

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] テクフィデラカプセル120mg、同カプセル240mg
[一般名] フマル酸ジメチル
[申請者名] バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 15 日

[審議結果]

平成 28 年 11 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

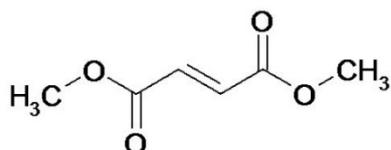
審査報告書

平成 28 年 11 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] テクフィデラカプセル 120 mg、同カプセル 240 mg
[一 般 名] フマル酸ジメチル
[申 請 者] バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 4 月 15 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にフマル酸ジメチル 120.0 又は 240.0 mg を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₆H₈O₄

分子量： 144.13

化学名：

(日 本 名) フマル酸ジメチル

(英 名) Dimethyl fumarate

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (26 薬) 第 345 号、平成 26 年 8 月 21 日付け薬食審査発 0821 第 1 号)

医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法及び用量]

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回120mg1日2回から投与を開始し、1週間後に1回240mg1日2回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 9 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	テクフィデラカプセル 120 mg、同カプセル 240 mg
[一 般 名]	フマル酸ジメチル
[申 請 者]	バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 4 月 15 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にフマル酸ジメチル 120.0 又は 240.0 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能又は効果]	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
[申請時の用法及び用量]	通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 1 日 240 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与することから開始し、1 週間後に増量し 1 日 480 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	20
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	31
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	41
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	74
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	74

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Akr	Aldo-Keto Reductase	アルド-ケト還元酵素
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	Action Potential Duration	活動電位持続時間
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine Triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area Under the Curve	濃度-時間曲線下面積

略語	英語	日本語
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor	脳由来神経栄養因子
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EAE	Experimental Autoimmune Encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度評価尺度
F1	First Filial Generation	雑種第一代
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FSS	Flushing Severity Scale	潮紅重症度尺度
GA	Glatiramer Acetate	グラチラマー酢酸塩
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
GDF15	Growth Differentiation Factor 15	増殖分化因子 15
GFSS	Global Flushing Severity Scale	全般的潮紅重症度尺度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCAR2	Hydroxy-carboxylic Acid Receptor 2	ヒドロキシカルボン酸受容体 2
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IFNβ-1a	Interferon beta-1a	インターフェロンベータ-1a(遺伝子組換え)
IFNβ-1b	Interferon beta-1b	インターフェロンベータ-1b(遺伝子組換え)
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome	免疫再構築症候群
ITT	Intention-to-treat	
JCV	John Cunningham Virus	JC ウイルス
Keap1	Kelch-like ECH-associated Protein 1	
Kim-1	Kidney Injury Molecule-1	尿中腎障害分子-1
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LD ₅₀	Lethal Dose, 50%	50% 致死量
LH	Luteinizing Hormone	黄体形成ホルモン
LOCF	Last Observation Carried Forward	
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEF	Monoethyl Fumarate	フマル酸モノエチル
MMF	Monomethyl Fumarate	フマル酸モノメチル

略語	英語	日本語
MMRM	Mixed effects Models for Repeated measures	混合効果モデル反復測定
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	
MS	Multiple Sclerosis	多発性硬化症
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite	
NF- κ B	Nuclear Factor- κ B	
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NMRI	Naval Medical Research Institute	
NQO1	NAD(P)H Dehydrogenase (Quinone 1)	
Nrf2	Nuclear Factor (Erythroid-derived-2)-like 2	
NZW	New Zealand White	
OC	Observed Case	
OSGIN1	Oxidative Stress Induced Growth Inhibitor 1	
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PGD-M	Prostaglandin D-M	プロスタグランジン D-M
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPMS	Primary-Progressive Multiple Sclerosis	一次進行型多発性硬化症
PTP	Press Through Packaging	
PWG	Pathology Working Group	
PXR	Pregnane X Receptor	プレグナン X 受容体
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcI 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using the Individual Correction Method	個別の被験者毎の心拍数で補正した QT 間隔
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SD	Sprague Dawley	
siRNA	Small Interfering Ribonucleic Acid	低分子干渉 RNA
SPMS	Secondary-Progressive Multiple Sclerosis	二次進行型多発性硬化症
$t_{1/2}$	Elimination Half-Life	消失半減期
TCA	Tricarboxylic Acid	トリカルボン酸
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
t_{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TNF α	Tumor Necrosis Factor- α	腫瘍壊死因子 α
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値
γ -GTP	Gamma-Glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		テクフィデラカプセル 120 mg、同カプセル 240 mg
本薬		フマル酸ジメチル
ナタリズマブ		ナタリズマブ (遺伝子組換え)

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、スイスの Fumapharm 社及び米国の Biogen Idec 社（現 Biogen 社）で開発されたフマル酸エステルである。海外では 30 年以上にわたりフマル酸エステル製剤が乾癬に対して使用されており、その免疫調節作用に着目して、新たに MS に対する開発が行われた。

海外では、MS に対する開発として 年 月 から臨床試験が開始され、2013 年 3 月に米国で MS に係る効能・効果で承認されて以降、2016 年 8 月 10 日現在、米国、欧州等 の国又は地域で承認されている。

本邦では、 年 月 から臨床試験が開始され、今般申請者は、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」における有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。なお、本剤は 2014 年 8 月 21 日付けで希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（26 薬）第 345 号、平成 26 年 8 月 21 日付け薬食審査発 0821 第 1 号）。

本邦では、MS の再発等に係る効能・効果を有する薬剤として、IFNβ-1b、IFNβ-1a、フィンゴリモド塩酸塩、ナタリズマブ及び GA がある。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解度、1-オクタノール/水系における分配係数、示差走査熱量測定、吸湿性、昇華性及び融点について検討されている。原薬には cis/trans-立体異性体が認められているが、実生産における製造方法では trans 体のみが生成することが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (¹H-NMR、¹³C-NMR)、質量スペクトル、IR、紫外吸収スペクトル及び単結晶 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬はフマル酸を出発物質として合成される。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（硫酸塩、重金属、類縁物質<HPLC>、残留溶媒<GC>）、強熱残分、粒度分布及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	製造所 A/実生産/4 ロット	25℃	60% RH	二重の低密度ポリエチレン袋/高密度ポリエチレンドラム	60 カ月 ^{*)}
	製造所 B/実生産/3 ロット				36 カ月
加速試験	製造所 A/実生産/4 ロット	40℃	75% RH		6 カ月
	製造所 B/実生産/3 ロット				6 カ月

a) 1 ロットでは 36 カ月時点までのデータが提出されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに詰めて室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、昇華及び加水分解を抑制する予備コーティング及び pH 以上で速やかに溶解する腸溶コーティングを施した微小な錠剤（以下、「マイクロ錠」）が充てんされたカプセル剤である。マイクロ錠の素錠部は原薬、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（120 mg カプセルのみ）及び軽質無水ケイ酸、予備コーティングはメタクリル酸コポリマーL 及びクエン酸トリエチル、腸溶コーティングはメタクリル酸コポリマーLD、クエン酸トリエチル、タルク、シリコーン樹脂及びモノステアリン酸ポリエチレングリコールからなり、1 カプセル中に原薬 120.0 又は 240.0 mg を含有する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、混合、マイクロ錠の打錠、予備コーティング、腸溶コーティング、カプセル充てん、包装、表示、保管及び試験工程からなり、マイクロ錠の打錠工程、腸溶コーティング工程及びカプセル充てん工程が重要工程とされている。また、打錠工程、腸溶コーティング工程、カプセル充てん工程及び包装工程に工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞及び残留溶媒＜GC＞）、水分、製剤均一性、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 及び表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤（120 mg カプセル）の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	製造所 C/実生産/3 ロット	30℃	65% RH	PTP 包装	48 カ月
	製造所 D/実生産/3 ロット		75% RH		12 カ月
加速試験	製造所 C/実生産/3 ロット	40℃	75% RH		6 カ月
	製造所 D/実生産/3 ロット				

表 3 製剤（240 mg カプセル）の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	製造所 C/実生産/3 ロット	30℃	65% RH	PTP 包装	48 カ月
	製造所 D/実生産/3 ロット		75% RH		36 カ月
加速試験	製造所 C/実生産/3 ロット	40℃	75% RH		6 カ月
	製造所 D/実生産/3 ロット				

以上より、製剤の有効期間は、ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデン及びアルミニウム箔から構成される PTP シートで包装し、紙箱に入れて遮光して室温保存するとき、48 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 原薬の製造工程に係る検討内容について

機構は、原薬の製造工程開発にあたり、一貫した品質を担保するために検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬の主要品質特性として不純物と粒子径を特定したことを説明した。その上で申請者は、それぞれの品質特性に影響を及ぼす製造工程について、設定した範囲から逸脱する可能

性、原薬の品質に与える影響の重大性及び逸脱を検出できる可能性を考慮し、以下の項目を主要な工程パラメータとして設定したことを説明した。

- ・ フマル酸のエステル化反応における反応時間
- ・ 残留硫酸塩を除去する際の洗浄メタノールの量
- ・ 残留溶媒量を管理するための乾燥時間
- ・ 粒子径を管理するための粉碎工程に係るパラメータ（チャンバー圧及び粉碎機への供給速度）

さらに申請者は、フマル酸のエステル化反応における反応時間及び残留硫酸塩を除去する際の洗浄メタノール量については、工程のパラメータを管理することで必要な品質特性が管理可能と考えたこと、残留溶媒量及び粒子径については、工程パラメータの検討に加えて、工程管理として残留メタノール量及び粗大粒子径を管理することで、一貫して品質を担保可能であることを説明した。

また申請者は、フマル酸のエステル化反応ではメタノールと硫酸を使用するため、反応系中で変異原性不純物である硫酸ジメチルを生成する可能性があるが、以下の検討結果から、TTC (■ ppm) 未満の濃度を担保可能と考えることを説明した。

- ・ 反応終了時の反応溶液及びろ取したフマル酸ジメチル中には、いずれも TTC を十分に下回るレベルの硫酸ジメチルしか検出されなかったこと
- ・ 上記の実測値は、反応速度論による硫酸ジメチルの理論上の生成量を下回るが、この理由としてフマル酸モノメチルのメチル化によりフマル酸ジメチルが生成する際に、過剰の硫酸ジメチルを消費すると考えられたこと
- ・ 反応系中に ■ ppm の硫酸ジメチルを添加して残留量を検討した結果、反応後の反応液及びろ取したフマル酸ジメチルともに TTC を十分に下回る硫酸ジメチルしか検出されなかったこと

機構は、以上の申請者の説明を了承し、原薬の製造工程に対し一定の検討が行われ、当該検討結果に基づき適切な管理戦略が策定されていると考える。

また機構は、現在審査中の新添加剤に係る内容 (2.R.2 参照) を除き、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は妥当であると判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、モノステアリン酸ポリエチレングリコールが新添加剤として配合されている。

本剤の承認申請後、新添加剤の規格及び試験方法、安定性、安全性等に関する資料が追加提出された。資料の内容は現在審査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、本薬又は本薬の活性代謝物である MMF を用いた効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験並びに本薬、MMF 又は Fumaderm¹⁾を用いた安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値で示している。

1) 本薬 55.5%、MEFカルシウム塩 39.8%、MEFマグネシウム塩 2.4%、MEF亜鉛塩 1.49%及びフマル酸 0.98%を含有する配合剤であり、ドイツにおいて乾癬に対して承認されている。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 Nrf2 及び Keap1 に対する作用

3.1.1.1 本薬による Nrf2 活性化 (参考 CTD 4.2.1.1-4)

Keap1 遺伝子をトランスフェクトした 293FT 細胞を本薬又は MMF で 6 時間処理したとき、本薬及び MMF は Keap1 の 151 番目のシステイン残基を直接アルキル化修飾した。

DLD-1 細胞、ヒトアストロサイト、ヒト線維芽細胞又はマウス若しくはラットアストロサイトに本薬 (3~100 $\mu\text{mol/L}$) 又は MMF (150 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、細胞内の Nrf2 タンパク量が増加した。

DLD-1 細胞に本薬 (1~30 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、核内の Nrf2 タンパク量が増加し、核内 Nrf2 の抗酸化反応エレメントへの結合量が増加した。

DLD-1 細胞に本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) 又は MMF (150 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、Nrf2 の標的遺伝子である NQO1、グルタチオン還元酵素及び Akr1B10 の mRNA の発現が増加した。

3.1.1.2 本薬及び MMF の LPS 刺激に対する抗炎症作用

マウスマクロファージ細胞株又はラットアストロサイトに本薬 (3~30 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、LPS による TNF α 、IL-1 β 、Chemokine (C-X-C motif) Ligand 10 並びに Chemokine (C-C motif) Ligand 4 及び 20 の mRNA の誘導が濃度依存的に抑制された。また、NQO1 の mRNA の発現が濃度依存的に増加し、アストロサイト活性化マーカーであるグリア細胞線維性酸性タンパクの mRNA の発現が濃度依存的に抑制された (参考 CTD 4.2.1.1-5)。

野生型及び Nrf2 ノックアウトマウスの骨髄由来マクロファージに本薬 (1~10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、Nrf2 ノックアウトマウスの骨髄由来マクロファージに本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加した場合を除いて、LPS 刺激による IL-1 β 及び IL-10 の mRNA の誘導が抑制された (参考 CTD 4.2.1.1-5)。

野生型若しくは Nrf2 ノックアウトマウス由来の初代培養アストロサイトに MMF (3.3~30 $\mu\text{mol/L}$) 又は初代培養ミクログリアに本薬 (3.3~30 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、野生型では LPS による TNF α の産生増加が濃度依存的に抑制されたが、Nrf2 ノックアウトマウスでは抑制されなかった。また、野生型マウス由来の初代培養アストロサイトに本薬 (3.3~30 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、LPS による IL-1 β の産生増加が濃度依存的に抑制された (参考 CTD 4.2.1.1-6)。

3.1.1.3 酸化ストレスに対する中枢神経系細胞保護作用 (参考 CTD 4.2.1.1-7)

野生型又は Nrf2 ノックアウトマウスに本薬 50 又は 200 mg/kg を単回経口投与し、投与 4 時間後に脾臓及び脳組織において誘導された遺伝子についてマイクロアレイを用いて検討したとき、野生型マウスでは 738 種類の特異的な遺伝子の誘導が認められたが、Nrf2 ノックアウトマウスでは 7 種類の遺伝子の誘導が認められたのみであった。

ヒトオリゴデンドロサイト前駆細胞、ヒト海馬ニューロン、ヒトアストロサイト及びラットオリゴデンドロサイト前駆細胞の初代培養細胞に本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) 又は MMF (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、ウェスタンブロット法により Nrf2 量の増加が確認された。

ヒトアストロサイトに MMF (0.12~30 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、細胞の酸化還元電位、グルタチオン濃度、総 ATP レベル及びミトコンドリア膜電位は濃度依存的に増加し、酸化ストレスに対する保護作用を示した。

ヒトアストロサイトに MMF (0.12~30 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、過酸化水素による酸化ストレスに曝露したとき、MMF 非添加群と比較して細胞生存率が維持されたが、Nrf2 特異的 siRNA をトラン

スフェクトしたヒトアストロサイトにおいては、MMF 添加による酸化ストレスに対する細胞生存率の維持は認められなかった。

3.1.1.4 本薬による遺伝子発現の活性化

マウスに本薬 0、50 又は 500 mg/kg を単回経口投与し、投与 4 時間後に各組織（十二指腸、空腸、脾臓、回腸、結腸、前脳、肝臓、腸間膜リンパ節及び小脳）において NQO1 及び Akr1B8 の mRNA の発現量を測定したとき、脾臓及び腸間膜リンパ節においては NQO1、肝臓、十二指腸及び回腸においては Akr1B8、空腸及び結腸においては NQO1 及び Akr1B8 の発現量が増加した。また、Nrf2 ノックアウトマウスに本薬 50 若しくは 200 mg/kg 又は MMF 200 mg/kg を単回経口投与したとき、肝臓及び空腸において Akr1B8 の発現は認められなかった（CTD 4.2.1.1-8）。

マウスに本薬 100 mg/kg を単回経口投与し、中枢神経系の各部位（大脳皮質、小脳、海馬及び線条体）における 45 種の遺伝子の mRNA の発現量を測定したとき、OSGIN1 はすべての部位において、BDNF は線条体において、NQO1 は大脳皮質、小脳及び海馬において、mRNA の発現量が増加した。また、Nrf2 ノックアウトマウスを用いて、末梢組織（空腸及び腎臓）及び中枢神経系組織（大脳皮質、小脳、海馬及び線条体）における本薬による OSGIN1、BDNF、NQO1、Akr1B8 及び GDF15 mRNA の発現量の変化を測定したとき、本薬による OSGIN1、NQO1、Akr1B8 及び GDF15 mRNA の発現量の増加は消失したが、BDNF mRNA の発現量の増加は消失しなかった。なお、Nrf2 ノックアウトマウスにおける本薬添加前の OSGIN1、NQO1、Akr1B8 及び GDF15 mRNA の発現レベルは野生型マウスにおける発現レベルと比較して低かった（参考 CTD 4.2.1.1-13）。

3.1.2 神経保護作用

マロン酸を線条体片側に投与した興奮毒性神経変性モデルラットに本薬 75 又は 100 mg/kg/日を 1 日 1 回、マロン酸投与前 1 日及び投与後 4 日間反復経口投与したとき、本薬 75 及び 100 mg/kg/日群において、マロン酸誘導性病変体積がそれぞれ 44 及び 61%減少し、本薬 100 mg/kg/日群においては、アポモルヒネ投与後の旋回行動についても 41%減少した。また、神経細胞マーカーを用いた脳切片の免疫染色において、本薬 100 mg/kg/日群では生存神経細胞数の増加が認められた（参考 CTD 4.2.1.1-10）。

