

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください－

市販直後調査 最終結果のお知らせ

多発性硬化症治療剤

テクフィデラ[®] カプセル120mg 240mg

フマル酸ジメチル

謹啓

時下、先生方におかれましては、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、誠にありがとうございます。

さて、テクフィデラ[®]カプセル 120mg・240mg につきまして、2017年2月22日（発売日）から8月21日までの6ヵ月間にわたり、市販直後調査を実施して参りました。先生方におかれましては、本調査につきまして多大なるご協力を賜り、厚く御礼を申し上げます。

この度、市販直後調査期間における、テクフィデラ[®]カプセル 120mg・240mg の副作用につきまして最終結果を取りまとめましたので、ご報告申し上げます。

引き続き、テクフィデラ[®]カプセル 120mg・240mg をご使用いただく際には「使用上の注意」にご留意いただきますとともに、本報告の内容をご確認の上、慎重にご使用いただきますようお願い申し上げます。

なお、市販直後調査は終了いたしました。今後とも副作用をご経験の際には、弊社医薬情報担当者（MR）にご連絡くださいますよう、ご協力の程よろしくようお願い申し上げます。

謹白

2018年1月

バイオジェン・ジャパン株式会社

記

1. 本調査概要

- (1) 販売名（一般名）：テクフィデラ[®]カプセル 120mg・240mg（フマル酸ジメチル）
- (2) 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
- (3) 調査期間：2017年2月22日（発売日）～2017年8月21日
- (4) 調査対象医療機関数： 300 施設
- (5) 推定使用患者数： 660 人^{注)}

注) 算出方法：市販直後調査期間中の出荷数量を同じ期間の1患者当たりの平均総投与量で除した数となります。標準的な投与量が処方されたと仮定した場合の推定であり、正確な患者数ではありません。

2. 調査結果

(1) 収集された副作用

市販直後調査期間中に報告された副作用は 100 例 159 件でした（表 1）。このうち、重篤な副作用は 10 例 10 件でした。表 1 に市販直後調査期間中に報告された副作用、表 2 に重篤な副作用症例の一覧を示します。

表 1. 市販直後調査期間中に報告された副作用一覧（調査期間：2017年2月22日～2017年8月21日）

副作用等の種類		重篤度		合計発現件数
器官別大分類	副作用名（基本語）	重篤	非重篤	
感染症および寄生虫症	*肺炎	1	0	1
	*肺炎球菌性肺炎	1	0	1
	*伝染性軟属腫	0	1	1
	*感染	0	1	1
	ウイルス性胃腸炎	0	1	1
	*帯状疱疹	0	1	1
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	0	1	1
免疫系障害	*アナフィラキシー様反応	1	0	1
代謝および栄養障害	*食欲減退	0	1	1
	*高カリウム血症	0	1	1
神経系障害	*視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	1	1
	*味覚消失	0	1	1
	*頭痛	0	4	4
	多発性硬化症再発	2	2	4
	*浮動性めまい	0	1	1
	*傾眠	0	1	1
	*体位性めまい	0	1	1
	*錯感覚	0	1	1
	*多発性硬化症	0	1	1
眼障害	*ぶどう膜炎	1	0	1
	*霧視	0	1	1
	*眼脂	0	1	1
心臓障害	*動悸	0	4	4
血管障害	潮紅	0	24	24
	ほてり	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*発声障害	0	2	2
	*喘息	0	1	1
	*口腔咽頭痛	0	1	1
	*咳嗽	0	1	1

副作用等の種類		重篤度		合計発現件数
器官別大分類	副作用名（基本語）	重篤	非重篤	
胃腸障害	下痢	0	16	16
	上腹部痛	0	3	3
	*軟便	0	2	2
	腹痛	0	9	9
	胃腸障害	0	2	2
	嘔吐	0	6	6
	悪心	1	8	9
	*舌不快感	0	1	1
	*十二指腸潰瘍	1	0	1
肝胆道系障害	肝機能異常	0	1	1
	*肝障害	1	1	2
皮膚および皮下組織障害	発疹	0	7	7
	そう痒症	0	4	4
	*湿疹	0	2	2
	*アトピー性皮膚炎	0	1	1
	蕁麻疹	0	3	3
	薬疹	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	*頸部痛	0	1	1
	*筋骨格痛	0	1	1
生殖系および乳房障害	*無月経	0	1	1
	*陰出血	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	*胸痛	0	1	1
	*全身症状	0	1	1
	熱感	0	1	1
	*無力症	0	1	1
	*発熱	0	5	5
臨床検査	*C-反応性蛋白増加	0	1	1
	*白血球数増加	0	2	2
	*好酸球数増加	0	2	2
	*ヘモグロビン増加	0	1	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2	2
	リンパ球数減少	1	2	3
	*核磁気共鳴画像異常	0	1	1

