

日本標準商品分類番号 87119

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

多発性硬化症治療剤

 **テクフィテラ**[®] カプセル 120mg
カプセル 240mg

Tecfidera capsules フマル酸ジメチル

薬価基準収載

処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

目次

開発の経緯	3
特性	4
ドラッグインフォメーション	5
臨床成績	12
薬物動態	51
薬効薬理	59
安全性薬理試験及び毒性試験	63
安全性薬理試験	63
毒性試験	64
有効成分に関する理化学的知見	68
製剤学的事項	68
取扱い上の注意	69
包装	69
関連情報	69
主要文献	70
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (資料請求先を含む)	70

開発の経緯

テクフィデラは、有効成分としてフマル酸ジメチル (DMF) を含有する経口製剤で、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の再発予防及び身体的障害の進行抑制のために、Biogen社が開発しました。

既存のMS治療薬は再発抑制に有効ですが、依然として多くの患者で再発が起こります。しかしMSはheterogeneousな疾患であり、特定のMS治療薬に対する個々の患者の反応を予測することは未だ困難です。テクフィデラは、酸化や炎症、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経路の活性化を介して末梢免疫系と中枢神経系 (CNS) の両方で炎症反応を抑制し、CNS細胞の保護を促進する可能性があることから、酸化的損傷/ミトコンドリア損傷及び脳の炎症を抑制し、再発及び身体機能障害進行を低減すると期待されました。このような新規作用機序を有するテクフィデラは、有効で安全な経口MS療法に対する医療ニーズを満たし得るMS治療薬になると考えられました。

テクフィデラは、商標名をTecfidera[®]として再発性多発性硬化症 (relapsing MS : RMS) 治療の適応で2013年に初めて米国で承認されて以降、欧州連合の加盟国 (2014年) を含め世界71ヵ国 (2020年3月26日時点) で承認されています。

本邦においては、国内外の被験者を対象としたブリッジング試験の結果からテクフィデラが日本人MS患者においても有効であると推測されたため、2016年4月15日に承認申請を行い、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・効果として承認されました。

特性

ドラッグ
インフォメーション

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項/取扱上の注意/包装/関連情報

主要文献/
製造販売業者の氏名
又は名称及び住所

特性

1 テクフィデラは、再発寛解型多発性硬化症^{*1}の1st line治療として、全世界で約50万例^{*2}に投与されている経口病態修飾薬である。

※1: relapsing-remitting MS: RRMS ※2: Biogen調べ(2020年12月時点)

2 テクフィデラは、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。

- ・第Ⅲ相臨床試験(DEFINE試験、CONFIRM試験)の併合解析において、投与開始2年後の年間再発率49%低下(vs. プラセボ、 $p < 0.0001$ (負の二項回帰モデル))(海外データ)(P.30参照)
- ・第Ⅲ相臨床試験(DEFINE試験、CONFIRM試験)の併合解析において、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、 $p = 0.0034$ (Cox比例ハザードモデル))(海外データ)(P.32参照)
- ・第Ⅲ相長期継続投与試験(ENDORSE試験)において、先行試験から本試験3年目までの5年間における年間再発率は、テクフィデラ/テクフィデラ群で0.16(回/患者年)、プラセボ/テクフィデラ群で0.24(回/患者年)(中間解析)(海外データ)(P.38参照)
- ・第Ⅲ相臨床試験(DEFINE試験、CONFIRM試験)の併合解析において、投与開始2年後のT2強調病巣数78%減少(vs. プラセボ、 $p < 0.0001$ (負の二項回帰モデル))(海外データ)(P.33参照)
- ・第Ⅲ相臨床試験(APEX試験)において、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、 $p < 0.0001$ (負の二項回帰モデル))(国際共同試験)(P.47参照)

3 テクフィデラは、1日2回投与する経口剤である。

(P.6参照)

4 安全性

- ・重大な副作用として、リンパ球減少、白血球減少、進行性多巣性白質脳症(PML)、感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシーが報告されている。
- ・主な副作用として、潮紅、下痢、悪心が報告されている。
- ・詳細は電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照。

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

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。

ドラッグインフォメーション

「禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご留意ください。

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

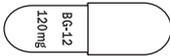
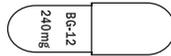
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テクフィデラ®カプセル 120mg	テクフィデラ®カプセル 240mg
有効成分	1カプセル中 フマル酸ジメチル 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	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・効果

多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制

5. 効能・効果に関連する注意

進行型多発性硬化症に関する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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

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

8.5 本剤投与に関連したアナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹及び喉・舌の腫脹等）があらわれることがある。また、本剤投与時には潮紅が高頻度で認められるため、潮紅があらわれた場合は、アナフィラキシーとの鑑別を慎重に行うこと。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 リンパ球減少のある患者

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

9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症が誘発されるおそれがある。[11.1.3 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

血中濃度が上昇するおそれがある。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

臨床試験において除外され、十分なデータがない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 リンパ球減少（2.2%）、白血球減少（0.9%）

[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

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

11.1.3 感染症（頻度不明）

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

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

13. 過量投与

過量投与時に発現した症状は、潮紅、悪心、腹痛である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 2年間反復経口投与が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。

**2021年11月改訂（第2版） 電子添文
*2021年4月改訂（第1版） 添付文書

■ 患者背景

DEFINE Study

<ITT解析対象集団>

項目	プラセボ群 (n=408)	テクフィデラ群 (n=410)
年齢(歳)	38.5±9.1	38.1±9.1
女性の割合(%)	75	72
体重(kg)	71.1±17.0	70.7±18.5
人種(%) 白人種/アジア人/黒色人種/その他または不明	78/10/2/10	78/9/2/10
MS治療薬の使用歴あり(%)	42	40
診断からの期間(年)	5.8±5.8	5.6±5.4
過去12ヵ月以内の再発回数	1.3±0.7	1.3±0.7
ベースライン時のEDSSスコア(%)		
0	5	7
1.0または1.5	26	27
2.0または2.5	27	28
3.0または3.5	24	20
4.0または4.5	14	14
5.0	4	4
平均EDSSスコア	2.48±1.24	2.40±1.29
MRI所見 ^{※4}		
Gd造影病巣数	1.6±3.4	1.2±3.3
T2強調病巣数		
平均個数	49.2±38.6	47.6±34.7
<9個(例数)	12	9
≥9個(例数)	168	167

※4: MRIコホート(プラセボ群180例、テクフィデラ群176例)

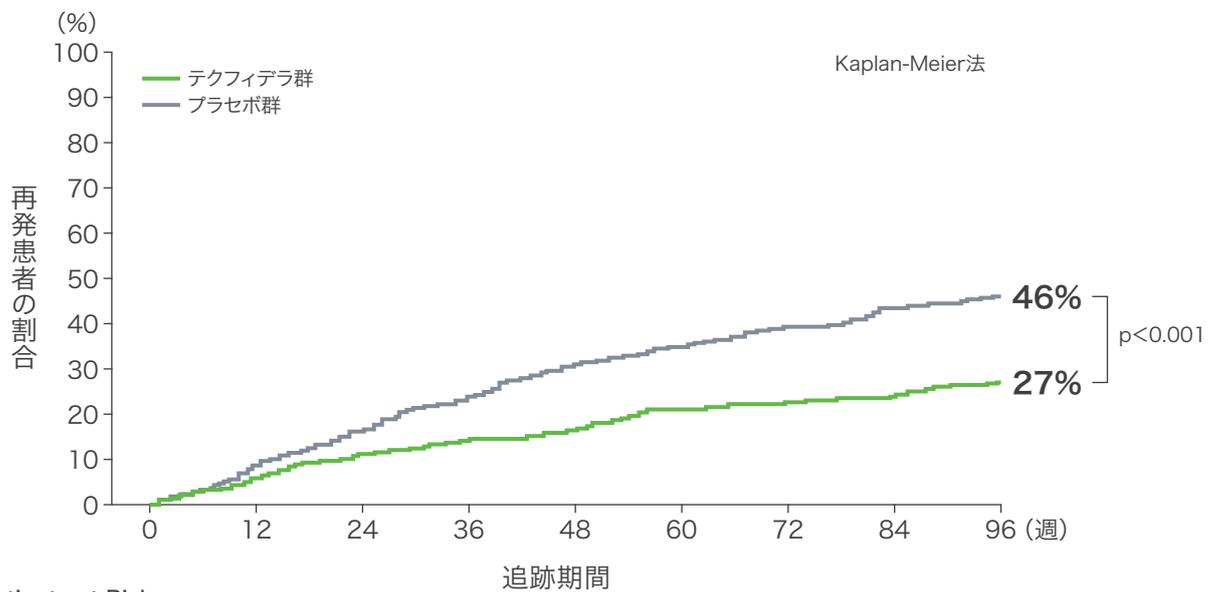
平均値±標準偏差

■ 有効性

(1) 再発患者の割合 主要評価項目

投与開始2年後における再発患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、テクフィデラ群では27%、プラセボ群では46%であり、テクフィデラ群において49%の有意なリスク低減が認められた (ハザード比0.51 [95%信頼区間: 0.40~0.66]、 $p < 0.001$ 、Cox比例ハザードモデル^{※5}) (検証的解析結果)。

▼ 初回再発までの期間及び再発患者の割合



Patients at Risk	追跡期間								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
プラセボ群	408	356	321	282	243	224	205	190	115
テクフィデラ群	410	353	324	303	286	267	255	243	154

	プラセボ群 (n=408)	テクフィデラ群 (n=410)
再発患者の割合 (投与開始2年後)	46%	27%
ハザード比 [95%信頼区間] ^{※5}	0.51 [0.40~0.66]	
リスク低減率	49%	
p値 ^{※5}	<math>< 0.001</math>	

※5: Cox比例ハザードモデル (ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域、登録の前年における再発回数で調整)

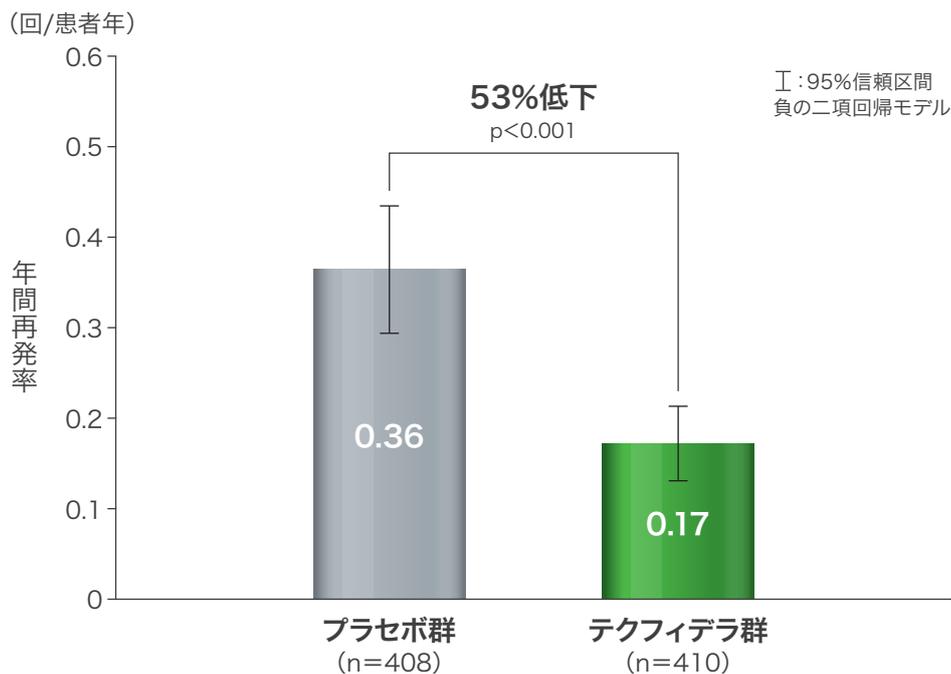
再発: 発熱や感染に関連しない新規または再発性の神経症状で、24時間以上持続し、かつ検査を担当する神経科医の評価で新たな客観的所見が認められたものと定義した。

(2) 年間再発率 副次評価項目

DEFINE Study

投与開始2年後における年間再発率は、テクフィデラ群では0.17(回/患者年)、プラセボ群では0.36(回/患者年)であり、テクフィデラ群において53%有意に低下した ($p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル)。

▼ 年間再発率 (投与開始2年後)

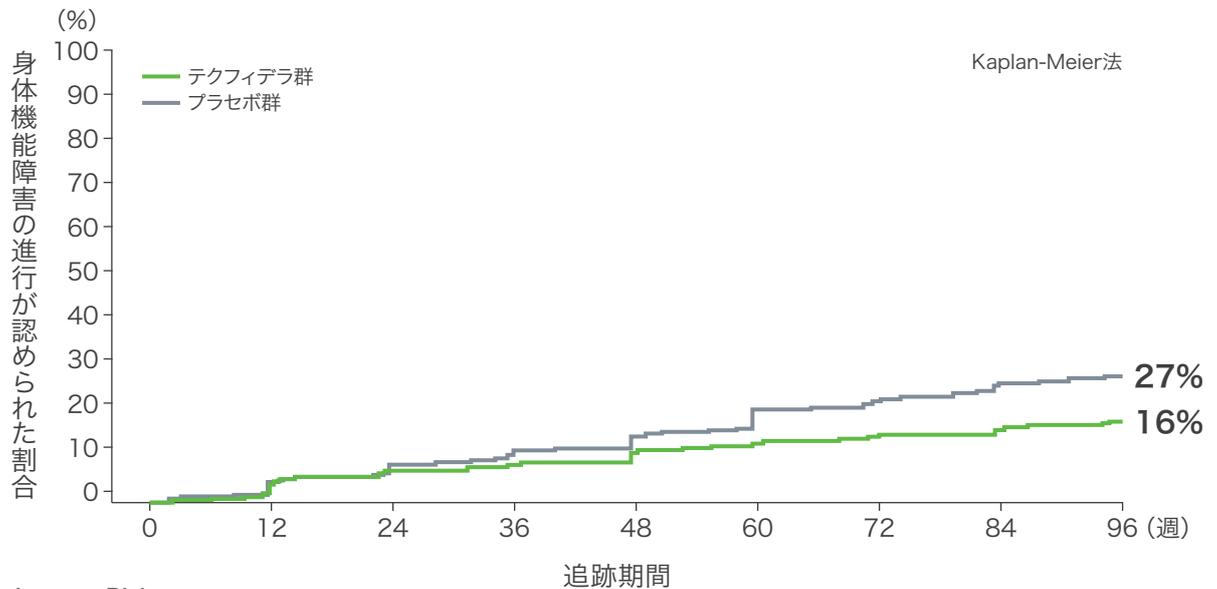


年間再発率: 本試験における再発の総数を患者年で除して算出した。

(3) 身体機能障害の進行 副次評価項目

投与開始2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、テクフィデラ群では16%、プラセボ群では27%であり、テクフィデラ群において38%の有意なリスク低減が認められた (ハザード比0.62 [95%信頼区間: 0.44~0.87]、 $p=0.005$ 、Cox比例ハザードモデル^{※6})。

▼ 身体機能障害の進行開始までの期間



Patients at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96
プラセボ群	408	375	345	319	291	265	242	224	129
テクフィデラ群	409	359	333	325	304	290	278	267	167

	プラセボ群 (n=408)	テクフィデラ群 (n=409)
身体機能障害の進行が認められた割合	27%	16%
ハザード比 [95%信頼区間] ^{※6}	0.62 [0.44~0.87]	
リスク低減率	38%	
p値 ^{※6}	0.005	

※6: Cox比例ハザードモデル (ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域で調整)

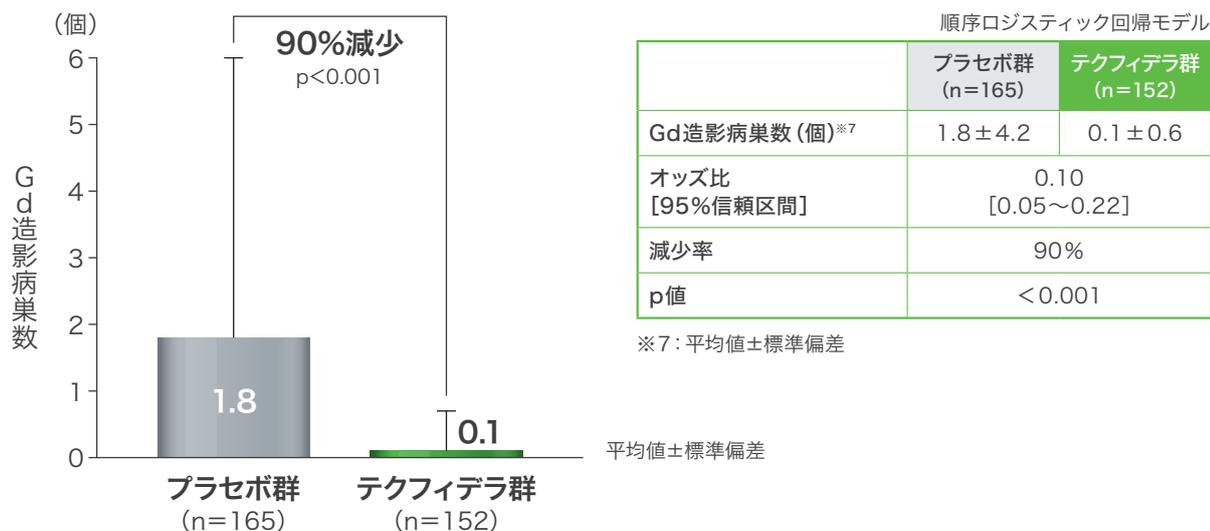
身体機能障害の進行: ベースライン時のEDSSスコアが1.0以上の被験者では、1.0以上のEDSSスコア上昇 (12週間以上持続)、ベースライン時のEDSSスコアが0.0の被験者では、1.5以上のEDSSスコア上昇 (12週間以上持続) と定義した。

(4) Gd造影病巣数 副次評価項目

DEFINE Study

投与開始2年後におけるGd造影病巣数は、テクフィデラ群では0.1個、プラセボ群では1.8個であり、テクフィデラ群において90%の有意な減少が認められた(オッズ比0.10 [95%信頼区間: 0.05~0.22]、 $p < 0.001$ 、順序ロジスティック回帰モデル)。