6 週間のクプリゾン混餌投与及びラパマイシン腹腔内投与による脱髄モデルマウスに本薬 100 mg/kg/日をクプリゾン/ラパマイシン投与と同時に 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したとき、本薬群では溶媒対照群と比較して脳梁における卵形軸索数が減少し、有髄線維数及び軸索の直径の増加が認められた。また、本薬群では、成熟オリゴデンドロサイト数に明らかな変化はなかったものの、オリゴデンドロサイト前駆細胞数が有意に減少し、活性化ミクログリアが有意に増加した。3 次元電子顕微鏡像において、本薬群では総軸索数及び有髄線維数が増加し、絞輪間部の長さ及び髄鞘の厚さが増加し、G 比（内側の軸索の直径/外側の髄鞘の直径）が減少した。さらに、本薬群では脱髄線維の直径が低値を示し、また軸索の単位当たりのミトコンドリア数が低値を示した（参考 CTD 4.2.1.1-14）。

3.1.3 EAE モデルにおける作用

ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパクで免疫し自己免疫反応を誘導した EAE モデルラットに本薬 0、5、25、50、100 又は 200 mg/kg/日を免疫後 3 日目から 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬は濃度依存的に EAE の症状スコアの改善を示し、200 mg/kg/日群では EAE の臨床症状を示した個体は認められなかった。また、本薬 100 mg/kg 1 日 1 回投与時の臨床症状の改善効果は、本薬 50 mg/kg 1 日 1 回投与時と比較して大きかったが、本薬 50 mg/kg 1 日 2 回投与時の効果は本

薬 50 mg/kg 1 日 1 回投与時と同程度であった。一方、本薬 100 mg/kg 1 日 2 回投与時の効果は、本薬 100 mg/kg 1 日 1 回投与時と比較して大きく、200 mg/kg 1 日 1 回投与時と同程度であった（参考 CTD 4.2.1.1-11）。

EAE モデルラットに本薬 5、25、50、100 又は 200 mg/kg/日 を免疫後 3 日目から 1 日 1 回経口投与し、脾臓、肝臓、脊髄及び小脳における NQO1 及び Akr1B8 mRNA の発現量を検討した結果、脾臓及び肝臓において NQO1 及び Akr1B8 mRNA の発現量増加が認められた。また、腰髄切片を用いて髄鞘含量、中枢神経変性及び炎症性細胞マーカーを検討した結果、本薬群において脱髄及び中枢神経変性の抑制が認められ、炎症性細胞の蓄積は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1-12）。

3.1.4 ラットコラーゲン誘導性関節炎における作用（参考 CTD 4.2.1.1-9）

足蹠にコラーゲンを投与し炎症反応を誘導した急性炎症関節炎モデルラットに本薬 200 mg/kg/日 を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、関節炎症状の臨床症状スコアを用いて疾患活動性への影響を検討した結果、本薬群における臨床症状の発現率及び疾患活動性の程度は溶媒群と比較して低値を示し、関節部位での細胞浸潤は大きく減少した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 本薬及び MMF の受容体選択性（参考 CTD 4.2.1.2-1）

ドパミン受容体、セロトニン受容体、 γ -アミノ酪酸受容体、オピオイド受容体、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体、モノアミントランスポーター、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、一酸化窒素合成酵素等、76 の受容体、トランスポーター、イオンチャンネル、酵素等に対する本薬及び MMF (0、10 又は 30 $\mu\text{mol/L}$) の結合親和性又は酵素活性に対する影響を検討した結果、本薬及び MMF はいずれの受容体、トランスポーター等に対しても溶媒対照と比較して 50% を超える阻害又は刺激を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬、MMF 又は Fumaderm を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	動物種又は細胞種	評価項目又は方法	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	NMRI マウス (雌 5 例)	レセルピンによる直腸温低下	Fumaderm 383 及び 464 mg/kg	経口	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3-1
	NMRI マウス (雌 5 例)	自発運動量	Fumaderm 383 及び 464 mg/kg	経口	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3-2
	NMRI マウス (雌 5 例)	酢酸ライジング反応	Fumaderm 383 及び 464 mg/kg	経口	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3-3
	NMRI マウス (雌 5 例)	ヘキサバルビタール誘発麻酔	Fumaderm 383 及び 464 mg/kg	経口	影響なし。	参考 CTD 4.2.1.3-4
心血管系及び呼吸系	hERG 安定導入 HEK293 細胞 (2~4 標本)	hERG チャネル電流	本薬 60、180、600 及び 1500 µmol/L MMF 60、180、600 及び 1500 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし。	CTD 4.2.1.3-5 CTD 4.2.1.3-6
	摘出イヌブルキーンエ線維 (4 標本)	APD60、APD90、活動電位振幅	本薬 60、600 及び 1500 µmol/L	<i>in vitro</i>	600 µmol/L 以上: 活動電位振幅減少 APD60 及び APD90 に対しては影響なし。	CTD 4.2.1.3-7
	分離イヌブルキーンエ線維 (4 標本)	APD60、APD90	MMF 60、600 及び 1500 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし。	CTD 4.2.1.3-8
	無麻酔ビーグルイヌ (雌 4 例)	血圧、心拍数、呼吸数、呼吸波形、心電図、動脈血ガス、体温	本薬 10、100 及び 1000 mg/kg	経口	10 mg/kg 以上: 心拍数増加、動脈圧低下 100 mg/kg 以上: 嘔吐	参考 CTD 4.2.1.3-9
	無麻酔ビーグルイヌ (雌雄各 3 例)	動脈圧、心拍数、体温、心電図、呼吸数、1 回換気量、分時換気量	本薬 240 mg	経口	心拍数増加、RR 間隔短縮	CTD 4.2.1.3-10

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、MS の発症機序を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS は炎症、脱髄、再ミエリン化、軸索損傷及び神経変性を特徴とする自己免疫性疾患であり (Nat Rev Neurol 2012; 8: 647-56)、炎症から軸索損傷及び神経変性に至るカスケードがどのように開始されるかはまだ十分に明らかにされていないが、MS 病巣における神経細胞の損傷には、マクロファージ及びミクログリアによる炎症メディエーターの放出並びに白血球の活性化及び中枢神経系への移行の促進 (Acta Neuropathol 2014; 128: 191-213) や酸化ストレスによるミトコンドリアの損傷 (FEBS Lett 2011; 585: 3715-23) が関与するとされていることを説明した。

次に申請者は、本薬は炎症性刺激に対するマクロファージの活性化及び炎症性サイトカインの放出を抑制し (参考 CTD 4.2.1.1-5)、その機序として NF-κB の核内移行の抑制並びに extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 及び mitogen stress-activated kinase 1 シグナル伝達の阻害を介した間接的な NF-κB 活性化の抑制 (J Biol Chem 2012; 287: 28017-26) が考えられることを説明した。また申請者は、本薬はヒト培養細胞で Nrf2 の核内移行及び転写活性並びに Nrf2 標的遺伝子の発現を促進し (参考 CTD 4.2.1.1-4)、ヒトアストロサイトで酸化処理後の細胞生存率を上昇させたこと (参考 CTD 4.2.1.1-7) から、本薬により Nrf2 抗酸化防御機構が少なくとも部分的に活性化することで酸化的損傷を介する疾患進行を抑制すると考えられることを説明した。

以上より申請者は、本薬は抗炎症作用及び神経保護作用の 2 つの作用により MS に対して薬効を示すと考えることを説明した。

機構は、本薬の MS に対する作用機序について、現時点で得られているデータから適切に考察されているものとする。

3.R.2 本薬の安全性について

3.R.2.1 中枢神経系に対する作用について

機構は、中枢神経系に対する作用を検討した安全性薬理試験では、本薬と MEF 塩(カルシウム、マグネシウム及び亜鉛塩)の混合物である Fumaderm¹⁾が使用されていることを踏まえ、本薬の中枢神経系に対する作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、フマル酸エステルの薬理作用として、Keap1 の修飾、Nrf2 の活性化、細胞グルタチオンの減少及び HCAR2 の活性化作用が知られているが、MEF 塩の Keap1 の修飾、Nrf2 の活性化作用及び細胞グルタチオンの減少作用は本薬と比較して低く (PLoS One 2015; 10: e0120254)、HCAR2 の活性化作用は本薬と比較して高かったこと (Biochem Biophys Res Commun 2008; 375: 562-5) を説明した。また申請者は、本薬及び MEF 塩の薬力学的薬物相互作用について、野生型マウスに、本薬 (100 mg/kg) 若しくは MEF 塩 (79.2 mg/kg) を単独で又は本薬 (100 mg/kg) 及び MEF 塩 (79.2 mg/kg) を併用で単回経口投与し、DNA マイクロアレイを用いて転写活性プロファイルを検討したところ、本薬及び MEF 塩は強い転写反応を誘導し、一部の転写産物では単独投与時と比較して本薬及び MEF 塩併用時に転写反応が強く誘導されたこと、また、当該試験において、本薬と MEF 塩の間に薬物動態学的相互作用は認められなかったこと (Neurology 2014; 82(Supplement): P1.207) を説明した。以上より申請者は、Fumaderm を用いた安全性薬理試験により、本薬の中枢神経系に対する影響を評価することは可能と考えることを説明した。

その上で申請者は、本薬を用いた毒性試験では、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験 (参考 CTD 4.2.3.1-1~4) において、マウスで 464 mg/kg 以上、ラットで 681 mg/kg 以上の高用量で運動失調、運動低下、振戦及び痙攣等の中枢神経系の所見が認められたのみであり、直接の比較は困難であるものの、マウス 3 カ月反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-2) における最高用量 (400 mg/kg/日) 及びラット 6 カ月反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.2-4) における最高用量 (200 mg/kg/日) での血漿中 MMF の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、マウスでそれぞれ 140.5 $\mu\text{g/mL}$ 及び 84.15 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ラットでそれぞれ 52 $\mu\text{g/mL}$ 及び 41.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、日本人健康成人に本剤 240 mg/回を 1 日 2 回反復経口投与したとき (CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験) の血漿中 MMF の C_{max} (2.37 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC_{0-24h} (8.24 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) との比は、マウスでそれぞれ 59.3 及び 10.2、ラットでそれぞれ 21.9 及び 5.04 であったことを説明した。また申請者は、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験 (参考 CTD 4.2.3.2-2、CTD 4.2.3.2-4、CTD 4.2.3.2-6、CTD 4.2.3.2-9) では中枢神経系の所見は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬が中枢神経系に対して大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本来であれば Fumaderm でなく本薬を用いて中枢神経系に対する作用を検討すべきであったと考えるが、提示された文献情報からは MEF 塩により本薬の薬理作用がマスクされる可能性は低いと考えられること、Fumaderm を用いた安全性薬理試験及び本薬を用いた反復投与毒性試験において中枢神経系への影響が認められていないことを踏まえると、本薬が中枢神経系に対して重大な影響を及ぼす可能性は高くないと考える。

3.R.2.2 心血管系に対する作用について

機構は、イヌを用いた安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3-10）で認められた心拍数の増加及び RR 間隔の短縮に関連して、ヒトにおける安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬投与による心拍数の増加及び RR 間隔の短縮の機序は不明であるが、イヌを用いた安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3-10）で認められた心拍数の増加及び RR 間隔の短縮は軽微な変動であり、また、ごく短期間に認められた事象であったこと、イヌ（11 カ月）及びサル（12 カ月）を用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-7、CTD 4.2.3.2-9）においては心電図検査で心拍数の増加等の異常は認められなかったことを説明した。また申請者は、イヌを用いた安全性薬理試験で心拍数の増加及び RR 間隔の短縮が認められた用量（240 mg）における血漿中 MMF の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 6.16 $\mu\text{g/mL}$ 及び 7.91 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^2$ と推定され、日本人健康成人に本剤 240 mg/回を 1 日 2 回反復経口投与したとき（CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験）の血漿中 MMF の C_{max} (2.37 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC_{0-24h} (8.24 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) との比は、それぞれ 2.6 及び 0.96 であったことを説明した。

その上で申請者は、心拍数増加関連の有害事象³⁾の発現割合は国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験）パート 1 のプラセボ群で 3.5%（4/113 例）、本剤群で 4.5%（5/111 例）、パート 2 で 3.8%（8/213 例）、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）のプラセボ投与集団で 14.7%（113/771 例）、本剤 480 mg/日投与集団で 12.7%（98/769 例）、本剤 720 mg/日投与集団で 15.1%（115/760 例）であったことを説明した。さらに申請者は、臨床的に意義がある変動と申請者が考える「20 bpm を超える心拍数増加」を示した被験者の割合は 109MS305 試験パート 1 のプラセボ群で 19.5%（22/113 例）、本剤群で 19.8%（22/111 例）、パート 2 で 22.6%（48/212 例）、海外第Ⅲ相試験のプラセボ投与集団で 24.2%（185/766 例）、本剤 480 mg/日投与集団で 26.0%（198/761 例）、本剤 720 mg/日投与集団で 26.3%（197/749 例）であったことを説明し、ヒトに本剤を投与したとき、臨床的に問題となる心拍数増加は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本薬が心血管系に対して大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された非臨床及び臨床試験成績を踏まえると、本薬が心血管系に重大な影響を及ぼす可能性は高くないと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、イヌ、サル及びウサギにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。なお、一部の試験では、本薬の活性代謝物である MMF 又は Fumaderm¹⁾ が用いられている。生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC/MS/MS（定量下限: 0.05 $\mu\text{g/mL}$ ）、HPLC（定量下限: 0.05 $\mu\text{g/mL}$ ）、GC（定量下限: 5.0 $\mu\text{g/mL}$ ）又はイオンクロマトグラフィー-電気伝導度検出法（定量下限: 1.0 $\mu\text{g/mL}$ ）を用いて測定された。¹⁴C 標識体（本薬）及び ¹⁴C 標識体（MMF）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレー

2) 雄性イヌを用いた薬物動態試験成績（参考 CTD 4.2.2.7-3）に基づいて推定した。

3) MedDRA PT で狭心症、不安定狭心症、心房頻脈、上腕動脈脈拍増加、心不快感、頸動脈脈拍増加、胸痛、拡張期高血圧、拡張期低血圧、浮動性めまい、体位性めまい、呼吸困難、大腿動脈脈拍増加、心拍数増加、多汗症、高血圧、低血圧、起立性低血圧、動悸、膝窩動脈脈拍増加、起立性頻脈症候群、失神寸前の状態、プリンツメタル狭心症、橈骨動脈脈拍増加、リバウンド頻脈、洞性頻脈、上室性頻脈性不整脈、上室性頻脈、失神、収縮期高血圧、頻脈性不整脈、頻脈、発作性頻脈、心室性頻脈性不整脈及び心室性頻脈に該当する事象

ションカウンターにより測定された（定量下限：バックグラウンドの2倍）。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、それ以外は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雌雄ラット（2例/時点/群）に MMF 又はそのカルシウム塩 100 mg/kg を単回経口投与したとき、MMF 投与時の血漿中 MMF の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、雄でそれぞれ 69.1 $\mu\text{g/mL}$ 及び 32.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌でそれぞれ 80.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 46.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった⁴⁾。MMF カルシウム塩投与時の血漿中 MMF の薬物動態パラメータは MMF 投与時と類似していた。MMF は尿中、糞中、肝臓及び腎臓にほとんど検出されず、皮膚中に初回測定時点（投与 15 分後）のみ検出された（参考 CTD 4.2.2.2-1）。

雌雄ラット（2例/時点/群）に本薬 16.7 mg/kg 又は Fumaderm 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体はすべての測定時点において検出されず、血漿中 MMF 濃度は投与 2 時間後までに定量下限未満となった。また、血漿中 MMF 及びフマル酸の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。Fumaderm 投与時には、投与量の 26.6% が MEF、2.66% が MMF として尿中に排泄された。MMF は肝臓、腎臓及び皮膚において初回（投与 15 分後）及び 2 回目（投与 2 時間後）の測定のみで検出された（参考 CTD 4.2.2.2-2）。

表 5 雌雄ラットに本薬又は Fumaderm を単回経口投与したときの血漿中 MMF 及びフマル酸の薬物動態パラメータ

投与物質	評価対象	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		t_{max} (h)		$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	MMF	9.3	5.1	0.3	0.3	2.6	2.2
	フマル酸	0.2	0.5	0.3	0.6	0.6	1.0
Fumaderm	MMF	7.8	10.2	0.3	0.3	2.2	2.7
	フマル酸	0.8	2.0	0.3	0.3	40.3	46.0

平均値、評価例数 2 例/時点/群

雌雄ラット（3例/時点/群）に ^{14}C 標識体（本薬）10.42~11.50 mg/kg を単回経口及び静脈内投与したとき、血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$ の比から算出した相対バイオアベイラビリティは、雄及び雌においてそれぞれ 122.2 及び 122.5% であった（参考 CTD 4.2.2.2-3）。

雌雄ラット（3例/時点/群）に ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、血液及び血漿中放射能の C_{max} は同程度であったが、 $AUC_{0-\infty}$ は血液中放射能で 3.9~4.0 倍高値を示し、血球分画への残留が認められた（参考 CTD 4.2.2.2-5）。

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雌雄イヌ（2例/群）に本薬 16.7 mg/kg 又は Fumaderm 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体はすべての測定時点において検出されず、血漿中 MMF 濃度は投与 12 時間後までに定量下限未満となった。また、血漿中 MMF 及びフマル酸の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。尿中及び糞中において、本薬及びフマル酸は数時点のみ検出された（参考 CTD 4.2.2.2-4）。

4) 投与 4 時間後までの血漿中 MMF 濃度に 2-コンパートメントモデルを当てはめて薬物動態パラメータを算出した。

表 6 雌雄イヌに本薬又は Fumaderm を単回経口投与したときの血漿中 MMF 及びフマル酸の薬物動態パラメータ

投与物質	評価対象	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC _{0-last} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	MMF	6.47, 4.13	6.00, 6.69	1, 2	2, 2	11, 10	12, 14
	フマル酸	0.22, 0.30	0.22, 0.18	0, 48	24, 0	11, 18	16, 14
Fumaderm	MMF	3.46, 5.84	20.30, 12.20	4, 2	1, 2	11, 11	30, 17
	フマル酸	0.23, 0.33	0.27, 0.30	48, 1	72, 96	20, 24	19, 19