*使用上の注意に記載のない副作用（2016年12月作成の添付文書に基づく）

副作用名は報告いただいた用語を MedDRA ver.20.0 の基本語に読み替えて記載しております。

表 2. 重篤な副作用として報告された症例一覧（調査期間：2017年2月22日～2017年8月21日）

番号	性別 (年齢)	原疾患 合併症	被疑薬 1回投与量 分割投与回数	副作用名	投与開始か ら発現まで の日数	転帰	症例概要
1	不明 (40歳代)	多発性硬化症 寝たきり	テクフィデラ 240 mg 不明	肺炎	—	回復	既往歴に膀胱障害、直腸障害、尿路感染症があり寝たきり。本剤投与中に肺炎と診断され、ユナシン点滴にて治療を行い回復。本剤の投与は継続された。
2	男性 (50歳)	多発性硬化症	テクフィデラ 240mg 1日2回	肺炎球菌性肺炎	71日	回復	本剤 240mg1日2回投与開始後、ウイルス性胃腸炎を疑う発熱、水様便が出現、無治療で回復。投与開始68日後、米粒大の発疹が出現、そう痒感や疼痛を伴うようになり、クラリシッド、カロナール、レスブレン、デザレックスが処方された。その後、帯状疱疹と診断されファムビルが処方された。投与開始71日後、肺炎球菌性肺炎が発現し入院、PIPC/TAZ 4.5g q8hrにて治療を行った。本剤の投与は中止。帯状疱疹および肺炎球菌性肺炎は回復。 併用薬：ブレドニン、バクタ、タケプロン、アレンドロン酸
3	女性 (63歳)	多発性硬化症	テクフィデラ 240 mg 1日2回	アナフィラキシー様反応	12日	回復	本剤 120mg1日2回より投与開始し、1週間後に240mg1日2回に増量。投与開始12日後（増量5日後）、本剤内服後すぐに両上肢、顔面、頸部に紅潮と息苦しさが発現。処置なく1時間後に症状は消失。投与開始13日後（増量6日後）、本剤を内服後に紅潮が下肢まで拡大。アタラックス P (25mg)1A/ボララミン 1A/ガスター 1Aの静脈内点滴 50mL（1回のみ）による加療を行い、3時間後に症状は

番号	性別 (年齢)	原疾患 合併症	被疑薬 1回投与量 分割投与回数	副作用名	投与開始か ら発現まで の日数	転帰	症例概要
							消失。本剤投与中止。 併用薬：プルゼニド
4	女性 (41歳)	多発性硬化症	テクフィデラ 120 mg 1日2回	多発性硬化症 再発	—	回復	本剤 120mg 1日2回投与中に、多発性硬化症再発が発現。入院にてステロイドパルスを実施。多発性硬化症再発は回復し、本剤投与は継続された。
5	女性 (37歳)	多発性硬化症	テクフィデラ 240 mg 1日2回	多発性硬化症 再発	27日	回復	本剤 120mg 1日1回投与開始、7日後 120mg 1日2回に増量、更に16日後 240mg 1日2回に増量。 投与開始 27日後から右下肢の脱力、めまい、左手のしびれが発現。 投与開始 37日後、本剤 120mg 1日2回に減量。 投与開始 40日後、本剤投与中止。 投与開始 47日後(投与中止7日後)、頸髄MRIにより脊髄・脳に同時多発性のMS病変を認めた。ソル・メルコート 1日 1g 5日間静脈内点滴投与により回復。
6	女性 (39歳)	多発性硬化症	テクフィデラ 120 mg 1日2回	ぶどう膜炎	2日	回復	本剤 120mg 1日2回投与開始。投与開始 2日後、左眼奥の痛みと両眼の霧視を訴え、眼科受診。ぶどう膜炎疑いと診断された。ベガモックス点眼とリンデロン点眼で治療を行った。事象は回復。本剤投与中止。 併用薬：ファモチジン、ゾルピデム
7	男性 (22歳)	多発性硬化症	テクフィデラ 240 mg 1日2回	悪心	—	回復	本剤 120mg 1日2回の投与開始。240 mg 1日2回に増量後、吐き気および白血球数増加を認めた。本剤を一時的に中断し、入院加療を行った。回復後、本剤 120mg 1日2回にて投与再開。2週間後、240 mg 1日2回に増量。

