<0.0001 [※]
投与 48 週目	(n=92)	(n=89)	(n=91)
	0	14.0	13.1
	—	p=0.0064 [※]	p=0.0003 [※]

中央値

※：ANOVA（vs. プラセボ群）

注) 本剤の「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」に対して承認されている用法・用量は「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。」である。

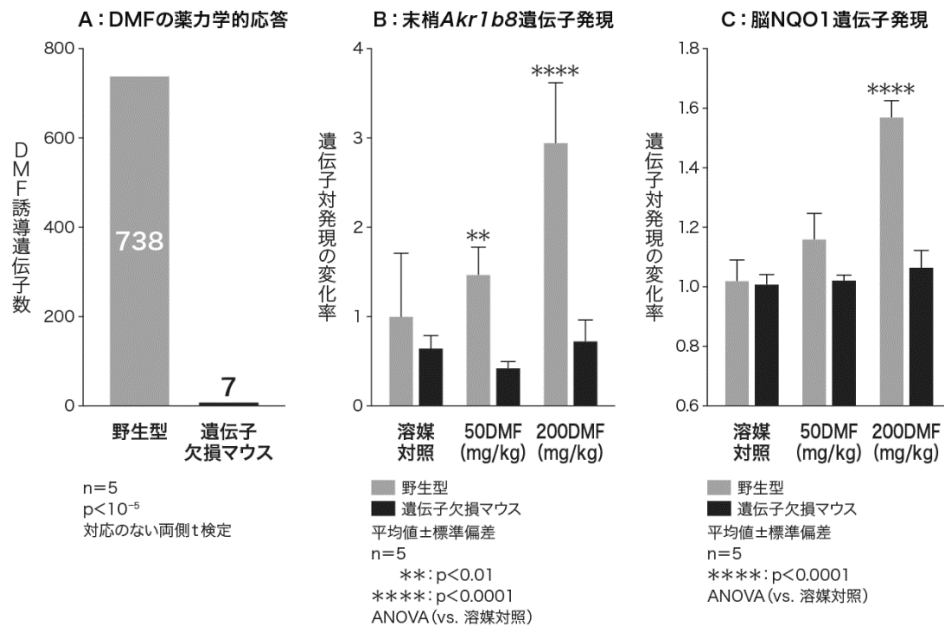
③ Nrf2 ノックアウトマウスにおけるフマル酸ジメチルの薬力学的作用
(*in vivo*)²²⁾

機能的 *Nrf2* 遺伝子欠損 (*Nrf2*^{-/-}) マウスにおいてフマル酸ジメチル (DMF) 投与後の薬力学的応答を検討したところ、以下の結果が得られ、転写活性化における DMF 依存性の薬力学的応答は、末梢及び中枢神経組織のいずれでも主に *Nrf2* 経路を介していることが示された。

DMF 200mg/kg を投与したとき、野生型マウスでは脾臓で 738 種類の特異的遺伝子発現が誘導されたが、*Nrf2*^{-/-}マウスでは 7 種類の遺伝子発現の変化しか認められなかった ($p < 10^{-5}$ 、対応のない両側 t 検定) (図 A)。この結果から、DMF の特異的な作用は *Nrf2* を介していることが示された。

NAD(P)H デヒドロゲナーゼ (キノン 1) (*NQO1*) 及びアルド - ケト還元酵素 1B10 (*Akr1b10*) は既知の *Nrf2* の標的遺伝子として知られている。定量的 PCR を用いて野生型及び *Nrf2*^{-/-}マウス間で、脾臓組織の *Akr1b8* 遺伝子発現レベル (図 B) 及び脳組織の *NQO1* の転写レベル (図 C) を定量した結果、DMF による遺伝子発現の誘導は *Nrf2* 依存性であることが示された。

図 中枢神経系における DMF による抗酸化応答の *Nrf2* 依存性



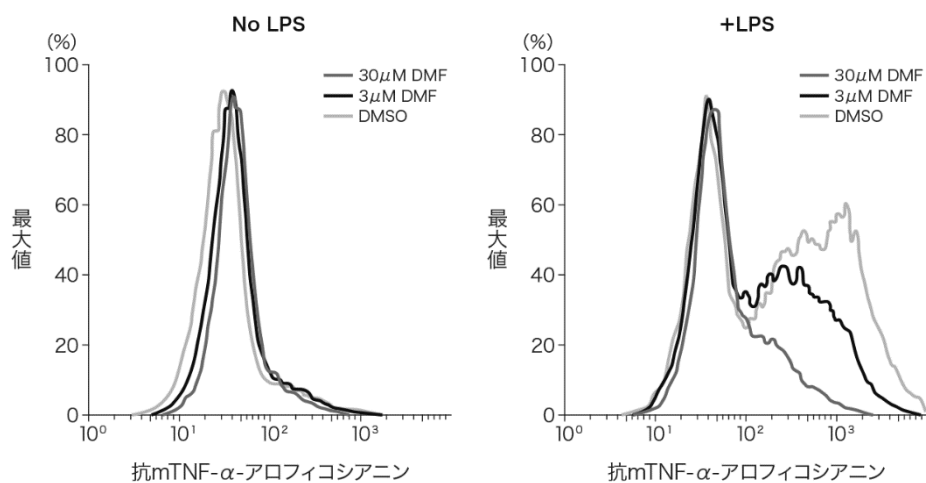
試験方法 : 野生型マウス又は機能的 *Nrf2* 遺伝子欠損 (*Nrf2*^{-/-}) マウスに、DMF 0、50 又は 200mg/kg を強制経口投与し、投与 4 時間後に組織の広範囲な転写活性化プロファイリングを行った。

2) 抗炎症作用

① フマル酸ジメチルの抗炎症作用 (*in vitro*)²³⁾

リポ多糖 (LPS) による TLR-4 刺激を介した *in vitro* 炎症モデルを用いて、フマル酸ジメチル (DMF) の抗炎症作用を検討した結果、LPS (1ng/mL) 刺激による TNF- α 産生が DMF 処理によって抑制されることが示された (図)。

図 DMF の TNF- α 産生の阻害 (LPS 刺激した RAW264.7 マクロファージ細胞株)



LPS で刺激すると TNF- α 陽性細胞の増加が引き起こされたが (図中最薄グレー線)、この TNF- α 陽性細胞の増加は DMF 処理によって抑制された (図中黒線及びグレー線)。

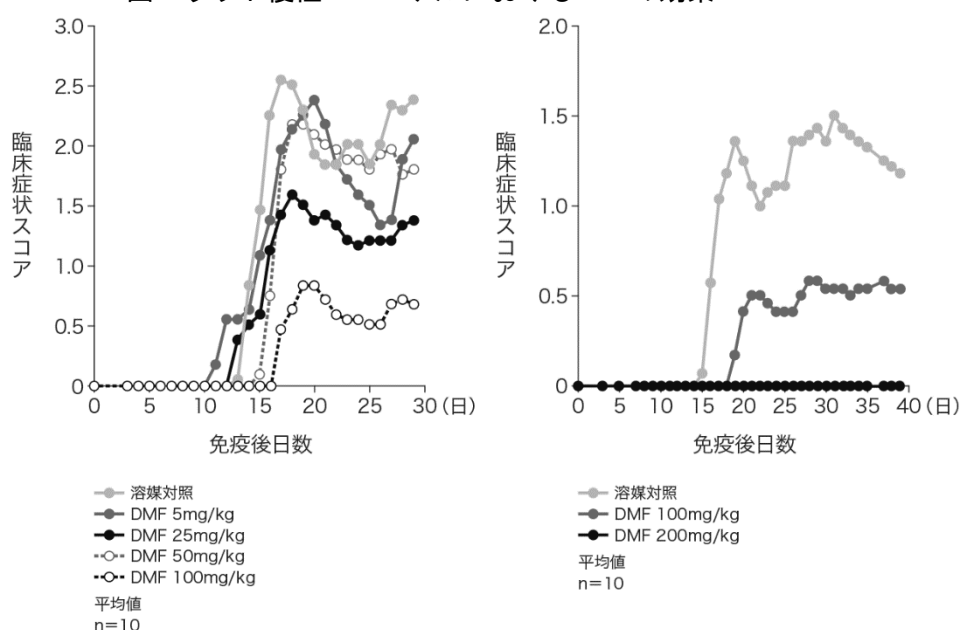
試験方法：W264.7 細胞における LPS 刺激による TNF- α 発現を、細胞内サイトカインのフローサイトメトリー (FACS) 解析によってモニタリングした。

VI. 薬効薬理に関する項目

② Brown Norway ラット慢性実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) におけるフマル酸ジメチルの効果 (*in vivo*)²⁴⁾

フマル酸ジメチル (DMF) の用量と有効性の関連性を Brown Norway ラット慢性 EAE モデルで検討した結果、1 日 1 回投与における DMF の有効量は実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の症状が部分的に軽減した 100mg/kg であり、200mg/kg 1 日 1 回投与では EAE の疾患活動性が完全に阻止された (右図)。50mg/kg 以下の用量では溶媒対照群との間に有意差は認められなかった (左図)。

図 ラット慢性 EAE モデルにおける DMF の効果



試験方法：Brown Norway ラットをミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質 (MOG) で免疫し、進行性運動障害及び神経変性に至る自己免疫反応を誘導した。免疫後 3 日目から DMF 0、5、25、50、100 又は 200mg/kg を 1 日 1 回経口投与し、以下の臨床症状スコアを用いて行動及び運動能力を評価した。