個別値、評価例数: 2 例/群

雄性イヌ (4 例/群) に本薬 5 mg/kg を十二指腸、空腸、回腸又は結腸にそれぞれ外科的に植え込んだポートを用いて単回投与したとき、血漿中 MMF の C_{max} はそれぞれ 5.43±0.81、5.10±1.14、3.33±0.90 及び 3.49±0.70 µg/mL、AUC_{0-∞} は 4.44±0.68、4.13±0.49、4.13±1.61 及び 3.32±0.45 µg·h/mL であり、十二指腸及び空腸から投与したときに高値を示した (参考 CTD 4.2.2.7-1)。

雄性イヌ (2~4 例/群) に本薬 5、50、75 又は 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 MMF の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、C_{max} は用量比を下回って増加した (参考 CTD 4.2.2.7-2)。

表 7 雄性イヌに本薬を単回経口投与したときの血漿中 MMF の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
5	4	3.47 ± 1.57	1.75 ^{a)}	0.68 ± 0.07	5.92 ± 0.80
50	4	19.6 ± 9.43	1.25 ^{a)}	1.20 ± 1.02	50.2 ± 15.2
75	2	41.1, 27.6 ^{b)}	1, 1 ^{b)}	1.17, 0.75 ^{b)}	54.8, 46.3
100	2	32.2, 45.4 ^{b)}	1, 3.5 ^{b)}	0.99, 0.68 ^{b)}	73.8, 119

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 個別値

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 マウス反復投与試験 (CTD 4.2.3.4.1-1)

雌雄マウス (3 例/時点/群) に本薬 25、75、200 又は 600/400⁵⁾ mg/kg/日を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したとき、投与 1、90 及び 180 日目における血漿中 MMF の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 雌雄マウスに本薬を反復経口投与したときの血漿中 MMF の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-3h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
25	1 日目	9.4	12.7	0.17	0.08	0.25	0.15	3.0	3.4
	90 日目	11.2	14.0	0.08	0.08	0.13	0.22	2.6	3.6
	180 日目	8.8	9.5	0.17	0.08	0.13	0.20	3.0	2.6
75 ^{b)}	1 日目	33.4	28.9	0.17	0.17	0.25	0.17	12.8	10.4
	90 日目	36.4	37.1	0.08	0.17	0.32	0.22	9.8	10.8
200	1 日目	61.2	89.7	0.33	0.33	0.40	0.33	32.7	42.4
	90 日目	90.7	82.6	0.08	0.08	0.33	0.37	35.3	37.0
	180 日目	63.4	76.1	0.08	0.17	0.38	0.28	31.4	33.6
600/400	1 日目	197	156	0.17	0.33	0.52	^{c)}	105.0	112.2
	90 日目	183	159	0.17	0.17	0.42	0.52	106.6	99.7
	180 日目	212	197	0.08	0.08	0.28	0.52	110.2	91.8

平均値、評価例数: 3 例/時点/群

a) 中央値

b) 180 日目の測定値は異常に低値を示したため、解析対象から除外した。

c) 測定せず

4.1.2.2 ラット反復投与試験

5) 試験開始時は 600 mg/kg/日が投与されていたが、死亡例の発現により投与 6~8 日目の投与は中止され、投与 9 日目から 400 mg/kg/日に減量して投与が再開された。

雌雄ラット (2~6 例/時点/群) に本薬 25、100 又は 200 mg/kg/日を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したとき、投与 182 日目における血漿中 MMF の C_{max} 及び AUC_{0-6h} は表 9 のとおりであり、雌では雄と比較して高値を示したが、ラットにおいては本薬及び MMF の代謝に関するエステラーゼの活性に性差があることに起因して認められた可能性があるとして申請者は考察している (CTD 4.2.3.2-4)。

表 9 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中 MMF の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		$t_{max}^{a)}$ (h)		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-6h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
25	1 日目	3.2	3.7	0.25	0.25	0.68	0.40	2.6 ^{b)}	2.7 ^{b)}
	182 日目	3.6	7.0	0.25	0.25	0.85	0.80	2.4	4.1
100	1 日目	10	16	0.5	0.5	0.70	0.50	11 ^{b)}	14 ^{b)}
	182 日目	12	41	0.25	0.25	0.67	0.83	10	24
200	1 日目	26	34	0.25	0.25	0.82	0.43	22 ^{b)}	26 ^{c)}
	182 日目	56	48	0.25	0.25	0.95	1.00	30	36

平均値、評価例数: 6 例/時点/群 (1 日目の 4 時間後は 2 例/時点/群、182 日目の 6 時間後は 4 例/時点/群)

a) 中央値、b) AUC_{0-2h} 、c) AUC_{0-4h}

雌雄ラット (3 例/時点/群) に本薬 25、50、100 又は 150 mg/kg/日を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したとき、投与 1 日目における血漿中 MMF の C_{max} (平均値、雄/雌) は 4.5/5.5、9.2/10.0、20.1/21.4 及び 29.3/31.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-6h} (平均値、雄/雌) は 3.2/3.4、7.5/8.6、20.1/22.4 及び 33.0/33.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、投与 90 日目における C_{max} (平均値、雄/雌) は 3.1/5.6、3.4/8.3、7.3/11.2 及び 25.6/17.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-6h} (平均値、雄/雌) は 2.2/3.4、4.5/7.5、7.5/14.7 及び 19.1/23.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、投与 180 日目における血漿中 MMF の C_{max} (平均値、雄/雌) は 3.3/11.3、8.2/18.2、10.6/24.2 及び 51.2/37.8 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-6h} (平均値、雄/雌) は 4.2/7.5、9.0/16.6、11.9/22.9 及び 30.8/37.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。 C_{max} 及び AUC_{0-6h} は投与 90 日目のみで低値を示したが、偶発的なものであり血漿中 MMF 濃度の範囲は類似していたと申請者は考察している。また、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は雄と比較して雌で高値を示した (CTD 4.2.3.4.1-2)。

雄幼若ラット (28 日齢、3 例/時点/群) に本薬 50、140 又は 375 mg/kg/日を 1 日 1 回 9 週間反復経口投与したとき、投与 1 日目における血漿中 MMF の C_{max} はそれぞれ 11.9、30.3 及び 74.2 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-8h} は 9.96、30.5 及び 77.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、9 週目で C_{max} はそれぞれ 6.19、21.2 及び 104 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-8h} は 8.09、24.6 及び 111 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった (CTD 4.2.3.5.4-1)。

4.1.2.3 イヌ反復投与試験

雌雄イヌ (7 例/群) に本薬 50、100 又は 250⁶⁾ mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与又は Fumaderm 180 mg/kg/日を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した後 60 mg/kg/日を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与したとき、1 日目における血漿中 MMF の C_{max} (平均値 \pm 標準偏差、雄/雌) は 17.1 \pm 5.12/11.3 \pm 3.31、25.3 \pm 2.53/46.6 \pm 13.1、58.9 \pm 13.6/58.0 \pm 22.5 及び 17.2 \pm 3.42/20.7 \pm 1.96 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} (平均値 \pm 標準偏差、雄/雌) は 31.4 \pm 11.2/16.7 \pm 3.9、46.7 \pm 9.5/87.6 \pm 36.5、96.9 \pm 31.0/92.3 \pm 41.4 及び 35.6 \pm 8.8/44.5 \pm 7.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、28 日目における血漿中 MMF の C_{max} (平均値 \pm 標準偏差、雄/雌) は 35.3 \pm 5.84/28.4 \pm 9.92、51.5 \pm 10.6/54.0 \pm 10.8 及び 13.9 \pm 5.15/14.2 \pm 2.51 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} (平均値 \pm 標準偏差、雄/雌) は 65.9 \pm 19.0/54.3 \pm 13.2、130.4 \pm 48.4/143.9 \pm 44.0 及び 29.1 \pm 11.7/28.4 \pm 10.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった (CTD 4.2.3.2-6)。

6) 250 mg/kg 群において嘔吐に関連した栄養不良について検討するため、試験 13~15 日目までに投与を中止した。

雌雄イヌ（6例/群）に本薬5、25又は75/50⁷⁾ mg/kg/日を1日2回11カ月間反復経口投与したとき、1、182及び330日目における血漿中MMFの薬物動態パラメータは表10のとおりであり、C_{max}及びAUC_{0-24h}は反復投与により低値を示した。この理由について、投与182日及び330日付近において複数の動物で嘔吐及び嘔吐に関連する所見が発現したことにより、MMFの曝露量が低下した可能性があるとして申請者は考察している（CTD 4.2.3.2-7）。

表10 雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中MMFの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	1日目	2.61 ± 1.34	2.89 ± 0.73	5.0	1.0	8.54 ± 2.34	9.84 ± 4.99
	182日目	2.41 ± 0.91	2.25 ± 0.59	1.0	1.0	5.81 ± 1.29	5.70 ± 1.81
	330日目	2.07 ± 0.84	1.69 ± 0.39	3.0	1.5	5.68 ± 1.77	6.97 ± 4.08
25	1日目	11.2 ± 3.50	11.4 ± 4.69	2.0	3.5	40.3 ± 11.6	49.1 ± 12.7
	182日目	8.61 ± 2.47	8.03 ± 4.16	3.0	3.3	21.0 ± 6.36	22.4 ± 3.41
	330日目	11.0 ± 4.53	9.11 ± 1.57	1.5	3.0	24.0 ± 8.80	27.3 ± 7.50
75/50	1日目	22.9 ± 8.87	24.9 ± 5.36	2.0	3.5	74.6 ± 9.37	91.1 ± 10.7
	182日目	12.4 ± 5.48	13.6 ± 5.54	1.5	1.5	42.3 ± 27.7	35.0 ± 11.1
	330日目	9.66 ± 4.08	14.5 ± 4.48	2.0	1.0	52.0 ± 30.8	44.8 ± 12.2

平均値±標準偏差、評価例数: 6例/群

a) 中央値

4.1.2.4 サル反復投与試験（CTD 4.2.3.2-9）

雌雄サル（6例/群）に本薬5、25又は75 mg/kg/日を1日1回52週間経鼻胃管投与したとき、投与1日目及び52週目における血漿中MMFの薬物動態パラメータは表11のとおりであり、C_{max}及びAUC_{0-24h}は用量にほぼ比例して増加し、反復投与によって血漿中MMFの明らかな蓄積は認められなかった。また、本薬の代謝物であるメタノール及びギ酸の曝露量には対照群との有意な差は認められなかった。

表11 雌雄サルに本薬を反復経口投与したときの血漿中MMFの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価 時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		t _{1/2} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	1日目	2.03 ± 0.47	1.65 ± 0.95	0.50	0.50	- ^{b)}	1.17 ± 0.51	2.82 ± 0.59	2.83 ± 1.38
	52週目	2.03 ± 0.99	2.06 ± 0.39	0.25	0.25	0.60 ± 0.20	0.73 ± 0.13	2.32 ± 0.53	2.73 ± 0.34
25	1日目	9.89 ± 1.76	7.03 ± 1.83	0.50	0.50	0.92 ± 0.41	0.84 ± 0.14	14.4 ± 3.24	11.6 ± 3.21
	52週目	8.82 ± 2.39	11.8 ± 4.85	0.41	0.50	0.89 ± 0.38	0.88 ± 0.39	12.2 ± 2.31	15.6 ± 2.22
75	1日目	30.3 ± 10.6	27.8 ± 12.4	0.50	0.50	0.73 ± 0.31	0.74 ± 0.28	40.7 ± 10.8	39.5 ± 19.2
	52週目	23.9 ± 6.80	31.5 ± 12.3	0.88	0.50	1.04 ± 0.15	0.91 ± 0.23	47.4 ± 11.3	43.6 ± 11.4

平均値±標準偏差、評価例数: 6例/群

a) 中央値、b) 測定せず

4.2 分布

4.2.1 組織内分布（参考 CTD 4.2.2.2-5）

雌雄有色ラットに¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は検討されたほとんどの組織において投与0.5時間後に最高値を示し、腎臓、胃、肝臓、脾臓、脳、小腸、唾液腺の順に高値を示した。最終測定時点（投与72時間後）においてもすべての組織において放射能が検出され、雄では肝臓、腎臓、胸腺、副腎、皮膚（色素上皮）、胃、脳、皮膚（非色素上皮）、脾臓、心臓の順に、雌では肝臓、腎臓、副腎、胸腺、心臓、胃、脳の順に高値を示した。血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の比は、ほとんどの組織で投与0.5時間後よりも72時間後の方が高かった。

7) 試験開始時は75 mg/kg/日が投与されていたが、著しい体重減少が認められたため、投与7日目から50 mg/kg/日に減量された。

4.2.2 血漿タンパク結合 (参考 CTD 5.3.2.1-2)

ラット、イヌ及びサル血漿に MMF (0.05~5 µmol/L) を添加し、平衡透析法によりタンパク結合率を検討したとき、MMF の血漿タンパク結合率は 0%、21.3~24.0% 及び 0~10.0% であった。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 7 日目のラットに本薬 25、100 又は 250 mg/kg/日を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与したとき、妊娠 18 日目の投与 30 分後における血漿中 MMF 濃度の胎児/母動物比は 0.48~0.64 であった (CTD 4.2.3.5.2-1)。

妊娠 7 日目のウサギに本薬 25、75 又は 150 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与したとき、妊娠 19 日目の投与 30 分後における血漿中 MMF 濃度の胎児/母動物比は 0.10~0.14 であった (CTD 4.2.3.5.2-2)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 試験

マウス、ラット、イヌ及びサルの肝ミクロソームに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 µmol/L を添加してインキュベートしたとき、代謝物のほぼ 100% が MMF であった。MMF の生成は NADPH 非依存的であったことから、加水分解反応であると申請者は考察している (参考 CTD 4.2.2.4-1)。

ラット及びサルの肝細胞に ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 µmol/L を添加してインキュベートしたとき、主な代謝物は MMF であり、その他にフマル酸、グルコース、本薬のグルタチオン抱合体 (ラットのみ)、MMF のグルタチオン抱合体及び 2 種の未知代謝物が検出された (参考 CTD 4.2.2.4-1)。

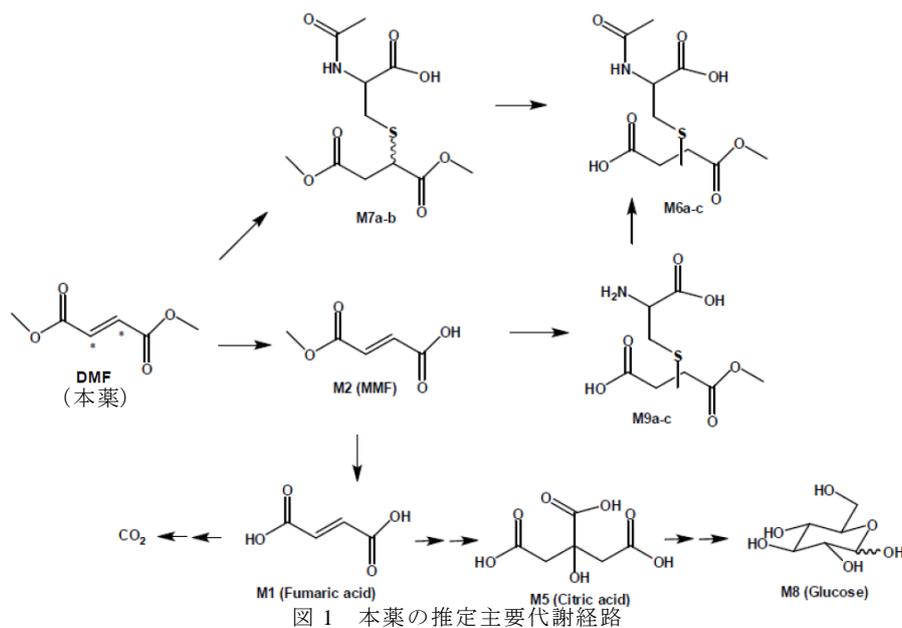
ニワトリ心フマル酸ヒドラターゼ 1 unit/mL 溶液に ¹⁴C 標識体 (本薬) 100 µmol/L、¹⁴C 標識体 (MMF) 100 µmol/L 又は ¹⁴C 標識体 (フマル酸) 100 µmol/L を添加してインキュベートしたとき、¹⁴C 標識体 (本薬) 及び ¹⁴C 標識体 (MMF) はフマル酸ヒドラターゼによる代謝を受けなかったが、¹⁴C 標識体 (フマル酸) はフマル酸ヒドラターゼによる代謝を受け、リンゴ酸を生成した (参考 CTD 4.2.2.4-2)。

4.3.2 *In vivo* 試験 (参考 CTD 4.2.2.2-5)

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 72 時間後までに血漿中に認められた代謝物について検討したとき、血漿中放射能に対する割合はグルコース 47.6~48.8% 並びにフマル酸及びクエン酸 30.2~34.7%⁸⁾ であり、その他 4 種類の微量代謝物が認められた。また、投与 72 時間後までに尿中に認められた代謝物について検討したとき、未変化体は総投与放射能の 0.2% 以下であり、総投与放射能の 10.5~10.9% が MMF、コハク酸モノメチルの *N*-アセチルシステイン抱合体 (M6a-c)、コハク酸モノメチルシステイン抱合体 (M9a-b) 及びコハク酸ジメチルのシステイン又は *N*-アセチルシステイン抱合体 (M7a-b) として認められた。

以上の検討結果から、本薬の主要代謝経路は図 1 のように推定されている。

8) クロマトグラムのピークが分離できないため、フマル酸由来及びクエン酸由来の放射能の合計として算出されている。



4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10.42～11.50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに呼気中に総投与放射能の 62.9～68.3% が排泄され、尿中及び糞中にそれぞれ 22.3～23.6% 及び 2.36～3.45% が排泄された。また、雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10.66～11.04 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までに呼気中に総投与放射能の 52.7～58.9% が排泄され、尿中及び糞中にそれぞれ 31.2～39.2% 及び 2.76～2.97% が排泄された（参考 CTD 4.2.2.2-3）。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに呼気中に総投与放射能の 60.9～64.5% が排泄された。また、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 21.7% 及び 3.10～4.39% が排泄された（参考 CTD 4.2.2.2-5）。