番号	性別 (年齢)	原疾患 合併症	被疑薬 1回投与量 分割投与回数	副作用名	投与開始か ら発現まで の日数	転帰	症例概要
8	男性 (42歳)	多発性硬化症 高血圧 肝機能異常 薬物過敏症	テクフィデラ 240 mg 1日2回	十二指腸潰瘍	124日	回復	本剤 120mg1日2回投与開始。17日後、240mg1日2回に増量。投与開始124日後、十二指腸潰瘍が発現。プロトンポンプ阻害剤、整腸剤、絶食により治療。事象は回復。本剤 120mg1日2回投与に減量し投与継続。 併用薬：アムロジピン、ウルソ、エナラプリル、ナウゼリン、タケキャブ、ミヤ BM
9	女性 (30歳代)	多発性硬化症	テクフィデラ 240 mg 1日2回	肝障害	40日	回復	本剤 240mg1日2回投与開始。投与開始40日後、肝障害が発現。本剤投与中止。本剤投与中止1ヵ月後、ALTは500台から200台に減少し、2ヵ月目に正常化。
10	女性 (41歳)	多発性硬化症	テクフィデラ 120 mg 1日2回	リンパ球数減少	1週間	回復	本剤 120mg1日2回投与開始。本剤投与開始前、ステロイドパルスを実施していた。本剤投与開始前のリンパ球数 1800。 投与開始7日後（投与中止0日）、リンパ球数 480。本剤投与中止。 投与開始14日後（投与中止7日後）、リンパ球数 1020。 投与開始17日後（投与中止10日後）、リンパ球数 1500。 併用薬：ブレドニゾロン、ミオナール、バクタ

副作用名は報告いただいた用語を MedDRA ver.20.0 の基本語に読み替えて記載しております。

(2) 投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は 29 件（重篤 5 件、非重篤 24 件）で、内訳としては下痢 4 件、発疹 3 件、湿疹 2 件、潮紅 2 件、多発性硬化症再発 2 件、上腹部痛、腹痛、軟便、薬疹、悪心、嘔吐、肺炎球菌性肺炎、ウイルス性胃腸炎、帯状疱疹、肝機能異常、肝障害、リンパ球数減少、アナフィラキシー様反応、ぶどう膜炎、喘息、視神経脊髄炎スペクトラム障害 各 1 件でした。

3. 医薬品リスク管理計画で定めた安全性検討事項と本調査における副作用発現について

(1) 重要な特定されたリスク

- 進行性多巣性白質脳症 (PML)

海外において本剤投与後に中等度から重度のリンパ球数減少が長期間継続した患者において、現時点で5例のPMLと確定された症例が報告されています。2017年8月31日時点での市販後における全世界の推定累積投与症例数は275,522例(448,041患者・年)です。本調査においてはPMLと疑われる症例およびPMLと確定された症例は報告されていません。

- 白血球およびリンパ球数減少

海外臨床試験において、本剤投与48週後にベースラインから白血球で約10%、リンパ球で約30%低下していますが、白血球数、リンパ球数の平均値ならびに中央値は正常範囲内であったことが報告されています。また日本を含むプラセボを対照とした国際共同試験において、本剤投与24週後に白血球で約3%、リンパ球で約16%低下していることが報告されています。本調査においては、3例3件の「リンパ球数減少」が報告され、そのうち1例は重篤症例でした(表2 症例10)。

- PML以外の感染症

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ていません。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ていません。長期継続試験においても重篤な感染症または日和見感染症の増加は認められていません。しかし、海外製造販売後安全性情報において一定数の重篤な感染症が認められていること、また継続するリンパ球数減少が認められていることから、感染症リスクについて安全性監視活動を行っています。