- 0.5=尾端の不全麻痺
- 1.0=尾の完全麻痺
- 1.5=尾の不全麻痺及び後肢の軽度の不全麻痺
- 2.0=片側性、重度の後肢の不全麻痺
- 2.5=両側性、重度の後肢の麻痺
- 3.0=両側性の後肢の完全麻痺
- 3.5=完全両側性の後肢の完全麻痺及び片側性の前肢の不全麻痺
- 4.0=完全麻痺、瀕死状態又は死亡

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

経口投与後、フマル酸ジメチル（DMF）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（MMF）に代謝される。経口投与後の血漿中 DMF は測定不可能であり、薬物動態の検討は血漿中 MMF 濃度に基づく。血漿中 MMF 濃度は液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における血清中濃度推移

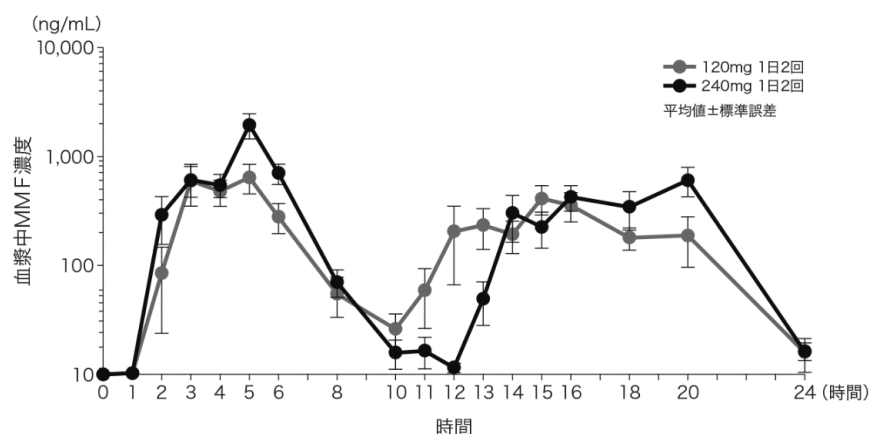
① 単回投与時の血清中濃度推移<外国人のデータ>⁴⁾

健康成人に DMF120mg、240mg 又は 360mg を食後に単回経口投与したとき、血漿中 MMF の C_{max} と AUC はほぼ線形性を示した。

② 1日2回投与時の血清中濃度推移²⁵⁾

健康成人に DMF 120mg 又は 240mg を1日2回食後に経口投与したとき、血漿中 MMF 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。

図 日本人における DMF 1回 120mg 及び 240mg 1日2回投与時の
血漿中 MMF 濃度推移（平均値±標準誤差、片対数軸）



VII. 薬物動態に関する項目

表 DMF 1日2回投与時の薬物動態パラメータ

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」 ^{注1}	日本人	
	120mg× 1日2回	240mg× 1日2回
	n=12	n=12
AUC _{0-24hr} (時間・ng/mL)	4915±981	8235±2911
C _{max} (ng/mL)	1347±638	2366±1353
T _{max} (時間)	4.00	5.00
t _{1/2} (時間)	0.86±0.85	0.66±0.22

注1: T_{max}のみ中央値

注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

2) 多発性硬化症 (MS) 患者における血清中濃度推移<外国人のデータ>²⁶⁾

RRMS 患者 22 例に DMF 240mg を 1 日 2 回食後に投与したとき、血漿中 MMF 薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 DMF 1日2回投与時の薬物動態パラメータ

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」 ^{注1}	240mg 1日2回
	n=22
AUC _{0-24hr} (時間・ng/mL)	8205±3464
C _{max} (ng/mL)	1868±1250
T _{max} (時間)	5.00
t _{1/2} (時間)	1.30±0.80

注1: T_{max}のみ中央値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<外国人のデータ>^{27)、28)}

健康成人に DMF 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 MMF の AUC と C_{max} に影響を与えなかった。高脂肪食の摂取は血漿中 MMF の AUC に影響を与えなかったが、C_{max} は 38%低下した。

注) 本剤の承認された用法・用量は「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。」である。

2) 併用薬の影響

*In vitro*でのCYP阻害試験²⁹⁾及び誘導試験³⁰⁾から、薬物相互作用は認められなかった。

経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びノルゲステメートの配合剤)とDMFの薬物相互作用試験の結果、DMFはエチニルエストラジオールとノルエルゲストロミン(ノルゲステメートの主要代謝物)の薬物動態プロファイルに影響を与えなかった³¹⁾。

MSの治療薬であるインターフェロン(IFN)β-1a及びグラチラマー酢酸塩DMFの薬物相互作用試験の結果、IFNβ-1a及びグラチラマー酢酸塩はDMFの薬物動態プロファイルに影響を与えなかった^{32)、33)}。

① CYP阻害試験<*in vitro*>²⁹⁾

DMF及びMMFによるCYP2D6及びCYP3A4に対する阻害作用の有無について、ヒトcDNA発現系CYP分子種と典型基質(CYP2D6に対してブフラロール、CYP3A4に対してテストステロン及びミダゾラム)を用いて評価した結果、DMFはCYP2D6の弱い阻害物質であり、見かけのIC₅₀値は約28μmol/Lであった。これに対し、DMFはCYP3A4を発現したミクロソーム中でミダゾラム-1'-水酸化酵素又はテストステロン-6β-水酸化酵素のCYP3A4依存性の活性に対して阻害作用を示さなかった。さらに、MMFは特定のCYP活性に対して阻害作用を示さなかった。

ヒトcDNA発現CYP2B6及びCYP2C8に対するDMF及びMMFの阻害作用の有無について、CYP2B6及びCYP2C8の典型基質/阻害物質としてそれぞれブプロピオン/トラニルシプロミン及びパクリタキセル/クエルセチンを用いて評価した結果、最高試験濃度のMMF又はDMFのいずれによってもCYP2B6又はCYP2C8の阻害が認められなかった(IC₅₀値:300μmol/L超)のに対し、25μmol/LのトラニルシプロミンによりCYP2B6活性が73~77%阻害され、30μmol/LのクエルセチンによりCYP2C8活性が96~99%阻害された。

遺伝子組換えヒトCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及びCYP3A4(バキュロウイルス感染昆虫細胞から調製したミクロソーム中に発現)に対するDMF及びMMFの阻害作用の有無について評価した結果、これらのCYP分子種に対するIC₅₀値が全て50μmol/Lを上回ったことから、DMF及びMMFはいずれもCYP阻害物質ではないことが示された。

ヒト肝ミクロソーム及びCYP分子種特異的な薬物プローブ基質を用いてMMF

VII. 薬物動態に関する項目

による CYP 阻害作用の有無について評価した結果、8 種の分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP3A4) の阻害に対する IC₅₀ 値は 50 μ mol/L を上回り、MMF は CYP を介した薬物間相互作用を生じる可能性が低いことが示唆された。

② CYP 誘導試験< *in vitro* >³⁰⁾

MMF による CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4 活性の誘導作用の有無について新鮮ヒト肝細胞を用いて評価した結果、MMF は評価した全ての MMF 濃度 (2~200 μ mol/L) において CYP1A2、CYP2B6、又は CYP3A4 の酵素活性の顕著な *in vitro* 誘導作用は示さなかった。MMF 2 μ mol/L の濃度では *in vitro* で CYP2C9 又は CYP2C19 の活性の誘導は認められなかった。20 μ mol/L の MMF では 1 名のドナー由来肝細胞、200 μ mol/L の MMF では 2 名のドナー由来肝細胞で CYP2C9 の誘導作用が認められた。20 及び 200 μ mol/L の濃度の MMF への曝露後に 1 名のドナー由来肝細胞において CYP2C19 の誘導作用が認められた。

MS 患者における 1 日の最高 MMF 濃度の中央値は、DMF 240mg 1 日 2 回投与下では約 13 μ mol/L、DMF 240mg 1 日 3 回投与下では約 15 μ mol/L であったことから、この誘導プロファイルは臨床的に意義があるとは考えられない。

③ 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (109HV113 試験) <外国人のデータ>³¹⁾

健康成人女性 32 例を対象に、2 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、経口避妊薬*を 1 日 1 回 28 日間投与した (導入期を加えた第 I 相無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験)。2 つの投与期のうちのいずれかで、DMF 240mg を 1 日 2 回、投与 1 日目から投与 21 日目まで併用投与し、ノルエルゲストロミン (ノルゲステイメートの主要代謝物) 及びエチニルエストラジオールの薬物動態プロファイルを評価した。その結果、DMF を経口避妊薬と併用投与した場合、ノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの薬物動態に影響は認められなかった。

※: 活性錠剤 21 錠 (ノルゲステイメート 250 μ g+エチニルエストラジオール 35 μ g: 国内未承認) 及び非活性錠 7 錠からなる

④ IFN β -1a との薬物相互作用試験 (109HV103 試験) <外国人のデータ>³²⁾

健康成人 24 例を対象に、2 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、DMF 240mg を 1 日 3 回 3 日間投与した (第 I 相単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験)。2 つの投与期のうちのいずれかで、IFN β -1a (30 μ g を筋肉内注射) を単回投与した。その結果、DMF の単剤投与時及び IFN β -1a との併用投与時の MMF の薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。AUC₀₋₂₀ の

VII. 薬物動態に関する項目

幾何平均値の比（90%信頼区間）は 92.3%（83.8～101.7%）、 C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 99.0%（81.3～120.4%）であり、いずれの 90%信頼区間も 80～125%の範囲内にあった（分散分析）。