4.4.2 乳汁排泄

本薬の乳汁移行性については、体系的な検討は行われておらず、不明である。なお、本剤の海外製造販売後安全性情報において、授乳中に本剤が投与された症例が 1 例認められたが、本剤の曝露期間は不明であり、投与中止後にも授乳は継続されていた。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、 ^{14}C 標識体（本薬）を投与したときの放射能が高濃度に分布する組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 ^{14}C 標識体（本薬）を有色ラットに投与した試験（参考 CTD 4.2.2.2-5）では、腎臓、胃、肝臓、脳、膵臓、小腸及び皮膚（雄のみ）において放射能濃度が高値を示したこと、腎臓、消化器（胃、小腸）及び肝臓については、非臨床安全性試験、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において認められた安全性プロファイルを踏まえ、添付文書で適切に注意喚起を行うこと（5.R.1、7.R.3.4 及び 7.R.3.5 参照）を説明した。その上で申請者は、脳、膵臓及び皮膚に関連

して非臨床試験で認められた所見並びに国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において認められた有害事象の発現状況について、以下のとおり説明した。

- ・ 脳について、非臨床試験において注目すべき所見は認められなかった。中枢神経系有害事象⁹⁾の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験）パート1のプラセボ群で38.1%（43/113例）、本剤群で32.4%（36/111例）、パート2で36.2%（77/213例）であった。主な事象はMS再発（109MS305試験パート1のプラセボ群:31.0%（35/113例）、本剤群:22.5%（25/111例）、パート2:21.6%（46/213例））であり、MS再発以外の事象についてプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が増加する傾向は認められず、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）においても、プラセボと比較して本剤で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、インターフェロン製剤で発現が知られているうつ症状についても、本剤投与時に発現割合が増加する傾向は認められなかった。なお、海外長期投与試験（参考CTD 5.3.5.2-1: 109MS303 試験）及び海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾においてPMLが4件報告されたことを踏まえ、添付文書で適切に注意喚起を行う（7.R.3.1 参照）。さらに、海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において痙攣発作、失神等の中枢神経系有害事象が報告されており、重篤な事象も認められたが（痙攣発作：119件、失神：21件）、これらの事象の多くは痙攣の既往、関連する疾患の併発又は併用薬のある報告、若しくは詳細な情報が入手できなかった報告であり、本剤との因果関係は明確になっていないことから、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。
- ・ 膵臓について、非臨床試験において注目すべき所見は認められなかった。膵臓関連の有害事象¹¹⁾は109MS305試験では認められず、海外第Ⅲ相試験における発現割合は全投与集団で1%未満であり、プラセボ群と比較して本剤で有害事象が増加する傾向は認められなかった。海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において報告された膵臓関連の有害事象は63件（うち重篤な有害事象41件）であり、最も多く報告された重篤な有害事象は膵炎（21件）及び急性膵炎（11件）であった。なお、これらの事象は、他の関連疾患との併発若しくは副作用として膵炎が知られた薬剤の服用中の報告、又は詳細な情報が入手できなかった報告であり、本剤との因果関係は明確になっていないことから、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。
- ・ 皮膚について、非臨床試験において注目すべき所見は認められなかった。皮膚関連の有害事象¹²⁾の発現割合は、109MS305試験パート1のプラセボ群で23.0%（26/113例）、本剤群で36.0%（40/111例）、パート2で37.1%（79/213例）であり、主な有害事象は潮紅（109MS305試験パート1: プラセボ群8.0%（9/113例）、本剤群21.6%（24/111例）、パート2:16.0%（34/213例）以下同順）、そう痒症（1.8%（2/113例）、7.1%（8/113例）、6.1%（13/213例））、発疹（0%、2.7%（3/111例）、4.7%（10/213例））、紅斑（0%、3.6%（4/111例）、1.4%（3/213例））であり、海外第Ⅲ相試験においても同様に本剤投与集団で潮紅、そう痒症、発疹、紅斑等の有害事象が多く認められた。多くの事象が軽度又は中等度の事象であり、本剤による皮膚への影

9) MedDRA SOCで「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

10) 集計期間：2013年3月27日～2016年3月26日、総曝露年：251676人年

11) MedDRA HLTGで「膵外分泌障害」、HLTで「膵新生物」、「消化酵素」、「膵治療手技」、「膵放射線療法」、「消化管、膵臓およびAPUDホルモン検査」に含まれる事象

12) MedDRA SOCで「皮膚および皮下組織障害」に含まれる事象

響が臨床上大きな問題となる可能性は小さいと考えるものの、高度の皮膚症状については過敏性反応との鑑別を行う必要があることから、添付文書で注意喚起を行う（7.R.3.3 参照）。なお、白人と比較して白人以外の人種で皮膚関連の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

機構は、以上について了承するが、腎機能障害、肝機能障害、PML 及び皮膚症状については、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。また機構は、本薬の蓄積が認められる可能性のある脾臓における安全性並びに消化器症状、痙攣発作及び失神の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の活性代謝物である MMF を用いた毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（薬物相互作用試験、腎毒性バイオマーカー探索試験、薬物乱用に関する非臨床試験）の成績が提出された。非 GLP 下で実施された一部の試験については、参考資料として評価した。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 0.8% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液が用いられ、本薬の曝露は MMF により評価された。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウスを用いた単回経口投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.1-1）

マウス（NMRI、雌雄各 3 例/群）に本薬 316、681、1000、1210 又は 1470 mg/kg が単回経口投与された。死亡は 1210 mg/kg 群の雄 2 例及び 1470 mg/kg 群の雌雄各 3 例に認められ、これらの死亡例では肝臓及び腎臓の蒼白、腎表面の顆粒状の変化、胃粘膜の赤色化、胃壁の菲薄化等が認められた。一般状態観察では、681 mg/kg 以上の群で運動量低下、運動失調、呼吸困難、チアノーゼ及び筋弛緩、1210 mg/kg 以上の群で振戦及び腹臥位、1470 mg/kg 群で挙尾等が認められた。以上の結果より申請者は、LD₅₀ を雄で 1200 mg/kg、雌で 1340 mg/kg と判断している。

5.1.2 マウスを用いた単回腹腔内投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.1-2）

マウス（NMRI、雌雄各 3 例/群）に本薬 316、464、681、825、1000 又は 1470 mg/kg が単回腹腔内投与された。死亡は 825 mg/kg 群の雌 2 例、1000 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 2 例並びに 1470 mg/kg 群の雌雄各 3 例に認められ、これらの死亡例では肝臓及び腎臓の蒼白、腎表面の顆粒状の変化等が認められた。一般状態観察では、464 mg/kg 以上の群で運動失調及び呼吸数の減少、681 mg/kg 以上の群で運動量低下及び呼吸困難、825 mg/kg 以上の群で筋弛緩、振戦及び強直性間代性痙攣、1000 mg/kg 以上の群で間代性痙攣、眼瞼下垂及び腹臥位、1470 mg/kg 群で側臥位及び後弓反張が認められた。以上の結果より申請者は、LD₅₀ を雄で 920 mg/kg、雌で 990 mg/kg と判断している。

5.1.3 ラットを用いた単回経口投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.1-3）

ラット（SD、雌雄各 3 例/群）に本薬 681、1470、2150、2610（雌のみ）、3160、4640（雄のみ）又は 6810 mg/kg（雄のみ）が単回経口投与された。死亡は 2610 mg/kg 群の雌 1 例、3160 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 3 例、4640 mg/kg 群の雄 3 例並びに 6810 mg/kg 群の雄 3 例に認められ、これらの死亡例では胃粘膜の赤色化が認められた。一般状態観察では、2150 mg/kg 以上の群で摂餌量の減

少及び体重増加の抑制、2610 mg/kg 以上の群で運動量低下、運動失調、筋弛緩及び呼吸数の減少が認められた。以上の結果より申請者は、LD₅₀を雄で 3220 mg/kg、雌で 2630 mg/kg と判断している。

5.1.4 ラットを用いた単回腹腔内投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.1-4）

ラット（SD、雌雄各 3 例/群）に本薬 316、681、2150、825（雌）、1000 又は 1470（雄）が単回腹腔内投与された。死亡は 825 mg/kg 群の雌 2 例、1000 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 3 例並びに 1470 mg/kg 群の雄 3 例に認められ、これらの死亡例では腎臓の蒼白及び胃の出血性びらんが認められた。一般状態観察では、681 mg/kg 以上の群で運動量低下及び呼吸数の減少、1000 mg/kg 以上の群で振戦及び立毛、1470 mg/kg の群で腹臥位が認められた。以上の結果より申請者は、LD₅₀を雄で 910 mg/kg、雌で 820 mg/kg と判断している。

5.1.5 非げっ歯類を用いた急性毒性評価

非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されなかったが、本薬の急性毒性は、イヌを用いた 3 週間反復経口投与用量漸増試験（参考 CTD 4.2.3.2-5）及びサルを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験（参考 CTD 4.2.3.2-6）の中で評価された。イヌでは嘔吐並びに摂餌量及び体重の減少が認められ、サルでは本薬投与による影響は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラット（3 及び 6 カ月）、イヌ（3 及び 4 週間、11 カ月）及びサル（14 日間、1 年）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な標的臓器は、胃（扁平上皮過形成及び角化亢進、扁平上皮癌、炎症等）、腎臓（尿細管の好塩基性変化及び拡張、尿細管上皮の肥大、壊死及び再生、腎乳頭の炎症、腎乳頭尿路上皮過形成等）及び精巣（精細管変性等）であった。なお、ラット（6 カ月）、イヌ（11 カ月）及びサル（1 年間）の無毒性量（ラット: 25 mg/kg/日未満、イヌ: 5 mg/kg/日、サル: 5 mg/kg/日）での曝露量（AUC_{0-24h}）は、臨床推奨用量（1 回 240 mg、1 日 2 回）投与時（109HV108 試験）の曝露量（AUC_{0-24h}: 8.24 µg·h/mL）と比較して、ラットで 0.39 倍未満、イヌで 0.77 倍、サルで 0.30 倍であった。

5.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験

5.2.1.1 ラットを用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）

ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）、50、100、250 又は 500¹³⁾ mg/kg/日が 1 日 1 回 3 カ月間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、100 mg/kg/日以上以上の群で流涎、流涙、唾液の赤変等が認められた。剖検では、100 mg/kg/日以上以上の群で腎臓及び胃の重量増加、250 mg/kg/日群で肝臓の重量増加が認められた。病理組織学的検査では、50 mg/kg/日以上以上の群で前胃に粘膜肥厚、扁平上皮過形成及び角化亢進、急性（好中球主体）及び慢性炎症（リンパ球・組織球主体）、腺胃（前胃との境界縁）に炎症並びに腎臓に尿細管の好塩基性変化、250 mg/kg/日群で前胃に扁平上皮癌、500 mg/kg/日群で前胃に壊死巣が認められた。4 週間の休薬により、前胃での扁平上皮癌以外の所見には回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 50 mg/kg/日未満と判断している。

5.2.1.2 ラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4）

13) 500 mg/kg/日群での投与は、著しい摂餌量及び体重の減少が認められたために投与 7 日目に中止された。

ラット (SD、雌雄各 15 例/群) に本薬 0 (溶媒)、25、100 又は 200 mg/kg/日が 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、100 mg/kg/日以上で流涎、200 mg/kg/日群の雄で体重の低値が認められた。剖検では、100 mg/kg/日以上で腎臓、胃及び肝臓の重量増加が認められた。病理組織学的検査では、25 mg/kg/日以上で腎臓に尿細管の変化 (尿細管拡張、硝子滴沈着、尿細管上皮細胞の肥大及び再生)、ボウマン嚢壁側上皮細胞の肥大 (雄のみ) 並びに前胃に扁平上皮過形成及び角化亢進、100 mg/kg/日以上で肝臓に多巣性壊死 (雌のみ) 及び胆管過形成 (雌のみ)、前胃及び腺胃 (前胃との境界縁) に亜急性炎症並びに腎臓に腎症の増悪 (雄のみ)、200 mg/kg/日群で前胃に扁平上皮癌、リンパ節 (脾及び腹腔) 過形成及び形質細胞増加が認められた。4 週間の休薬により、扁平上皮癌、尿細管の変化及び腎症以外のすべての所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 25 mg/kg/日未満と判断している。

5.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験

5.2.2.1 イヌを用いた 3 週間反復経口投与用量漸増試験 (参考 CTD 4.2.3.2-5)

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 例) に本薬 25、50、75 又は 100 mg/kg/日¹⁴⁾が 1 日 1 回漸増経口投与 (1~4 日目) され、3 日間の休薬の後、本薬 75、100 又は 125 mg/kg/日が 1 日 2 回に分けて反復経口投与 (8~10 日目: 漸増投与、11~17 日目: 100 mg/kg/日、18 日目: 75 mg/kg/日) された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。50 mg/kg/日以上で嘔吐、摂餌量及び体重の減少等が認められた。19 日目に実施された剖検では、十二指腸に粘膜の発赤並びに胸腺に萎縮が認められた。

5.2.2.2 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6)

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒)、50、100 又は 250 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された¹⁵⁾。死亡は本薬 100 mg/kg/日の雌 1 例に認められた。一般状態観察では、本薬 50 mg/kg/日以上で嘔吐並びに摂餌量及び体重の減少が認められた。血液検査では、本薬 50 mg/kg/日以上で赤血球パラメータへの影響 (ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少等) 並びにクレアチニン、BUN 及び ALP の減少が認められた。剖検では、本薬 50 mg/kg/日以上で脾臓の重量減少、本薬 100 mg/kg/日以上で胸腺の重量減少、副腎の重量増加 (雄のみ)、胸腺の萎縮及び胃のびらんが認められた。病理組織学的検査では、本薬 250 mg/kg/日群で骨髓細胞の減少が認められた。14 日間の休薬により、胸腺萎縮以外のすべての所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 50 mg/kg/日未満と判断している。

5.2.2.3 イヌを用いた 11 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7)

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (プラセボカプセル)、5、25 又は 75/50¹⁶⁾ mg/kg/日¹⁴⁾が 1 日 2 回に分けて 11 カ月間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、25 mg/kg/日以上で粘液便、75/50 mg/kg/日群で軟便、嘔吐、摂餌量及び体重の減少等が認められた。血液検査では、25 mg/kg/日以上でクレアチニン及び BUN の減少が認められた。剖検では、25 mg/kg/日以上で腎臓の肥大及び重量増加並びに副腎の腫大、75/50 mg/kg/日群で副腎の重量増加並びに精巣上体及び精巣の重量減少が認められた。病理組織学

14) ゼラチンカプセルで投与。

15) 100 mg/kg 以上の群では体重及び摂餌量の減少が認められたため、雄では試験 11、12、17 及び 18 日目、雌では試験 10、11、

16 及び 17 日目に全群で投与が実施されなかった。

16) 75 mg/kg/日の群では著しい体重減少のために、投与 7 日目から同群の用量が 50 mg/kg/日に減量された。

的検査では、25 mg/kg/日以上で腎臓に尿管上皮の肥大及び腎乳頭尿路上皮過形成並びに精巣に精細管上皮の変性及び副腎束状帯の肥大、75/50 mg/kg/日群で精管内に多核巨細胞及び精子減少、腎臓に尿管の拡張、皮質の萎縮、尿管上皮の再生、腎乳頭への炎症細胞浸潤等が認められた。4 週間の休薬により、精巣重量の減少以外のすべての所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 5 mg/kg/日と判断している。

5.2.3 サルを用いた反復投与毒性試験

5.2.3.1 サルを用いた 14 日間反復経口投与用量設定試験（参考 CTD 4.2.3.2-8）

サル（カニクイザル、雌 4 例/群）に本薬 0（溶媒）、5 若しくは 25 mg/kg/日が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与、又は本薬 75/100/125 mg/kg/日が 1 日 1 回計 14 日間（1～8 日目:75 mg/kg/日、9 日目: 休薬、10 日目:100 mg/kg/日、11～15 日目:125 mg/kg/日）反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。125 mg/kg/日の投与で嘔吐、消瘦並びに摂餌量及び体重の減少が認められた。

5.2.3.2 サルを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-9）

サル（カニクイザル、雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒）、5、25 又は 75 mg/kg/日が 1 日 1 回 52 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、75 mg/kg/日群で摂餌量及び体重の減少が認められた。血液検査では、25 mg/kg/日以上で BUN、クレアチニン及びリン濃度の減少が認められた。剖検では、75 mg/kg/日群で腎臓の蒼白、腫大及び重量増加が認められた。病理組織学的検査では、25 mg/kg/日以上で腎臓に尿管上皮の単細胞壊死、再生等が認められた。4 週間の休薬により、75 mg/kg/日群で腎臓に間質の線維化が新たに認められたが、投与期間に認められたすべての所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 5 mg/kg/日と判断している。

5.3 遺伝毒性試験

本薬及び MMF を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験が実施された。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、本薬及び MMF で陽性と判定されたが、細胞毒性が認められる用量での所見であり、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験ではいずれも陰性であったことから、申請者は、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断している。

5.3.1 本薬を用いた試験

本薬の *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-1）、チャイニーズハムスター細胞株（V79 細胞）を用いた変異原性試験（CTD 4.2.3.3.1-3）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（CTD 4.2.3.3.1-5）、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）が実施された。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系（S9）非存在下の細胞毒性を示す濃度で染色体異常を有する細胞の増加が認められたが、その他の試験では陰性と判定された。

5.3.2 MMF を用いた試験

MMF の *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-2）及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（CTD 4.2.3.3.1-6）が実施された。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では代謝活性化系（S9）存在下の細胞毒性を示す濃度で染色体異常を有する細胞の増加が認められたが、その他の試験では陰性と判定された。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた2年間反復経口投与がん原性試験が実施され、前胃に扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌（マウス、ラット）、腎臓に尿細管腺腫及び尿細管癌（マウス、ラット）、精巣に間細胞腫（ラット）が認められた。マウス及びラットの非発がん量における曝露量（AUC_{0-6h}）は、臨床推奨用量（1回240mg、1日2回）投与時の曝露量（AUC_{0-24h}: 8.24 µg·h/mL）と比較して、マウスで1.25倍、ラットで0.72倍未満であった。