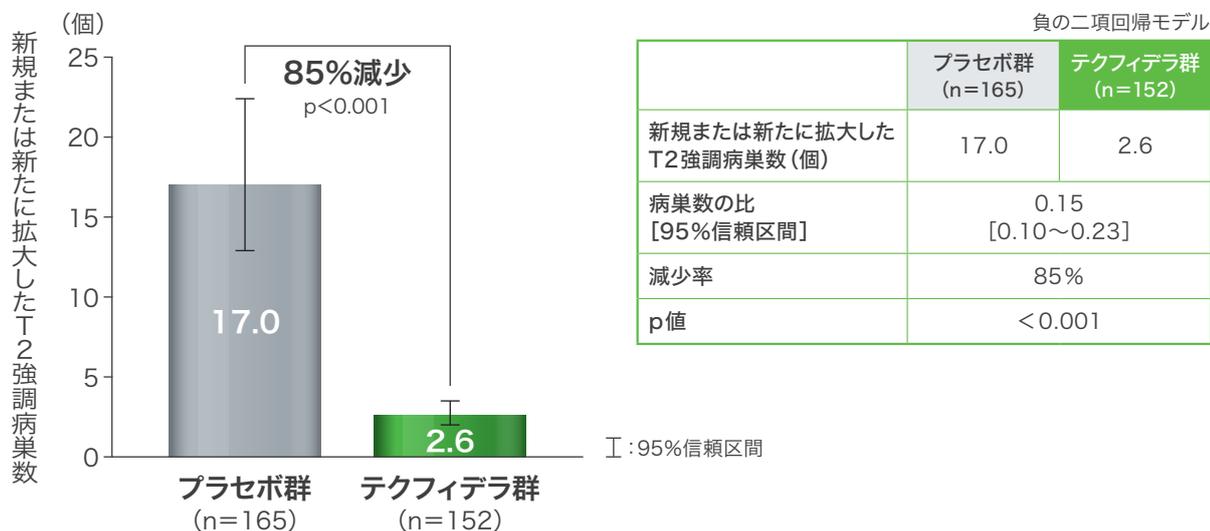
▼ Gd造影病巣数(投与開始2年後)



(5) 新規または新たに拡大したT2強調病巣数 副次評価項目

投与開始2年後における新規または新たに拡大したT2強調病巣数は、テクフィデラ群では2.6個、プラセボ群では17.0個であり、テクフィデラ群において85%の有意な減少が認められた(病巣数の比0.15 [95%信頼区間: 0.10~0.23]、 $p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル)。

▼ 新規または新たに拡大したT2強調病巣数(投与開始2年後)



■ 安全性

DEFINE Study

有害事象（治験薬との因果関係を問わない。以下同）は、テクフィデラ群の96%（395/410例）、プラセボ群の95%（387/408例）で発現した。高頻度に報告された^{※8}有害事象は、潮紅、MSの再発、悪心、上腹部痛、腹痛、そう痒症、嘔吐であった。

※8：発現率が10%以上かつプラセボ群に比べてテクフィデラ群で3%以上高かった有害事象（「MSの再発」を除く）

▼ 主な有害事象など

有害事象（治験薬との因果関係を問わない）	発現例数 (%)	
	プラセボ群 (n=408)	テクフィデラ群 (n=410)
主な ^{※9} 有害事象		
潮紅	20 (5)	154 (38)
MSの再発	189 (46)	111 (27)
悪心	38 (9)	53 (13)
上腹部痛	28 (7)	40 (10)
腹痛	22 (5)	46 (11)
そう痒症	19 (5)	42 (10)
嘔吐	24 (6)	40 (10)
投与中止に至った有害事象	55 (13)	65 (16)
テクフィデラ群の1%以上で発現したもの		
潮紅	1 (<1)	10 (2)
MSの再発	31 (8)	5 (1)
下痢	1 (<1)	5 (1)
上腹部痛	1 (<1)	5 (1)
悪心	0	5 (1)
嘔吐	0	5 (1)
死亡	0	1 (<1) (自転車事故による)
重篤な有害事象	86 (21)	74 (18)
テクフィデラ群の2%以上で報告されたもの		
MSの再発	60 (15)	39 (10)
胃腸炎	0	4 (<1)
肺炎	1 (<1)	2 (<1)
重篤な感染症	7 (2)	10 (2)
悪性腫瘍	2 (<1)	2 (<1)

※9：発現率が10%以上かつプラセボ群に比べてテクフィデラ群で3%以上高かった有害事象（「MSの再発」を除く）

第Ⅲ相臨床試験：CONFIRM試験(海外データ)³⁾⁴⁾

3) Fox R.J. et al., N Engl J Med. 367 : 1087 (2012)
利益相反：本試験はBiogenの支援により行われた。著者には、同社から顧問料や講演料、旅費、助成金などを受領している者、
また同社の社員や株式を所有している者が含まれる。

4) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(109MS302) [承認時評価資料]

注) 本試験で設けられた群のうち、テクフィデラ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ません。

■ 試験方法

目的⁴⁾：投与開始2年後の再発率の低下に関するテクフィデラの有効性を検討する。

対象：再発寛解型多発性硬化症 (RRMS)^{*1} 患者722例

主要な選択基準

- 18～55歳
- ベースライン時のEDSS^{*2}スコアが0.0以上5.0以下
- 無作為化前の12ヵ月間に再発が1回以上認められる、または、無作為化前の6週間に脳MRI検査でガドリニウム (Gd) 造影病巣が認められる

※1：McDonaldの診断基準による ※2：EDSS：Expanded Disability Status Scale、総合障害度評価尺度

方法：多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験。テクフィデラ群(最初の1週間は「テクフィデラカプセル120mg」1個を1日2回、その後は同カプセル2個を1日2回)またはプラセボ群に割り付け、96週間にわたり経口投与した⁴⁾。2回の再発が確認され、投与を48週後まで受けた被験者、また12週間持続する身体機能障害進行が確認された被験者は、代替MS治療に切り替えることが可能であった。



※3：最初の1週間はテクフィデラ120mg 1日2回(240mg/日)

主要評価項目：年間再発率

副次評価項目：再発患者の割合、身体機能障害の進行、新規または新たに拡大したT2強調病巣数、新規T1強調病巣数など

三次評価項目：Gd造影病巣数など

解析計画：有効性の解析は、ITT解析対象集団において実施した。MRI検査に関連した評価項目は、MRIコホート (ITT解析対象集団のうち、ベースライン時以外にMRI検査データが1つでも利用可能な被験者) を解析対象とした。代替MS治療に切り替えた被験者については、切り替え前のデータを使用したが、MRI検査に関連した評価項目については、欠測データを補完した解析も行った。安全性の解析は、1回でも治験薬を投与された被験者を対象とした。

■ 患者背景

<ITT解析対象集団>

項目	プラセボ群 (n=363)	テクフィデラ群 (n=359)
年齢(歳)	36.9±9.2	37.8±9.4
女性の割合(%)	69	68
体重(kg)	72.6±16.9	71.9±17.9
人種(%) 白色人種/アジア人/黒色人種/その他または不明	84/8/2/6	85/8/ < 1/7
DMT使用歴あり(%)	31	28
診断からの期間(年)	4.8±5.0	4.9±5.1
過去12ヵ月以内の再発回数	1.4±0.8	1.3±0.6
ベースライン時のEDSSスコア(%)		
0	4	4
1.0または1.5	21	24
2.0または2.5	31	26
3.0または3.5	27	29
4.0または4.5	14	13
5.0	4	3
平均EDSSスコア	2.6±1.2	2.6±1.2
MRI所見 ^{※4}		
Gd造影病巣数		
平均個数	2.7±7.7	2.7±6.2
0(例数)	87	86
1~4個(例数)	53	60
5~8個(例数)	13	9
≥9個(例数)	13	13
不明(例数)	1	1
T1強調病巣容積(mm ³)	3,722±5,262	3,594±5,181
T2強調病巣容積(mm ³)	14,595±13,267	13,876±13,348

※4: MRIコホート(プラセボ群167例、テクフィデラ群169例)

平均値±標準偏差

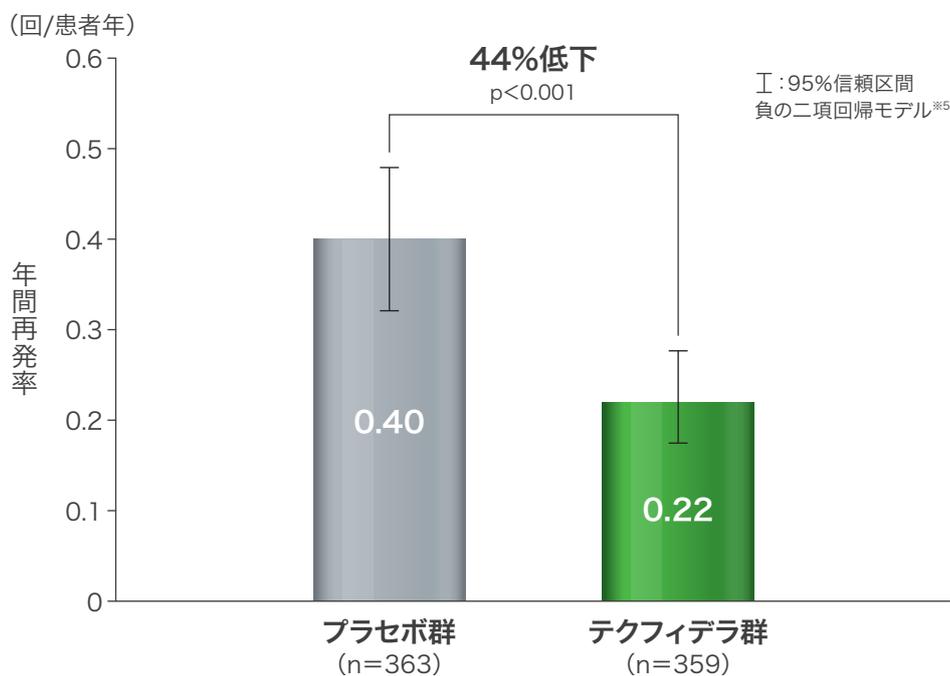
■ 有効性

CONFIRM Study

(1) 年間再発率 主要評価項目

投与開始2年後における年間再発率は、テクフィデラ群では0.22(回/患者年)、プラセボ群では0.40(回/患者年)であり、テクフィデラ群において44%有意に低下した ($p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル^{※5}) (検証的解析結果)。

▼ 年間再発率 (投与開始2年後)



※5: ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域、登録前12ヵ月間の再発回数で調整

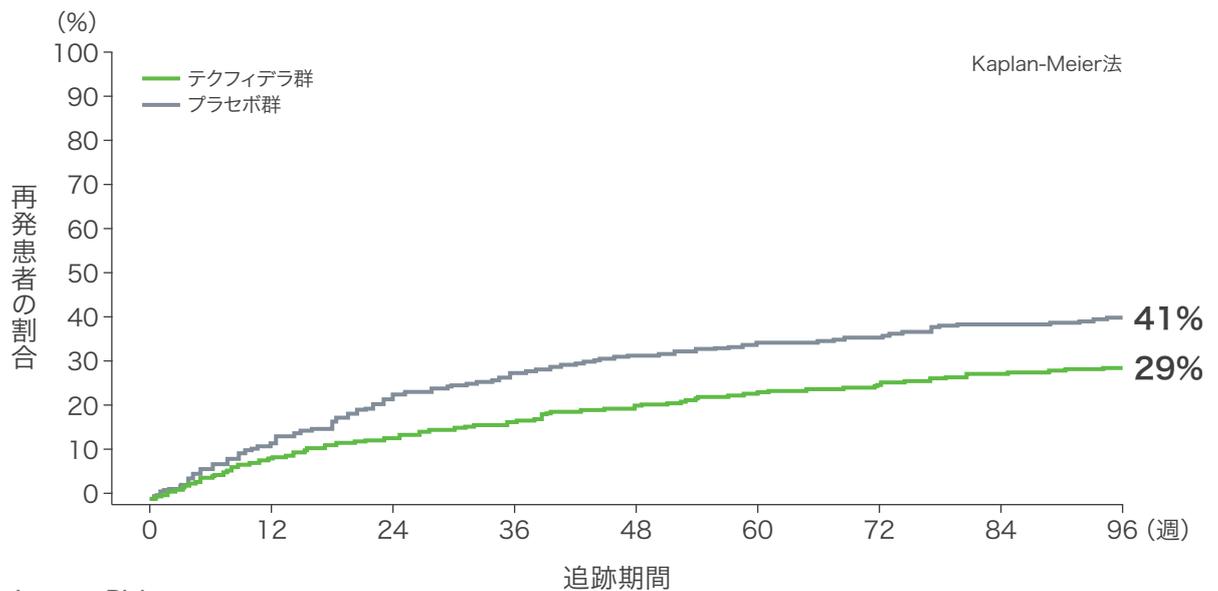
年間再発率: 本試験における再発の総数を患者年で除して算出した。

再発: 発熱や感染に関連しない新規また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、他の再発と30日以上期間が空いているものと定義した。

(2) 再発患者の割合 副次評価項目

投与開始2年後における再発患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、テクフィデラ群では29%、プラセボ群では41%であり、テクフィデラ群において34%の有意なリスク低減が認められた (ハザード比0.66 [95%信頼区間: 0.51~0.86]、 $p=0.002$ 、Cox比例ハザードモデル^{※6})。

▼ 初回再発までの期間及び再発患者の割合



Patients at Risk	追跡期間								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
プラセボ群	363	311	265	243	220	201	188	177	122
テクフィデラ群	359	304	274	256	241	228	219	210	127

	プラセボ群 (n=363)	テクフィデラ群 (n=359)
再発患者の割合 (投与開始2年後)	41%	29%
ハザード比 [95%信頼区間] ^{※6}	0.66 [0.51~0.86]	
リスク低減率	34%	
p値 ^{※6}	0.002	

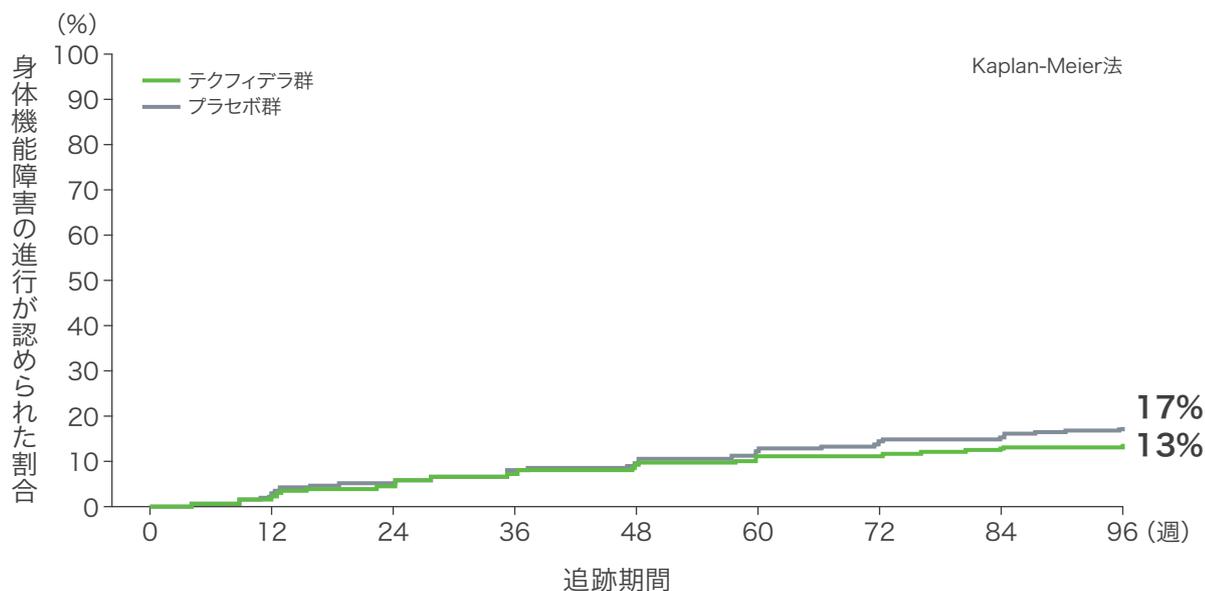
※6: Cox比例ハザードモデル (ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域、登録の前年における再発回数で調整)

(3) 身体機能障害の進行 副次評価項目

CONFIRM Study

投与開始2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、テクフィデラ群では13%、プラセボ群では17%であり、統計学的な有意差は認められなかった (ハザード比0.79 [95% 信頼区間: 0.52~1.19]、 $p=0.25$ 、Cox比例ハザードモデル^{※7})。

▼ 身体機能障害の進行開始までの期間



Patients at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96
プラセボ群	363	339	317	297	273	254	235	228	149
テクフィデラ群	359	323	302	283	270	263	257	249	146

	プラセボ群 (n=363)	テクフィデラ群 (n=359)
身体機能障害の進行が認められた割合	17%	13%
ハザード比 [95%信頼区間] ^{※7}	0.79 [0.52~1.19]	
リスク低減率	21%	
p値 ^{※7}	0.25	

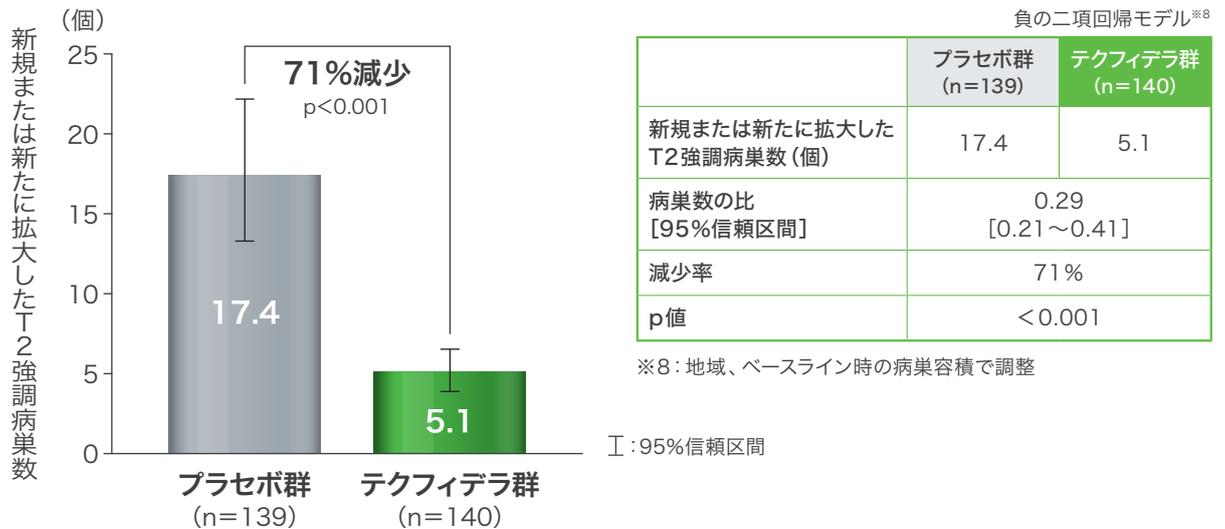
※7: Cox比例ハザードモデル (ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域で調整)

身体機能障害の進行: ベースライン時のEDSSスコアが1.0以上の被験者では、1.0以上のEDSSスコア上昇 (12週間以上持続)、ベースライン時のEDSSスコアが0.0の被験者では、1.5以上のEDSSスコア上昇 (12週間以上持続) と定義した。

(4) 新規または新たに拡大したT2強調病巣数 副次評価項目

投与開始2年後における新規または新たに拡大したT2強調病巣数は、テクフィデラ群では5.1個、プラセボ群では17.4個であり、テクフィデラ群において71%の有意な減少が認められた(病巣数の比0.29 [95%信頼区間: 0.21~0.41]、 $p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル^{※8})。