⑤ グラチラマー酢酸塩との薬物相互作用試験（109HV104 試験）＜外国人のデータ＞³³⁾

健康成人 25 例を対象に、2 つの投与順序のいずれかに無作為割付けし、DMF 240mg を 1 日 3 回 2 日間投与した（第 I 相単施設無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験）。2 つの投与期のうちのいずれかで、グラチラマー酢酸塩（20mg を皮下注射）を単回投与した。その結果、DMF の単剤投与時及びグラチラマー酢酸塩との併用投与時の MMF の薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。AUC₀₋₂₄ の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 99.23%（93.8～104.8%）、 C_{max} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 94.9%（80.7～111.7%）であり、いずれの 90%信頼区間も 80～125%の範囲内にあった（分散分析）。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

各試験の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：該当資料なし

吸収率：＜外国人のデータ＞²⁾

健康成人に ¹⁴C-DMF 240mg を単回経口投与したとき、尿中排泄される放射能は 15.5%、そのうち未変化体は 0.1%未満であった。糞便中に回収された放射能は 1%未満であった。

腸管循環：該当資料なし

経口投与した DMF は腸管腔内、腸細胞内又は門脈静脈系の初回通過時に速やかに完全に加水分解され、同様に薬理活性を有する MMF が生成される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

妊娠ラットに DMF (25、100 及び 250mg/kg) を妊娠 7 日目から 18 日目にかけて 11 日間経口投与した胚・胎児発生試験³⁴⁾において、MMF は胎盤を通過して胎児血に移行することが示された。血漿中 MMF 濃度の胎児/母動物比は 0.48～0.64 であった。

＜参考：ウサギ＞

妊娠ウサギに DMF (25、75 及び 150mg/kg) を妊娠 7 日目から 19 日目にかけて 13 日間経口投与した胚・胎児発生試験³⁵⁾において、MMF は胎盤を通過して胎児血に移行することが示された。血漿中 MMF 濃度の胎児/母動物比は約 0.1 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットモデルにおいて、血漿中濃度に対する脳脊髄液 (CSF) 中の MMF 濃度が約 24%、脳組織中の MMF 濃度が約 8%であった³⁶⁾。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雌雄 Long-Evans ラットに ¹⁴C-DMF (10mg/kg) を単回経口投与したとき、¹⁴C-DMF は速やかに吸収されて広範囲に分布し、生殖器周囲脂肪を除く全組織における放射能の最高濃度到達時間は投与 0.5 時間後であった³⁷⁾。消化管以外での最高濃度は、排泄器官、腺組織及び脳で観察された。放射能の血中及び血漿中消失半減期は、雄でそれぞれ 105 及び 37.3 時間、雌でそれぞれ 111 及び 47.1 時間であり、放射能の全身クリアランスは比較的緩やかであることが示された。明確な性差は認められず、またメラニン選択的結合性も認められなかった。

表 臓器及び組織中放射能濃度 (ng ¹⁴C-DMF eq/g)

組織/器官	0.5 時間		4 時間		8 時間		24 時間		72 時間		t _{1/2} (時間)
	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	
雌ラット (n=15)											
副腎	5130	0.634	4580	2.24	4150	3.23	2900	3.97	2360	5.19	161
膀胱	7500	0.928	1810	0.888	1030	0.806	894	1.23	1190	2.61	NC
大腿骨 (両方)	3630	0.45	2170	1.05	1780	1.39	1280	1.76	585	1.29	40.4
骨髄 (両方)	6280	0.774	4760	2.37	5580	4.37	3650	5.03	1150	2.55	28.3
脳	16800	2.09	5200	2.53	3630	2.84	2720	3.74	1850	4.08	69.6
眼 (両方)	6870	0.851	2060	0.99	965	0.753	812	1.12	468	1.03	61.1
生殖器周囲脂肪	691	0.0869	675	0.325	960	0.762	1010	1.4	616	1.37	67.3
心臓	8480	1.06	4640	2.21	5710	4.49	3680	5.07	2160	4.79	48.7
腎臓	46300	5.76	11300	5.48	7720	6.05	5340	7.36	2730	6.04	44.1
大腸 (盲腸を含む)	7400	0.925	7710	0.411	3630	2.85	1870	2.57	739	1.63	20.0
大腸内容物/洗浄液	275		892		569		51		9.63		29.4
肝臓	20400	2.52	7780	3.78	6800	5.33	4750	6.55	2720	6.06	50.6
肺	6740	0.835	2980	1.45	2360	1.85	1680	2.31	1100	2.45	61.8
リンパ節 (腸間膜)	8620	1.08	3310	1.64	3210	2.49	2170	2.99	1160	2.58	45.5
筋肉 (大腿部)	3070	0.383	1170	0.564	825	0.646	554	0.761	459	1.01	87.2
脾臓	8110	1.00	3350	1.64	3830	2.99	2860	3.92	861	1.89	29.2
腎臓	19500	2.44	7470	3.70	3330	2.61	1840	2.53	1270	2.82	89.7
血漿	8130	1.00	2090	1.00	1280	1.00	728	1.00	454	1.00	47.1
唾液腺	12300	1.53	9710	4.72	4760	3.7	1810	2.49	1060	2.35	62.2
皮膚 (非色素上皮)	6240	0.774	2350	1.13	1310	1.04	1520	2.10	726	1.59	45.0
皮膚 (色素上皮)	6580	0.811	3470	1.67	2140	1.68	2290	3.19	832	1.81	32.9
小腸	15300	1.90	7860	3.81	5380	4.21	2880	3.96	670	1.48	21.6
小腸内容物/洗浄液	5350		1590		194		192		23.8		19.7
膵臓	8240	1.03	4300	2.07	3410	2.66	2570	3.52	1580	3.50	59.8
胃	28700	3.54	11300	5.59	10400	8.12	7040	9.78	1990	4.40	26.7
胃内容物/洗浄液	381		66.7		36.1		10.1		0		7.69
胸腺	9640	1.20	7840	3.77	7450	5.83	4900	6.77	2320	5.13	39.3
甲状腺	4650	0.578	2990	1.47	2470	1.94	2010	2.77	1320	2.91	72.6
子宮	9980	1.23	4130	1.99	3090	2.41	2040	2.82	1100	2.49	45.1

VII. 薬物動態に関する項目

組織/器官	0.5 時間		4 時間		8 時間		24 時間		72 時間		T _{1/2} (時間)
	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	放射能濃度	血漿濃度比	
雄ラット (n=15)											
副腎	5020	0.659	4970	2.33	4790	3.51	3980	6.32	2160	6.08	55.4
膀胱	7510	0.978	1730	0.81	1720	1.24	1170	1.87	895	2.54	75.8
大腿骨 (両方)	4470	0.585	2570	1.20	2420	1.76	1670	2.66	872	2.42	45.0
骨髄 (両方)	6130	0.803	5340	2.50	5340	3.90	3580	5.70	1090	3.10	27.9
脳	16600	2.17	5560	2.62	3450	2.52	2510	3.99	1780	5.00	72.2
眼 (両方)	6560	0.858	1720	0.808	974	0.71	752	1.19	464	1.30	61.7
生殖器周囲脂肪	660	0.0859	600	0.28	704	0.515	1010	1.61	773	2.16	124
心臓	7470	0.976	3020	1.42	2940	2.18	2110	3.35	1390	4.04	63.0
腎臓	33200	4.33	10600	4.98	7030	5.14	4720	7.51	2690	7.61	48.6
大腸 (盲腸を含む)	6730	0.88	6400	0.516	3870	2.82	1550	2.45	711	2.00	29.1
大腸内容物/洗浄液	207		1120		580		59.3		18.9		28.7
肝臓	21200	2.77	8770	4.11	8170	5.98	5660	8.99	2750	7.76	41.9
肺	5780	0.758	3030	1.42	2230	1.63	1540	2.45	1020	2.86	60.9
リンパ節 (腸間膜)	7280	0.955	3680	1.73	2910	2.13	1910	3.04	1120	3.16	49.4
筋肉 (大腿部)	3090	0.405	1280	0.595	998	0.731	855	1.36	566	1.56	78.8
膵臓	18200	2.37	9380	4.41	2880	2.09	2070	3.29	1070	3.00	46.0
血漿	7660	1.00	2140	1.00	1370	1.00	629	1.00	363	1.00	37.3
唾液腺	13300	1.75	7950	3.71	4600	3.37	1790	2.84	1020	2.84	33.3
皮膚 (非色素上皮)	6780	0.885	3150	1.47	2900	2.14	2460	3.91	1560	4.34	71.9
皮膚 (色素上皮)	7320	0.954	3630	1.70	2620	1.91	2820	4.48	1930	5.39	87.7
小腸	15900	2.08	7460	3.50	4810	3.52	2730	4.34	639	1.79	22.2
小腸内容物/洗浄液	5120		1120		199		156		23.4		19.9
脾臓	8340	1.09	4200	1.97	3460	2.52	2630	4.18	1470	4.17	53.0
胃	29400	3.83	11600	5.46	11600	8.51	7500	11.9	1850	5.20	24.1
胃内容物/洗浄液	364		70.2		33.8		21.7		3.56		19.4
精巣	4100	0.535	2710	1.27	2110	1.54	1540	2.45	1100	3.09	73.4
胸腺	8310	1.09	6070	2.84	5430	3.97	3840	6.10	2320	6.56	54.8
甲状腺	5240	0.688	3060	1.44	2650	1.94	1840	2.94	1100	3.02	53.2