5.4.1 マウスを用いた2年間反復経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-1）

マウス（CD-1、雌雄各75例/群）に本薬0（溶媒）、25、75、200又は600/400¹⁷⁾ mg/kg/日が1日1回104週間反復経口投与された。腫瘍性病変として、前胃では、200 mg/kg/日以上で扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌（合算）、200 mg/kg/日以上で雄及び600/400 mg/kg/日の群の雌で扁平上皮乳頭腫、600/400 mg/kg/日の群の雄及び200 mg/kg/日以上で雄及び600/400 mg/kg/日の群の雌で扁平上皮癌、腎臓では、200 mg/kg/日以上で雄で尿細管癌、200 mg/kg/日以上で雄及び600/400 mg/kg/日の群の雌で尿細管腺腫及び尿細管癌（合算）、600/400 mg/kg/日の群の雌で尿細管腺腫の発生頻度増加が認められた。また、600/400 mg/kg/日群で前胃の線維肉腫及び平滑筋肉腫の増加傾向が認められた。非腫瘍性病変として、本薬群で前胃に扁平上皮過形成、角化亢進、扁平上皮嚢胞及び炎症、腺胃に壊死及び潰瘍、腎臓に尿細管過形成、眼に網膜変性が認められた。以上の結果より申請者は、非発がん量を、扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌（合算）、尿細管腺腫及び尿細管癌（合算）について75 mg/kg/日と判断している。

5.4.2 ラットを用いた2年間反復経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-2）

ラット（SD、雌雄各75例/群）に本薬0（溶媒）、25、50、100又は150 mg/kg/日が1日1回104週間反復経口投与された。生存率の低下により、100及び150 mg/kg/日群の雄ではそれぞれ投与81週及び78週に全例が剖検された。腫瘍性病変として、前胃では25 mg/kg/日以上で扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌（合算）、25 mg/kg/日以上で雄及び100 mg/kg/日以上で雌で扁平上皮細胞癌、精巣では100 mg/kg/日以上で雄で間細胞腫、150 mg/kg/日群の雌で腎臓に尿細管腺腫、尿細管腺腫及び尿細管癌（合算）の発生頻度増加が認められた。非腫瘍性病変として、本薬群で前胃に炎症、びらん、角化亢進、潰瘍、扁平上皮嚢胞及び扁平上皮過形成、腺胃に変性、炎症及び鉍質沈着、精巣に間細胞過形成及び精巣細管上皮の萎縮及び変性が認められた。以上の結果より申請者は、非発がん量を扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌（合算）について25 mg/kg/日未満、尿細管腺腫及び尿細管癌（合算）並びに間細胞腫について50 mg/kg/日と判断している。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められなかったが、ラットでは母動物の一般状態悪化に伴う胎児の骨格変異が認められた。ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量

17) 600 mg/kg/日群では死亡率の増加により、投与6日目から3日間の休薬後、投与9日目から同群の用量が400 mg/kg/日に減量された。

(100 mg/kg/日)における曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床推奨用量 (1回 240 mg、1日 2回) 投与時の曝露量 (AUC_{0-24h}: 8.24 µg·h/mL) と比較して、3.6倍であった。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

5.5.1.1 雄性ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

ラット (SD、雄 25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、75、250 又は 375 mg/kg/日が交配の 10 週前から交配期間の 2 週まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。75 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、250 mg/kg/日以上で体重の減少、精巣上体の重量減少、精巣に間細胞過形成、375 mg/kg/日で精巣上体尾部の重量減少、精巣の重量増加、非運動性精子数の増加等が認められた。その他の雄の生殖能 (運動精子数、精子密度、交尾動物数、受胎率等) への影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量を親動物の一般毒性について 75 mg/kg/日未満、雄受胎能について 375 mg/kg/日と判断している。

5.5.1.2 雌性ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.1-2)

ラット (SD、雌 25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、25、100 又は 250 mg/kg/日が交配の 15 日前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。250 mg/kg/日群で体重の減少及び性周期回数の減少 (発情休止期の延長) が認められた。その他の雌の生殖能 (交配所要日数、妊娠動物数、黄体数、着床数、生存胚数、死亡胚数等) への影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量を親動物の一般毒性及び雌受胎能について 100 mg/kg/日と判断している。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.2-1)

妊娠ラット (SD、25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、25、100 又は 250 mg/kg/日が妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。母動物への影響として、100 mg/kg/日以上で摂餌量の減少、250 mg/kg/日群で流産及び体重の減少が認められた。胎児への影響として、250 mg/kg/日群で体重の減少並びに骨格変異 (後肢中足骨及び後肢指骨の骨化数減少) が認められ、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少に起因する二次的な影響と申請者は考察している。以上の結果より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 25 mg/kg/日、胚・胎児発生について 100 mg/kg/日と判断している。

5.5.2.2 ウサギを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠ウサギ (NZW、20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、25、75 又は 150 mg/kg/日が妊娠 7 日から 19 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。母動物への影響として、75 mg/kg/日以上で体重増加抑制、150 mg/kg/日群で流産、摂餌量及び体重の減少、流産等が認められた。胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、無影響量を母動物の一般毒性について 25 mg/kg/日、胚・胎児発生について 150 mg/kg/日と判断している。

5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット (SD、25 例/群) に本薬 0 (溶媒)、25、100 又は 250 mg/kg/日が妊娠 7 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。母動物では、100 mg/kg/日以上で胃壁の肥厚及び隆起巣、250 mg/kg/日群で流産、脱水並びに摂餌量及び体重の減少が認められた。F1 出生児では 250 mg/kg/日群で摂餌量及び体重の減少並びに性成熟 (包皮分離) の遅延が認められた。また、F1 出生児を用いた水迷路試験では、25 mg/kg/日以上で雌でエラー数の増加、250 mg/kg/日群の雄で水迷路潜時の増加が認められたが、エラー数は

施設背景値の範囲内であること、水迷路潜時は低体重に影響されると報告されていること (Barrow P, Leconte I. *Lab Anim* 1996; 30: 22-7) を踏まえ、申請者は、当該所見の毒性学的意義は低いと判断している。その他の F1 出生児の行動及び生殖能への影響は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 25 mg/kg/日、F1 出生児の発生について 100 mg/kg/日と判断している。

5.6 新生児を用いた試験

5.6.1 幼若ラットを用いた 9 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-1)

雄性幼若ラット (SD、30 例/群) に本薬 0 (溶媒)、50、140 又は 375 mg/kg/日が出生後 28 日から 92 日まで 1 日 1 回 9 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、140 mg/kg/日以上以上の群で流涎、脱水、体重の減少、摂餌量の減少及び性成熟 (包皮分離) の遅延が認められた。血液検査では、50 mg/kg/日以上以上の群で尿中白血球の増加及びクレアチニンの減少、375 mg/kg/日群で BUN の減少が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、50 mg/kg/日以上以上の群で胃壁の肥厚及び隆起巣、腎臓重量の増加並びに脾リンパ節及び腎臓の腫大が認められた。56 日間の休薬により、すべての所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を一般毒性について 50 mg/kg/日未満、生殖能について 375 mg/kg/日と判断している。一般毒性に対する無毒性量 (50 mg/kg/日未満) での曝露量 (AUC_{0-24h}) は、臨床推奨用量 (1 回 240 mg、1 日 2 回) 投与時の曝露量 (AUC_{0-24h}: 8.24 µg·h/mL) と比較して、0.98 倍未満であった。

5.6.2 幼若ラットを用いた 9 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2)

幼若ラット (SD、雌雄 35 例/群) に本薬 0 (溶媒)、5、15、50 又は 140 mg/kg/日が出生後 28 日から 93 日まで 1 日 1 回 9 週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、140 mg/kg/日群で流涎、摂餌量及び体重の減少が認められた。剖検では、15 mg/kg/日以上以上の群で前胃の暗赤色巣、胃壁の肥厚及び腎臓重量の増加、140 mg/kg/日群で骨塩量及び骨密度の減少 (雄のみ) が認められた。病理組織学的検査では、5 mg/kg/日以上以上の群で前胃に扁平上皮過形成、50 mg/kg/日以上以上の群でびらん、潰瘍及び急性炎症 (好中球主体)、140 mg/kg/日群で前胃に扁平上皮癌 (雄のみ) 及び腎臓に尿細管変性 (雌のみ) が認められた。また、水迷路試験を含む発達及び行動機能検査並びに交配試験では、本薬投与に起因する影響は認められなかった。約 12 週間の休薬により、前胃での扁平上皮癌以外の所見には回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 5 mg/kg/日未満と判断している。

5.7 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は反復投与毒性試験 (5.2 参照) において評価された。ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.2-3 及び 4) において前胃に刺激性が確認された。イヌを用いた試験 (CTD 4.2.3.2-7) 及びカニクイザルを用いた試験 (CTD 4.2.3.2-8~9) において、本薬投与に起因する刺激性は認められていない。

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 ラットを用いた腎毒性バイオマーカー探索試験 (CTD 4.2.3.2-12)

ラットを用いた毒性試験で認められた腎毒性と、腎毒性のバイオマーカー（尿中アルブミン、Kim-1 及び $\beta 2$ ミクログロブリン）及び細胞増殖マーカー（Ki-67）との関連性を検討するために、ラット（SD、雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒）若しくは 100 mg/kg/日が 1 日 2 回、又は本薬 100 若しくは 250 mg/kg/日が 1 日 1 回 14 週間反復経口投与された。死亡は 250 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 2 例に認められた。100 mg/kg/日（1 日 1 及び 2 回）以上の群の雄で、腎臓に腎症、尿細管の分節性再生及び近位尿細管上皮の核肥大が認められ、当該毒性所見に伴って尿タンパク及び尿中アルブミンの増加、並びに腎皮質及び髄質外帯に Ki-67 陽性細胞数の増加が認められた。一方、Kim-1 及び $\beta 2$ ミクログロブリンへの影響は認められなかった。4 週間の休薬により、尿タンパク及び尿中アルブミンの増加並びに腎症以外のすべての所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、尿中アルブミンは本薬投与によるラットでの腎毒性バイオマーカーになると判断している。

5.8.2 依存性試験

5.8.2.1 ラットを用いた自己投与試験（CTD 4.2.3.7.4-1）

コカインを静脈内に自己投与するよう訓練されたラット（SD、雄 5～8 例/群）を用いて、5 回のレバー押しで被験物質が 1 回静脈内に注入される方法により、本薬 0（溶媒¹⁸⁾）、0.625、1.25 又は 2.5 mg/kg/回を静脈内に自己投与させ、本薬とコカイン及び生理食塩液の強化効果が比較評価された。本薬群におけるレバー押しの回数は生理食塩液群と同様であり、本薬はラットにおいて強化効果を示さなかった。

5.8.2.2 ラットを用いた薬物弁別試験（CTD 4.2.3.7.4-2）

コカイン投与後にはコカインのレバーを、生理食塩液投与後には生理食塩液のレバーを押すように訓練されたラット（SD、雄各 5～7 例/群）に本薬 0（溶媒¹⁹⁾）、25、100 若しくは 250 mg/kg が経口投与、又は陽性対照としてアンフェタミン 0.025、0.1 若しくは 1 mg/kg が腹腔内投与され、投与薬物を弁別する試験が実施された。アンフェタミン群では、用量依存的にコカインのレバーを押す回数の増加が観察されたが、本薬群では当該所見は認められなかったことから、本薬はラットにおいてコカインと同様の感覚効果を示さなかった。

5.8.3 光安全性

本薬及び主要代謝物 MMF では、290～700 nm の波長で光吸収が認められなかったこと（CTD 3.2.S.3.1）から、申請者は本薬に光毒性はないと判断している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 腎臓への影響について

機構は、ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3～9）において尿細管上皮の単細胞壊死及び再生性変化が認められたことを踏まえ、ヒトにおける腎臓への安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の毒性試験で認められた尿細管上皮の再生性変化について、病理組織学的観点からは尿細管損傷後のプロセスと考えられることから、本薬投与により尿細管傷害が惹起された可能性は否定できないと考えることを説明した。その上で申請者は、本薬投与による尿細管傷害

18) 20% β -シクロデキストリン水溶液

19) 0.8% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

の発現機序は不明であるが、ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験における尿細管への影響は軽度かつ回復性が認められ、イヌ及びサルでは長期反復投与による尿細管損傷の増悪も認められなかったことを説明した。さらに申請者は、マウス及びラットを用いた2年間反復経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1-1 及び 2）では、独立した国際病理レビュー委員会である PWG によるピアレビューを実施したところ、いずれの試験でも腎臓に細胞毒性（変性、壊死、有糸分裂細胞の増加）が認められないことから、本薬投与による細胞毒性はないと判断されたことを説明した。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験）、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）及び海外長期投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 109MS303 試験）における腎機能障害関連の有害事象²⁰⁾の発現割合は表 12 のとおりであり、ミクロアルブミン尿、蛋白尿及びケトン尿が本剤群で用量依存的に認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 12 国内外臨床試験における腎機能障害関連の有害事象の発現割合

	109MS305 試験			海外臨床試験				
	パート 1		パート 2	第Ⅲ相試験 ^{a)}			109MS303 試験	
	プラセボ	本剤 480 mg/日	本剤 480 mg/日	プラセボ	本剤		本剤	
				480 mg/日	720 mg/日	480 mg/日	720 mg/日	
評価例数	113	111	213	771	769	760	868	868
腎機能障害関連の有害事象	8 (7.1)	6 (5.4)	13 (6.1)	193 (25.0)	192 (25.0)	215 (28.3)	259 (29.8)	186 (21.4)
主な事象								
ミクロアルブミン尿	0	3 (2.7)	9 (4.2)	24 (3.1)	35 (4.6)	36 (4.7)	53 (6.1)	59 (6.8)
蛋白尿	0	3 (2.7)	3 (1.4)	59 (7.7)	67 (8.7)	85 (11.2)	66 (7.6)	75 (8.6)
尿中白血球陽性	0	1 (0.9)	0	13 (1.7)	14 (1.8)	15 (2.0)	19 (2.2)	12 (1.4)
頻尿	1 (0.9)	1 (0.9)	0	12 (1.6)	7 (0.9)	6 (0.8)	13 (1.5)	3 (0.3)
尿中アルブミン陽性	0	0	0	27 (3.5)	46 (6.0)	36 (4.7)	66 (7.6)	61 (7.0)
血尿	1 (0.9)	0	1 (0.5)	34 (4.4)	33 (4.3)	41 (5.4)	46 (5.3)	53 (6.1)
尿中蛋白陽性	0	0	0	22 (2.9)	28 (3.6)	20 (2.6)	31 (3.6)	17 (2.0)
尿中血陽性	0	0	0	7 (0.9)	16 (2.1)	18 (2.4)	22 (2.5)	19 (2.2)
ケトン尿	0	0	2 (0.9)	6 (0.8)	7 (0.9)	15 (2.0)	5 (0.6)	14 (1.6)
排尿困難	3 (2.7)	0	0	11 (1.4)	7 (0.9)	13 (1.7)	8 (0.9)	5 (0.6)
尿意切迫	1 (0.9)	0	1 (0.5)	11 (1.4)	10 (1.3)	9 (1.2)	16 (1.8)	14 (1.6)

発現例数（発現割合（%））

a) CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験

次に申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において報告された腎機能障害関連の有害事象²⁰⁾は 649 件（257.9 件/10 万人年）であり、主な事象は尿路感染 187 件、膀胱炎 36 件、尿失禁 29 件等であったことを説明した。また申請者は、重篤な尿路感染が 42 件認められたことから、本剤の感染症に対するリスクを踏まえて添付文書において注意喚起を行うことを説明した。さらに申請者は、その他の因果関係が否定されなかった重篤な事象として急性腎障害（14 件）、腎不全（13 件）及び急性腎前性腎不全（3 件）が報告されていることを説明した上で、そのうち 16 件では本剤の投与後に認められた脱水、嘔吐及び下痢に続いて認められたことを説明した。また申請者は、尿細管壊死を伴う急性腎不全が 1 件報告されたものの、当該患者は急性腎不全のリスクを有する teriflunomide を併用しており、報告医師により本剤ではなく teriflunomide と関連すると判断されていることを説明した。

その上で申請者は、本剤投与中の腎機能モニタリングの必要性について、欧州では本剤群において蛋白尿の増加等の腎機能パラメータへの影響が認められたことを踏まえ、定期的な腎機能検

20) MedDRA SOC 「腎および尿路障害」及びHLGT 「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

査の実施が推奨されていること、一方で米国では特段のモニタリングは不要とされていることを説明した上で、腎機能パラメータへの影響及び腎不全等の有害事象の発現状況を踏まえ、本邦においても欧州と同様、腎機能検査を定期的に行うことが望ましい旨を添付文書に記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、いずれの動物種でも尿細管傷害との関連性が否定できない毒性所見が認められおり、ヒトでの安全域が十分に確保されていないこと、ヒトにおいても国内外臨床試験において尿中タンパク及びマイクロアルブミンの増加が認められており、海外製造販売後安全性情報において急性腎障害、腎不全等の有害事象が報告されていることを踏まえると、本剤投与期間中は定期的に腎機能のモニタリングを行う必要があると考える。また機構は、腎機能障害の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

5.R.2 がん原性について

機構は、マウス及びラットを用いた2年間反復経口投与がん原性試験(CTD 4.2.3.4.1-1 及び 2)において、前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、線維肉腫及び平滑筋肉腫、腎臓の尿細管腺腫及び尿細管癌、精巣の間細胞腺腫の発生頻度増加が認められたことを踏まえ、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、がん原性試験における腎臓での尿細管腺腫及び尿細管癌(マウス、ラット)、前胃での扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌(マウス、ラット)、並びに精巣での間細胞腫(ラット)について、ヒトにおける安全性をそれぞれ以下のように説明した。