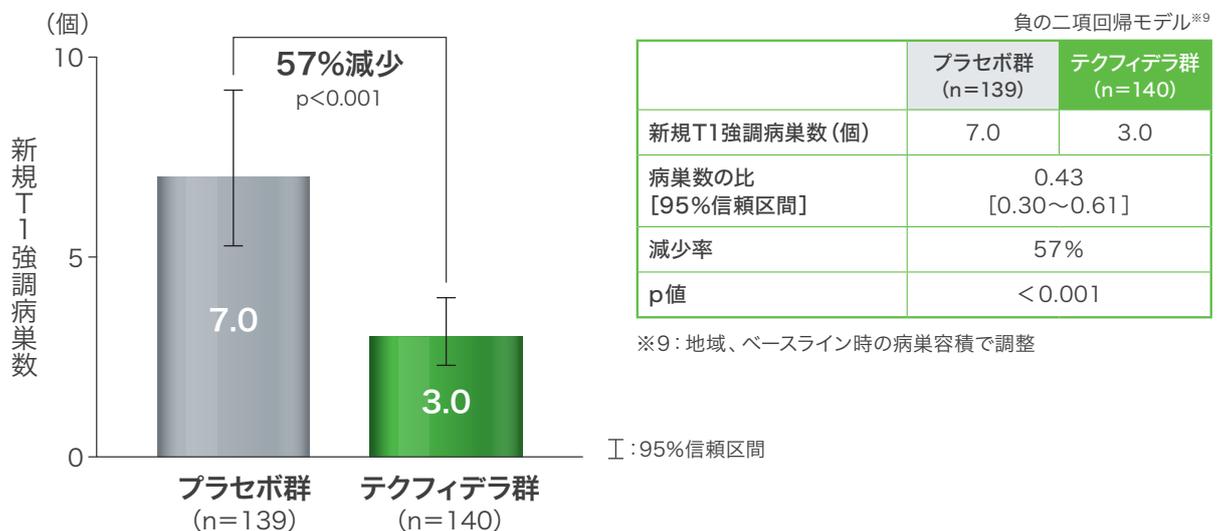
▼ 新規または新たに拡大したT2強調病巣数 (投与開始2年後)



(5) 新規T1強調病巣数 副次評価項目

投与開始2年後における新規T1強調病巣数は、テクフィデラ群では3.0個、プラセボ群では7.0個であり、テクフィデラ群において57%の有意な減少が認められた(病巣数の比0.43 [95%信頼区間: 0.30~0.61]、 $p < 0.001$ 、負の二項回帰モデル^{※9})。

▼ 新規T1強調病巣数 (投与開始2年後)

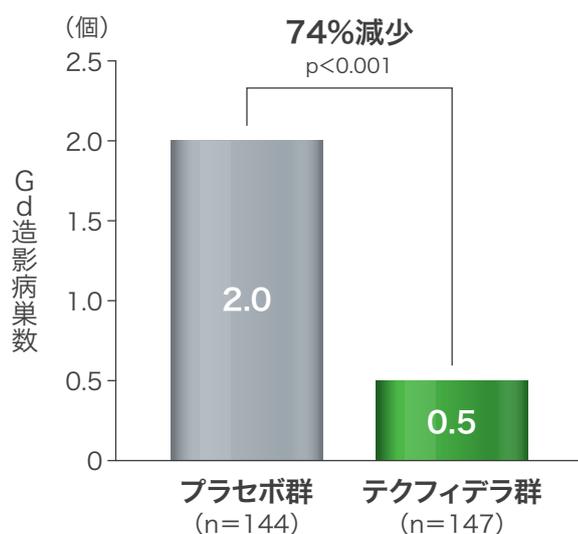


(6) Gd造影病巣数 三次評価項目

CONFIRM Study

投与開始2年後におけるGd造影病巣数は、テクフィデラ群では0.5個、プラセボ群では2.0個であり、テクフィデラ群において74%の有意な減少が認められた(オッズ比0.26[95%信頼区間: 0.15~0.46]、 $p < 0.001$ 、順序ロジスティック回帰モデル^{※10})。

▼ Gd造影病巣数(投与開始2年後)

順序ロジスティック回帰モデル^{※10}

	プラセボ群 (n=144)	テクフィデラ群 (n=147)
Gd造影病巣数(個)	2.0 ± 5.6	0.5 ± 1.7
オッズ比 [95%信頼区間]	0.26 [0.15~0.46]	
減少率	74%	
p値	< 0.001	

※10: 地域、ベースライン時のGd造影病巣数で調整

■ 安全性

有害事象（治験薬との因果関係を問わない。以下同）は、テクフィデラ群の94%（338/359例）、プラセボ群の92%（333/363例）で発現した。主な有害事象（発現率10%以上）は、テクフィデラ群ではMSの再発、潮紅^{*11}、鼻咽頭炎、頭痛、尿路感染症、下痢^{*11}、悪心、上気道感染、背部痛、疲労、上腹部痛^{*11}、プラセボ群ではMSの再発、鼻咽頭炎、頭痛、尿路感染症、うつ病であった。

▼ 主な有害事象など

有害事象（治験薬との因果関係を問わない）	発現例数（%）	
	プラセボ群 （n=363）	テクフィデラ群 （n=359）
主な有害事象（いずれかの群で発現率10%以上）		
MSの再発	155 (43)	110 (31)
潮紅 ^{*11}	13 (4)	110 (31)
鼻咽頭炎	58 (16)	62 (17)
頭痛	49 (13)	52 (14)
尿路感染症	42 (12)	52 (14)
下痢 ^{*11}	28 (8)	45 (13)
悪心	29 (8)	40 (11)
上気道感染	34 (9)	36 (10)
背部痛	33 (9)	35 (10)
疲労	33 (9)	37 (10)
上腹部痛 ^{*11}	17 (5)	36 (10)
うつ病	35 (10)	24 (7)
投与中止に至った有害事象	38 (10)	44 (12)
いずれかの群の1%以上で発現したもの		
潮紅	0	14 (4)
MSの再発	17 (5)	6 (2)
頭痛	0	4 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1)	3 (<1)

CONFIRM Study

有害事象 (治験薬との因果関係を問わない)	発現例数 (%)	
	プラセボ群 (n=363)	テクフィデラ群 (n=359)
死亡	1 (<1) (脳卒中による)	0
重篤な有害事象	79 (22)	61 (17)
いずれかの群の2例以上で報告されたもの		
MSの再発	51 (14)	39 (11)
胃腸炎	0	2 (<1)
蜂巣炎	0	2 (<1)
腹痛	0	2 (<1)
背部痛	0	2 (<1)
自然流産	2 (<1)	0
けいれん	2 (<1)	0

※11: テクフィデラ群でプラセボ群に比べて5%以上発現率が高かった有害事象

DEFINE試験とCONFIRM試験の併合解析(海外データ)⁵⁾⁶⁾

5) Viglietta V. et al., Ann Clin Transl Neurol. 2: 103 (2015)
利益相反: 著者には、Biogenから顧問料や講演料などの謝礼、研究助成金、旅費などを受領している者や同社社員が含まれる。

6) 社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(109MS301及び109MS302)の併合解析
注) 両試験で設けられた群のうち、テクフィデラ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、グラデ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ません。

■ 併合解析の概要 [この併合解析は、事前に計画されたものである]

目的: テクフィデラの有効性をより厳密に評価する。またベースライン時の人口統計学的特性や疾患の特性で層別化したサブグループにおいてテクフィデラの有効性の一貫性を評価する。

対象・方法: 海外第Ⅲ相臨床試験DEFINE試験(⇒12ページ参照)及びCONFIRM試験(⇒19ページ参照)において1回でも治験薬を投与された再発寛解型多発性硬化症(RRMS)患者1,540例(テクフィデラ群769例、プラセボ群771例)を対象に、DEFINE試験とCONFIRM試験の併合解析を行った。

臨床評価項目: 年間再発率、再発患者の割合、身体機能障害の進行など

MRI評価項目: 新規または新たに拡大したT2強調病巣数、Gd造影病巣数、新規T1強調病巣数など

解析計画: 有効性の併合解析は、両試験におけるITT解析対象集団において実施した。MRI検査に関連した評価項目は、MRIコホート(ITT解析対象集団のうち、ベースライン時以外にMRI検査データが1つでも利用可能な被験者)を解析対象とした。代替MS治療に切り替えた被験者については切り替え後のデータは除外したが、MRI検査での病巣数については欠測データを補完して解析を行った。統計モデルに含めた「地域」は、各国の地理的要因、医療制度の種類、保健医療へのアクセスに基づき事前に規定した[地域1(米国)、地域2(西欧諸国、カナダ、コスタリカ、オーストラリア、ニュージーランド、イスラエル、南アフリカ)、地域3(東欧諸国、インド、グアテマラ、メキシコ)]。

■ 患者背景

DEFINE/CONFIRM 併合解析

<ITT解析対象集団>

項目	プラセボ群 (n=771)	テクフィデラ群 (n=769)
年齢(歳)	37.7±9.2	37.9±9.2
女性の割合(%)	72	70
体重(kg)	71.9±17.0	71.2±18.2
白色人種(%)	81	81
地域(%) 地域1/2/3	18/29/53	17/30/53
DMT使用歴あり(%)	37	34
診断からの年数(中央値)[範囲]	4 [0~33]	4 [0~32]
過去12ヵ月以内の再発回数		
≤1(%)	71	70
≥2(%)	29	30
平均EDSSスコア		
≤2.0(%)	47	49
>2.0(%)	53	51
MRI所見 ^{※1}		
Gd造影病巣数	2.2±5.9	1.9±5.0
病巣なし/あり(%)	55/45	59/41
T1強調病巣容積(cm ³)	2.9±4.7	3.3±4.9
T2強調病巣容積(cm ³)	10.4±11.4	11.1±12.1

※1: MRIコホート(プラセボ群347例、テクフィデラ群345例)

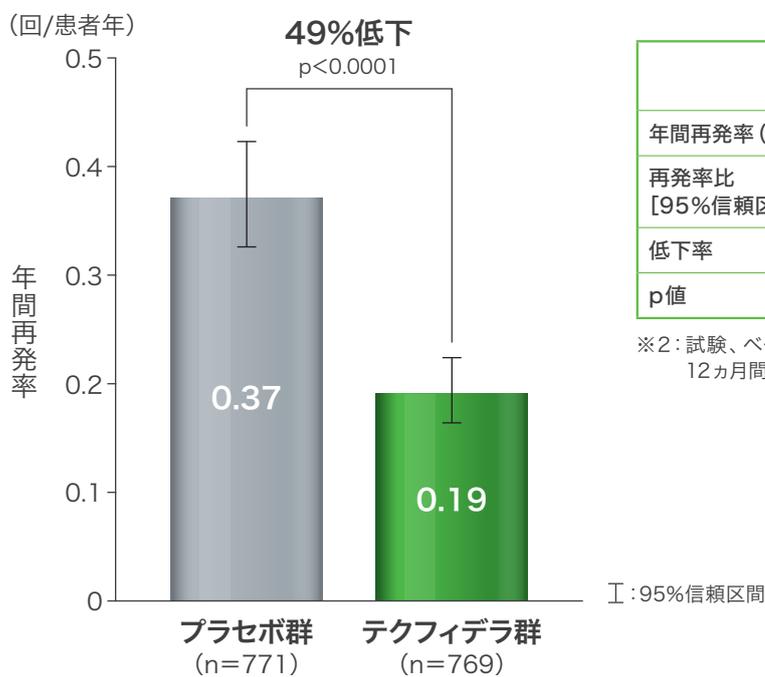
平均値±標準偏差

■ 有効性

(1) 年間再発率

DEFINE試験とCONFIRM試験の併合解析において、投与開始2年後における年間再発率は、テクフィデラ群では0.19(回/患者年)、プラセボ群では0.37(回/患者年)であり、テクフィデラ群において49%有意に低下した($p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル^{※2})。

▼ 年間再発率 (投与開始2年後)



負の二項回帰モデル^{※2}

	プラセボ群 (n=771)	テクフィデラ群 (n=769)
年間再発率 (回/患者年)	0.37	0.19
再発率比 [95%信頼区間]	0.52 [0.43~0.62]	
低下率	49%	
p値	< 0.0001	

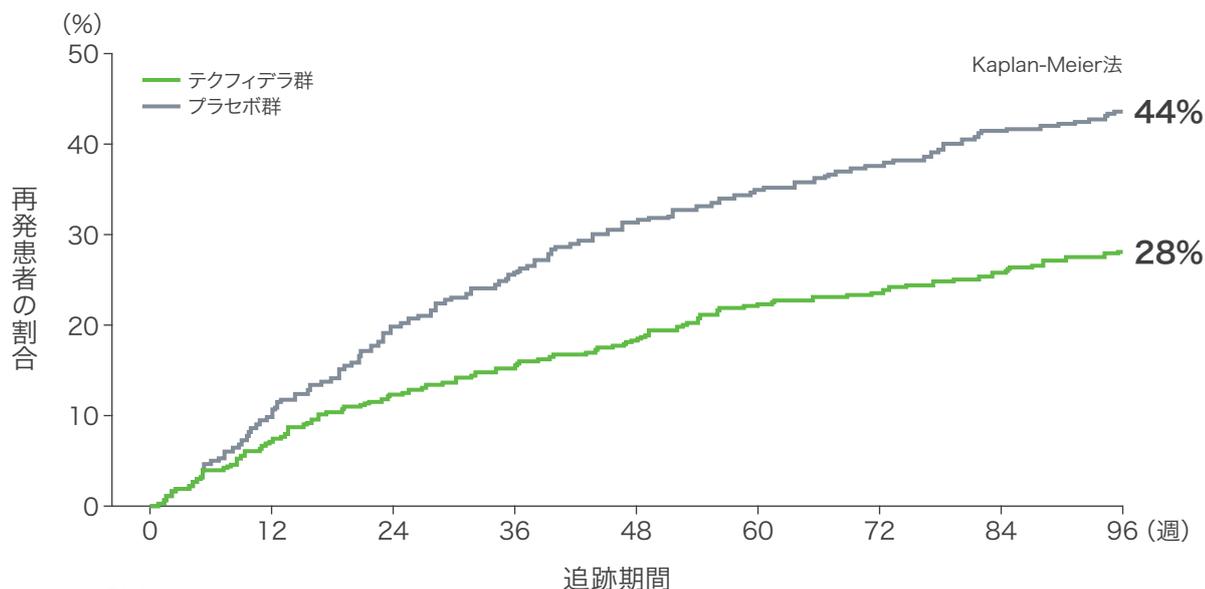
※2: 試験、ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域、登録前12ヵ月間の再発回数で調整

DEFINE/CONFIRM 併合解析

(2) 再発患者の割合

DEFINE試験とCONFIRM試験の併合解析において、投与開始2年後における再発患者の割合 (Kaplan-Meier推定値) は、テクフィデラ群では28%、プラセボ群では44%であり、テクフィデラ群において43%の有意なリスク低減が認められた (ハザード比0.57 [95%信頼区間: 0.48~0.69]、 $p < 0.0001$ 、Cox比例ハザードモデル^{※4})。

▼ 初回再発までの期間及び再発患者の割合



Patients at Risk

プラセボ群	771	667	586	525	463	425	393	367	334 ^{※3}
テクフィデラ群	769	657	598	559	527	495	474	453	422 ^{※3}

※3: 96週の受診の5日前

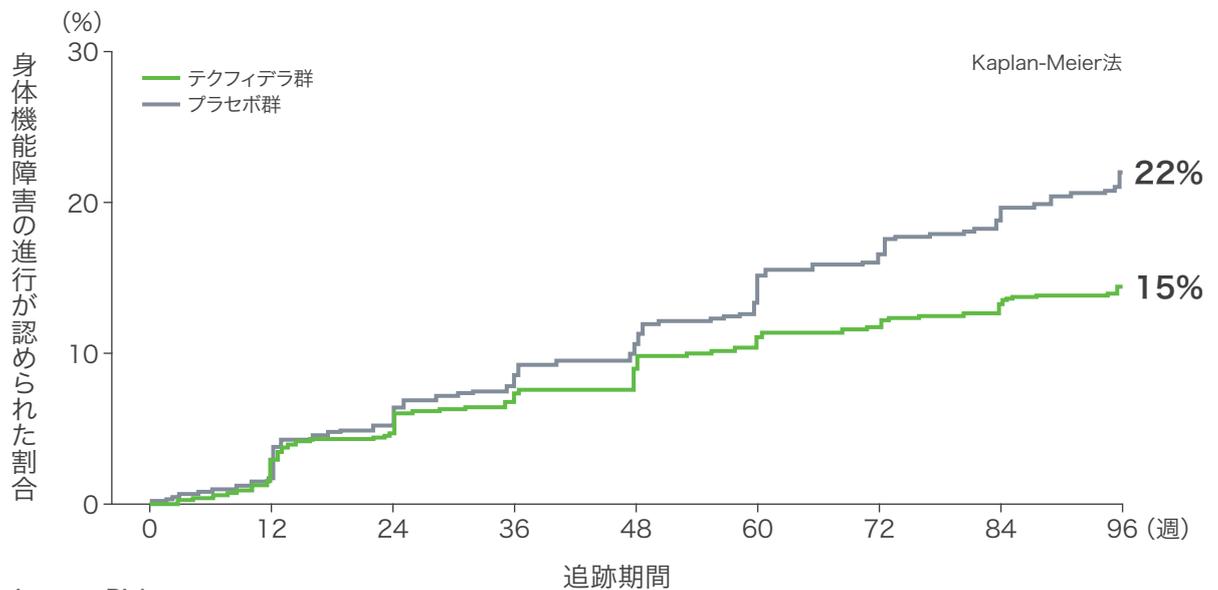
	プラセボ群 (n=771)	テクフィデラ群 (n=769)
再発患者の割合 (投与開始2年後)	44%	28%
ハザード比 [95%信頼区間] ^{※4}	0.57 [0.48~0.69]	
リスク低減率	43%	
p値 ^{※4}	< 0.0001	

※4: Cox比例ハザードモデル (試験を層別化因子として、ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域、登録の前年における再発回数で調整)

(3) 身体機能障害の進行

DEFINE試験とCONFIRM試験の併合解析において、投与開始2年後に身体機能障害の進行が認められた割合 (Kaplan-Meier推定値) は、テクフィデラ群では15%、プラセボ群では22%であり、テクフィデラ群において32%の有意なリスク低減が認められた (ハザード比0.68 [95%信頼区間: 0.52~0.88]、 $p=0.0034$ 、Cox比例ハザードモデル^{※6})。

▼ 身体機能障害 (12週間以上持続) の進行開始までの期間



Patients at Risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96 (週)
プラセボ群	771	714	662	616	564	519	477	452	399 ^{※5}
テクフィデラ群	768	682	635	608	574	553	535	516	470 ^{※5}

※5: 96週の受診の5日前

	プラセボ群 (n=771)	テクフィデラ群 (n=768)
身体機能障害の進行が認められた割合	22%	15%
ハザード比 [95%信頼区間] ^{※6}	0.68 [0.52~0.88]	
リスク低減率	32%	
p値 ^{※6}	0.0034	