NC : 計算していない

(6) 血漿蛋白結合率

<参考 : *in vitro*>³⁸⁾

DMF 及び MMF のヒト血漿蛋白への結合特性を限外ろ過法により検討したところ、DMF のヒト血漿蛋白結合率は、検討した濃度範囲 (1.25~10 µg/mL) で 58.0~68.5%であった。DMF のヒト血清アルブミンへの結合率は低く (17.3~23.0%)、α1-酸性糖蛋白への有意な結合は認められなかった。ヒト血清アルブミンへの MMF の結合率は 35.3~39.5%の範囲であり、MMF の α1-酸性糖蛋白への結合は認められなかった。

ヒト血漿中での MMF (50、500、及び 5,000nmol/L) の血漿蛋白結合について、平衡透析法を用いて検討した結果、ヒト血漿中 MMF の非結合分画は約 60%以上であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位 : DMF 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全身循環に達する前に代謝される。さらに TCA 回路を介して代謝される。

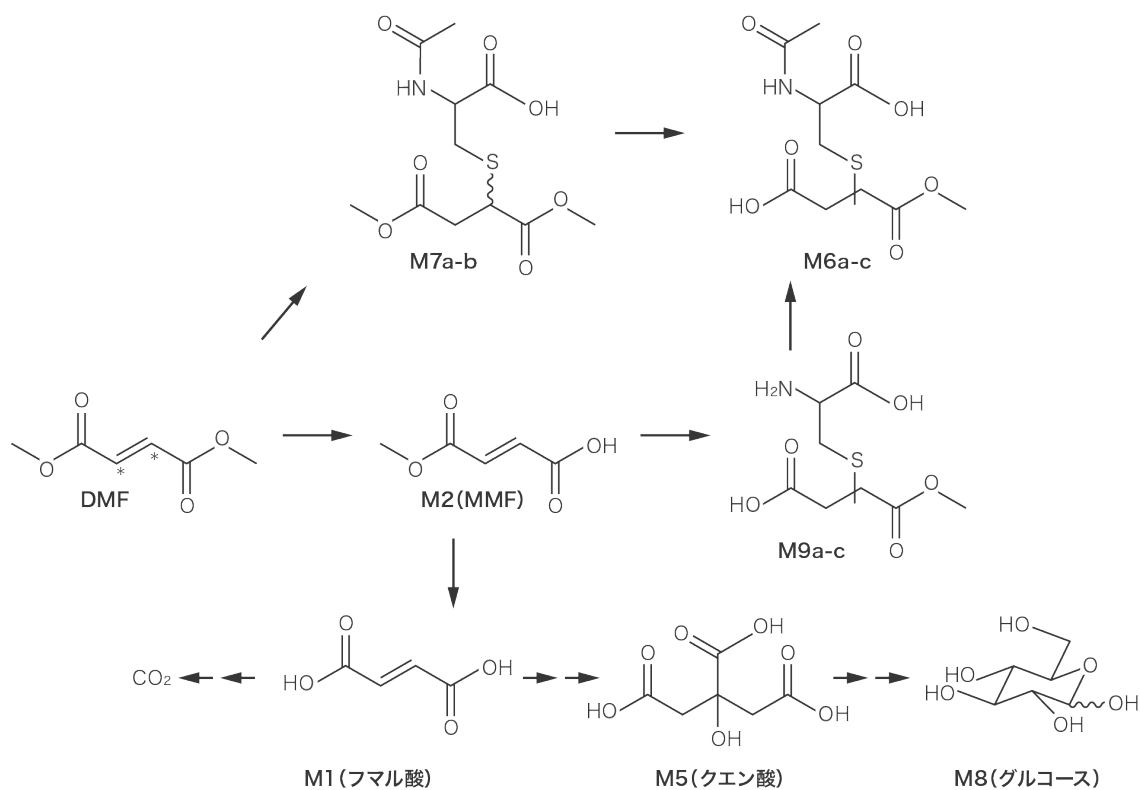
代謝経路 : <外国人のデータ>

健康成人男性に ¹⁴C-DMF 240mg を単回経口投与して同定された血漿中の主要代謝物は MMF、フマル酸、クエン酸及びグルコースであった。ヒト血漿検体中の総抽出放射能の割合は、グルコース 60.5%、MMF 5%未満、フマル酸及びクエン酸は合わせて 27.5%を占めた²⁾。

代謝物としてクエン酸及びフマル酸が同定されたことから、DMF は主要排泄経路である CO₂ の呼気中排泄を伴う TCA 回路を介して代謝されることが示唆された。フマル酸は TCA 回路の一部から自然に発生するため、DMF 及び MMF はフマル酸の位置から TCA 回路に入ると考えられている。

VII. 薬物動態に関する項目

図 DMF の推定代謝経路



*: ¹⁴C 標識

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

DMF の代謝にチトクローム P450 (CYP) 分子種は関与しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

経口投与後、フマル酸ジメチル (DMF) 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 (MMF) に代謝される。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人のデータ>

健康成人男性に ¹⁴C-DMF 240mg を単回経口投与したときの ¹⁴C-DMF の主要排泄経路は、¹⁴C-CO₂ として排出される呼気であった²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

＜外国人のデータ＞

健康成人に ^{14}C -DMF 240mg を単回経口投与したときの CO_2 産生量 900g/日に基づく呼気中の総放射能の累積回収率は投与量の 58.6 \pm 8.0%、 CO_2 産生量 5mmol/min/m² に基づく呼気中の累積回収率は 39.7 \pm 5.0%であった（平均値 \pm 標準偏差）²⁾。尿中には 15.5%、糞中には 0.9%が排泄された。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。

図 尿、糞便、呼気（ CO_2 産生量 900g/日に基づく）中の累積回収率

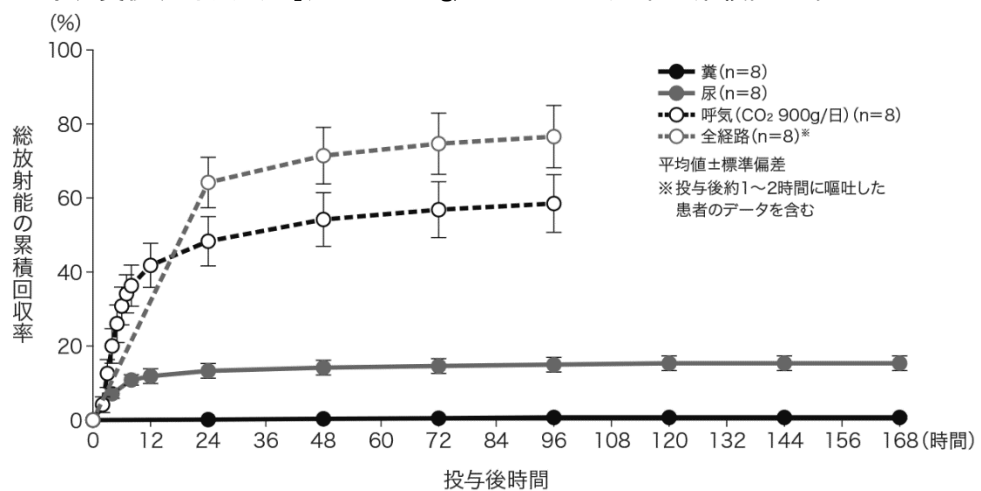
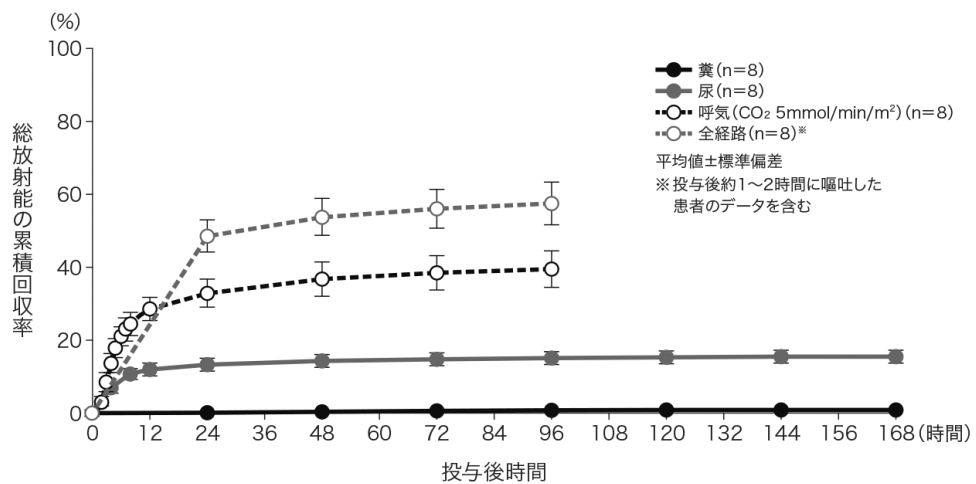


図 尿、糞便、呼気（ CO_2 産生量 5mmol/min/m²に基づく）中の累積回収率



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考：in vitro>

P糖蛋白質（P-gp）を介したジゴキシンの輸送のDMF又はMMFによる阻害活性をヒトP-gp発現LLC-PK1細胞単層培養及びCaco-2細胞を用いて検討した^{39)、40)}。DMF及びMMF（0.01～300 $\mu\text{mol/L}$ ）のいずれによってもLLC-PK1細胞中でヒトP-gpを介したジゴキシンの輸送の阻害は起こらず、Caco-2細胞においてもMMFは5及び50 $\mu\text{mol/L}$ において、DMFは理論値（調整濃度）50及び500 $\mu\text{mol/L}$ においてP-gpを阻害しないことが示唆された。