- 腎臓での尿細管腺腫及び尿細管癌については、本薬のがん原性試験において少数例で認められたが、病理組織学的検査では腎尿細管上皮に細胞毒性(腎尿細管上皮の細胞変性、単細胞壊死又は有糸分裂像の増加)が認められなかったこと、本薬に遺伝毒性は認められなかったことから、本薬が腎臓に対して直接的ながん原性を惹起する可能性は低いと考える。一方、本薬のがん原性試験では、加齢性慢性進行性腎症の悪化と腎臓での増殖性変化に関連性が認められたことから、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考える。ヒトではげっ歯類の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(Crit Rev Toxicol 2009; 39: 332-46)、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(Crit Rev Toxicol 2009; 39: 332-46、Toxicol Pathol 2004; 32: 171-80)から、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る。
- 前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌については、げっ歯類を用いた反復投与毒性試験においても認められており、本薬による慢性的な局所刺激に起因するものと考え。ヒトにはげっ歯類の前胃に相当する器官が存在せず、げっ歯類を用いた反復投与毒性試験でも前胃及び腺胃(前胃との境界縁)以外の消化器に刺激性所見が認められていないこと、申請予定製剤は腸溶性製剤であり、胃への刺激性は少ないと考えられることから、本薬のがん原性試験で認められた扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌について、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考える。
- 精巣の間細胞腫については、ラットでは他の動物種と比較して自然発生率が高く、F344系ラットではほぼ100%、本薬のがん原性試験に用いたSDラットでの発生率は約4.2%と比較的

高い頻度の腫瘍とされているが (Exp Toxicol Pathol 2011; 63: 645-56)、ヒトでは極めて稀な腫瘍 (0.00004%) とされている (Hum Exp Toxicol 1995; 14: 562-72)。ラットでの精巣間細胞腫は、様々な環境要因、食品及び医薬品で報告されているが、視床下部-下垂体-精巣系を介した LH の増加に起因すると考えられ、ラット精巣間細胞の LH 受容体数はヒトに比べて著しく多く、ラットとヒトでは LH に対する感受性に種差が存在することから、ヒトへの外挿性は低いと考えられている (Crit Rev Toxicol 1999; 29: 169-261)。さらにイヌ及びサルを用いた本薬の反復投与毒性試験でも精巣間細胞の増殖性病変は認められなかったことを考慮すると、本薬のがん原性試験で認められた精巣間細胞腫について、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、腎臓の尿細管腺腫及び尿細管癌について、本薬投与によって尿細管傷害が惹起される可能性があり (5.R.1 参照)、慢性的な尿細管傷害による尿細管腺腫及び尿細管癌の発現リスクも懸念されることから、ヒトでの悪性腫瘍の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験) の本剤群では悪性腫瘍関連の有害事象²¹⁾は認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験) における悪性腫瘍関連の有害事象の発現割合はプラセボ投与集団 0.8% (6/771 例)、本剤 480 mg/日投与集団 0.8% (6/769 例)、本剤 720 mg/日投与集団 0.7% (5/760 例) であり、本剤投与時に発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外長期投与試験 (参考 CTD 5.3.5.2-1: 109MS303 試験) における悪性腫瘍関連の有害事象の発現割合は本剤 480 mg/日投与集団 2.4% (21/868 例)、本剤 720 mg/日投与集団 2.1% (18/868 例) であり、最も多く認められた悪性腫瘍は乳癌の 8 例であったこと、腎臓に関連するものは腎癌 3 例、腎新生物 1 例であったことを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において報告された悪性腫瘍関連の有害事象²¹⁾は 296 件 (117.6 件/10 万人年、うち重篤 285 件) であり、主な事象は乳癌 42 件、悪性黒色腫 16 件、浸潤性乳管癌 15 件、悪性新生物 11 件、基底細胞癌 11 件であったこと、腎臓に関連するものは腎細胞癌 3 件 (1.2 件/10 万人年)、腎癌 2 件 (0.8 件/10 万人年)、腎明細胞癌 2 件 (0.8 件/10 万人年) であったことを説明した上で、海外の一般的な集団における悪性腫瘍の発現頻度 199.4 ~ 470.0 件/10 万人年 (GLOBOCAN, <http://globocan.iarc.fr/>、US SEER program, <http://seer.cancer.gov/>) 及び MS 患者における腎癌の発現頻度 19.1 件/10 万人年 (OptumInsight Impact National Managed Care Database) を大きく上回る傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬による悪性腫瘍のリスクが临床上問題となる可能性は低いと考えるが、がん原性試験における無毒性量は臨床推奨用量 (1 回 240 mg、1 日 2 回) 投与時の AUC_{0-24h} (8.24 µg·h/mL) の 0.72 倍未満 (ラット) 及び 1.25 倍 (マウス) であったことも考慮し、がん原性試験で認められた所見について、添付文書にて情報提供を行うことを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬による発がんのリスクが临床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤は海外での上市から日が浅いことから、悪性腫瘍の発現状況については製造販売後調査において引き続き情報収集を行うことが適切と考える。

21) MedDRA SMQ で「悪性および詳細不明の腫瘍」に含まれる事象

5.R.3 網膜への影響について

機構は、マウスを用いた2年間反復経口投与がん原性試験(CTD 4.2.3.4.1-1)において網膜変性の増加が認められたことを踏まえ、ヒトにおける網膜への安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2年間反復経口投与がん原性試験に用いたCD-1マウスは、眼疾患に関する背景発現率が高く(Lab Anim Sci 1999; 49: 232-40)、様々なコロニーで網膜変性及び萎縮が認められること(Comp Med 2004; 54: 69-76)、自然発生性又は誘発性の網膜変性モデルとしても報告されていること(Vision Res 2002; 42: 517-525、Hum Mol Genet 2008; 17: 3929-41)を説明した。その上で申請者は、マウスを用いた2年間反復経口投与がん原性試験では、本薬投与群で網膜変性の発現割合が高く(雄: 0~16.0%、雌: 5.3~30.6%)、特に高用量群の雌での発現割合の高値が本薬投与に起因するかは不明であるが、本試験の対照群における網膜変性の発現割合(雄: 9.3%、雌: 5.3%)が、施設背景値での最大値(雄: 11%、雌: 5%)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(CTD 4.2.3.2-3、CTD 4.2.3.2-4、CTD 4.2.3.2-7、CTD 4.2.3.2-9)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ことを説明した。

さらに申請者は、ヒトにおける網膜関連の有害事象²²⁾の発現状況について、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験)では認められず、海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験)においてプラセボ投与集団で1例(網膜損傷)、本剤480 mg/日投与集団で1例(網膜損傷)、海外長期投与試験(参考CTD 5.3.5.2-1: 109MS303 試験)において本剤480 mg/日投与集団で2例(網膜性片頭痛及び網膜症各1例)、本剤720 mg/日投与集団で3例(網膜性虚血、糖尿病性網膜症及び網膜血管障害各1例)に認められたのみであったこと、海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において報告された網膜関連の有害事象は10件(4.0件/10万人年、脈絡網膜炎、網膜裂孔及び網膜剥離各2件、網膜出血、網膜血管炎、網膜虚血及び網膜静脈血栓症各1件)とわずかであったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、CD-1マウスで認められた網膜変性の増加は、CD-1マウス特有の種特異的な所見である可能性が高く、ヒトにおいても網膜関連の有害事象はほとんど認められていないことを踏まえると、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るが、網膜変性が認められなかった最高用量(75 mg/kg/日)における曝露量は臨床推奨用量(1回240 mg、1日2回)投与時のAUC_{0-24h}(8.24 µg·h/mL)の1.25倍であったことも考慮し、がん原性試験で認められた網膜変性について、添付文書にて情報提供を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、ヒトにおける網膜関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

評価資料として、外国人健康成人を対象とした本剤及び本薬初期カプセル製剤の薬物動態比較

22) MedDRA PT で「retina」「retino」又は「retinitis」を含む事象

試験 (CTD 5.3.1.1-1: 109HV105 試験)、生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2-1: 109HV107 試験) 及び食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.1-2: C-1903 試験、CTD 5.3.1.1-3: FAG-201-FG-PK-02/02 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、生物学的同等性試験 (参考 CTD 5.3.1.2-2: 109HV109 試験) の成績が提出された。

血漿中未変化体及び代謝物 (MMF 及びフマル酸) 濃度は、LC/MS/MS (定量下限: 10.0 ng/mL) 又は HPLC (定量下限: 0.10~0.27 µg/mL) を用いて測定された。血漿中 9α, 11β-PGF_{2α} 濃度及び尿中 PGD-M 濃度は GC/MS (定量下限: 1 pg/mL) を、血漿中セロトニン及びヒスタミンは LC/MS/MS (定量下限: 0.100~0.200 ng/mL) を用いて測定された。なお、本薬は活性代謝物である MMF に速やかに代謝されることから、主に MMF の薬物動態を対象に検討が行われた。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。本剤の主な臨床試験においては申請製剤と同一のマイクロ錠を、市販予定製剤とは色が異なるカプセルに充てんした製剤が使用されている。

6.1.1 バイオアベイラビリティ (CTD 5.3.1.1-1: 109HV105 試験)

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 14 例) を対象に、本剤 240 mg 又は本剤 (初期カプセル製剤²³⁾) 240 mg を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて両製剤の薬物動態を比較したとき、血漿中 MMF の C_{max} はそれぞれ 1.75±0.34 及び 1.41±0.97 µg/mL、t_{max} は 3.00 及び 2.00 時間、AUC_{0-∞} はそれぞれ 3.05±0.78 及び 3.02±0.69 µg·h/mL であった。

6.1.2 生物学的同等性

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 77 例) を対象に、本剤 240 mg カプセル 1 個又は本剤 120 mg カプセル 2 個を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血漿中 MMF の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 (240 mg カプセル 1 個/120 mg カプセル 2 個) とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.06 [0.96, 1.16] 及び 1.02 [0.98, 1.06] であったことから、両製剤は生物学的に同等であると申請者は判断している (CTD 5.3.1.2-1: 109HV107 試験)。

6.1.3 食事の影響

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 33 例) を対象に、本剤 240 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中 MMF の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (絶食下投与時/食後投与時) とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.60 [1.41, 1.82] 及び 1.03 [0.96, 1.10] であり、高脂肪食の摂取時に C_{max} は低値を示した (CTD 5.3.1.1-2: C-1903 試験)。

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 240 mg を絶食下又は標準食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中 MMF の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 (食後投与時/絶食下投与時) とその 90% 信頼区間は、それぞれ 1.05 [0.86, 1.28] 及び 1.03 [0.95, 1.11] であった (CTD 5.3.1.1-3: FAG-201-FG-PK-02/02 試験)。

6.2 臨床薬理試験

23) 原薬を直接カプセルに充填した製剤

評価資料として、外国人 MS 患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1: 109MS101 試験)、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験)、外国人健康成人を対象としたマスバランスに関する試験 (CTD 5.3.3.1-4: 109HV102 試験)、外国人健康成人を対象とした Thorough QT 試験 (CTD 5.3.4.1-2: 109HV101 試験) 及び外国人 MS 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験²⁴⁾、薬物相互作用試験²⁵⁾ 及び薬力学試験 (参考 CTD 5.3.5.4-2: FAG-201-BG-PK-01/02 試験) の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験²⁶⁾ の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖タンパクに本薬 (1.25~10 $\mu\text{g/mL}$) 又は MMF (1.25~10 $\mu\text{g/mL}$) を添加し、限外ろ過法によりタンパク結合率を検討したとき、本薬及び MMF の血漿タンパク結合率は 58.0~68.5% 及び 27.1~29.5%、ヒト血清アルブミンへの結合率は 17.3~23.0% 及び 35.3~39.5%、 α_1 -酸性糖タンパクへの結合率は 2.6~4.5% 及び 0.0~4.1% であった (参考 CTD 5.3.2.1-1: PD-05-01 試験)。

ヒト血漿に MMF (0.05~5 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、平衡透析法によりタンパク結合率を検討したとき、MMF の血漿タンパク結合率は 33.9~44.9% であった (参考 CTD 5.3.2.1-2: P00012-10-05 試験)。

ヒト全血に MMF (0.05~5 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、MMF の血液/血漿中濃度比は 0.70~0.83 であった (参考 CTD 5.3.2.3-3: P00012-10-07 試験)。

ヒト血漿に本薬 (50 $\mu\text{mol/L}$) 又は MMF (0.5~5 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、37°C で 20 分間又は 92.5 時間インキュベートしたとき、本薬及び MMF の $t_{1/2}$ はそれぞれ 33.2 分及び 67.9~72.3 時間と推定された (参考 CTD 5.3.2.3-2: P00012-10-06 試験、参考 CTD 5.3.2.3-4: P00012-10-09 試験)。

ヒト肝細胞に ^{14}C 標識体 (本薬) 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加してインキュベートしたとき、主な代謝物は MMF であり、その他にフマル酸、グルコース、MMF のグルタチオン抱合体及び 2 種の未知代謝物が検出された (参考 CTD 4.2.2.4-1: P00012-12-04 試験)。

ヒト肝ミクロソームに ^{14}C 標識体 (本薬) 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加してインキュベートしたとき、代謝物のほぼ 100% が MMF であった (参考 CTD 4.2.2.4-1: P00012-12-04 試験)。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の発現系 (CYP2D6 及び CYP3A4) において、本薬 (50 $\mu\text{mol/L}$) 又は MMF (50 $\mu\text{mol/L}$) の代謝について検討したとき、本薬はヒト肝ミクロソームにおいて 15 分以内に代謝を受け、主要代謝物である MMF に変換されたが、各 CYP 分子種による代謝は認められなかった。また、MMF はヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種により代謝されなかった (参考 CTD 5.3.2.2-1: P00012-04-12 試験)。

24) 参考 CTD 5.3.3.1-2: FAG-201-FG-PK-03/04 試験、参考 CTD 5.3.3.1-3: 109HV106 試験、参考 CTD 5.3.4.1-1: IKP/ID33 試験

25) 参考 CTD 5.3.3.4-1: 109HV103 試験、参考 CTD 5.3.3.4-2: 109HV104 試験、参考 CTD 5.3.3.4-3: 109HV113 試験

26) 参考 CTD 5.3.2.1-1: PD-05-01 試験、参考 CTD 5.3.2.1-2: P00012-10-05 試験、参考 CTD 5.3.2.2-1: P00012-04-12 試験、参考 CTD 5.3.2.2-2: P00012-04-13 試験、参考 CTD 5.3.2.2-3: P00012-04-14 試験、参考 CTD 5.3.2.2-4: P00012-06-04 試験、参考 CTD 5.3.2.2-5: P00012-06-05 試験、参考 CTD 5.3.2.2-6: P00012-10-03 試験、参考 CTD 5.3.2.2-7: P00012-10-04 試験、参考 CTD 5.3.2.2-8: PD05-28 試験

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する特異的基質²⁷⁾を用いて、各 CYP 発現系に対する本薬 (0.01~300 µmol/L) 及び MMF (0.023~300 µmol/L) の阻害能を検討したとき、本薬及び MMF はこれらの代謝酵素を阻害しなかった (参考 CTD 5.3.2.2-2: P00012-04-13 試験、参考 CTD 5.3.2.2-4: P00012-06-04 試験、参考 CTD 5.3.2.2-8: PD05-28 試験)。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する特異的基質²⁸⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する MMF (7.6 nmol/L~50 µmol/L) の阻害活性を検討したとき、MMF はこれらの代謝酵素を阻害しなかった (参考 CTD 5.3.2.2-6: P00012-10-03 試験)。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2K に対し、MMF (100 µmol/L) は阻害作用を示さなかった (参考 CTD 5.3.2.3-5: P00012-12-03 試験、参考 CTD 5.3.2.3-6: P00012-12-05 試験)。

BCRP に対し、本薬 (500 µmol/L) は阻害作用を示さなかった。また、BCRP 及び BSEP に対し、MMF (50 µmol/L) は阻害作用を示さなかった (参考 CTD 5.3.2.3-7: P00012-12-06 試験)。

LLC-PK₁ 細胞及び Caco-2 細胞単層膜に本薬 (0.01~500 µmol/L) 又は MMF (0.01~300 µmol/L) を添加し、P-gp のジゴキシン輸送に対する阻害能について検討したとき、P-gp 阻害作用は認められなかった (参考 CTD 5.3.2.2-7: P00012-10-04 試験、参考 CTD 5.3.2.3-1: P00012-06-03 試験)。

ヒト肝細胞に MMF (1~200 µmol/L) を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 及び P-gp に対する MMF の誘導作用を検討したとき、MMF は 20 及び 200 µmol/L において 1 例のドナーで CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導作用 (約 1.4 倍) を示したが、誘導倍率が小さいこと、同一の核ホルモン受容体 (PXR) により調節される CYP2C9 及び CYP2C19 と CYP3A4 の間に一貫した誘導の傾向は認められなかったことを踏まえると、臨床的意義がある薬物相互作用を示す可能性は低いと申請者は考察している (参考 CTD 5.3.2.2-3: P00012-04-14 試験、参考 CTD 5.3.2.2-5: P00012-06-05 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

日本人、中国人及び白人の健康成人 (薬物動態評価例数: 日本人: 24 例、中国人: 23 例、白人: 24 例) を対象に、本剤 1 回 120 又は 240 mg を標準食摂取後に 10 時間間隔で 2 回経口投与したとき、血漿中 MMF の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、日本人、中国人及び白人において薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった (CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験)。

27) CYP1A2: 3-シアノ-7-エトキシクマリン、CYP2B6: ププロピオン、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: 7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン、CYP2C19: 3-シアノ-7-エトキシクマリン、CYP2D6: プフラロール、3-[2-(*N,N*-ジエチル-*N*-メチルアミノ)エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン、CYP2E1: 7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン、7-ベンジルオキシ-トリフルオロメチルクマリン、7-ベンジルオキシキノリン

28) CYP1A2: タクリン、CYP2B6: ププロピオン、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: トルブタミド、CYP2C19: *S*-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトर्फアン、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

表 13 日本人、中国人及び白人の健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中 MMF の薬物動態パラメータ

