

2018.7.5 山崎

多発性硬化症治療剤 テクフィデラ について

エーザイ株式会社 木村様

参加者：川村先生、内科職員、佐藤、加納、渡辺、加藤、山崎、猪野、小西、高橋、小平

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

【効能・効果】

多発性硬化症の再発予防及び多発性硬化症の身体的障害の進行抑制

【用法・用量】

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。

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。

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【副作用】

国内で実施された再発緩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。海外で実施された再発緩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。

【作用機序】

1. Nrf2 抗酸化応答経路の活性化：酸化ストレスは脱髄及び神経変性等に関与しており、Nrf2 経路はその酸化ストレスに対する抗酸化応答を介した細胞防御機構である。Nrf2 ノックアウトマウスにフマル酸ジメチルを経口投与すると、

Nrf2 応答遺伝子発現が認められなかったことから、フマル酸ジメチルは主に Nrf2 経路の活性化を介して薬力学的作用を表すことが示された。

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

3. 実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) : 多発性硬化症動物モデルであるラットの慢性 EAE にフマル酸ジメチルを経口投与すると、臨床症状軽減作用を示した。

#### 【特徴】

- ・多発性硬化症の治療を目的とした、新しい作用機序をもつ病態修飾(進行を阻止する)。末梢免疫系および中枢神経系(CNS)の両方で炎症反応を抑制し、有害な損傷から CNS 細胞を保護する作用。
- ・経口剤のためタイサブリ等の注射剤よりも P t に負担がかかりにくい
- ・冷所保存のジレニア (イムセラ) に比べ、室温保存のため保存が簡便
- ・併用禁忌がない
- ・副作用が少ない

#### 【考察】

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

また服用中においても、1) リンパ球減少、PML などの起こりうる副作用とこれらの症状を説明する 2) PML を示唆する徴候・症状があらわれた場合には、すぐに主治医に連絡するように指導する。なお、PML の発症リスクが高まる可能性があるため、リンパ球数が 6 ヶ月以上継続して、500/mm<sup>3</sup> 未満 投与中止を考慮すること、6 ヶ月以上継続して、500/mm<sup>3</sup> 以上 800/mm<sup>3</sup> 未満 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を念頭に置く。

中止後のリバウンド (治療前の状況よりもかえって疾患活動性が悪くなること) の報告もあるため、中止後 3 か月程は慎重に経過を見る必要がある。

#### 【質問事項】

Q1. 食後の理由は？

A1. 消化器症状の軽減のため。食直後や食中が良いとの Dr の声もあり。

Q2. 他剤併用問題ないか

A2. 問題なし。事前に胃薬や整腸剤を併用すると消化器症状発現の軽減になる。

Q3. 他剤からの切り替えは？

A3. 特に制限はなく、半減期を考慮すれば良い。リンパ球数や病変を考慮しつつスイッチ。