MMFによるP-gp誘導活性は、初代培養ヒト肝細胞を用いて、P-gpに対するmRNA発現量を測定して検討した⁴¹⁾。最高濃度100 $\mu\text{mol/L}$ で3日間、MMFに曝露した肝細胞ではP-gpの誘導は認められなかった。

これらの結果から、DMF及びMMFはP-gpを誘導及び阻害しないことが示された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

海外の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る。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なる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.1.1 PML が報告された症例の多くでは、6 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。

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

8.1.3 本剤の投与を中止したときは、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察すること。

8.2 腎機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に腎機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。[11.1.4 参

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

照]

- 8.3 本剤投与後に嘔吐、下痢等を発現して脱水状態となった患者において、急性腎不全に至った例が報告されているので、嘔吐又は下痢がみられた場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.5 参照]
- 8.5 本剤投与に関連したアナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹及び喉・舌の腫脹等）があらわれることがある。また、本剤投与時には潮紅が高頻度で認められるため、潮紅があらわれた場合は、アナフィラキシーとの鑑別を慎重に行うこと。[11.1.6 参照]

（解説）

- 8.1 長期間継続するリンパ球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、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の追加解析を行った⁴²⁾。
解析結果から、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満で 6 ヶ月以上継続するリンパ球減少の発現が全体の 2% に認められ、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 $500/\text{mm}^3$ 未満となる傾向が認められた。さらに、このサブセット（リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 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が認められた。そして、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 $500/\text{mm}^3$ 未満の被験者は、明確に識別された。
また、追加解析により全体の 9% の患者がリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 以上 $800/\text{mm}^3$ 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 $500/\text{mm}^3$ 未満であることが示された。
中等度から重度の長期間継続するリンパ球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に、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が必要である。
- 8.2 本剤による尿蛋白等の腎機能パラメータへの影響が認められており、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た。本剤投与開始前及び本剤投与中は、定期的に腎機能検査が必要である。
- 8.3 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。嘔吐又は下痢がみられた場合には、観察を十分に行い、適切な処置が求められる。
- 8.4 ALT、AST の上昇があらわれた場合は、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。また、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。本剤投与開始前及び本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行う。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.5 海外市販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。本剤投与時には潮紅が高頻度で認められるため、潮紅とアナフィラキシーとの鑑別を慎重に行う。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 リンパ球減少のある患者

リンパ球減少がさらに悪化するおそれがある。リンパ球数の減少が6ヵ月以上継続した患者では、進行性多巣性白質脳症（PML）の発症リスクが高まる可能性がある。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症が誘発されるおそれがある。[11.1.3 参照]

（解説）

- 9.1.1 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減少は、進行性多巣性白質脳症の既知の危険因子である。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の（解説）を参照。
- 9.1.2 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の（解説）を参照。
- 9.1.3 「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の（解説）を参照。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

（解説）

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は注意が必要である。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

（解説）

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

能障害のある患者へ投与する際は注意が必要である。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

（解説）

動物実験において、臨床用量の11倍及び16倍（AUCに基づく曝露量換算）を投与したラット及びウサギに、受胎能の低下及び催奇形性は認められなかった。ヒトにおける妊娠前及び妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立していない。本剤を妊娠している患者又は妊娠している可能性のある患者に投与する場合は、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。また、患者に対して、これらのリスクに関して適切な情報提供が必要となる。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

本剤の母乳中への移行については不明であるが、本剤を投与する場合は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して授乳の継続又は中止を検討し、患者への指導が必要となる。

(7) 小児等

9.7 小児等

臨床試験において除外され、十分なデータがない。

（解説）

小児の多発性硬化症患者における本剤の安全性は確立していないことから記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

（解説）

臨床試験において、55歳を超える高齢患者群における安全性プロファイルを判定するために十分な患者数が得られておらず、55歳を超える患者における本剤の安全性プロファイルは依然として本剤の不足情報と考えられる。最近の定期的安全性最新報告（PSUR）4から55歳超及び65歳以上の年齢カットオフ値を用いたMS患者での市販後安全性データのレビューでは、レビュー対象となった55歳超及び65歳以上の患者での事象は累積データと一致しており、本剤の全体的な安全性プロファイルやベネフィットリスク評価に変化はないことが示された。一般に高齢者では生理機能が低下して副作用が発現しやすくなる。一般的な注意事項として、患者の状態を十分に観察しながら慎重な投与が必要になるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤、免疫抑制剤	免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大する可能性がある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する可能性がある。

（解説）

本剤の臨床試験において、抗腫瘍剤又は免疫抑制剤を投与中の患者は対象に含まれていない。第Ⅱ相併用投与試験（109MS201試験）⁴³⁾において、インターフェロンやグラチラマー酢酸塩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示されなかった。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、抗腫瘍剤あるいは免疫抑制剤を本剤と併用する患者の場合、感染が増大するリスクは低いといえる。しかし、本剤によるリンパ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

球の減少等により、抗腫瘍剤又は免疫抑制剤の作用に影響を与える可能性は否定できないことから、注意喚起のために記載した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 リンパ球減少（2.2%）、白血球減少（0.9%）

[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 感染症（頻度不明）

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

[9.1.2、9.1.3 参照]

11.1.4 急性腎不全（頻度不明）

急性腎不全があらわれることがある。[8.2、8.3 参照]

11.1.5 肝機能障害（頻度不明）

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

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

[8.5 参照]

（解説）

- 11.1.1 重度かつ長期間継続するリンパ球減少は、進行性多巣性白質脳症の既知の危険因子である。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。
- 11.1.2 海外において、市販後における使用経験から4例のPMLが報告された^{44~47}。最初の3症例は、重度かつ長期間継続するリンパ球減少（リンパ球数500/mm³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、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

中等度の長期間継続するリンパ球減少（本症例のリンパ球数は9.5ヵ月以上の期間、 $700/\text{mm}^3$ から $600/\text{mm}^3$ であった）において発現した。

- 11.1.3 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ていない。しかし、海外において市販後に一定数の重篤な感染症の発現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減少が認められていることから、感染症のリスクが増加する可能性は否定できない。
- 11.1.4 非臨床毒性試験⁴⁸⁾において尿細管損傷が認められた。臨床試験では腎及び尿路障害の器官別大分類における有害事象の発現割合並びに腎機能検査値に投与群間で差異は認められなかったが、海外市販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ている。
- 11.1.5 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。海外市販後安全性情報（2013年3月27日から2016年3月26日）において、可逆的な肝機能検査異常（ビリルビン血症を伴うトランスアミナーゼ上昇）との間に本剤との因果関係の可能性が確認された。
- 11.1.6 国内外臨床試験において、本剤投与によるアナフィラキシーの発現は認められなかったが、海外市販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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	1%以上 10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		胃腸炎	
過敏症			蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難
神経系障害		灼熱感	
血管障害	潮紅 (22%)	ほてり	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻漏
胃腸障害	下痢、悪心	上腹部痛、腹痛、嘔吐、消化不良、胃炎、胃腸障害	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	脱毛症
腎および尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害および投与部位の状態		熱感	
臨床検査		尿中アルブミン陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニ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

(解説)

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。過敏症(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難)及び総ビリルビン増加は、海外自発報告に基づく副作用であるが、注意すべき副作用と考え記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 副作用頻度一覧表等

日本を含む国際共同試験（109MS305 試験パート 1）及び海外臨床試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）において認められた有害事象の一覧を示した。

国際共同試験（109MS305 試験パート 1）成績における有害事象※

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

※プラセボ群と比較してフマル酸ジメチル群で発現率が 2%以上高かった有害事象
(承認時集計)

海外臨床試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ：2 年間）

成績における有害事象※

有害事象の種類	発現例数 (%)		
	本剤 480mg/日群 (n=769)	本剤 720mg/日群 (n=760)	本剤群 合計 (n=1529)
有害事象の発現症例数 (%)	733 (95)	712 (94)	1445 (95)
潮紅	265 (34)	215 (28)	480 (31)
鼻咽頭炎	170 (22)	172 (23)	342 (22)
下痢	107 (14)	128 (17)	235 (15)
悪心	93 (12)	105 (14)	198 (13)
上腹部痛	76 (10)	85 (11)	161 (11)
蛋白尿	67 (9)	85 (11)	152 (10)
腹痛	73 (9)	63 (8)	136 (9)
そう痒症	62 (8)	58 (8)	120 (8)
嘔吐	65 (8)	53 (7)	118 (8)
発疹	58 (8)	55 (7)	113 (7)
ほてり	52 (7)	49 (6)	101 (7)
紅斑	36 (5)	54 (7)	90 (6)
副鼻腔炎	35 (5)	52 (7)	87 (6)
気管支炎	35 (5)	48 (6)	83 (5)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

尿中アルブミン陽性	46 (6)	36 (5)	82 (5)
筋痙縮	27 (4)	50 (7)	77 (5)
消化不良	35 (5)	40 (5)	75 (5)
胃腸障害	18 (2)	34 (4)	52 (3)
多汗症	17 (2)	26 (3)	43 (3)
リンパ球減少症	18 (2)	17 (2)	35 (2)

※プラセボ群と比較してフマル酸ジメチル群で発現率が2%以上高かった有害事象

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

過量投与時に発現した症状は、潮紅、悪心、腹痛である。

(解説)

海外の市販後で報告された過量投与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、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が必要である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

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

(解説)

一般的な服用時の注意事項として記載した。本剤は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、内容物を嚙んだり、砕いたり、すりつぶしたりしないよう指導が必要である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 2年間反復経口投与が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。