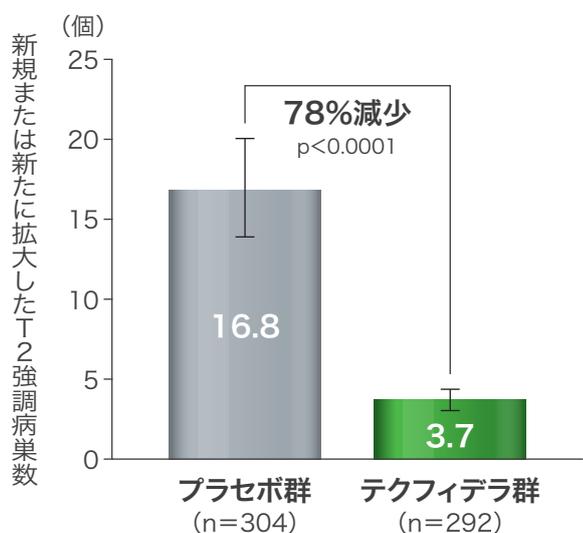
※6: Cox比例ハザードモデル (試験を層別化因子として、ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域で調整)

(4) 新規または新たに拡大したT2強調病巣数

DEFINE/CONFIRM 併合解析

DEFINE試験とCONFIRM試験の併合解析において、投与開始2年後における新規または新たに拡大したT2強調病巣数は、テクフィデラ群では3.7個、プラセボ群では16.8個であり、テクフィデラ群において78%の有意な減少が認められた(病巣数の比0.22 [95%信頼区間: 0.17~0.28]、 $p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル^{※7})。

▼ 新規または新たに拡大したT2強調病巣数(投与開始2年後)



	プラセボ群 (n=304)	テクフィデラ群 (n=292)
新規または新たに拡大したT2強調病巣数(個)	16.8	3.7
病巣数の比 [95%信頼区間]	0.22 [0.17~0.28]	
減少率	78%	
p値	< 0.0001	

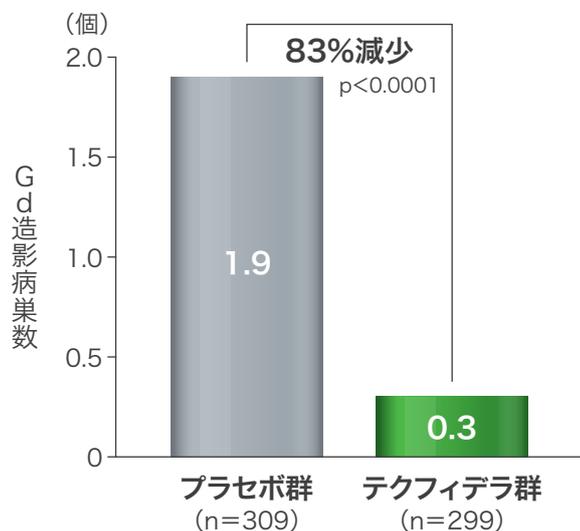
※7: 試験、地域、ベースライン時のT2強調病巣容積で調整

┆: 95%信頼区間

(5) Gd造影病巣数

DEFINE試験とCONFIRM試験の併合解析において、投与開始2年後におけるGd造影病巣数は、テクフィデラ群では0.3個、プラセボ群では1.9個であり、テクフィデラ群において83%の有意な減少が認められた(オッズ比0.17 [95%信頼区間: 0.11~0.27]、 $p < 0.0001$ 、順序ロジスティック回帰モデル^{※8})。

▼ Gd造影病巣数(投与開始2年後)



	プラセボ群 (n=309)	テクフィデラ群 (n=299)
Gd造影病巣数(個)	1.9	0.3
オッズ比 [95%信頼区間]	0.17 [0.11~0.27]	
減少率	83%	
p値	< 0.0001	

※8: 試験、地域、ベースライン時のGd造影病巣数で調整

■ 安全性⁶⁾

DEFINE/CONFIRM 併合解析

2試験の併合解析(2年間)において、副作用はテクフィデラ群の70%(536/769例)、プラセボ群の45%(350/771例)に発現した。主な^{※9}副作用は、潮紅、ほてり、悪心、下痢、上腹部痛、腹痛、そう痒症、発疹であった。投与中止に至った有害事象(治験薬との因果関係を問わない。以下同)はテクフィデラ群の109例(14%)で発現し、主な事象は潮紅24例、MSの再発11例、嘔吐8例、下痢7例であった。治験薬との関連ありと判定された死亡はいずれの群でも認められなかった。重篤な有害事象は、テクフィデラ群の135例(18%)で発現し、主な事象はMSの再発78例、胃腸炎6例であった。

※9: 発現率が5%以上かつプラセボ群に比べてテクフィデラ群で2%以上高かった副作用

▼ 2試験の併合解析における主な副作用など

	発現例数(%)	
	プラセボ群 (n=771)	テクフィデラ群 (n=769)
主な ^{※10} 副作用		
潮紅	29 (4)	253 (33)
ほてり	11 (1)	44 (6)
悪心	42 (5)	73 (9)
下痢	38 (5)	64 (8)
上腹部痛	30 (4)	62 (8)
腹痛	22 (3)	48 (6)
そう痒症	18 (2)	52 (7)
発疹	10 (1)	41 (5)
死亡に至った副作用	0	0
投与中止に至った有害事象 ^{※11}	93 (12)	109 (14)
重篤な有害事象 ^{※11}	165 (21)	135 (18)

※10: 発現率が5%以上かつプラセボ群に比べてテクフィデラ群で2%以上高かった副作用

※11: 治験薬との因果関係を問わない

第Ⅲ相長期継続投与試験：ENDORSE試験 (海外データ)⁷⁾⁸⁾

7) Gold R. et al., Mult Scler. 23 : 253 (2017)

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

8) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (109MS303) [承認時評価資料]

注) 本試験及び先行試験で設けられた群のうち、テクフィデラ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ません。

■ 試験方法

- 目的：**テクフィデラの長期有効性及び安全性を評価する。
- 対象：**海外第Ⅲ相臨床試験であるDEFINE試験(⇒12ページ参照)及びCONFIRM試験(⇒19ページ参照)を完了した再発寛解型多発性硬化症(RRMS)患者750例
- 方法：**多施設共同無作為化用量盲検継続投与試験。先行するDEFINE試験及びCONFIRM試験でテクフィデラ群であった被験者には継続してテクフィデラ240mgを1日2回投与(テクフィデラ/テクフィデラ群)、先行試験でプラセボ群であった被験者には、本試験ではテクフィデラ240mgを1日2回投与し(プラセボ/テクフィデラ群)、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)。



*1:最初の1週間はテクフィデラ120mg 1日2回(240mg/日)

主要評価項目：長期安全性

副次評価項目：年間再発率、再発患者の割合、身体機能障害の進行、新規または新たに拡大したT2強調病巣及び新規T1強調病巣、Gd造影病巣の数及びこれらの病巣が認められない割合、脳容積変化率など

解析計画：中間解析では、本試験でテクフィデラを1回でも投与された被験者を対象とした。MRI検査に関連した評価項目は、先行試験でのMRIコホート(MRI検査が可能な医療機関の被験者のサブグループ)に含まれており、本試験でも継続してMRI検査を実施した被験者を解析対象とした(本試験のMRIコホート)。

■ 患者背景

<ITT解析対象集団>

項目	プラセボ/テクフィデラ群 (n=249)	テクフィデラ/テクフィデラ群 (n=501)
ENDORSE試験の開始時		
年齢(歳)	39.9±8.8	39.7±9.1
40歳未満の割合(%)	48	47
女性の割合(%)	71	70
白色人種の割合(%)	81	80
体重(kg)	70.8±16.6	70.6±17.8
初回のMSの症状からの期間(年)	10.1±6.7	10.0±6.5
MSの診断からの期間(年)	6.8±5.3	6.9±5.0
先行試験で代替MS治療を受けた割合(%)	10	3
DEFINE/CONFIRM試験の開始時		
前年の再発回数	1.3±0.8	1.3±0.7
平均EDSSスコア	2.5±1.1	2.5±1.3

平均値±標準偏差

■ 安全性

主要評価項目

ENDORSE Study

先行試験と本試験を通した期間中、有害事象^{※2}は、テクフィデラ/テクフィデラ群の91% (454/501例)、プラセボ/テクフィデラ群の95% (237/249例) で発現した。主な有害事象^{※2} (発現率10%以上) は、テクフィデラ/テクフィデラ群では、MSの再発、鼻咽頭炎、尿路感染症、頭痛、上気道感染、潮紅、背部痛、プラセボ/テクフィデラ群では潮紅、MSの再発、鼻咽頭炎、下痢、尿路感染症、上気道感染、頭痛、上腹部痛、背部痛、疲労であった。

▼ 先行試験と本試験を通した期間中の主な有害事象など

	発現例数 (%)	
	プラセボ/テクフィデラ群 (n=249)	テクフィデラ/テクフィデラ群 (n=501)
主な有害事象 ^{※2} (いずれかの群で発現率10%以上)		
MSの再発	70 (28)	149 (30)
鼻咽頭炎	45 (18)	124 (25)
尿路感染症	35 (14)	93 (19)
頭痛	31 (12)	73 (15)
上気道感染	32 (13)	72 (14)
潮紅	76 (31)	52 (10)
背部痛	24 (10)	48 (10)
下痢	39 (16)	45 (9)
上腹部痛	30 (12)	18 (4)
疲労	26 (10)	40 (8)
投与中止に至った有害事象 ^{※2}	42 (17)	28 (6)
いずれかの群の1%以上で発現したもの		
潮紅	9 (4)	1 (<1)
上腹部痛	8 (3)	0
下痢	4 (2)	0
腹痛	4 (2)	0
消化不良	3 (1)	0
呼吸困難	3 (1)	0
死亡 ^{※2}	1 (<1) (本試験からの脱落後)	2 (<1)
重篤な有害事象 ^{※2}	59 (24)	109 (22)
いずれかの群の3例以上で報告されたもの		
MSの再発	23 (9)	50 (10)
尿路感染症	0	5 (<1)
乳がん	0	3 (<1)
転倒	1 (<1)	3 (<1)
子宮平滑筋腫	3 (1)	0

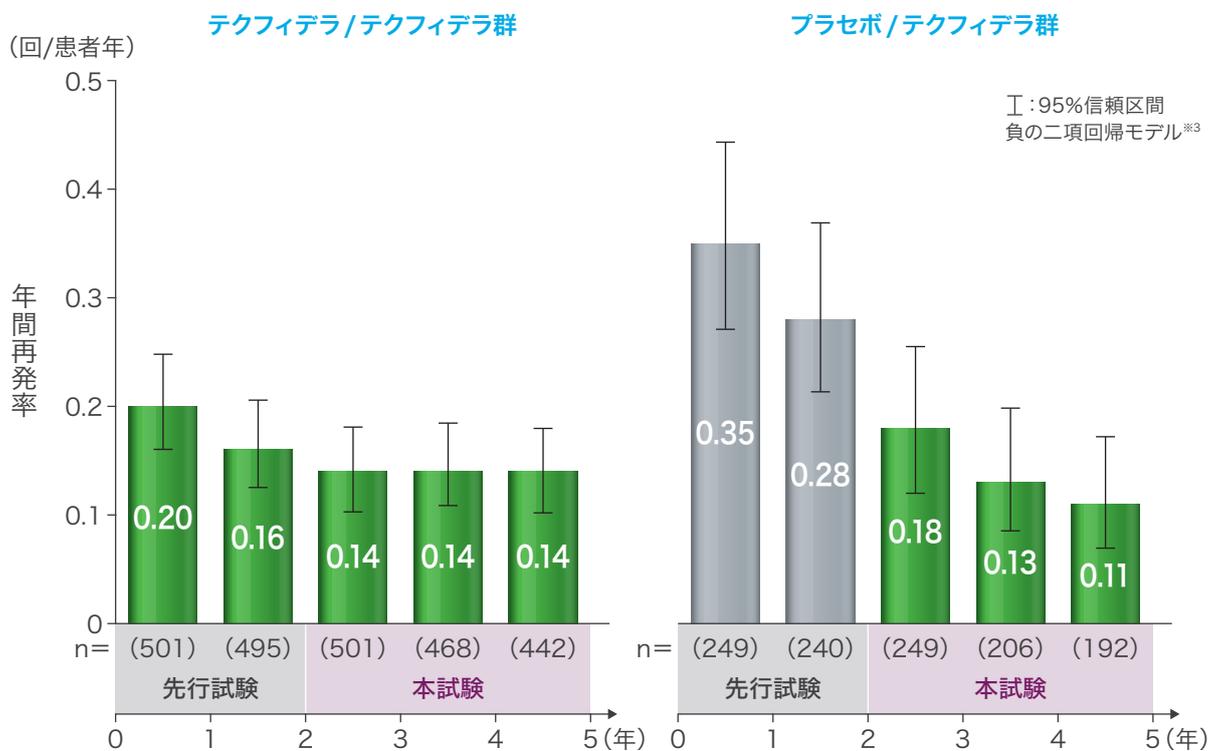
※2: 治験薬との因果関係を問わない有害事象または死亡

■ 有効性

(1) 年間再発率 副次評価項目

先行試験から本試験3年目までの5年間における年間再発率は、テクフィデラ/テクフィデラ群では0.16 [95%信頼区間: 0.14~0.19] (回/患者年)、プラセボ/テクフィデラ群では0.24 [0.20~0.30] (回/患者年)であった。

▼ 1年ごとの年間再発率



代替MS治療に切り替えた患者については、切り替え後のデータは除外

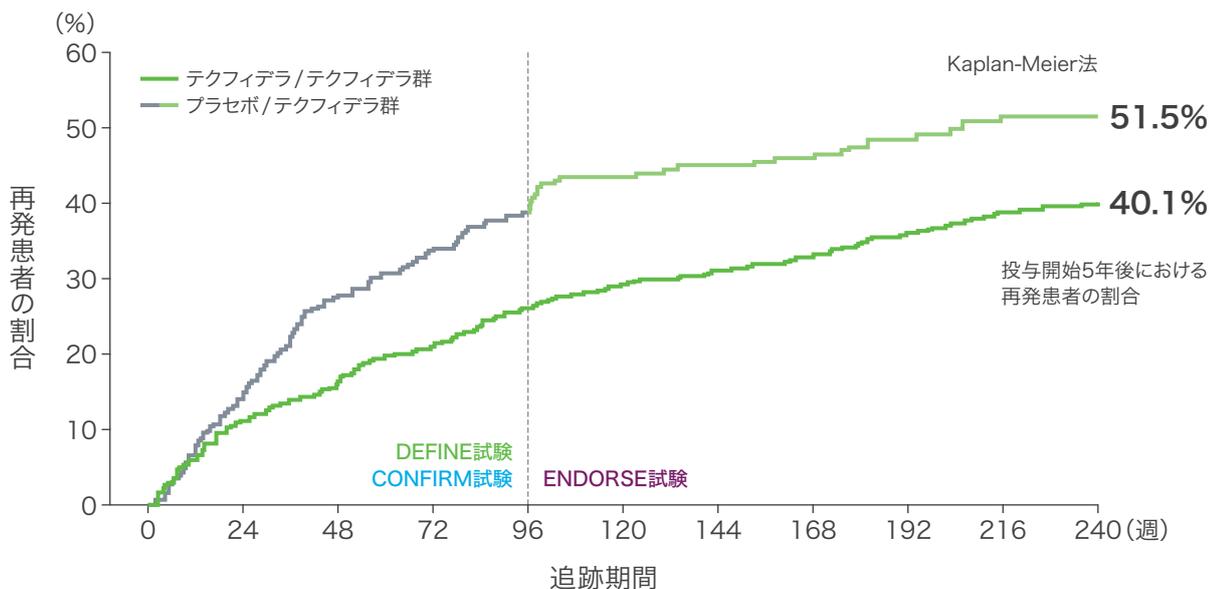
*3: ベースライン時のEDSSスコア、年齢、地域、DEFINE試験またはCONFIRM試験への登録前1年間における再発回数で調整

(2) 再発患者の割合 副次評価項目

ENDORSE Study

投与開始5年後における再発患者の割合 (Kaplan-Meier 推定値) は、テクフィデラ/テクフィデラ群では40.1% [95%信頼区間: 35.9~44.7%]、プラセボ/テクフィデラ群では51.5% [45.2~58.1%]であった。

▼ 初回再発までの期間及び再発患者の割合



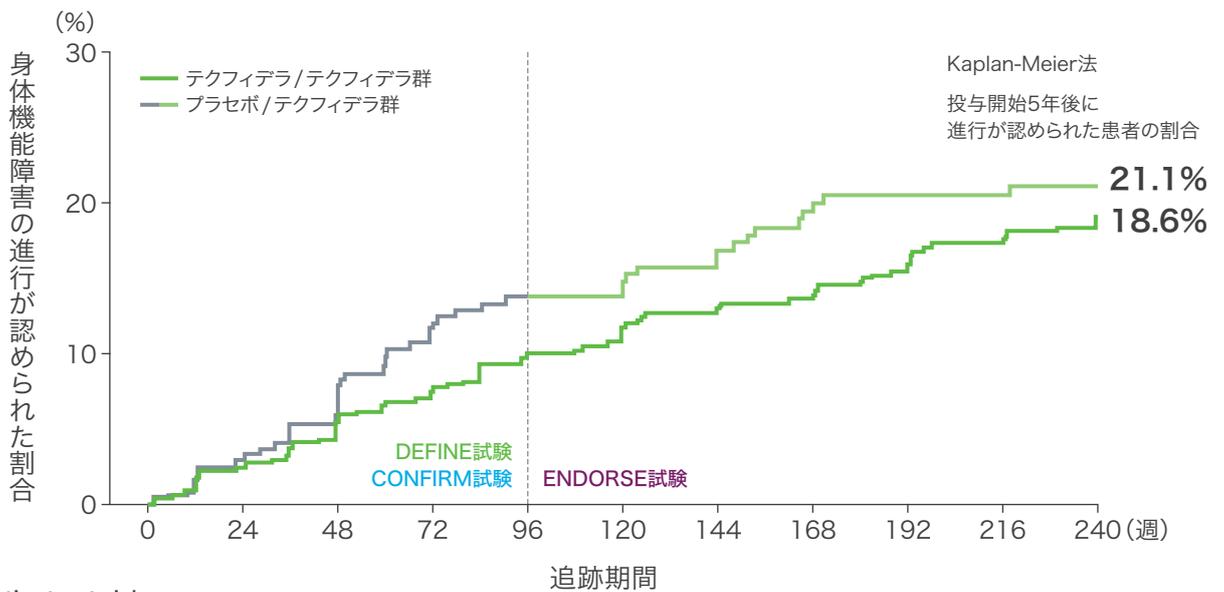
Patients at risk

テクフィデラ/ テクフィデラ群	501	469	445	430	417	401	393	379	367	352	339	335	326	319	307	297	290	268	256	248	235
プラセボ/ テクフィデラ群	249	229	212	192	179	171	161	154	146	123	116	113	110	109	106	101	97	92	85	85	81