		評価 例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
日本人	120 mg/回	12	1.35 ± 0.64	4.0	0.86 ± 0.85	4.91 ± 0.98
	240 mg/回	12	2.37 ± 1.35	5.0	0.66 ± 0.22	8.24 ± 2.91
中国人	120 mg/回	12	1.65 ± 0.68	3.9	0.60 ± 0.14	5.57 ± 1.11
	240 mg/回	11	3.23 ± 1.66	3.9	0.59 ± 0.18	10.63 ± 2.56
白人	120 mg/回	12	1.24 ± 0.59	4.5	0.93 ± 0.42	4.22 ± 1.08
	240 mg/回	12	2.39 ± 0.68	5.0	0.81 ± 0.59	9.29 ± 1.79

平均値±標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤 120、240 又は 360 mg を標準食摂取後に単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びフマル酸は検出されなかった。血漿中 MMF の C_{max} はそれぞれ 0.58 ± 0.17、1.43 ± 0.29 及び 1.90 ± 0.57 µg/mL、AUC_{0-9h} はそれぞれ 1.21 ± 0.37、2.41 ± 0.58 及び 3.78 ± 1.11 µg·h/mL であった（参考 CTD 5.3.4.1-1: IKP/ID33 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 51 例）を対象に、本剤 240 又は 360 mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中 MMF の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった（CTD 5.3.4.1-2: 109HV101 試験）。

表 14 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中 MMF の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
240	50 ^{b)}	2.15 ± 0.95	2.5	0.57 ± 0.12 ^{c)}	3.37 ± 1.01 ^{c)}
360	51	2.74 ± 1.07	2.0	0.63 ± 0.19 ^{d)}	5.01 ± 1.43 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 1 例ですべての測定時点において血漿中 MMF 濃度が定量下限以下であったため、解析対象から除外された。

c) 49 例、d) 48 例

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本剤 120 mg/回を標準食摂取後に 1 日 3 回 2 日間反復経口投与し、7 日間休薬した後、本剤 240 mg/回を標準食摂取後に 1 日 3 回 2 日間反復経口投与したとき、各投与期の最終投与時における血漿中 MMF の C_{max} は 120 及び 240 mg においてそれぞれ 0.84 ± 0.32 及び 1.52 ± 0.40 µg/mL、AUC_{0-14h} はそれぞれ 1.89 ± 0.68 及び 4.07 ± 1.28 µg·h/mL であり、C_{max} 及び AUC_{0-14h} は用量に比例して増加した。また、反復投与による蓄積は認められなかった（参考 CTD 5.3.3.1-2: FAG-201-FG-PK-03/04 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、標準食摂取後に本剤 1 回 240 若しくは 360 mg を 1 日 2 回、1 回 240 mg を 1 日 3 回又は 1 回 360 mg (120 mg を 1 時間おきに 3 回投与) を 1 日 2 回の用法・用量にて 4 日間反復経口投与²⁹⁾したとき、血漿中 MMF の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.1-3: 109HV106 試験）。

29) 各投与日において、1 日 2 回投与群では 8 及び 18 時、1 日 3 回投与群では 8、12 及び 18 時、本剤 120mg を 1 時間おきに 3 回投与した群では 8、9、10、18、19 及び 20 時に本剤を投与し、投与 1 日目及び 4 日目の 8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17 及び 18 時において経時的に血漿中 MMF 濃度を測定した。

表 15 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中 MMF の薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	評価時期	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-10h} (µg·h/mL)
	4日目	1.82±0.66	3.0	0.83±0.38	3.12±0.71	
360 mg/回 (1日2回)	6	1日目	1.91±0.85	4.0	3.02±6.02	4.23±1.05
		4日目	2.23±1.21	2.8	0.82±0.23	4.54±1.35
240 mg/回 ^{b)} (1日3回)	6	1日目	2.23±1.04	6.0	3.10±5.23	5.89±2.18
		4日目	2.18±1.09	5.5	1.13±0.44	5.97±1.80
360 mg/回 ^{c)} (1日2回)	6	1日目	3.39±1.67	5.0	1.38±0.97	4.82±1.56
		4日目	2.95±1.11	5.0	1.59±1.84	4.83±1.24

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 投与2回(8及び12時)分の薬物動態パラメータ

c) 120 mgを1時間おきに3回投与

外国人健康成人男性(薬物動態評価例数8例)を対象に、¹⁴C標識体(本薬)240 mgを絶食下で単回経口投与したとき、投与96時間後までの呼気中並びに投与168時間後までの尿中及び糞中に総放射能のそれぞれ39.7±5.0³⁰⁾~58.6±8.0%³¹⁾、15.5±1.7%及び0.9±0.3%が排泄された。放射能は呼気中には二酸化炭素として排泄され、尿中には未変化体が0.06%、コハク酸モノメチルのシステイン抱合体が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が1.77%、コハク酸ジメチルのN-アセチルシステイン抱合体が1.40%排泄された。血漿中に認められた主な代謝物はグルコース(血漿中放射能の60.5%)並びにフマル酸及びクエン酸⁸⁾(血漿中放射能の27.5%)であった(CTD 5.3.3.1-4: 109HV102 試験)。

6.2.3 薬物相互作用試験

本剤とIFNβ-1a、GA、アセチルサリチル酸及び経口避妊薬との薬物相互作用試験における併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、それぞれ表16及び表17のとおりであった。

表 16 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬(用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC	
1回240 mg 1日3回	IFNβ-1a (30 µg 単回 ^{b)})	MMF	24	0.99 [0.81, 1.20]	0.93 [0.85, 1.01] ^{g)}	参考 CTD5.3.3.4-1: 109HV103 試験
1回240 mg 1日3回	GA (20 mg 単回 ^{c)})	MMF	24	0.95 [0.81, 1.12]	0.99 [0.94, 1.05] ^{d)}	参考 CTD5.3.3.4-2: 109HV104 試験
1回240 mg 1日2回	アセチルサリチル酸 (325 mg 1日3回 ^{d)})	MMF	6	0.74 [0.50, 1.07]	0.89 [0.67, 1.20] ^{e)}	参考 CTD5.3.3.1-3: 109HV106 試験

a) 併用投与時/単独投与時

b) 筋肉内投与、c) 皮下投与、d) 経口投与、e) AUC_{0-20h}、f) AUC_{0-24h}、g) AUC_{0-10h}

表 17 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬(用法・用量)	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-24h}	
1回240 mg 1日2回	経口避妊薬 (Norgestimate 250 µg、 エチニルエストラジオール 35 µg 1日1回 ^{b)})	Norelgestromin ^{c)}	32	0.99 [0.92, 1.06]	0.98 [0.92, 1.03]	参考 CTD5.3.3.4-3: 109HV113 試験
		エチニルエストラジオール	32	0.97 [0.92, 1.03]	0.94 [0.89, 0.99]	

a) 併用投与時/単独投与時

b) 経口投与、c) Norgestimateの代謝物

6.2.4 薬力学試験

6.2.4.1 QT/QTc 間隔に対する影響の検討 (CTD 5.3.4.1-2: 109HV101 試験)

30) 二酸化炭素の内因性産生速度を5 mmol/min/体表面積 m²とした場合の推定総排泄量 (Methods Enzymol. 1991; 206: 517-22)

31) 二酸化炭素の内因性産生速度を900 g/日とした場合の推定総排泄量 (Occu Health Saf. 2006; 75: 68-9)

外国人健康成人（薬力学評価例数 54 例）を対象に、プラセボ、本剤 240 若しくは 360 mg 又はモキシフロキサシン 400 mg を絶食下で単回経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。本剤 240 及び 360 mg 並びにモキシフロキサシン投与後の QTcI 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボとの群間差とその片側 95%信頼区間の上限はそれぞれ最大で-0.2/4.6 ms（3.5 時間後）、1.7/6.5 ms（4.0 時間後）及び 11.4/16.1 ms（4.0 時間後）であった。また、血漿中 MMF 濃度と QTcI 間隔のベースラインからの変化量との間に関連性は認められなかった。

6.2.4.2 潮紅に関する検討

外国人健康成人（薬力学評価例数 56 例）を対象に、標準食摂取後にプラセボ又は本剤 1 回 240 若しくは 360 mg を 1 日 2 回、1 回 240 mg を 1 日 3 回若しくは 1 回 360 mg（120 mg を 1 時間おきに 3 回投与）を 1 日 2 回の用法・用量にて 4 日間反復経口投与し、潮紅の症状（GFSS³²⁾及び FSS³³⁾）及び潮紅に関連する可能性のあるバイオマーカー（血漿中 PGF_{2α}、8-iso-PGF_{2α}、9α,11β-PGF_{2α}、セロトニン及びヒスタミン濃度、尿中 PGD-M 濃度）について検討した。GFSS は本剤群において増加し、投与 2 日目（プラセボ群では投与 3 日目）に最高値 0.2/2.5/3.5/1.5/3.5（プラセボ群/240 mg 1 日 2 回群/360 mg 1 日 2 回群/240 mg 1 日 3 回群/360 mg 1 日 3 回群、以下同順）に到達した。FSS は投与 1 日目の投与 1～5 時間後に最高値 0.3/2.2/2.7/1.5/5.3 に到達した。また、血漿中 9α,11β-PGF_{2α} 濃度は投与 1 日目の投与 1～6 時間後（プラセボ群では投与 4 日目の 4 時間後）に用量依存的に増加が認められ（最高値として 0.0135/0.0552/0.2165/0.0813/0.1422 ng/mL）、9α,11β-PGF_{2α} の濃度が高値を示した被験者において GFSS 及び FSS が高値を示す傾向が認められた。尿中 PGD-M 濃度についても投与 1 日目の投与 0～8 時間後（2.07/5.13/4.71/3.30/6.54 ng/mg クレアチニン）に増加する傾向が認められたが、血漿中 PGF_{2α}、8-iso-PGF_{2α}、セロトニン及びヒスタミン濃度に大きな変動は認められなかった。さらに、本剤（1 回 240 若しくは 360 mg を 1 日 2 回又は 1 回 240 mg を 1 日 3 回）及びアセチルサリチル酸（1 回 325 mg を 1 日 3 回）を併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して GFSS 及び FSS は低値を示し、血漿中 9α,11β-PGF_{2α} 濃度の増加も認められなかった（参考 CTD 5.3.3.1-3: 109HV106 試験）。

外国人乾癬患者（薬力学評価例数 24 例）を対象に、標準食摂取後に本剤 240 mg を単回経口投与又は 1 回 120 mg を 4～5 時間間隔で 3 回反復経口投与し、潮紅の症状（FSS³³⁾）及び潮紅に関連する可能性のあるバイオマーカー（血漿中 PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、セロトニン、ヒスタミン及び TNFα 濃度）について検討した。FSS が高値を示した時間帯に血漿中 PGD₂、9α,11β-PGF_{2α} 及びセロトニン濃度の増加が認められたが、プラセボ投与群においても本剤群と同程度のセロトニン濃度の増加が認められたことから、セロトニン濃度の増加と潮紅の発現に明確な関連性は認められなかったと申請者は考察している（参考 CTD 5.3.5.4-2: FAG-201-BG-PK-01/02 試験）。

6.2.4.3 Nrf2 経路の活性化に関する検討（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験）

外国人 MS 患者（薬力学評価例数 274 例）を対象に、プラセボ又は本剤 1 回 240 mg を 1 日 2 回若しくは 3 回、食後に 48～96 週間反復経口投与し、Nrf2 活性化のマーカーである NQO-1 及びヘムオキシゲナーゼ 1 の mRNA 発現量について検討したとき、プラセボ群と比較して本剤群で投与 12 週及び 48 週において NQO-1 mRNA 発現量の増加（13.1～29.0%）が認められたが、ヘムオキシゲナーゼ 1 mRNA の増加は認められなかった。

32) 過去 24 時間における潮紅症状を被験者が 10 段階（0: 潮紅なし、10: 最も重度）で評価する尺度

33) 投与後 12 時間までの 16 時点における潮紅症状を被験者が 10 段階（0: 潮紅なし、10: 最も重度）で評価する尺度

6.2.5 患者における検討 (CTD 5.3.3.2-1: 109MS101 試験)

外国人 MS 患者 (薬物動態評価例数 48 例) を対象に、本剤 1 回 240 mg を 2 回 (10 時間間隔) 又は 3 回 (4~6 時間間隔)、標準食摂取後に反復経口投与したとき、血漿中 MMF の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。分散分析を用いて C_{max} 及び AUC_{0-24h} に対する性別、年齢 (40 歳以上、40 歳未満)、体重、アルコール摂取の有無の影響を検討したところ、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} に対して体重の影響が認められ、体重が 1 kg 増加するごとに C_{max} 及び AUC_{0-24h} がそれぞれ約 1.4% 及び 2% 低下すると推定された。

表 18 外国人 MS 患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中 MMF の薬物動態パラメータ

用法・用量	評価例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
1 回 240 mg/1 日 2 回	22	1.87 ± 1.25	5.0	1.30 ± 0.80	8.21 ± 3.46
1 回 240 mg/1 日 3 回	26	2.46 ± 1.43	7.5	1.39 ± 0.96	12.44 ± 3.07

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について

機構は、高脂肪食の影響を検討した試験 (CTD 5.3.1.1-2: C-1903 試験) において、高脂肪食摂取時に絶食下投与時と比較して C_{max} が低値を示したことから、食事のタイミングが本剤の有効性及び安全性に影響を与える可能性及び食事の影響に関する注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、標準食の影響を検討した試験 (CTD 5.3.1.1-3: FAG-201-FG-PK-02/02 試験) では MMF の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は食事の影響を受けなかったが、高脂肪食の影響を検討した試験 (C-1903 試験) では高脂肪食摂取時に絶食下投与時と比較して C_{max} の低下及び t_{max} の遅延が認められたこと、その要因として高脂肪食摂取時にカプセル崩壊の遅延、腸溶性コーティングを有するマイクロ錠からの薬剤溶出の遅延及び胃排出速度の遅延が生じた可能性が考えられることを説明した。また申請者は、C-1903 試験及び FAG-201-FG-PK-02/02 試験における主な有害事象の発現割合は表 19 のとおりであり、C-1903 試験では高脂肪食摂取時と比較して空腹時の有害事象発現割合が高く、潮紅、錯感覚、頭痛、浮動性めまい、悪心等の有害事象が多く認められる傾向が示唆されたことを説明した。さらに申請者は、第 I 相試験において本剤 240 mg を絶食下で単回経口投与³⁴⁾、本剤 240 mg を標準食摂取後に単回経口投与³⁵⁾又は本剤 240 mg を標準食摂取後に 1 日 2 回反復経口投与³⁶⁾した被験者における有害事象の発現割合は、それぞれ 87% (206/236 例)、83% (20/24 例) 及び 68% (36/53 例) であり、食後投与時には忍容性が改善する傾向が示唆されたことを説明した。

34) CTD 5.3.1.1-1: 109HV105 試験、CTD 5.3.1.2-1: 109HV107 試験、参考 CTD 5.3.1.2-2: 109HV109 試験、CTD 5.3.4.1-2: 109HV101 試験、CTD 5.3.1.1-3: FAG-201-FG-PK-02/02 試験 (空腹時投与)

35) CTD 5.3.1.1-3: FAG-201-FG-PK-02/02 試験 (標準食摂取時投与)、参考 CTD 5.3.4.1-1: IKP/ID33 試験

36) 参考 CTD 5.3.3.1-2: FAG-201-FG-PK-03/04 試験、CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験

表 19 C-1903 試験及び FAG-201-FG-PK-02/02 試験における主な有害事象の発現割合

	C-1903 試験		FAG-201-FG-PK-02/02 試験	
	空腹時	高脂肪食 摂取時	空腹時	標準食 摂取時
評価例数	36	34	12	12
すべての有害事象	34 (94.4)	25 (73.5)	8 (66.7)	11 (91.7)
主な事象				
潮紅	34 (94.4)	23 (67.6)	8 (66.7)	10 (83.3)
そう痒症	6 (16.7)	4 (11.8)	0	0
錯感覚	8 (22.2)	3 (8.8)	0	0
頭痛	5 (13.9)	2 (5.9)	1 (8.3)	1 (8.3)
浮動性めまい	4 (11.1)	2 (5.9)	1 (8.3)	0
悪心	3 (8.3)	2 (5.9)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

これらの検討結果に基づき申請者は、潮紅、消化器系の有害事象（悪心、下痢）等の発現は C_{max} に関連する可能性があり、食後投与とすることで有害事象の発現割合を低減できる可能性が示唆されたと判断し、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験）では本剤を食後に投与するよう規定したことを説明した。その上で申請者は、現時点では本剤を空腹時に投与した場合の安全性に特段の懸念は示されていないと考えるものの、本剤の MS 患者における有効性及び安全性は食後投与下でのみ検討されていること、欧州では添付文書で食後投与が推奨されていることを踏まえ、本邦の添付文書にも用法・用量に食後投与が望ましい旨を記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤の薬物動態及び有害事象発現割合は食事内容の影響を受けると考えられること、本剤の MS 患者における有効性及び安全性は食後投与時のみで確認されていることを踏まえると、用法・用量に食後投与を規定することが適切と考えるが、最終的な用法・用量については専門協議における議論を踏まえて判断したいと考える。

6.R.2 日本人及び外国人における本剤の薬物動態の差異について

機構は、日本人及び外国人における本剤の薬物動態に差異がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は経口投与後速やかにエステラーゼによって MMF に加水分解された後（Biopharm Drug Dispos 2003; 24: 259-73、BMC pharmacol 2004; 4: 22）、エステラーゼによる代謝を受けて主にフマル酸を生成し、TCA 回路を経てグルコース、クエン酸等に代謝されるが、これらの代謝に関与する酵素について著しい民族差は知られていないこと（International J of Clin Pharm and Ther 2009; 47: 570-8）、本薬未変化体及び MMF について CYP による代謝は認められなかったこと（6.2.1 参照）から、CYP の遺伝多型に起因した民族差が認められる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、日本人、中国人及び白人の健康成人における本剤の薬物動態を比較検討した第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験）において、MMF の薬物動態パラメータは日本人、中国人及び白人で大きく異ならなかったこと（表 13）を説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤投与時の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の薬物動態が日本人及び外国人で大きく異なる可能性は低いと考える。