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

（解説）

15.2.1 CD-1マウス及びSprague Dawleyラットを用いた2年間のがん原性試験で、尿細管腺腫及び尿細管癌の発生率が増加した。腎臓での増殖性変化にはげっ歯類特異的な加齢性慢性進行性腎症の悪化との関連性が認められ、尿細管腺腫及び尿細管癌はげっ歯類に特異的な加齢性慢性進行性腎症の悪化に起因したものと推測される。ヒトでは加齢性慢性進行性腎症に類似する加齢性病変は認められないこと⁴⁹⁾、ラットにおける加齢性慢性進行性腎症の悪化による腎腫瘍とヒトでのリスクに関連はないと報告されていることから⁴⁹⁾、⁵⁰⁾、本薬のがん原性試験で認められた尿細管腺腫及び尿細管癌について、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考えられる。ヒトでは、国際共同第Ⅲ相試験（109MS305試験）¹⁴⁾、海外第Ⅲ相試験（109MS301試験、109MS302試験）⁸⁾、¹⁰⁾及び海外製造販売後安全性情報で報告された悪性腫瘍関連の有害事象の発現割合が本剤投与患者で高くなる傾向は認められなかった。以上から、悪性腫瘍のリスクが臨床上問題となる可能性は低いと考えられるが、がん原性試験の無毒性量に対する安全域が十分に確保されていないことから、添付文書で情報提供を行うこととした。

15.2.2 CD-1マウスを用いた2年間がん原性試験で、網膜変性の増加が認められた。CD-1マウスは、眼疾患に関する背景発現率が高く⁵¹⁾、様々なコロニーで網膜変性及び萎縮が認められる⁵²⁾。本試験の対照群における網膜変性の発現割合が、施設背景値での最大値に近いこと、ラット、イヌ及びサルを用いた反復経口投与毒性試験⁴⁸⁾では網膜への影響は認められなかったことを考慮すると、当該試験に用いたCD-1マウスの背景病変が影響した可能性がある。ヒトでは、網膜関連の有害事象は、国際共同第Ⅲ相試験

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（109MS305 試験）¹⁴）では認められず、海外第Ⅲ相試験（109MS301 試験、109MS302 試験）^{8）、10）}、海外製造販売後安全性情報での報告ではわずかであった。以上から、網膜への影響が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられるが、がん原性試験の無毒性量に対する安全域が十分確保されていないことから、添付文書で情報提供を行うこととした。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵³⁾

中枢神経系に対する安全性薬理試験は、Fumaderm 原薬〔フマル酸ジメチル (DMF) を主な有効成分 (全フマル酸含量中 56%) とする混合物〕を用いてマウスで実施した。呼吸器系及び心血管系に対する安全性薬理試験は、DMF 経口懸濁液を用いてイヌで実施した。

試験項目	試験系 (動物種/系統) 性別及び 動物数/群	投与方法	用量 (mg/kg)	特記すべき所見
心血管系及び呼吸器系				
心血管系/ 呼吸器系	ビーグル犬 (雄 4)	強制 経口	0、10、100、 1000	100 及び 1000mg/kg の投与量範囲で限定的な有害性の一般状態 (嘔吐) が認められ、それ以外は全動物で忍容であった。DMF240mg 経口投与に関連した影響は、投与約 3 時間後で心拍数及び動脈圧に認められた。呼吸数、最大胸腔内圧、体温、動脈血ガス及び心電図パラメータに対する影響は 24 時間のモニタリングでは認められなかった。
心血管系/ 呼吸器系	ビーグル犬 (雄 3/雌 3)	経口 (カ プセル)	プラセボ (0mg)、 240mg カプセル	DMF240mg : 投与 2 時間後で有害ではない心拍数のわずかな増加及び RR 間隔のわずかな短縮が認められた。 嘔吐の発現が認められた。
hERG 電流 への影響 (イオン電 流)	hERG 発現ヒト胎児腎 臓細胞 (HEK-293) (n=3/60、180、 600 μM) (n=4/0、1500 μM)	<i>in vitro</i>	0、60、180、 600、1500 μM	DMF による hERG 電流変化は認められなかった。
hERG 電流 への影響 (イオン電 流) ^a	hERG 発現ヒト胎児 腎臓細胞 (HEK-293) (n=3/60、180、 600 μM)	<i>in vitro</i>	0、60、180、 600、1500 μM	MMF による hERG 電流変化は認められなかった。
心筋活動電 位	イヌ心臓プルキン エ線維 (n=4/群)	<i>in vitro</i>	0、60、600、 1500 μM	DMF 及び MMF によるプルキンエ線維活動電位持続時間 (APD90 及び APD60) の延長は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

中枢神経系				
ヘキシバル ビタール麻 酔作用（誘 発麻酔時 間）	マウス/ NMRI HAN/BoSPF （雌5/用量）	強制 経口	383、464	投与後、ヘキシバルビタール麻 酔作用に影響は認められなかつ た。
自発運動量	マウス/ NMRI HAN/BoSPF （雌/用量）	強制 経口	383、464	投与後、自発運動量に影響は認 められなかった。
侵害刺激反 応 （ライジン グテスト）	マウス/ NMRI HAN/BoSPF （雌5/用量）	強制 経口	383、464	投与後、侵害刺激反応に影響は 認められなかった。
レセルピン 体温 低下作用	マウス/ NMRI HAN/BoSPF （雌5/用量）	強制 経口	383、464	投与後、レセルピン体温低下作 用に影響は認められなかった。

a 本試験はフマル酸モノメチル（MMF）を用いて実施された。

hERG：ヒト心筋活動電位の最分極を担うカリウムイオンチャンネルKv11.1をコードする遺伝子
APD90：90%再分極時活動電位持続時間

APD60：60%再分極時活動電位時速時間

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験⁵⁴⁾

76の神経関連受容体、リガンド開口性イオンチャンネル及び酵素〔ドパミン、セロトニン、 γ -アミノ酪酸（GABA）、オピオイド、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）、モノアミン、ナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネル、カンナビノイド受容体部位及び一酸化窒素合成酵素〕に対して、0、10及び30 μ MのDMF及びMMFのアッセイを二重測定で行い、DMF及びMMFが受容体及びリガンド開口性イオンチャンネルに対する放射能標識リガンド結合を変化させる可能性並びに選択した酵素活性に影響する可能性を検討した。その結果、76のアッセイで有意な作用は認められなかった。

2. 毒性試験⁵⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

（マウス、ラット）

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施され、DMFの最小無毒量及びLD₅₀値は表のとおりであった。

マウス経口投与では、1470mg/kg群の3例全例及び1210mg/kg群の雄3例中2例で死亡が認められた。マウス腹腔内投与では、1470mg/kg群の全例、1000mg/kg群の雄全例及び雌3例中2例、並びに825mg/kg群の雌3例中2例で死亡が認められた。ラット経口投与では、2610mg/kg群の雌3例中1例、3160mg/kg群の6例中4例（雄1例及び雌3例）、及び4640mg/kg並びに6810mg/kg群の雄全例に死亡が認められた。ラット腹腔内投与では、1470mg/kg群の雄3例、1000mg/kg群の雄3例

IX. 非臨床試験に関する項目

中 2 例及び雌全例、並びに 825mg/kg 群の雌 3 例中 2 例に死亡が認められた。

動物種/ 投与経路	動物数/群	無毒性量 (mg/kg)	概略の致死量、LD ₅₀ (mg/kg)	
			雄	雌
マウス/ 強制経口	雄 3/雌 3/群	316	1200	1340
マウス/ 腹腔内	雄 3/雌 3/群	316	920	990
ラット/ 強制経口	雄 3/雌 3/群	681	3220	2630
ラット/ 腹腔内	雄 3/雌 3/群	316	910	910

(2) 反復投与毒性試験

(マウス、イヌ、サル、ラット)

マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いた DMF 懸濁液又は臨床製剤（イヌ）の経口投与による反復投与毒性試験（3 週間及び 11 ヶ月間）が実施された。慢性毒性試験は、ラット（6 ヶ月間）、イヌ（11 ヶ月間）及びカニクイザル（12 ヶ月）で実施された。マウス及びラットの反復投与毒性試験における無毒性量は、全投与群で前胃にげっ歯類に特異的な変化が認められたため、特定されなかった。反復投与毒性試験における標的器官として、前胃、精巣及び腎臓が特定された。前胃の変化は、ラットで過形成、角化亢進、炎症、潰瘍及び扁平上皮癌が観察された。精巣の変化は、イヌで精細管上皮の可逆性の変性が認められた。腎臓の変化は、カニクイザルで 12 ヶ月間投与後、最大臨床推奨用量での曝露量の約 6 倍の曝露量（AUC）を示した高用量群の雄 6 例中 2 例に尿細管上皮の線維化が観察され、1 例では尿素窒素及びクレアチニンの変化と関連した。