(3) 身体機能障害の進行 副次評価項目

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、テクフィデラ/テクフィデラ群では18.6% [95%信頼区間: 15.3~22.4%]、プラセボ/テクフィデラ群では21.1% [16.2~27.1%]であった。

▼ 身体機能障害の進行開始までの期間及び進行が認められた患者の割合



Patients at risk

テクフィデラ/ テクフィデラ群	500	494	487	481	471	463	460	454	442	435	420	405	397	390	383	374	360	334	325	314	285
プラセボ/ テクフィデラ群	249	244	241	236	226	214	206	203	197	177	171	165	160	154	148	141	140	136	134	132	124

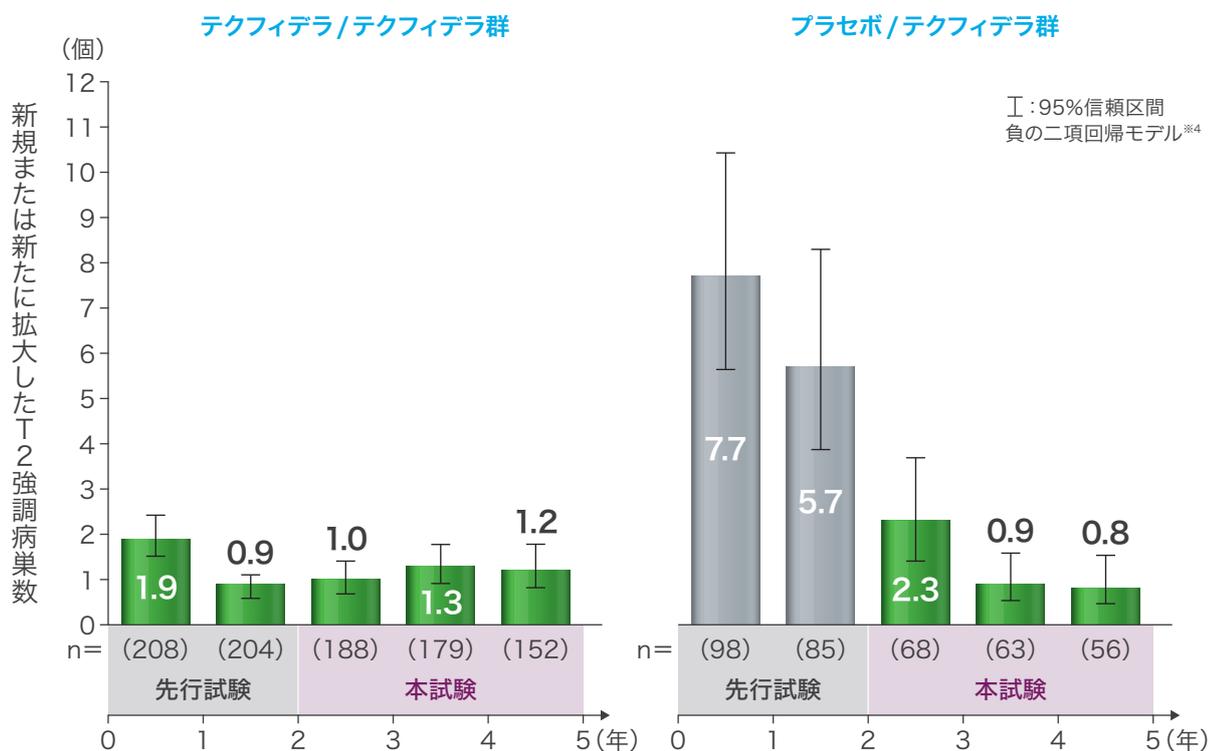
身体機能障害の進行: ベースライン時のEDSSスコアが1.0以上の被験者では、1.0以上のEDSSスコア上昇 (24週間持続)、ベースライン時のEDSSスコアが0.0の被験者では、1.5以上のEDSSスコア上昇 (24週間持続) と定義した。

(4) 新規または新たに拡大したT2強調病巣数 (病巣数/病巣が認められない被験者の割合) ENDORSE Study

副次評価項目

先行試験から本試験3年目までの5年間における、1年ごとの新規または新たに拡大したT2強調病巣数は、テクフィデラ/テクフィデラ群では各年1.9、0.9、1.0、1.3、1.2 [95%信頼区間: 0.8~1.8] 個、プラセボ/テクフィデラ群では、各年7.7、5.7、2.3、0.9、0.8 [0.4~1.5] 個であった。

▼ 1年ごとの新規または新たに拡大したT2強調病巣数



※4: ベースライン時の地域及び病巣容積で調整

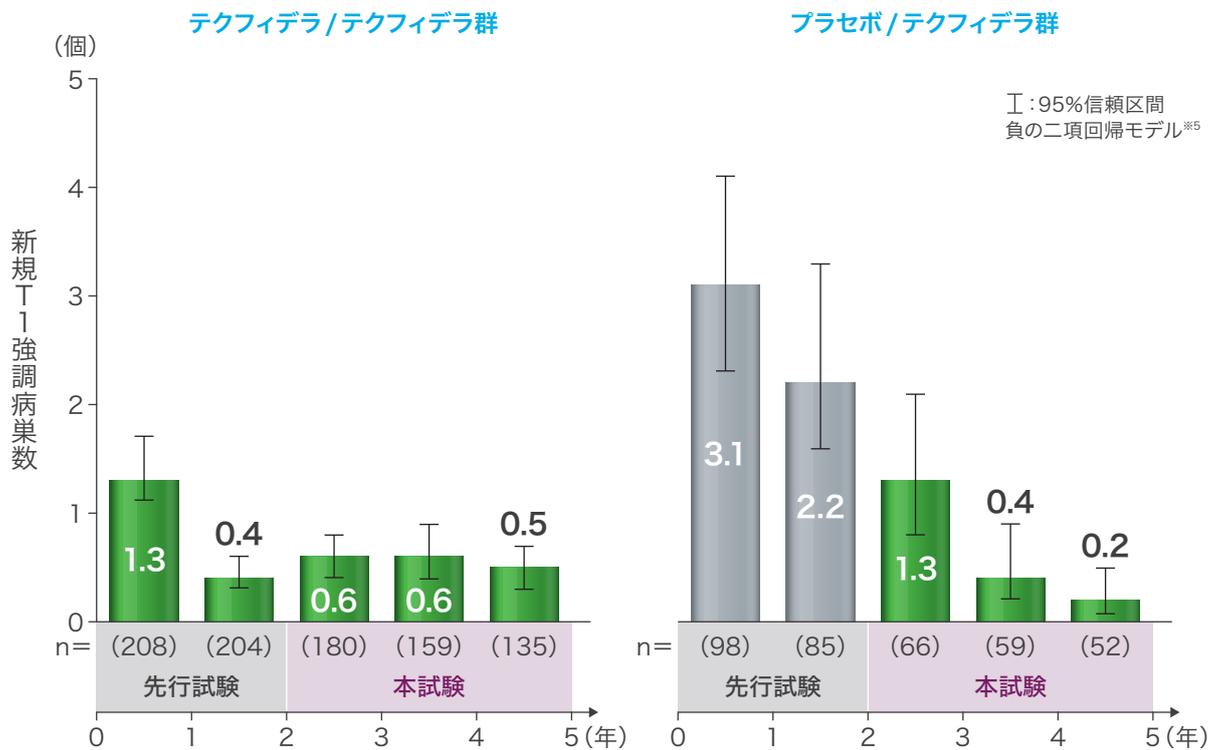
投与開始5年後において、新規または新たに拡大したT2強調病巣が認められなかった被験者の割合は、テクフィデラ/テクフィデラ群では63%、プラセボ/テクフィデラ群では68%であった。

(5) 新規T1強調病巣数 (病巣数/病巣が認められない被験者の割合)

副次評価項目

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T1強調病巣数は、テクフィデラ/テクフィデラ群では各年1.3、0.4、0.6、0.6、0.5 [95%信頼区間: 0.3~0.7] 個、プラセボ/テクフィデラ群では、各年3.1、2.2、1.3、0.4、0.2 [0.1~0.5] 個であった。

▼ 1年ごとの新規T1強調病巣数



※5: ベースライン時の地域及び病巣容積で調整

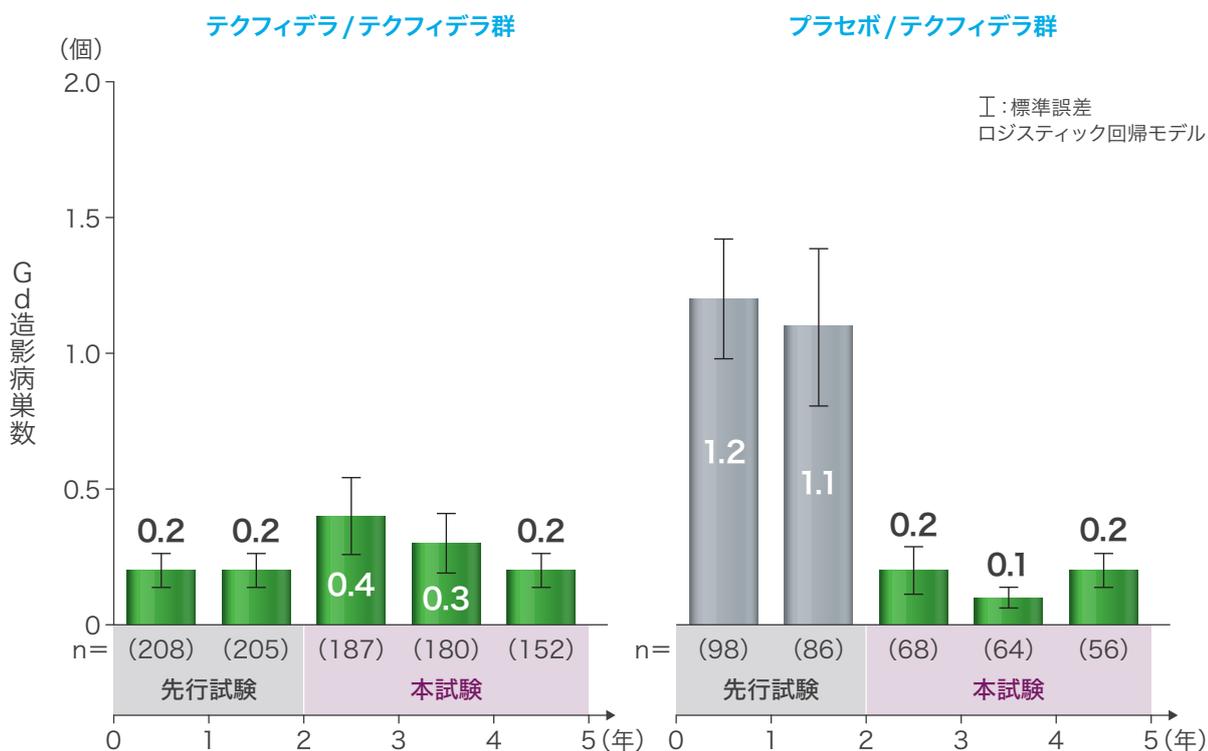
投与開始5年後において、新規T1強調病巣が認められなかった被験者の割合は、テクフィデラ/テクフィデラ群では73%、プラセボ/テクフィデラ群では85%であった。

(6) Gd造影病巣数 (病巣数/病巣が認められない被験者の割合) 副次評価項目

ENDORSE Study

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造影病巣数は、テクフィデラ/テクフィデラ群では各年0.2、0.2、0.4、0.3、0.2個、プラセボ/テクフィデラ群では、各年1.2、1.1、0.2、0.1、0.2個であった。

▼ 1年ごとのGd造影病巣数



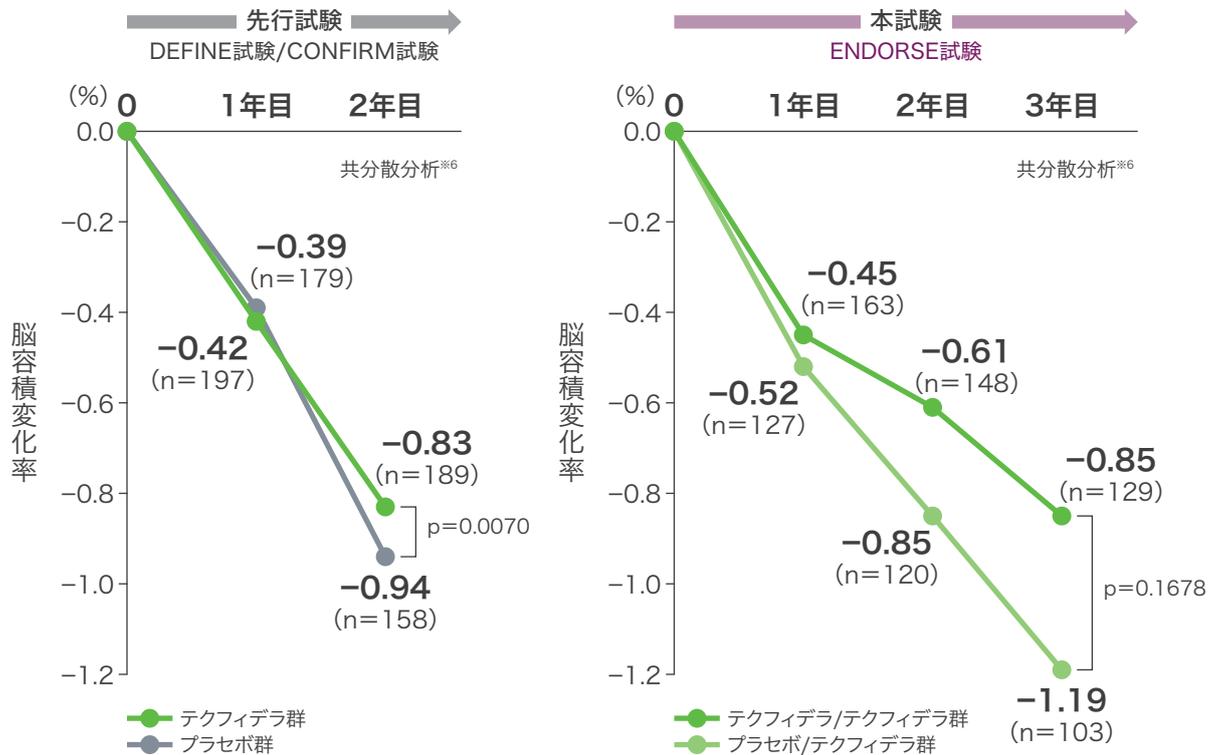
投与開始5年後において、Gd造影病巣が認められなかった被験者の割合は、テクフィデラ/テクフィデラ群では88%、プラセボ/テクフィデラ群では82%であった。

(7) 参考情報：脳容積変化率 副次評価項目

ENDORSE Study

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、テクフィデラ群では-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^{※6})。本試験0年目から3年目までの脳容積変化率は、テクフィデラ/テクフィデラ群では-0.85%、プラセボ/テクフィデラ群では-1.19%であり、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.1678$ 、共分散分析^{※6})。

▼ 先行試験及び本試験のベースラインからの脳容積変化率



※6: DEFINE試験/CONFIRM試験またはENDORSE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

文献7)より作図

国内外の患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験⁹⁾: APEX試験 (国際共同試験)

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

■ 試験方法

目的: 再発寛解型多発性硬化症 (RRMS)^{※1}患者 (アジア地域の患者を含む) を対象に、投与開始12、16、20、24週後に実施する4回のMRI検査結果をプラセボと比較し、炎症性病巣の活動性 [ガドリニウム (Gd) 造影病巣] に対するテクフィデラの効果を評価する。

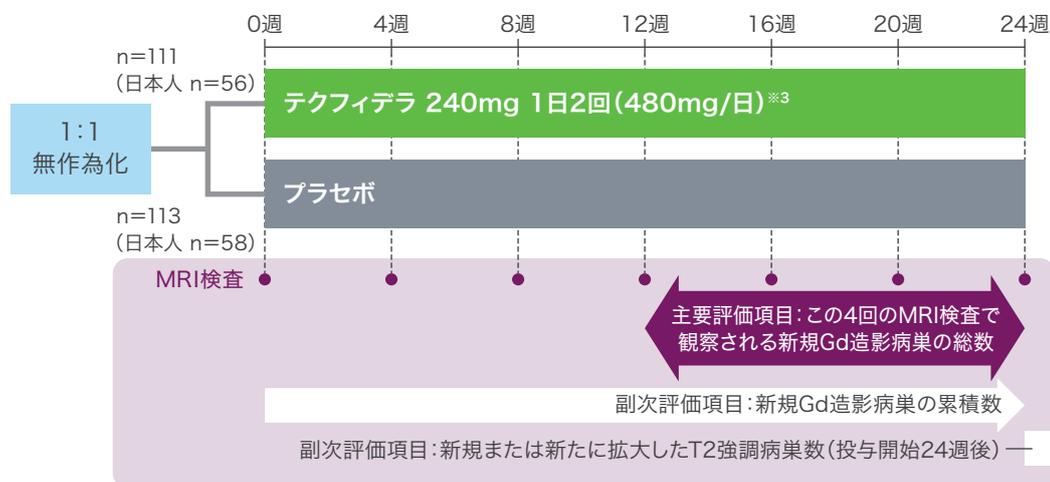
対象: RRMS患者224例 (うち日本人114例)

主要な選択基準

- 18～55歳
- ベースライン時のEDSS^{※2}スコアが0.0以上5.0以下
- 無作為化前の12ヵ月間に再発が1回以上認められる、または、無作為化前の6週間に脳MRI検査でGd造影病巣が認められる

※1: McDonaldの診断基準による ※2: EDSS: Expanded Disability Status Scale、総合障害度評価尺度

方法: 多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験。テクフィデラ群 (最初の1週間は「テクフィデラカプセル120mg」1個を1日2回、その後は「テクフィデラカプセル120mg」2個を1日2回) またはプラセボ群に割り付け、24週間にわたり経口投与した。



※3: 最初の1週間はテクフィデラ120mg 1日2回 (240mg/日)

主要評価項目: 投与開始12、16、20、24週後に観察される新規Gd造影病巣の総数 (4回の合計値)

副次評価項目: 投与開始24週後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、投与開始24週後におけるベースライン時からの新規または新たに拡大したT2強調病巣数

解析計画: 有効性の解析は、intention-to-treat (ITT) 解析対象集団において実施し、また、日本人被験者集団におけるサブグループ解析を実施した。安全性の解析は、1回でも治験薬を投与された被験者を対象とした。

■ 患者背景

<ITT解析対象集団>

項目	プラセボ群 (n=113)	テクフィデラ群 (n=111)
年齢(歳)	36.0±7.5	37.3±8.3
女性の割合(%)	74	70
体重(kg)	63.4±15.5	64.3±15.6
国(%) 日本/日本以外の国 ^{※4}	51/49	50/50
MS治療薬の使用歴あり(%)	57	57
初回のMSの症状からの期間(年)	6.7±5.7	7.1±5.9
診断からの期間(年)	3.9±3.8	5.0±5.6
過去12ヵ月以内の再発回数	1.4±0.7	1.4±0.7
ベースライン時のEDSSスコア(%)		
0	11	13
1.0または1.5	37	26
2.0または2.5	28	31
3.0または3.5	15	16
4.0または4.5	5	13
5.0	4	2
平均EDSSスコア	1.91±1.26	2.17±1.32
MRI所見		
Gd造影病巣数		
平均個数	1.5±3.2	1.6±4.9
0個(%)	58	63
1~4個(%)	31	27
5~8個(%)	5	5
≥9個(%)	5	5
不明(%)	0	0
T1強調病巣容積(cm ³)	2.4±4.2	2.2±3.1
T2強調病巣容積(cm ³)	8.2±10.3	6.7±7.7