本調査においては4例6件(重篤2例2件、非重篤3例4件)の感染症が報告されました。重篤の2例2件は「肺炎」(表2 症例1)「肺炎球菌性肺炎」(表2 症例2)、非重篤の3例4件は、「伝染性軟属腫」「感染」「ウイルス性胃腸炎」「带状疱疹」であり、「肺炎球菌性肺炎」「ウイルス性胃腸炎」および「带状疱疹」は同一患者で発現が認められました。

- 急性腎不全

臨床試験では腎およ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ならびに腎機能検査値に投与群間で差異は認められませんでした。海外製造販売後安全性情報として急性腎不全等の有害事象が報告されています。本調査において、急性腎不全は報告されていません。

- 肝機能障害

日本を含むプラセボを対照とした国際共同試験において、本剤投与群に臨床検査値異常としてALT上昇が32%、AST上昇が24%に認められ、その推移は一過性でした。これまでの海外での累積症例の分析および入手したすべての安全性情報の包括的な再検討に基づき、本剤と可逆的な肝機能検査異常(具体的には、ビリルビン血症を伴うトランスアミナーゼ上昇)との間に合理的な因果関係の可能性が確認されました。

本調査においては肝機能に関する副作用が5例7件報告されており、肝障害2例2件、肝機能異常1例1件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2例2件、アラニン

アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 2 件でした。重篤な肝障害が 1 例報告されました (表 2 症例 9)。

- アナフィラキシー

国内外臨床試験において、本剤投与中のアナフィラキシーの発現は認められませんでした。しかしながら海外製造販売後安全性情報において、アナフィラキシーが疑われる症例が報告されています。本調査においては、重篤なアナフィラキシー様反応が 1 件報告されました (表 2 症例 3)。

- 潮紅

海外臨床試験において、24 週間の潮紅 (ほてりを含む) の発現率は、本剤投与群で 35% 認められており、日本を含む国際共同試験においても 27% 発現しています。発現率は投与開始 1 ヶ月間がもっとも高く、その後大きく減少することも報告されています。

本調査においても潮紅の副作用報告がもっとも多く、潮紅関連副作用としては「潮紅」24 例 24 件、「ほてり」1 例 1 件でした。潮紅 24 例は非重篤で、本剤投与開始初日から発症している症例もあり、また症状が顔面や頸部のみではなく上下肢に発症し、かゆみ、発疹、湿疹を併発した症例も報告されました。

- 消化器症状 (下痢・悪心等)

海外臨床試験において、24 週間の消化器症状の発現率は、本剤投与群で 33% 認められており、日本を含む国際共同試験においても日本人で 36% に発現しました。発現率は投与開始 1 ヶ月間がもっとも高く、その後大きく減少することも報告されています。本調査において報告された消化器症状は 34 例 47 件であり、内訳は「下痢」16 例 16 件、「腹痛」9 例 9 件、「悪心」9 例 9 件、「嘔吐」6 例 6 件、「上腹部痛」3 例 3 件、「軟便」2 例 2 件、「胃腸障害」2 例 2 件でした。本剤投与開始初日から発症している症例も報告されました。

(2) 重要な潜在的リスク

本剤の重要は潜在的リスクとして定めた「悪性腫瘍」および「抗悪性腫瘍剤または免疫抑制剤との併用」に関する副作用報告は本調査において認められませんでした。

4. まとめ

市販直後調査期間において収集された症例数は限定されていますが、本剤投与初期に発現することが国内外の臨床試験より報告されている潮紅および消化器症状が、この調査においても多く報告されました。消化器症状は海外の実臨床下における本剤の治療中止の主要な要因だと報告されています。また、本調査において潮紅が顔面・頸部のみならず上下肢に認められたり、かゆみや発疹が併発したりする症例も報告されました。今後、使用成績調査 (全例調査) などを通して、発現頻度の高い潮紅、消化器症状の実態と治療に与える影響、対応策などについて引き続き検討を行っていきます。臨床検査値異常としてリンパ球数減少、肝機能検査値異常も認められており、その患者背景や発現時期・要因についても検討を行っていきます。一方、長期間継続する中等度から重度のリンパ球数減少が発症要因と考えられている PML は、この調査期間では報告されていません。

本剤の適正使用推進のためにリンパ球を含む全血球数は少なくとも 3 ヶ月に 1 回、肝機能検査、腎機能検査は定期的に測定することが求められます。