IX. 非臨床試験に関する項目

動物種	投与期間	動物数/群	投与量 (mg/kg)	投与法	無毒性量 [無影響量] (mg/kg)
マウス	28 日間	雄 6/雌 6/群	0、50、100、250、400	強制経口	100(雌のみ) - (雄) ^a
マウス	3 ヶ月	主試験：雄 20/雌 20/群 回復試験：雄 5/雌 5/群 TK：雄 15/雌 15/群	0、50、200、400	強制経口	- ^a
ラット	3 ヶ月	主試験：雄 10/雌 10/群 回復試験：雄 5/雌 5/群 TK：雄 3/雌 3/群	0、50、100、250、500	強制経口	- ^a
ラット	6 ヶ月	主試験：雄 15/雌 15/群 回復試験：雄 5/雌 5/群	0、25、100、200	強制経口	- ^a
イヌ	3 週間	雄 2/雌 2/群	25、50、75、100 1日1回 37.5、50、62.5 1日2回	経口 (カプセル)	NA ^d
イヌ	4 週間	主試験：雄 4/雌 4/群 回復試験：雄 3/雌 3/群	0、50、100、250	強制経口	- ^a
イヌ	11 ヶ月	主試験：雄 4/雌 4/群 回復試験：雄 2/雌 2/群	0、25、75/50 ^b (12.5、25、37.5mg/kg 1日2回)	経口 (カプセル)	5
サル	2 週間	雌 4/群	0、5、25、75/100/125 ^c	強制経口	NA
サル	12 ヶ月	主試験：雄 4/雌 4/群 回復試験：雄 2/雌 2/群	0、5、25、75	経鼻胃管	[5]

a 無毒性量は最低投与量における前胃の変化のため求められなかった。

b 投与量は、不溶性のため 75 から 50mg/kg に減量された。

c 投与量は、忍容性を検討するため 75 から 125mg/kg に増量した。

d NA：忍容性試験のため該当せず

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、*in vivo*)

DMF は、細菌及び哺乳類細胞を用いた変異原性試験及び培養ヒト末梢血リンパ球における 2 種類の染色体異常試験のいずれにおいても陰性であった。いずれの試験でも、染色体異常は、代謝活性化系の非存在下、DMF の細胞毒性濃度でのみ観察された。DMF は *in vivo* ラット小核試験で陰性であった。

一次代謝物 MMF は、細胞毒性濃度では、細菌変異原性試験 (Ames 試験) で陰性及び培養ヒト末梢血リンパ球における染色体異常試験で陽性であった。

DMF 及び MMF の *in vitro* 試験における染色体異常陽性は、細胞毒性濃度 (分裂指数 50%未満、細胞生存率低下) でのみ観察された。

以上の結果から、DMF 及び MMF は遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験

(マウス、ラット)

マウスを用いた DMF (25、75、200、600/400mg/kg/日) の経口投与による 2 年間のがん原性試験では、腎臓及び胃が標的組織として確認された。前胃における腫瘍性及び非腫瘍性変化は、解剖学的及び製剤的差に基づき、げっ歯類に特異的な局所刺

IX. 非臨床試験に関する項目

激に起因するものと考えられた。腎臓の増殖性変化は、げっ歯類に特異的な加齢性腎症の悪化に起因するもので直接的な細胞毒性に起因するものではないと判断された。

ラットを用いた DMF (25、50、100 及び 150mg/kg/日) の経口投与による 2 年間のがん原性試験における腫瘍性変化は、前胃、腎臓、精巣及び上皮小体に観察された。前胃の腫瘍性及び非腫瘍性の変化は、解剖学的差及び強制経口投与に使用された懸濁液製剤によるげっ歯類に特異的な局所刺激に起因するものと考えられた。腎臓の増殖性変化は、げっ歯類に特異的な加齢性腎症の悪化に起因するものであった。上皮小体の増殖性変化は、ラットの腎臓における変化に起因するものと考えられた。精巣間細胞の過形成及び腺腫はラットに特異的なものと考えられた。

これらの病理変化は、ヒトに腫瘍が発生するリスクが低い可能性を示す。

(5) 生殖発生毒性試験

(ラット、ウサギ)

1) 雌雄受胎能試験 (ラット)

交配期間前と交配期間中 (雌ラットとの同居前の 70 日間、14 日間の同居期間及び剖検前日まで) に、雄ラットに DMF (0、75、250 及び 375mg/kg/日) を経口投与した (雄 25/雌 25/群)。軽微から軽度の多巣性間細胞過形成が、全 DMF 投与群の雄の精巣に観察されたが、雄動物の交尾及び授胎能は DMF による影響を受けなかった。雄ラットの生殖発生に関する無毒性量は 375mg/kg/日と判断された。

雄ラットとの同居 15 日前から (最長 21 日) 推定妊娠期間の 7 日目 (DG7) まで、雌ラットに DMF (0、25、100 及び 250mg/kg/日) を経口投与した (雄 25/雌 25/群)。250mg/kg/日群において 14 日間当たりの性周期の回数の平均が有意に減少し、発情休止期の延長を示した例数が増加したが、これらの変化は受胎能又は発生した生存胚数に影響を与えなかった。雌ラットの生殖発生に関する無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生試験 (妊娠ラット、ウサギ)

器官形成期 [推定妊娠の 7 日目から 17 日目まで (DG7 から DG17)] に、交配済みの雌ラットに DMF (0、25、100 及び 250mg/kg/日) を 1 日 1 回経口投与した (25/群)。250mg/kg/日群において胎児体重が減少し、変異を有する胎児の全体数が増加したが、これらの変化は発生変異と考えられ、胎児奇形は認められなかった。胚・胎児発生に関する無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

器官形成期 [推定妊娠の 7 日目から 19 日目まで (DG7 から DG19)] に、交配済みの雌ウサギに DMF (0、25、75 及び 150mg/kg/日) を 1 日 1 回経口 (胃管) 投与した (20/群)。75mg/kg/日以上用量において体重減少及び体重増加抑制が観察さ

IX. 非臨床試験に関する項目

れ、150mg/kg/日の用量において母動物への毒性により流産率の増加（20%）が認められた。胚・胎児発生に関する無毒性量は150mg/kg/日と判断された。

妊娠期間及び授乳期〔推定妊娠7日目から授乳20日目（DG7からDL20）又はDG24（新生児を出産しなかったラットの場合）まで〕に、交配済みの雌ラットにDMF（0、25、100及び250mg/kg/日）を1日1回経口投与した（25/群）。250mg/kg/日（AUC換算でヒトの臨床用量の約10倍）では、一般状態の変化及び出生児の体重減少、F1世代の雄に性成熟の遅延が認められた。出生児の生存能力及び発育における無毒性量は100mg/kg/日と判断された。

3) 幼若動物毒性試験（ラット）

雄幼若ラットの出生後日数（PND）28～92及び雌雄雄幼若ラットのPND28～93にDMFを経口投与した幼若動物毒性試験では、最高用量（375mg/kg/日）の雄に体重減少の影響による発育遅延が認められた以外、生殖、性成熟及び神経行動学的毒性は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施されなかったが、局所刺激性はDMFの経口投与毒性試験の全試験で評価された。DMFを懸濁液として経口投与した後、マウス及びラットで前胃に影響が認められた。イヌ又はカニクイザルの食道又は胃腸管にDMFの直接的な影響は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：テクフィデラ®カプセル 120mg、240mg

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：48 ヶ月

3. 包装状態での貯法

遮光、室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

Tecfidera Guidebook テクフィデラを服用される患者さんへ

テクフィデラダイアリー

よくわかるテクフィデラ

(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」及び「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：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）、インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）

X. 管理的事項に関する項目

7. 国際誕生年月日

2013年3月27日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テクフィデラ カプセル 120mg	2016年12月19日	22800AMX00733000	2017年2月15日	2017年2月22日
テクフィデラ カプセル 240mg	2016年12月19日	22800AMX00734000	2017年2月15日	2017年2月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年（再審査期間満了年月：2026年12月）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号 (13桁)	レセプト電算処理 システム用コード
テクフィデラ カプセル 120mg	1190024M1028	1190024M1028	1253245010101	622532401
テクフィデラ カプセル 240mg	1190024M2024	1190024M2024	1253252010101	622532501

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 [109HV108] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3.3.1)
- 2) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 [109HV102] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3.1.4)
- 3) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 [109MS101] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3.2.1)
- 4) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 [109HV101] (2016年12月19日承認、CTD2.7.2.2.2.2、CTD2.7.2.4.2.1)
- 5) Kappos L, et al. Lancet. 2008; 372 : 1463-72 (PMID : 18970976)
- 6) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験 [C-1900 パート 1] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.5.1.1)
- 7) Gold R, et al. N Engl J Med. 2012; 367 : 1098-107 (PMID : 22992073)
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 [109MS301] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.5.1.2)
- 9) Fox R J, et al. N Engl J Med. 2012; 367 : 1087-97 (PMID : 22992072)
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 [109MS302] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.5.1.3)
- 11) Viglietta V, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2015; 2 : 103-18 (PMID : 25750916)
- 12) Kappos L, et al. Eur J Neurol. 2015; 22 : 664-71 (PMID : 25557371)
- 13) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 [109MS301 及び 109MS302] の併合解析 (2016年12月19日承認、CTD2.7.3.1.5.1)
- 14) 社内資料：日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験 [109MS305] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.5.1.4)
- 15) 社内資料：日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験 [109MS305 パート 2] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.5.2.2)
- 16) Gold R, et al. Mult Scler. 2017; 23 : 253-65 (PMID : 27207449)
- 17) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 [109MS303] (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.5.2.1)
- 18) Linker RA, et al. Brain. 2011; 134 : 678-92 (PMID : 21354971)
- 19) Kovac S, et al. Biochim Biophys Acta. 2015; 1850 : 794-801 (PMID : 25484314)
- 20) Peng H, et al. J Biol Chem. 2012; 287 : 28017-26 (PMID : 22733812)
- 21) Scannevin R H, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 341 : 274-84 (PMID : 22267202)
- 22) 社内資料：薬理試験 [RSCH-2011-028] (2016年12月19日承認、CTD2.6.2.2.6)
- 23) 社内資料：薬理試験 [RSCH-2011-023] (2016年12月19日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 24) 社内資料：薬理試験 [RSCH-2011-029] (2016年12月19日承認、CTD2.6.2.3.4)
- 25) 社内資料：フマル酸ジメチルの日本人を含む薬物動態試験成績 (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3.3.1)
- 26) 社内資料：フマル酸ジメチルの薬物動態試験成績 (2016年12月19日承認、CTD2.7.6.3.2.1)