※4: チェコ共和国、ポーランド、韓国、台湾

平均値±標準偏差

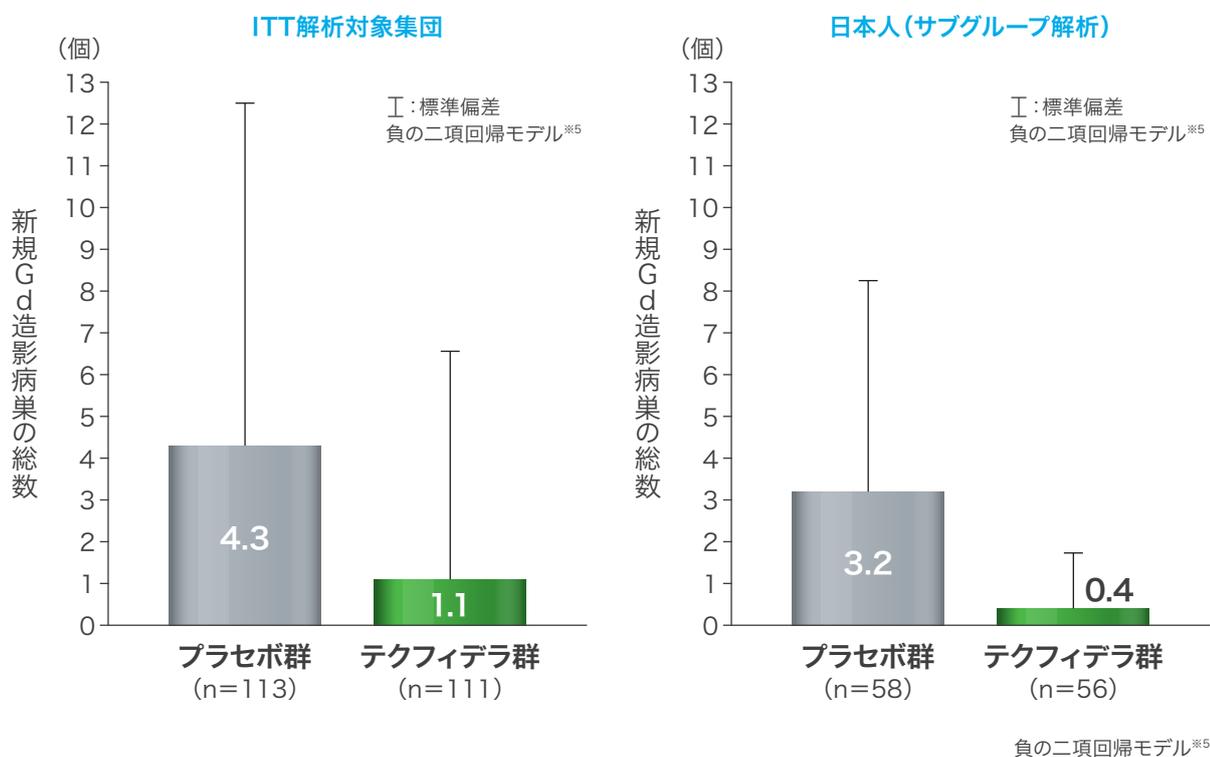
■ 有効性

APEX試験

(1) 投与開始12、16、20、24週後に観察される新規Gd造影病巣の総数(4回のMRI検査での合計値) 主要評価項目

投与開始12、16、20、24週後に観察される新規Gd造影病巣の総数は、ITT解析対象集団では、テクフィデラ群1.1個、プラセボ群4.3個であり、テクフィデラ群において84%の有意な減少が認められた(病巣数の比0.16 [95%信頼区間: 0.10~0.27]、 $p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル^{※5})。日本人被験者集団では、テクフィデラ群0.4個、プラセボ群3.2個であり、プラセボ群に対するテクフィデラ群の病巣数の比は0.15 [0.07~0.31]であった。

▼ 投与開始12、16、20、24週後に観察される新規Gd造影病巣の総数(4回のMRI検査での合計値)



	ITT解析対象集団		日本人(サブグループ解析)	
	プラセボ群 (n=113)	テクフィデラ群 (n=111)	プラセボ群 (n=58)	テクフィデラ群 (n=56)
新規Gd造影病巣の総数(個) ^{※6}	4.3 ± 8.2	1.1 ± 5.5	3.2 ± 5.1	0.4 ± 1.3
病巣数の比 [95%信頼区間]	0.16 [0.10~0.27]		0.15 [0.07~0.31]	
減少率 [95%信頼区間]	84% [73.4~89.9]		85% [69.5~92.9]	
p値	< 0.0001		算出せず	

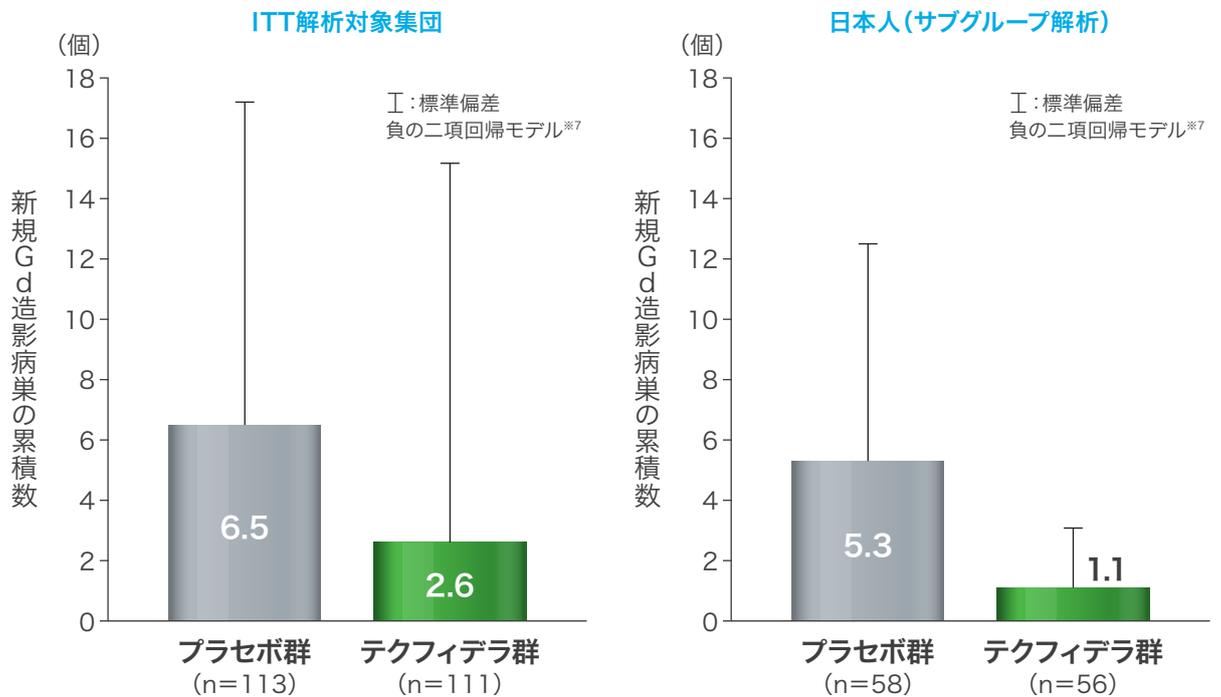
※5: 地域(国内/国外)、ベースライン時のGd造影病巣数で調整

※6: 平均値±標準偏差

(2) 投与開始24週後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 副次評価項目

投与開始24週後におけるベースライン時からの新規Gd造影病巣の累積数は、ITT解析対象集団では、テクフィデラ群2.6個、プラセボ群6.5個であり、テクフィデラ群において75%の有意な減少が認められた(病巣数の比0.25 [95%信頼区間:0.17~0.37]、 $p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル^{※7})。日本人被験者集団では、テクフィデラ群1.1個、プラセボ群5.3個であり、プラセボ群に対するテクフィデラ群の病巣数の比は0.22 [0.13~0.37]であった。

▼ 投与開始24週後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



負の二項回帰モデル^{※7}

	ITT解析対象集団		日本人(サブグループ解析)	
	プラセボ群 (n=113)	テクフィデラ群 (n=111)	プラセボ群 (n=58)	テクフィデラ群 (n=56)
新規Gd造影病巣の累積数 (個) ^{※8}	6.5 ± 10.7	2.6 ± 12.6	5.3 ± 7.2	1.1 ± 2.0
病巣数の比 [95%信頼区間]	0.25 [0.17~0.37]		0.22 [0.13~0.37]	
減少率 [95%信頼区間]	75% [63.4~83.3]		78% [63.1~87.4]	
p値	<0.0001		算出せず	

※7: 地域(国内/国外)、ベースライン時のGd造影病巣数で調整

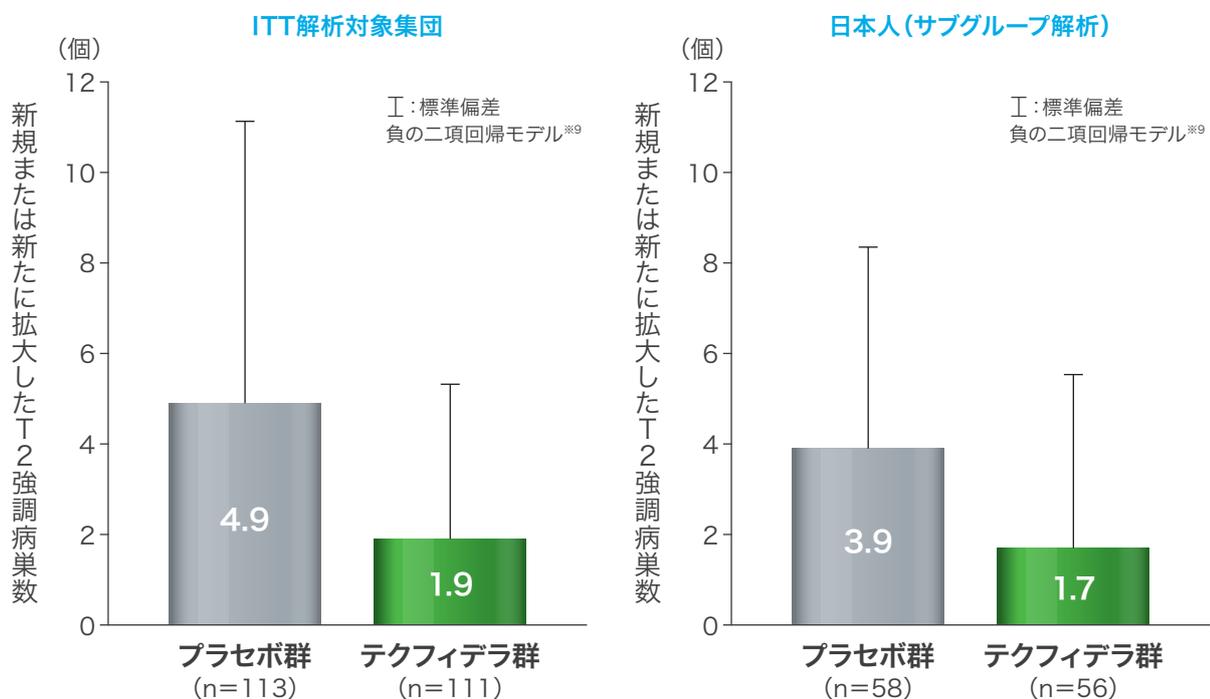
※8: 平均値±標準偏差

(3) 投与開始24週後におけるベースライン時からの新規または新たに拡大したT2強調病巣数 APEX試験

副次評価項目

投与開始24週後におけるベースライン時からの新規または新たに拡大したT2強調病巣数は、ITT解析対象集団では、テクフィデラ群1.9個、プラセボ群4.9個であり、テクフィデラ群において63%の有意な減少が認められた(病巣数の比0.37[95%信頼区間:0.26~0.53]、 $p < 0.0001$ 、負の二項回帰モデル^{※9})。日本人被験者集団では、テクフィデラ群1.7個、プラセボ群3.9個であり、プラセボ群に対するテクフィデラ群の病巣数の比は0.37[0.23~0.60]であった。

▼ 投与開始24週後におけるベースライン時からの新規または新たに拡大したT2強調病巣数

負の二項回帰モデル^{※9}

	ITT解析対象集団		日本人(サブグループ解析)	
	プラセボ群 (n=113)	テクフィデラ群 (n=111)	プラセボ群 (n=58)	テクフィデラ群 (n=56)
新規または新たに拡大したT2強調病巣数(個) ^{※10}	4.9 ± 6.2	1.9 ± 3.4	3.9 ± 4.5	1.7 ± 3.0
病巣数の比 [95%信頼区間]	0.37 [0.26~0.53]		0.37 [0.23~0.60]	
減少率 [95%信頼区間]	63% [47.5~74.2]		63% [40.2~77.4]	
p値	<0.0001		算出せず	

※9: 地域(国内/国外)、ベースライン時のT2強調病巣容積で調整

※10: 平均値±標準偏差

■ 安全性

APEX試験

副作用は、テクフィデラ群の56% (62/111例)、プラセボ群の27% (30/113例) で発現した。

主な副作用 (発現率5%以上) は、テクフィデラ群では潮紅、下痢、腹痛、悪心、ほてり、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、プラセボ群では潮紅であった。死亡及び重篤な副作用は、いずれの群でも認められなかった。

投与中止に至った有害事象 (治験薬との因果関係なし) は、テクフィデラ群1例 (<1%)、プラセボ群2例 (2%) に認められた。内訳は、テクフィデラ群で肝障害1例、プラセボ群でMSの再発及び肝機能検査異常各1例であった。

▼ 主な副作用

主な副作用 (いずれかの群で発現率5%以上)	発現例数 (%)	
	プラセボ群 (n=113)	テクフィデラ群 (n=111)
潮紅	8 (7)	23 (21)
下痢	1 (<1)	10 (9)
腹痛	0	7 (6)
悪心	3 (3)	7 (6)
ほてり	1 (<1)	6 (5)
そう痒症	0	6 (5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	6 (5)

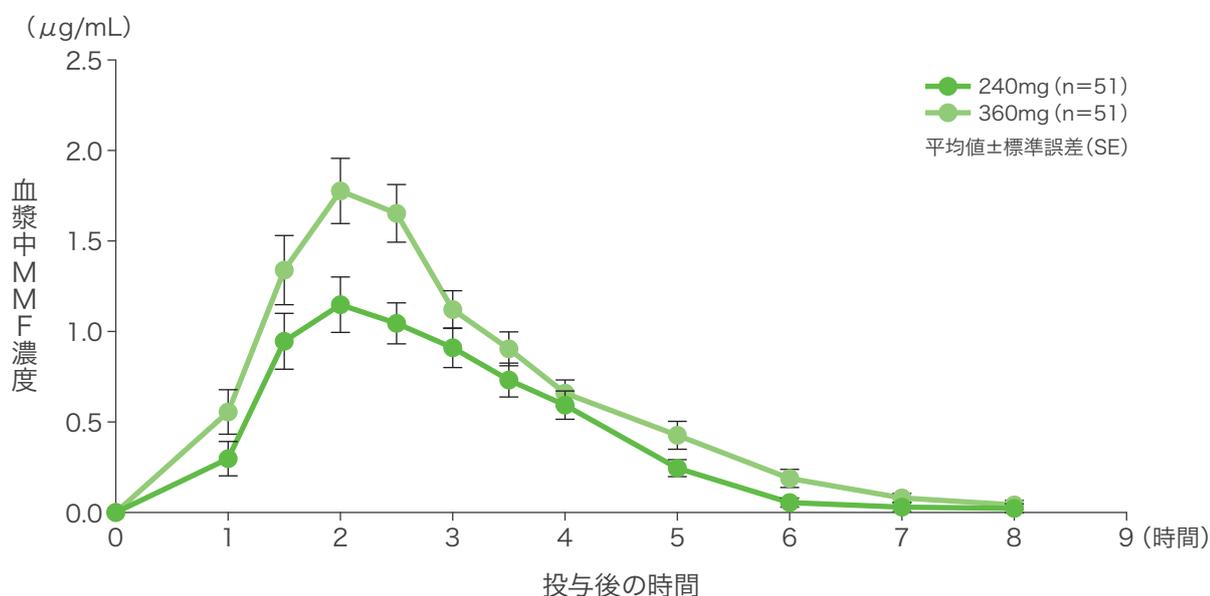
薬物動態

血中濃度

■ 単回投与 [健康成人] (外国人データ)¹⁰⁾

外国人健康成人51例にテクフィデラ240mgまたは360mgを単回経口投与したときの血漿中フマル酸モノメチル (MMF) 濃度の推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであった。t_{max} (中央値) は、テクフィデラ240mgでは2.50時間、360mgでは2.00時間であり、t_{1/2} (平均値) は、テクフィデラ240mgでは0.57時間、360mgでは0.63時間であった。

▼ 血漿中MMF濃度の推移と薬物動態パラメータ (単回投与)



テクフィデラ単回投与時の薬物動態パラメータ

	240mg (n=49)	360mg (n=48)
AUC _{0-∞} (時間・ng/mL)	3,371 (1,010.9)	5,006 (1,429.5)
C _{max} (ng/mL)	2,153 (949.8) * ¹	2,740 (1,066.2) * ²
t _{max} (時間)	2.50 * ¹	2.00 * ²
t _{1/2} (時間)	0.5742 (0.12109)	0.6311 (0.19088)
見かけのCL/F (L/時間)	78.39 ± 26.871	80.06 ± 32.274
見かけのVd/F (L)	64.07 ± 23.870	72.69 ± 43.521