X I . 文 献

- 27) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [FAG-201-FG-PK-02/02] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 1. 1. 3)
- 28) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 [C-1903] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 1. 1. 2)
- 29) 社内資料：CYP 阻害作用 (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 1. 3)
- 30) 社内資料：CYP 誘導作用 [P00012-04-14] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 1. 5)
- 31) 社内資料：エチルニルエストラジオール-ノルゲステメートとの薬物相互作用試験成績 (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 3. 4. 3)
- 32) 社内資料：インターフェロン ベータ-1a との薬物相互作用試験成績 (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 3. 4. 1)
- 33) 社内資料：グラチラマー酢酸塩との薬物相互作用試験成績 (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 3. 4. 2)
- 34) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験 [P00012-06-02] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 6. 6. 6. 3)
- 35) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生試験 [P00012-06-01] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 6. 6. 6. 4)
- 36) 社内資料：薬理試験 [RSCH-2011-027] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 6. 2. 3. 3)
- 37) 社内資料：臓器及び組織への分布 [P00012-07-03] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 3. 1)
- 38) 社内資料：*In vitro* 試験 (血漿蛋白結合及び赤血球分配) (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 6. 4. 4. 1)
- 39) 社内資料：P-糖蛋白阻害作用 [P00012-06-03] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD5. 3. 2. 3-1)
- 40) 社内資料：P-糖蛋白阻害作用 [P00012-10-04] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD5. 3. 2. 2-7)
- 41) 社内資料：CYP 及び P-gp 誘導作用 [P00012-06-05] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD 5. 3. 2. 2-5)
- 42) Fox R J, et al. *Neurol Clin Pract.* 2016; 6 : 220-9 (PMID : 27347439)
- 43) 社内資料：海外第 II 相臨床試験 [109MS201] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 7. 6. 5. 4. 1)
- 44) Rosenkranz T, et al. *N Engl J Med.* 2015; 372 : 1476-8 (PMID : 25853765)
- 45) Baharnoori M, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016; 3 : e274 (PMID : 27606353)
- 46) Lehmann-Horn K, et al. *Neurology.* 2016; 87 : 440-1 (PMID : 27343070)
- 47) 社内資料
- 48) 社内資料：反復投与毒性試験 [P00012-04-01, P00012-04-06, P00012-05-05, P00012-05-08] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2. 6. 6. 3)
- 49) Hard G C, et al. *Crit Rev Toxicol.* 2009; 39 : 332-46 (PMID : 19514917)
- 50) Hard G C, et al. *Toxicol Pathol.* 2004; 32 : 171-80 (PMID : 15200155)
- 51) Hubert M F, et al. *Lab Anim Sci.* 1999; 49 : 232-40 (PMID : 10403436)

- 52) Serfilippi L M, et al. Comp Med. 2004; 54 : 69-76 (PMID : 15027621)
- 53) 社内資料 : 安全性薬理試験 [5350/89 等] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2.6.2.5)
- 54) 社内資料 : 受容体結合試験 [RSCH-2013-023] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2.6.2.4.1)
- 55) 社内資料 : 毒性試験 [PD05-27 等] (2016 年 12 月 19 日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

該当しない

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、EU 等の世界 70 ヶ国以上で承認されている（2021 年 3 月 26 日現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

4. 効能・効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

用法及び用量

6. 用法・用量

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 1 回 120mg 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 240mg 1 日 2 回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。

テクフィデラの外国における主な承認状況（2016 年 8 月 10 日現在）

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
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
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
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
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
レバノン	2015 年 4 月 22 日	2015 年 5 月	Tecfidera
ルクセンブルク	2014 年 1 月 30 日	2014 年 11 月 24 日	Tecfidera
マルタ	2014 年 1 月 30 日	2014 年 5 月	Tecfidera

X II. 参考資料

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
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
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

海外での承認状況（2021年3月時点）

国名	米国
会社名	Biogen Inc.
販売名	TECFIDERA- dimethyl fumarate capsule
剤形・規格	Delayed-release capsules: 120mg and 240mg
発売年月	2013年3月27日
効能又は効果	TECFIDERAは、CIS [*] 、再発寛解型、および二次性進行型を含む成人の再発型多発性硬化症（MS）の治療に適応である。
用法及び用量	<p>2.1 服用情報</p> <p>本剤の開始用量は120mgを1日2回の経口投与である。7日経過後に維持用量として240mgを1日2回に増量して経口投与する。維持用量に忍容性がない患者には、120mg 1日2回への一時的減量を検討してもよい。4週間以内に、推奨用量である240mg 1日2回の投与を再開すること。</p> <p>維持用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。</p> <p>本剤を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。あるいは、本剤投与の30分前にアスピリン非腸溶錠（325mg以下）を投与すると、潮紅の発現率または重症度が抑制される可能性がある。</p> <p>本剤はそのまま飲み込むこと。砕いたり、嚙んだり、内容物を食物にふり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。</p> <p>2.2 投与開始前の血液検査</p> <p>投与開始前に、リンパ球数を含む全血球計算値（CBC）を入手する。</p> <p>本剤投与前に、血清アミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、および総ビリルビンの値を入手する。</p>

※単発性脱髄性症候群（Clinically Isolated Syndrome : CIS）（初回の炎症性脱髄病変による臨床的増悪）

米国：<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=665d7e74-036c-5f68-5b67-ab84b9b49151>>（2021年3月6日アクセス）

国名	EU
会社名	Biogen Netherlands B.V.
販売名	Tecfidera 120mg gastro-resistant hard capsules Tecfidera 240mg gastro-resistant hard capsules
剤形・規格	Gastro-resistant hard capsule, 120mg, 240mg
発売年月	2014年1月30日
効能又は効果	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。
用法及び用量	<p>治療は、多発性硬化症の治療経験が豊富な医師の下で開始すること。</p> <p>用量</p> <p>本剤の開始用量は120mg 1日2回である。7日経過後に、推奨維持用量である240mg 1日2回に増量すること。</p>

	<p>患者が飲み忘れた場合は、用量を服用しないこと。服用間隔が 4 時間あいている場合にのみ、飲み忘れた分を飲んでもよい。もしくは、次回の予定服用まで待つこと。</p> <p>一時的に 120mg 1 日 2 回への減量によって、潮紅およ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 240mg 1 日 2 回の推奨用量に戻すこと。</p> <p>本剤は食事と共に服用すること。潮紅また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可能性がある。</p>
--	--

EMA : <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5256/smcp>> (2021 年 3 月 6 日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国、EMA、オーストラリア分類）

本邦における「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、EMA（European Medicines Agency、欧州医薬品庁）の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する患者

設定されていない

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

海外での承認状況（2021 年 3 月時点）

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021 年 1 月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure 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.</p> <p><u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of TECFIDERA 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 [<i>see Data</i>]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized</p>

	<p>pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In rats administered DMF orally (25, 100, 250mg/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 480mg/day. In rabbits administered DMF orally (25, 75, and 150mg/kg/day) throughout organogenesis, embryolethality 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.</p> <p>Oral administration of DMF (25, 100, and 250mg/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.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of DMF or MMF in human milk. The effects on the breastfed infant and on milk production are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TECFIDERA and any potential adverse effects on the breastfed infant from the drug or from the underlying maternal condition.</p>
EMA の添付文書 (2020年11月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>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 fetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>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.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are no data on the effects of dimethyl fumarate 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).</p>

米国 : <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=665d7e74-036c-5f68-5b67-ab84b9b49151>> (2021年3月6日アクセス)

XII. 参考資料

EMA : <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5256/smpc>> (2021年3月6日アクセス)

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1 (2020年9月18日)
---	-----------------

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2021年3月6日アクセス)

参考 : 分類の概要

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy
Category B1 :

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEMA (European Medicines Agency、欧州医薬品庁) の添付文書とは異なる。

9.7 小児等
臨床試験において除外され、十分なデータがない。

海外での承認状況 (2021年3月時点)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年1月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
EMA の添付文書 (2020年11月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Tecfidera in children and adolescents aged 10 to 18 years have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. There is no relevant use of Tecfidera in children aged less than 10 years for the indication of relapsing remitting multiple sclerosis.

米国 : <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=665d7e74-036c-5f68-5b67-ab84b9b49151>> (2021年3月6日アクセス)

EMA : <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5256/smpc>> (2021年3月6日アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

適正使用ガイド

患者向け資料

Tecfidera Guidebook テクフィデラを服用される患者さんへ

テクフィデラダイアリー

よくわかるテクフィデラ

テクフィデラ情報ページ (バイオジェン・ジャパン株式会社 医療関係者向けサイト)

<https://tec.ms-supportnavi.com/>

製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社

東京都中央区日本橋一丁目4番1号
www.biogen.co.jp

販売提携

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10
https://www.eisai.co.jp

バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室  **0120-560-086**
(フリーダイヤル) 午前9:00～午後5:00
(祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)

Biogen-136279

TEC005MA05
(作成年月 2021 年 11 月)