*¹: n=50 *²: n=51

平均値 (標準偏差)、t_{max}のみ中央値

【対象】外国人健康成人51例

【方法】テクフィデラ240mgまたは360mgを単回投与し、血漿中MMF濃度を測定した。

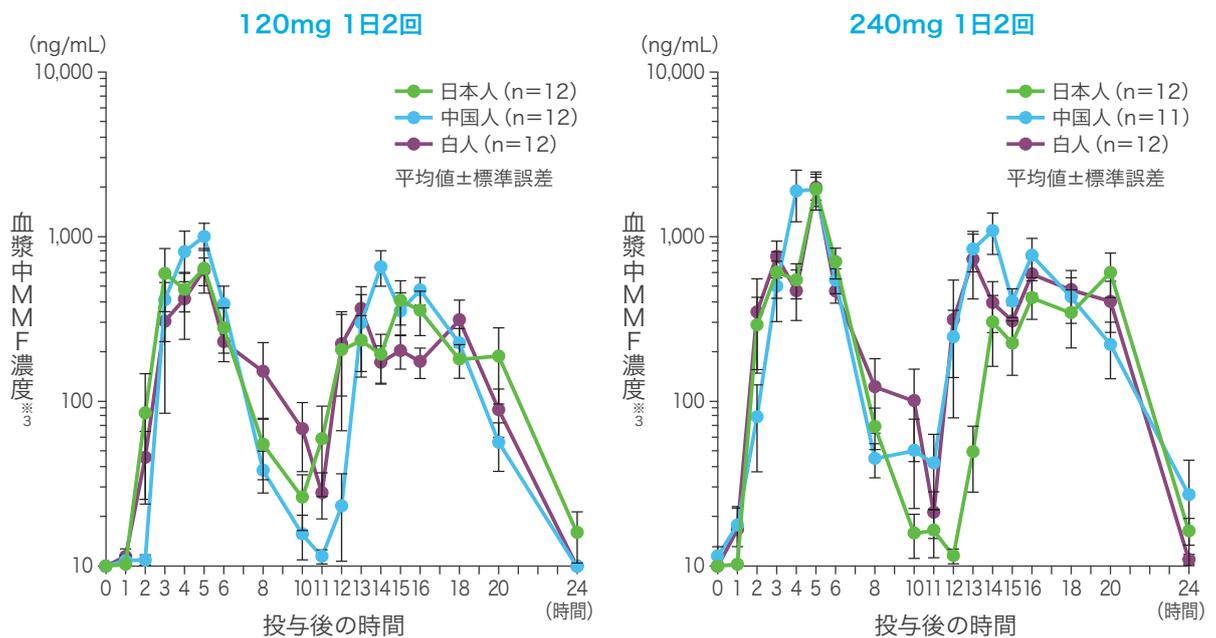
6. 用法・用量

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

■ 反復投与 [健康成人] (日本人及び外国人データ)¹¹⁾

健康成人71例(日本人24例、中国人23例、白人24例)に、テクフィデラ120mgまたは240mgを1日2回、1日間、食後に経口投与したときの血漿中MMF濃度の推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであった。日本人では、 t_{max} (中央値)はテクフィデラ120mgでは4.00時間、240mgでは5.00時間であり、 $t_{1/2}$ (平均値)はテクフィデラ120mgでは0.86時間、240mgでは0.66時間であった。

▼ 血漿中MMF濃度の推移と薬物動態パラメータ(反復投与)



※3: 定量下限は10ng/mL

テクフィデラ1日2回投与時の薬物動態パラメータ

	日本人		中国人		白人	
	120mg 1日2回 (n=12)	240mg 1日2回 (n=12)	120mg 1日2回 (n=12)	240mg 1日2回 (n=11)	120mg 1日2回 (n=12)	240mg 1日2回 (n=12)
AUC ₀₋₂₄ (時間・ng/mL)	4,915 (981)	8,235 (2,911)	5,573 (1,105)	10,632 (2,563)	4,220 (1,081)	9,288 (1,789)
C _{max} (ng/mL)	1,347 (638)	2,366 (1,353)	1,654 (677)	3,235 (1,661)	1,237 (589)	2,394 (683)
t_{max} (時間)	4.00	5.00	3.93	3.93	4.50	5.00
$t_{1/2}$ (時間)	0.86 (0.85)	0.66 (0.22)	0.60 (0.14)	0.59 (0.18)	0.93 (0.42)	0.81 (0.59)

平均値(標準偏差)、 t_{max} のみ中央値

【対象】健康成人71例(日本人24例、中国人23例、白人24例)

【方法】テクフィデラ120mgまたは240mgを24時間で2回、食後に経口投与し、血漿中MMF濃度を測定した。

■ 反復投与 [多発性硬化症患者] (外国人データ)¹²⁾

外国人RRMS患者22例にテクフィデラ240mgを1日2回、1日間経口投与したときのMMFの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。 t_{max} (中央値)は5.00時間、 $t_{1/2}$ (平均値)は1.30時間であった。

▼ RRMS患者における薬物動態パラメータ (反復投与)

テクフィデラ1日2回投与時の薬物動態パラメータ

	240mg 1日2回 (n=22)
AUC ₀₋₂₄ (時間・ng/mL)	8,205 (3,464)
C _{max} (ng/mL)	1,868 (1,250)
t_{max} (時間)	5.00
$t_{1/2}$ (時間)	1.30 (0.80)

平均値 (標準偏差)、 t_{max} のみ中央値

【対象】 外国人RRMS患者22例

【方法】 テクフィデラ240mgを1日2回 (8時頃と18時頃)、1日間経口投与し、血漿中MMF濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。

6. 用法・用量

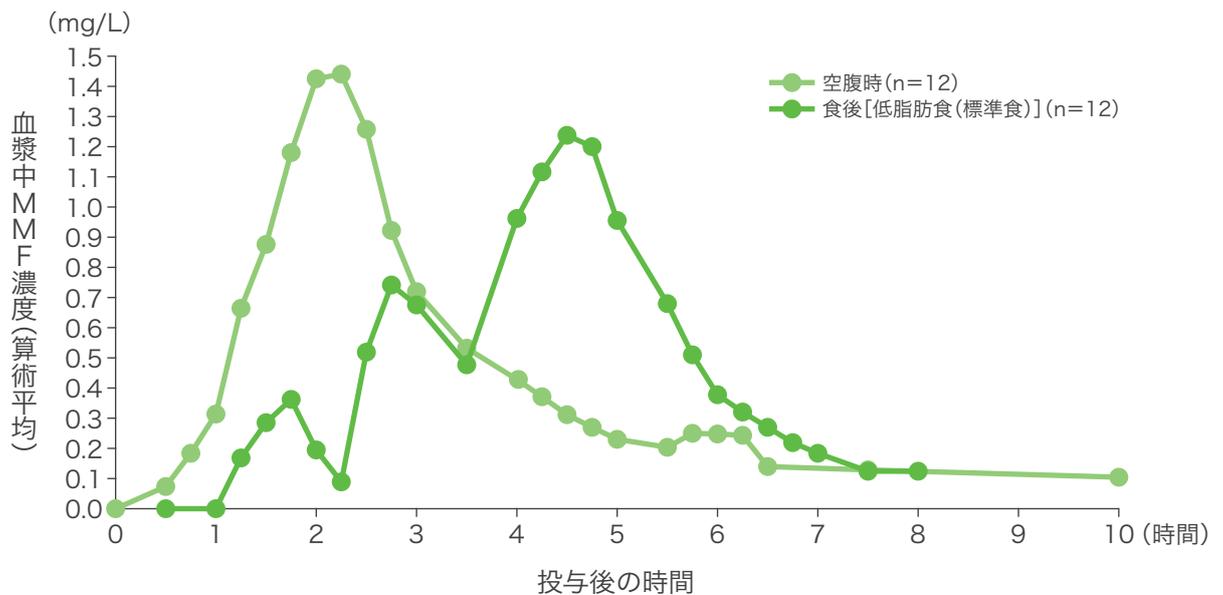
通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1日2回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。

■ 食事の影響 (外国人データ)

(1) 低脂肪食 (標準食)¹³⁾

外国人健康男性12例を対象として、空腹時及び低脂肪食 (標準食) 摂取後に、テクフィデラ240mgを単回経口投与し、薬物動態を比較した。MMFのAUCは以下のとおりであった。t_{max}は、空腹時投与の2.3時間から食後投与では4.3時間に延長した。食後投与では、MMFのC_{max}が空腹時投与に比べて約5%高かった。MMFの薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (食後/空腹時) に対する90%信頼区間を用いて、MMFの薬物動態に食事が及ぼす影響を評価したところ、C_{max}については、幾何平均値の比に対する90%信頼区間があらかじめ規定した許容範囲 (80~125%) の上限を超えていたが、テクフィデラ曝露量は低脂肪食 (標準食) 摂取の影響を受けないことが示唆された。

▼ 食後 (低脂肪食) 及び空腹時投与の血漿中MMF濃度の推移と薬物動態パラメータ



	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)
食後*1 (n=12)	1.80	2.92	2.82
空腹時*1 (n=12)	1.71	2.84	2.71
幾何平均値の比 [90%信頼区間] (%)	105 [86~128]	103 [95~111]	104 [96~113]

※1: 幾何平均値

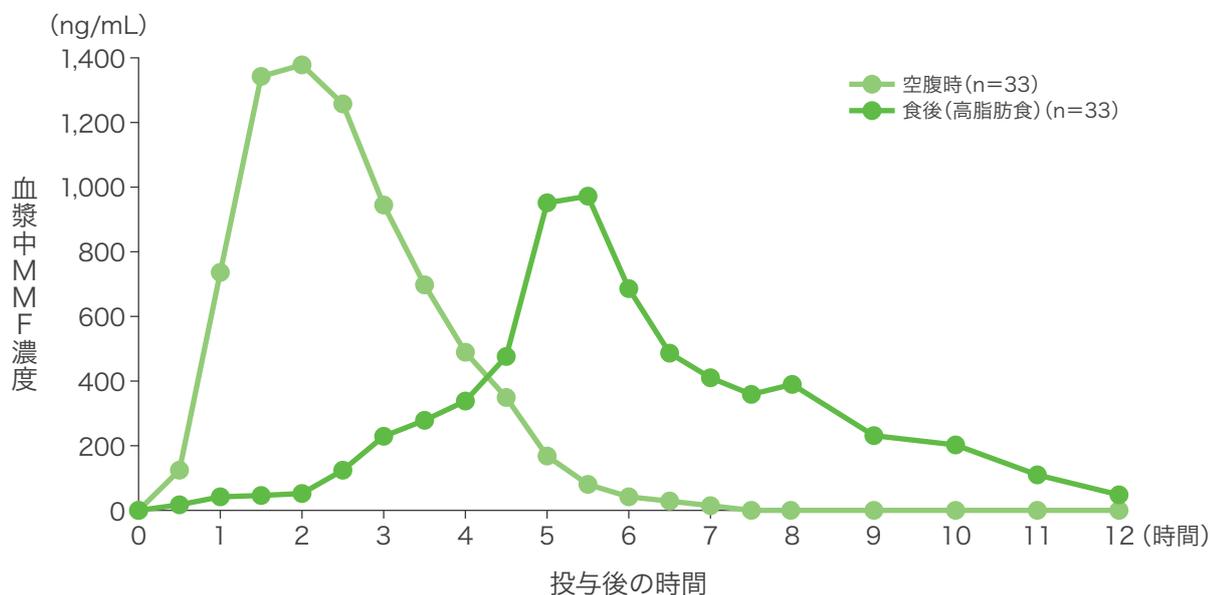
【対象】外国人健康男性12例

【方法】空腹時または約700kcal (カロリーの約36%が脂肪由来) の朝食 (標準食) 摂取後30分に、テクフィデラ240mgを単回経口投与し、血漿中MMF濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。各投与の間には7日間以上の休薬期間を設けた。

(2) 高脂肪食¹⁴⁾

外国人健康成人33例を対象として、空腹時及び高脂肪食摂取後に、テクフィデラ240mgを単回経口投与し、薬物動態を比較した。食後投与では空腹時投与に比べて、MMFの t_{max} は長く、 C_{max} は低かった。 C_{max} については、最小二乗平均の比(空腹時/食後)に対する90%信頼区間があらかじめ規定した許容範囲(80~125%)の上限を超えていたが、AUC(AUC_{0-∞}及びAUC_{last})で評価したMMFの総曝露量には高脂肪食の明白な影響は認められなかった。

▼ 食後(高脂肪食)及び空腹時投与の血漿中MMF濃度の推移と薬物動態パラメータ



	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC _{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
食後 ^{*2} (n=33)	1.3	3.7	3.5
空腹時 ^{*2} (n=33)	2.1	3.8	3.8
最小二乗平均の比 [90%信頼区間] (%)	160 [141~182]	103 [96~110]	108 [102~114]

※2:幾何平均値(クロスオーバー分散分析モデルに基づく最小二乗平均の真数)

【対象】外国人健康成人33例

【方法】空腹時または約900kcal(カロリーの約50%が脂肪由来)の朝食摂取後30分に、テクフィデラ240mgを単回経口投与し、血漿中MMF濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。各投与の間には6~10日間の休薬期間を設けた。

6. 用法・用量

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

分布

(1) 血液－胎盤関門通過性(参考：ラット、ウサギ)

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¹⁵⁾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。

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¹⁶⁾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。

(2) 髄液への移行性(参考：ラット)

ラットにDMFを投与した30分後における脳脊髄液(CSF)中のMMF濃度は約24%で、脳組織中のMMF濃度は約8%であった¹⁷⁾。

(3) その他の組織への移行性(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¹⁸⁾。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。

代謝

代謝部位及び代謝経路

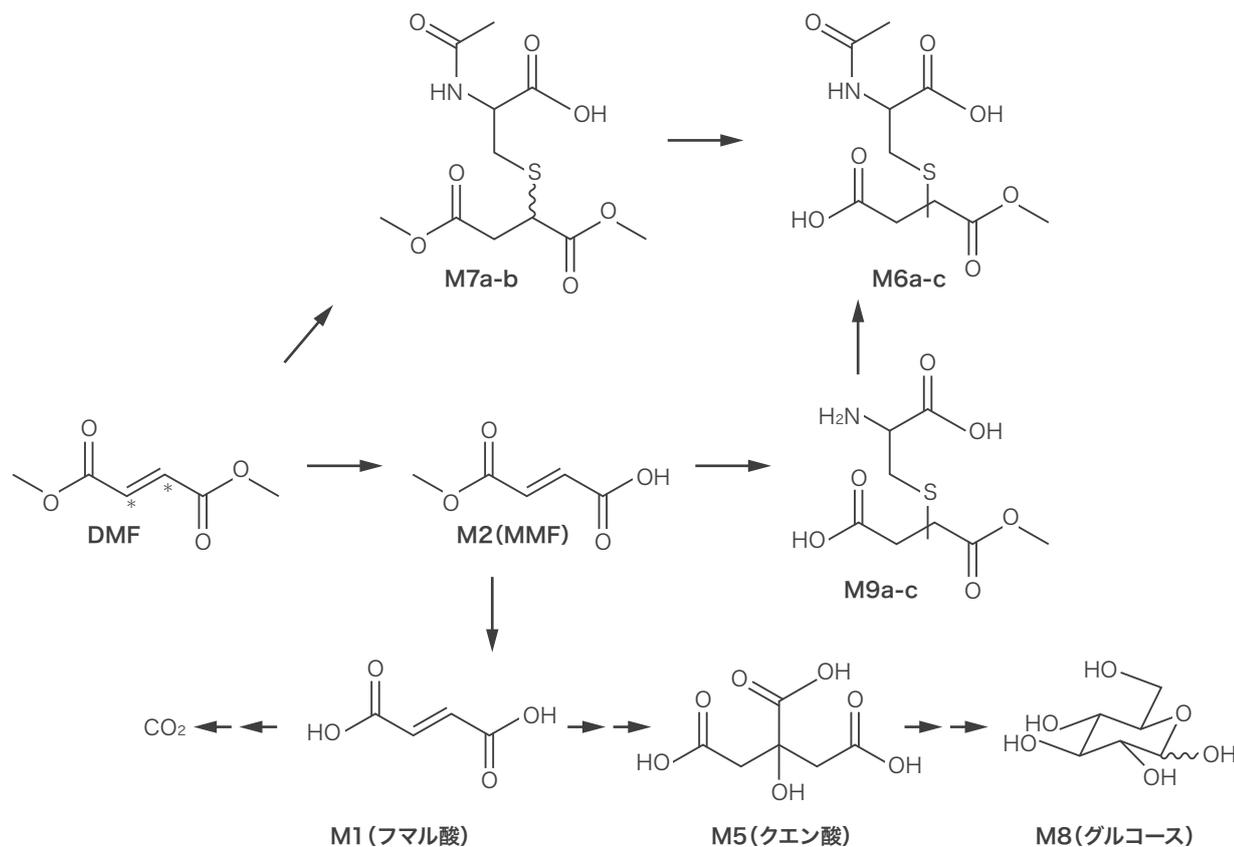
代謝部位：DMFは消化管、血液及び組織に広く存在するエステラーゼにより代謝される。さらにTCA回路を介して代謝される。

代謝経路：＜外国人データ＞

健康成人男性8例に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%、MMF5%未満、フマル酸及びクエン酸は合わせて27.5%を占めた¹⁹⁾。

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。

▼ DMFの推定代謝経路



*：¹⁴C標識

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。

排泄

(1) 排泄部位及び経路 (外国人データ)

健康成人男性8例に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¹⁹⁾。

(2) 排泄率 (外国人データ)

健康成人男性8例に¹⁴C-DMF 240mgを単回経口投与したときのCO₂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±8.0%、CO₂産生量5mmol/min/m²に基づく呼気中の累積回収率は39.7±5.0%であった(平均値±標準偏差)¹⁹⁾。尿中には15.5%、糞中には0.9%が排泄された。

薬物相互作用

■ *In vitro* 試験成績

*In vitro*でのCYP阻害試験²⁰⁾及び誘導試験²¹⁾から、薬物相互作用は認められなかった。

■ 臨床成績 (外国人データ)

経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びノルゲステミートの配合剤)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(ノルゲステミートの一次代謝物)の薬物動態プロファイルに影響を与えなかった²²⁾。

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とDMFの薬物相互作用試験の結果、IFN β -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²³⁾²⁴⁾。

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。

10. 相互作用

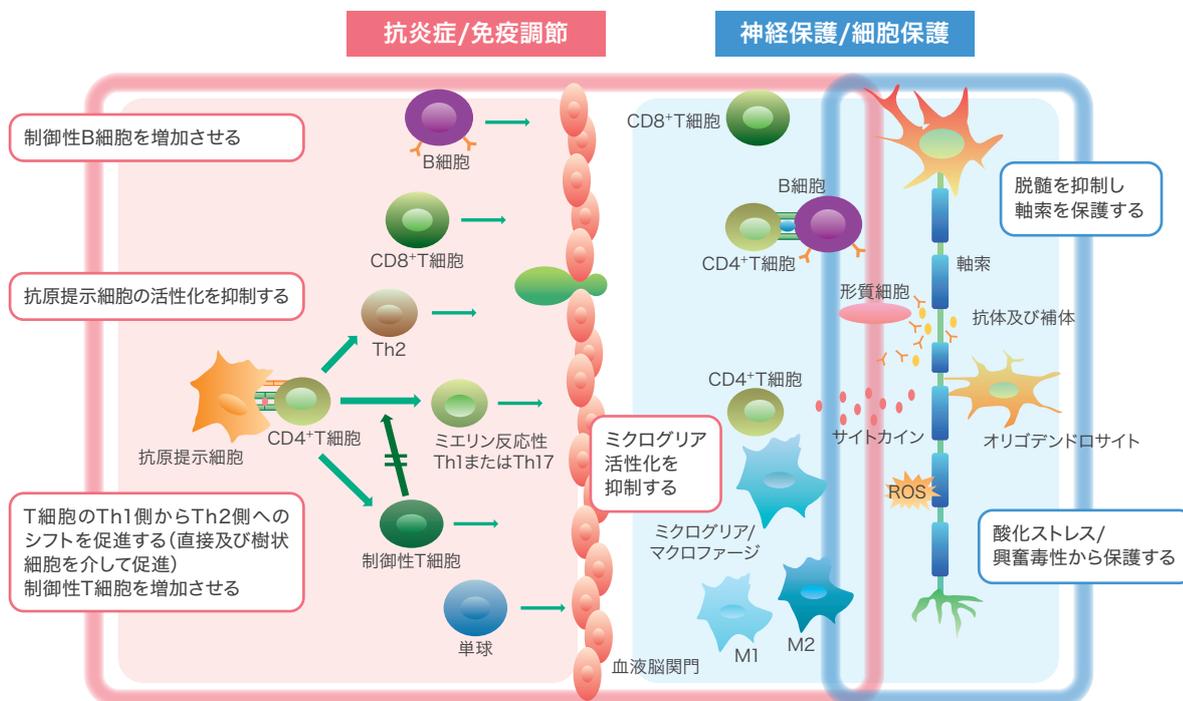
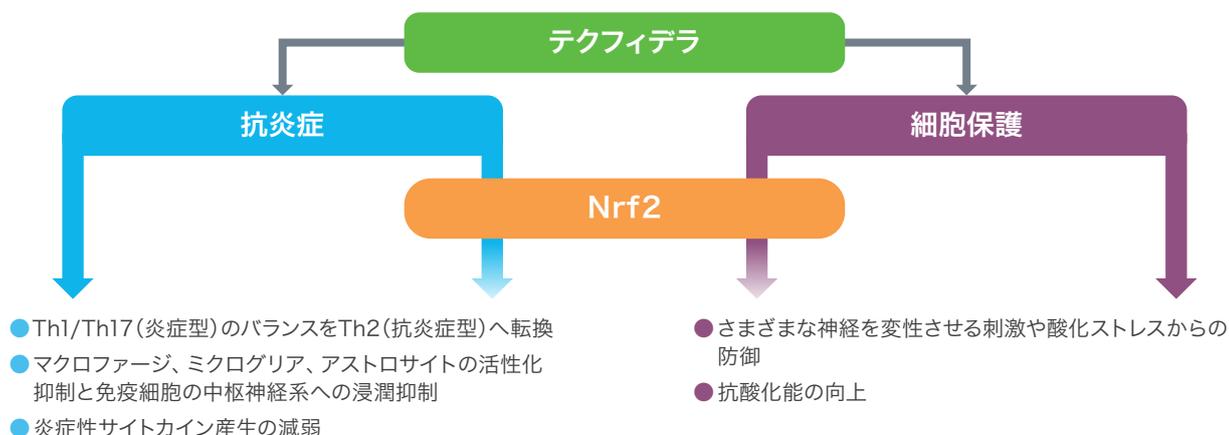
10.2 併用注意(併用に注意すること) 抗腫瘍剤、免疫抑制剤

薬効薬理

作用機序²⁵⁾

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* (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 転写経路の活性化を介した「抗炎症作用」と「神経保護作用」であると考えられる。

▼ テクフィデラの想定される作用機序の概要



Th:ヘルパーT細胞、ROS:活性酸素種

※: Nrf2は酸化ストレス応答において重要な転写因子であり、通常の状態下では、酸化ストレスのセンサーであるKeap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) がNrf2を捕捉してユビキチン・プロテアソーム経路による分解を促進する。酸化ストレス下では、Nrf2がKeap1から解離して分解が抑制され、核内への移行が促進される。核内に移行したNrf2は、ARE (antioxidant response element) からの転写を活性化し、抗酸化応答の発現を促進する。

■ Nrf2経路の活性化(マウス)

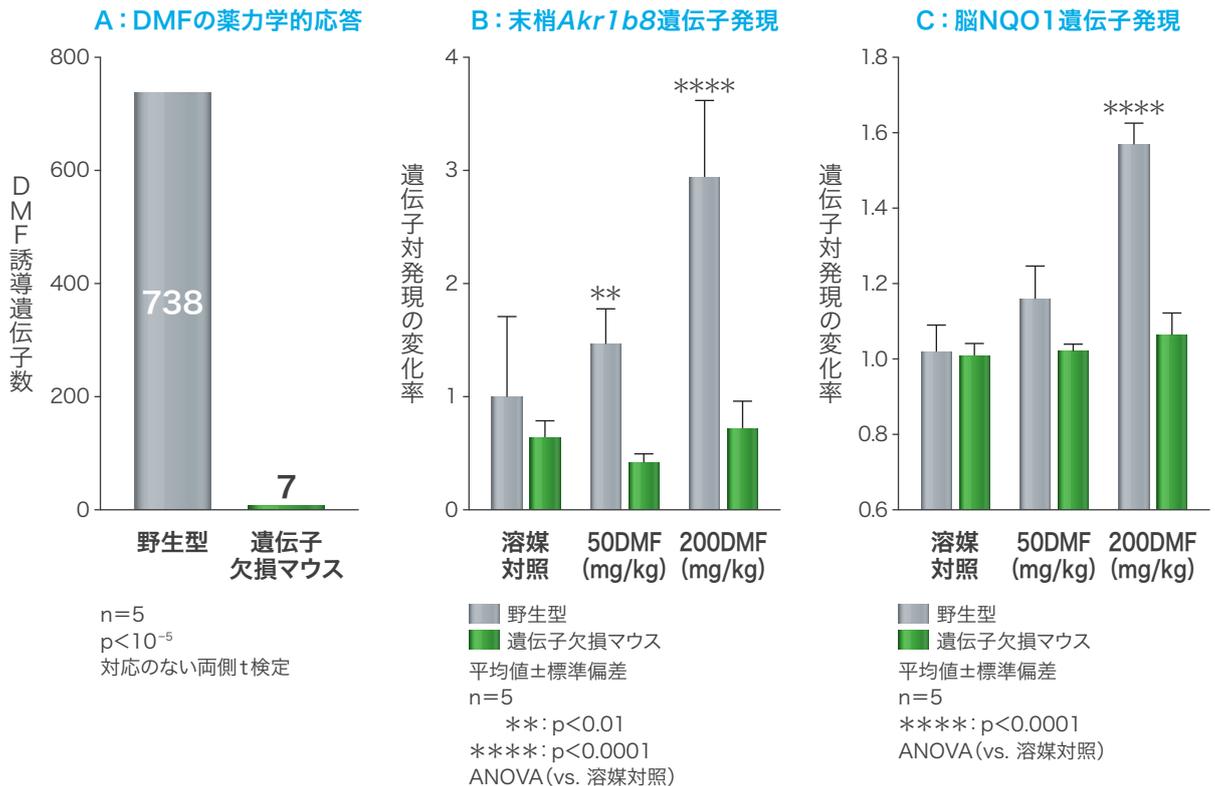
Nrf2ノックアウトマウスにおけるフマル酸ジメチルの薬力学的作用 (*in vivo*)²⁶⁾

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。

DMF200mg/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。

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。

▼ 中枢神経系におけるDMFによる抗酸化応答のNrf2依存性



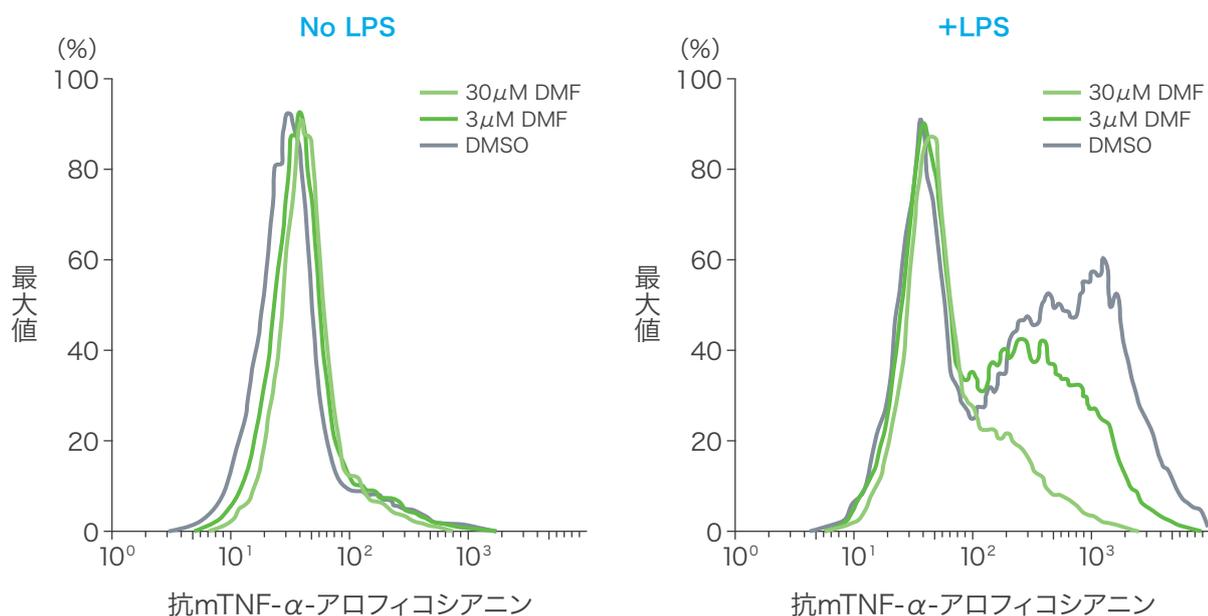
【試験方法】野生型マウスまたは機能的Nrf2遺伝子欠損 (Nrf2^{-/-}) マウスに、DMF0、50または200mg/kgを強制経口投与し、投与4時間後に組織の広範囲な転写活性化プロファイリングを行った。

■ 抗炎症作用

(1) フマル酸ジメチルの抗炎症作用 (*in vitro*)²⁷⁾

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 (右図)。

▼ 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)



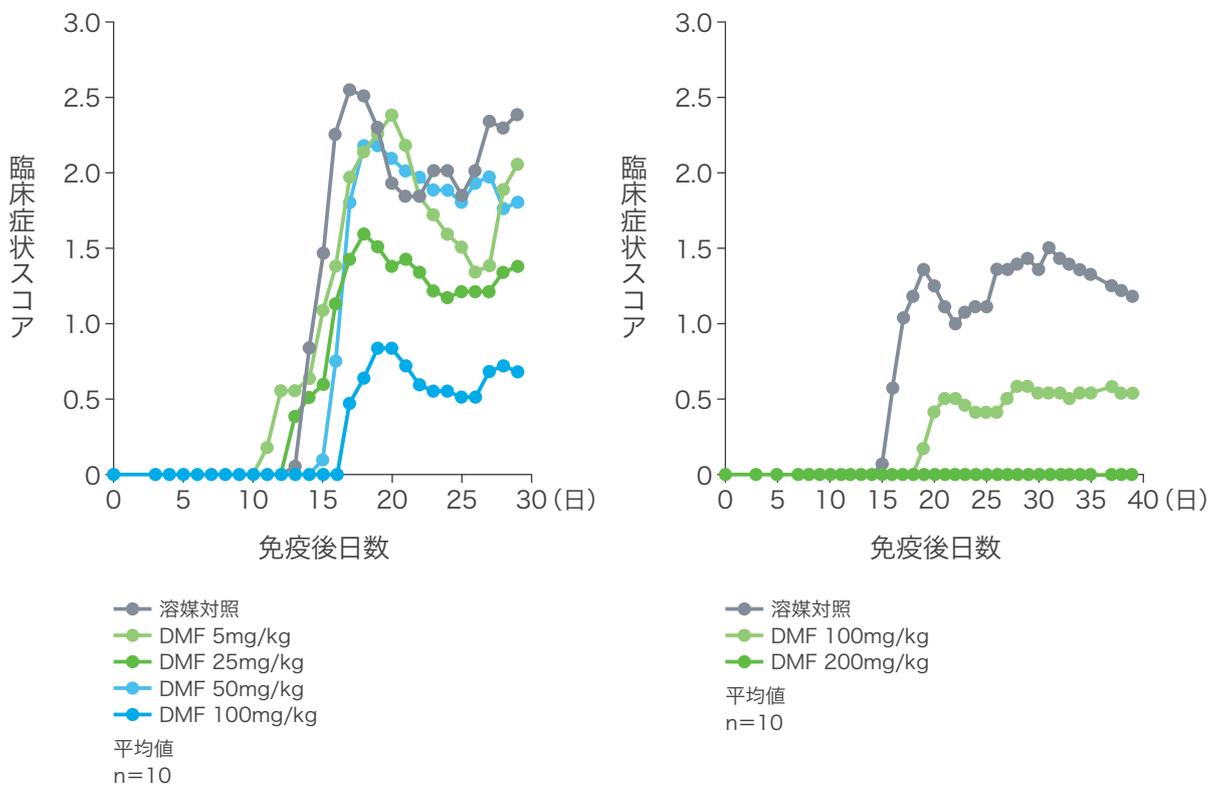
LPSで刺激するとTNF- α 陽性細胞の増加が引き起こされたが(図中グレー線)、このTNF- α 陽性細胞の増加はDMF処理によって抑制された(図中緑線及び薄緑線)。

【試験方法】RAW264.7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。

(2) 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*)²⁸⁾

フマル酸ジメチル (DMF) の用量と有効性の関連性をラット慢性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/kg1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)。

▼ 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DMF0、5、25、50、100または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、瀕死状態または死亡

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験²⁹⁾

CNS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、1,000	100及び1,000mg/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。DMF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、 600μM） （n=4/0、1,500μM）	<i>in vitro</i>	0、60、 180、600、 1,500μM	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、 600μM）	<i>in vitro</i>	0、60、 180、600、 1,500μM	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、 1,500μM	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。
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った。
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再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%再分極時活動電位持続時間

毒性試験³⁰⁾

(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の無毒性量及びLD₅₀値は表のとおりであった。マウス経口投与では、1,470mg/kg群の3例全例及び1,210mg/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、1,470mg/kg群の全例、1,000mg/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、2,610mg/kg群の雌3例中1例、3,160mg/kg群の6例中4例(雄1例及び雌3例)、及び4,640mg/kg並びに6,810mg/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、1,470mg/kg群の雄3例、1,000mg/kg群の雄3例中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	1,200	1,340
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	3,220	2,630
ラット/腹腔内	雄3/雌3/群	316	910	910

非げっ歯類におけるDMFの急性毒性として、イヌ3週間用量漸増/忍容性試験で25mg/kg 1日1回から100mg/kg 1日1回に漸増した最初の4日間投与中の毒性及びカニクイザル14日間投与試験で初回投与後の毒性を評価した。イヌでは、50mg/kg以上の用量で嘔吐、摂餌量の減少及び体重減少が認められた。サルでは、75mg/kgまでの初回投与に十分な忍容性が認められた。

(2) 反復投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ、サル)

マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いたDMF懸濁液または臨床製剤(イヌ)の経口投与による反復投与毒性試験(3週間及び11ヵ月間)が実施された。慢性毒性試験は、ラット(6ヵ月間)、イヌ(11ヵ月間)及びカニクイザル(1年間)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ヵ月間投与後、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。

動物種	投与期間	動物数/群	投与量 (mg/kg)	投与方法	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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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ヵ月	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) 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)。軽微から軽度の多巢性間細胞過形成が、全DMF投与群の雄の精巣に観察されたが、雄動物の交尾及び受胎能は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また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)または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)の雄の体重への影響による発育遅延以外、生殖、性成熟及び神経行動学的毒性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 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並びに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。

2) がん原性試験 (マウス、ラット)

マウスを用いたDMF (0、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 (0、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。

3) 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。イヌまたはカニクイザルの食道または胃腸管にDMFの直接的な影響は認められなかった。

有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

一般名：フマル酸ジメチル

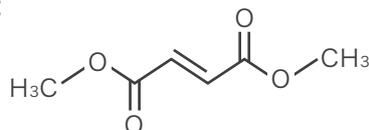
Dimethyl Fumarate (JAN)

化学名：Dimethyl fumarate

分子式：C₆H₈O₄

分子量：144.13

化学構造式：



性状：本品は白色の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、エタノール (95) 又は水に溶けにくい。

分配係数：0.77 (1-オクタノール/水)

製剤学的事項

▼ 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ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	PTP包装 (白)	6ヵ月	変化なし
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)		変化なし

取扱い上の注意/包装/関連情報

取扱い上の注意

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。

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

貯法：遮光、室温保存

有効期間：48ヵ月

使用期限：外箱に表示

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)



テクフィデラカプセル120mg



テクフィデラカプセル240mg

関連情報

承認番号：テクフィデラカプセル120mg：22800AMX00733000

テクフィデラカプセル240mg：22800AMX00734000

製造承認年月：2016年12月

国際誕生年月：2013年3月

薬価基準収載年月：2017年2月

販売開始年月：2017年2月

承認条件：21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

再審査期間：10年(再審査期間満了年月：2026年12月)

主要文献/製造販売業者の氏名又は名称及び住所

主要文献

- 1) Gold R. et al., N Engl J Med. 367 : 1098 (2012)
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (109MS301) [承認時評価資料]
- 3) Fox R. J. et al., N Engl J Med. 367 : 1087 (2012)
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (109MS302) [承認時評価資料]
- 5) Viglietta V. et al., Ann Clin Transl Neurol. 2 : 103 (2015)
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (109MS301及び109MS302)の併合解析
- 7) Gold R. et al., Mult Scler. 23 : 253 (2017)
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (109MS303) [承認時評価資料]
- 9) 社内資料：日本を含む国際共同試験 第Ⅲ相臨床試験 (109MS305) [承認時評価資料]
- 10) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (109HV101)
- 11) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (109HV108)
- 12) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (109MS101)
- 13) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (FAG-201-FG-PK-02/02)
- 14) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (C-1903)
- 15) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験 (P00012-06-02)
- 16) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生試験 (P00012-06-01)
- 17) 社内資料：薬理試験 (RSCH-2011-027)
- 18) 社内資料：臓器及び組織への分布 (P00012-07-03)
- 19) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (109HV102)
- 20) 社内資料：CYP阻害作用
- 21) 社内資料：CYP誘導作用 (P00012-04-14)
- 22) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (109HV113)
- 23) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (109HV103)
- 24) 社内資料：海外第Ⅰ相臨床試験 (109HV104)
- 25) 社内資料：フマル酸ジメチルの作用機序
- 26) 社内資料：薬理試験 (RSCH-2011-028)
- 27) 社内資料：薬理試験 (RSCH-2011-023)
- 28) 社内資料：薬理試験 (RSCH-2011-029)
- 29) 社内資料：安全性薬理試験 (5350/89等)
- 30) 社内資料：毒性試験 (PD05-27等)

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元： バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号

資料請求先： バイオジェン・パートナーコール くすり相談室

フリーダイヤル：0120-560-086

9：00～17：00 (祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)

製造販売元
バイオジェン・ジャパン株式会社
東京都中央区日本橋一丁目4番1号
www.biogen.co.jp

バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室
(フリーダイヤル)

 **0120-560-086**
午前9:00～午後5:00
(祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)