6.R.3 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における薬物動態について

機構は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における薬物動態は検討されていないことから、MMF の代謝及び排泄過程の詳細を踏まえ、当該患者に対する注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は経口投与後速やかにエステラーゼによって MMF に加水分解された後、全身循環に到達した MMF がエステラーゼによる代謝を受けてフマル酸を生成し、その後は TCA 回路に取り込まれてグルコース、クエン酸等に代謝され、最終的に二酸化炭素として主に呼気に排泄されること、エステラーゼ及び TCA 回路に関連する酵素は多数の組織に豊富に分布していること (Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38: 257-88) を説明した。さらに申請者は、肝臓が関与する代謝物について、本薬を肝細胞に添加して 60 分間インキュベートしたとき、ヒト肝細胞においては本薬及び MMF のグルタチオン抱合体が 2.32% しか認められず (参考 CTD 4.2.2.4-1)、肝機能正常被験者に本薬を単回経口投与したとき、尿中には本薬及び MMF のグルタチオン抱合体とその分解産物が 9.7% 認められたのみであったこと (CTD 5.3.3.1-4: 109HV102 試験) を説明し、本薬及び MMF の排泄に肝臓が果たす役割は小さいと考えることを説明した。

次に申請者は、腎機能障害患者に関して、腎機能正常被験者における本薬の尿中排泄の割合は本薬投与量の 15.5% であったこと (109HV102 試験) から、腎排泄の差異が本薬の排泄に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験 (CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験、CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験) における有害事象により本剤を減量した患者の割合は、腎機能正常患者 (プラセボ 2.3% (18/778 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 2 回 9.1% (67/739 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 3 回 9.3% (63/676 例)) と比較して腎機能障害患者 (プラセボ 2.9% (4/136 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 2 回 8.3% (9/108 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 3 回 17.1% (20/117 例)) において高かったこと、また、その差は主に消化器系有害事象の発現割合が腎機能障害患者で高かったことが影響したことを説明した。一方で申請者は、国内外臨床試験における投与中止に至った有害事象の発現割合は、腎機能正常患者 (プラセボ 9.6% (75/778 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 2 回 12.2% (90/739 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 3 回 13.9% (94/676 例)) と腎機能障害患者 (プラセボ 11.0% (15/136 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 2 回 12.0% (13/108 例)、本剤 1 回 240 mg 1 日 3 回 15.4% (18/117 例)) で同様であったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の代謝に肝機能の差異に起因する著しい個体差が認められる可能性は低く、また本剤投与時に消化器系有害事象が認められた場合には減量が可能であること (7.R.6.3 参照) を踏まえると腎機能障害患者における安全性が临床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、肝臓における代謝及び腎臓における排泄の寄与が完全には排除できないことを踏まえ、重度の肝機能障害患者及び腎機能障害患者は慎重投与に設定し、添付文書で注意喚起を行うことを説明した。

機構は、MMF の代謝は TCA 回路を介する経路が大部分を占め、TCA 回路は広汎な組織に存在すること、腎排泄は主要な排泄経路ではないことを踏まえると、肝機能及び腎機能の差異が本薬の薬物動態に著しい影響を与える可能性は低いと考えるが、グルタチオン抱合体及びその分解物が尿中に排泄されており、MMF の代謝及び排泄過程の一部に肝臓及び腎臓が関与する可能性が示

唆されていること、国内外臨床試験での肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性の検討は限られていること等を踏まえると、重度の肝機能障害患者及び重度の腎機能障害患者に対しては本剤を慎重に投与するよう注意喚起することが適切と考える。なお機構は、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、RRMS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験)、海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験) の成績が提出された。また安全性に関する評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験) の成績が提出された。その他、参考資料として海外臨床試験成績 (海外第Ⅱ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-1: C-1900 試験)、海外長期投与試験 (参考 CTD 5.3.5.2-1: 109MS303 試験) 等) が提出された。なお、以下においては主要な臨床試験 (109HV108 試験、109MS305 試験、C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験) の概略を記載する。

7.1 第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.3-1: 109HV108 試験<■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日>)

海外在住日本人、中国人及び白人の健康成人 (目標症例数 72 例 (各人種 24 例)) を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については、6.2 参照)。

用法・用量は、本剤 240 mg/日又は 480 mg/日を標準食摂取後に 10 時間間隔で 2 回経口投与すると設定された。

総投与症例 71 例 (240 mg/日群 36 例、480 mg/日群 35 例) 全例が安全性解析対象集団であった。中止例は認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は本剤 240 mg/日群 63.8% (23/36 例) 及び本剤 480 mg/日群 80.0% (28/35 例) (以下同順) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査異常を含む) は、61.1% (22/36 例) 及び 74.3% (26/35 例) に認められ、主な事象は潮紅 (15 例、23 例)、頭痛 (6 例、4 例)、傾眠 (3 例、5 例)、そう痒症 (3 例、5 例)、悪心 (0 例、4 例)、錯感覚 (3 例、3 例)、浮動性めまい (3 例、0 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) 並びに心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人、中国人及び白人の健康成人に本剤 240～480 mg/日を反復経口投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

7.2 探索的試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4(パート 1) 及び 5.3.5.2-2(パート 2): 109MS305 試験 <■■■年■■月■■日～継続中 (■■■年■■月■■日データカットオフ) >)

RRMS 患者³⁷⁾ (目標症例数 [パート 1] 202 例 (各群 101 例 (日本人 50 例以上))、[パート 2] パート 1 の来院を完了した被験者 (ただし日本人は 100 例以上)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 5 つの国又は地域 (日本 27 施設、韓国 6 施設、台湾 3 施設、チェコ 9 施設及びポーランド 9 施設) で実施された。 [パート 1 (二重盲検期)]

用法・用量は、プラセボ又は本剤 480 mg/日 (120 mg/回の 1 日 2 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 2 回投与に増量) を食後に経口投与すると設定され、投与期間は 24 週間と設定された。また、パート 1 の来院完了例は、パート 2 (継続投与期) へ移行するか、投与を終了すると設定された。

無作為化症例 225 例 (プラセボ群 113 例、本剤群 112 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 1 例 (本剤群) を除いた 224 例 (113 例、111 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は 12 例 (6 例、6 例) であり、主な中止理由は有害事象 4 例 (3 例、1 例) 及び同意撤回 4 例 (3 例、1 例) 等であった。

主要評価項目である、ITT 集団における投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数は表 20 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、地域及びベースライン時の Gd 造影病巣数により調整した負の二項回帰モデル³⁸⁾)。

表 20 投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数 (ITT、LOCF³⁸⁾)

	評価例数	病巣総数		病巣総数の比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
		平均値±標準偏差 中央値 (最小値、最大値)	点推定値 ^{a)}		
プラセボ群	113	4.3 ± 8.20 1 (0, 55)	3.257	0.164 [0.101, 0.266]	<0.0001
本剤群	111	1.1 ± 5.46 0 (0, 55)	0.534		

a) 地域(日本/日本以外)及びベースライン時の Gd 造影病巣数により調整した負の二項回帰モデルに基づく

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 77.0% (87/113 例)、本剤群 86.5% (96/111 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 16 例 (MS 再発 15 例、MS 再発・卵管癌 1 例) 及び本剤群 15 例 (MS 再発 12 例、腎盂腎炎、不安、上腕骨骨折・脛骨骨折・交通事故各 1 例) に認められ、プラセボ群の MS 再発 2 例、本剤群の MS 再発 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 26.5% (30/113 例)、本剤群 55.9% (62/111 例) (以下同順) に認められ、主な事象は潮紅 (8 例、23 例)、下痢 (1 例、10 例)、悪心 (3 例、7 例)、腹痛 (0 例、7 例)、ほてり (1 例、6 例)、ALT 増加 (1 例、6 例)、そう痒症 (0 例、6 例) 等であった。

バイタルサイン (体温、脈拍数、血圧) について、臨床的に重要な変動として、本剤群で体温上昇 (1 例)、脈拍数増加 (1 例)、拡張期血圧低下 (2 例) が認められた。また、心電図については、臨床的に重要な異常がプラセボ群と本剤群の各 10 例に認められ、このうちベースライン時に

37) 改訂 McDonald 診断基準 (2005 年) (Ann Neurol 2005; 58: 840-6) に基づき RRMS と診断された患者

38) 地域 (日本/日本以外)、ベースライン時の Gd 造影病巣数で調整した負の二項回帰モデルに基づく。頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣数の欠測値は LOCF により補完を行ったが、欠測値が 2 回連続し、次の測定時に有効な測定値がある場合は、次の測定値で補完した。補完可能な測定値がない場合は、同じ群及び測定時における他のすべての被験者の平均値で欠測値を補完した。

異常はなく治験薬投与後に異常となった症例はそれぞれ 3 例及び 6 例であった。

[パート 2 (継続投与期)]

用法・用量は、本剤 480 mg/日 (パート 1 の投与群によらず、120 mg/回の 1 日 2 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 2 回投与に増量) を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与すると設定された。有効性及び安全性の解析は、投与 48 週 (パート 2 における 24 週) までのデータに基づき実施された。

総投与症例 213 例 (プラセボ群からの移行例 (以下、プラセボ-本剤集団) 108 例 (日本人 53 例)、本剤群からの移行例 (以下、本剤-本剤集団) 105 例 (日本人 53 例)、以下同順) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は 24 例 (17 例、7 例) であり、主な中止理由は同意撤回 9 例 (6 例、3 例) 及び有害事象 8 例 (7 例、1 例) 等であった。

有効性評価項目である、ITT 集団における投与 24 及び 48 週 (パート 2 における 0 及び 24 週) の頭部 MRI 検査における Gd 造影病巣数は表 21 のとおりであった。

表 21 投与 24 及び 48 週の頭部 MRI 検査における Gd 造影病巣数 (ITT、OC)

	24 週	48 週
プラセボ-本剤集団	1.4 ± 3.3 (106) 0 (0, 22)	0.4 ± 1.0 (95) 0 (0, 6)
本剤-本剤集団	0.2 ± 0.5 (102) 0 (0, 3)	0.3 ± 1.2 (101) 0 (0, 8)

上段：平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

下段：中央値 (最小値、最大値)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ-本剤集団 86.1% (93/108 例)、本剤-本剤集団 82.9% (87/105 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ-本剤集団 14 例 (MS 再発 7 例、虫垂炎、下痢、胃腸障害、妊娠、骨盤内炎症性疾患・MS 再発、慢性扁桃炎、ミクロアルブミン尿・MS 再発各 1 例)、本剤-本剤集団 12 例 (MS 再発 8 例、2 型糖尿病、自殺企図、アルコール中毒・薬物毒性、急性心筋梗塞各 1 例) に認められ、プラセボ-本剤集団の下痢 1 例及び胃腸障害 1 例については、治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ-本剤集団 59.3% (64/108 例)、本剤-本剤集団 31.4% (33/105 例) (以下同順) に認められ、主な事象は潮紅 (32 例、0 例)、上腹部痛 (11 例、1 例)、悪心 (8 例、1 例)、下痢 (8 例、0 例)、発疹 (2 例、6 例)、嘔吐 (6 例、1 例) 等であった。

バイタルサイン (体温、脈拍数、血圧) について、臨床的に重要な変動として、プラセボ-本剤群で拡張期血圧低下 (1 例)、本剤-本剤群で収縮期血圧低下 (1 例)、拡張期血圧低下 (1 例) が認められた。なお、心電図については測定されていない。

以上より申請者は、RRMS 患者に対して本剤 480 mg/日を投与したときの有効性が示され、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、パート 2 (継続投与期) の成績から、本剤 480 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されたと考えることを説明した。

7.2.2 海外第 II 相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-1: C-1900 試験 < 年 月 日 ~ 年 月 日 >)

RRMS 患者³⁹⁾ (目標症例数 260 例: 各群 65 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

[パート 1]

用法・用量は、プラセボ又は本剤 120 mg/日 (120 mg を 1 日 1 回)、360 mg/日 (120 mg を 1 日 3 回) 若しくは 720 mg/日 (120 mg/回の 1 日 3 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 3 回投与に増量) を 24 週間経口投与すると設定された。また、パート 1 終了後、希望する患者では継続投与期 (パート 2) への移行が可能とされた。

無作為化症例 257 例 (プラセボ群 65 例、本剤 120 mg/日群 64 例、360 mg/日群 64 例、720 mg/日群 64 例、以下同順) のうち、未投与例 1 例 (本剤 720 mg/日群) を除いた 256 例 (65 例、64 例、64 例、63 例) が安全性解析対象集団であった。このうち、12、16、20 及び 24 週の頭部 MRI 検査が実施され、併用が禁止された MS 治療薬を使用していなかった症例 223 例 (54 例、59 例、56 例及び 54 例) が有効性解析対象集団であった。中止例は 30 例 (6 例、6 例、8 例、10 例) であり、主な中止理由は有害事象 16 例 (0 例、4 例、6 例、6 例) 及び同意撤回 6 例 (3 例、0 例、1 例、2 例) 等であった。

主要評価項目である、有効性解析対象集団における投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数は表 22 のとおりであり、本剤 360 mg/日群及び 720 mg/日群の併合群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$, Wilcoxon 順位和検定)。

表 22 投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数 (有効性解析対象集団)

	評価例数	病巣総数	プラセボ群との比較	
			群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
プラセボ群	54	4.5 ± 7.37 2 (0, 42)		
本剤併合群 ^{a)}	110	2.3 ± 5.04 0 (0, 30)	-2.2 [-4.4, 0.0]	< 0.001
本剤 120 mg/日群	59	3.3 ± 5.14 1 (0, 22)	-1.2 [-3.6, 1.2]	-
本剤 360 mg/日群	56	3.1 ± 5.93 1 (0, 30)	-1.4 [-3.9, 1.1]	-
本剤 720 mg/日群	54	1.4 ± 3.78 0 (0, 24)	-3.1 [-5.4, -0.9]	-

上段: 平均値 ± 標準偏差、下段: 中央値 (最小値、最大値)

a) 本剤 360 mg/日群と 720 mg/日群の併合群

b) Wilcoxon 順位和検定

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 75.4% (49/65 例)、本剤 120 mg/日群 85.9% (55/64 例)、360 mg/日群 92.2% (59/64 例)、720 mg/日群 87.3% (55/63 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 8 例 (MS 再発 5 例、回転性めまい、子宮平滑筋腫、下肢骨折各 1 例)、本剤 120 mg/日群 4 例 (MS 再発 3 例、MS1 例)、360 mg/日群 7 例 (MS 再発 6 例、骨盤内炎症性疾患・静脈炎 1 例)、720 mg/日群 7 例 (MS 再発 5 例、尿閉、腹痛各 1 例) に認められ、プラセボ群の 5 例 (MS 再発 3 例、回転性めまい、下肢骨折各 1 例)、本剤 120 mg/日群の MS 再発 1 例、本剤 360 mg/日群の 3 例 (MS 再発 2 例、骨盤内炎症性疾患・静脈炎 1 例)、720 mg/日群の MS 再発 3 例については、治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 30.8% (20/65 例)、本剤 120 mg/日群 68.9% (44/64 例)、360 mg/日群 65.6% (42/64 例)、720 mg/

39) McDonald 診断基準 (2001 年) (Ann Neurol 2001; 50: 121-7) に基づき RRMS と診断された患者

日群 74.6% (47/63 例) (以下同順) に認められ、主な事象は潮紅 (6 例、34 例、30 例、23 例)、悪心 (3 例、0 例、6 例、7 例)、頭痛 (0 例、0 例、5 例、6 例)、ほてり (0 例、5 例、0 例、6 例)、そう痒症 (4 例、4 例、5 例、4 例) 等であった。

[パート 2]

用法・用量は、プラセボ群の患者では本剤 720 mg/日 (120 mg/回の 1 日 3 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 3 回投与に増量)、本剤群の患者ではパート 1 と同一の用法・用量の本剤を 24 週間経口投与すると設定された。

総投与症例 225 例 (プラセボ群からの移行例 (以下、プラセボ-本剤 720 mg/日群) 59 例並びに本剤 120、360 及び 720 mg/日群からの移行例 58、56 及び 52 例、以下同順) が安全性解析対象集団であった。中止例は 15 例 (9 例、2 例、3 例、1 例) であり、主な中止理由は同意撤回 6 例 (3 例、2 例、1 例、0 例) 及び有害事象 5 例 (2 例、0 例、2 例、1 例) 等であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ-本剤 720 mg/日群 88.1% (52/59 例)、本剤 120 mg/日群 72.4% (42/58 例)、360 mg/日群 87.5% (49/56 例)、720 mg/日群 82.7% (43/52 例) に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ-本剤 720 mg/日群 5 例 (MS 再発 3 例、注入部炎症・神経因性膀胱・MS 再発、変形性関節症・MS 各 1 例)、本剤 120 mg/日群 6 例 (MS 再発 4 例、乳癌、上気道感染各 1 例)、360 mg/日群 7 例 (MS 再発 5 例、椎間板突出、不正子宮出血各 1 例)、720 mg/日群 3 例 (MS 再発 3 例) に認められ、プラセボ-本剤 720 mg/日群の変形性関節症・MS 1 例、本剤 120 mg/日群の 4 例 (MS 再発 3 例、乳癌 1 例)、360 mg/日群の 4 例 (MS 再発 2 例、椎間板突出、不正子宮出血各 1 例)、720 mg/日群の MS 再発 1 例については、治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ-本剤 720 mg/日群 64.4% (38/59 例)、本剤 120 mg/日群 24.1% (14/58 例)、360 mg/日群 28.6% (16/56 例)、720 mg/日群 36.5% (19/52 例) (以下同順) に認められ、主な事象は潮紅 (21 例、5 例、5 例、5 例)、上腹部痛 (6 例、0 例、3 例、1 例)、悪心 (5 例、0 例、2 例、3 例)、そう痒症 (5 例、1 例、2 例、1 例)、嘔吐 (5 例、0 例、0 例、0 例) 等であった。

パート 1 及びパート 2 を通じて、バイタルサイン (体温、脈拍数、血圧) について、臨床的に重要な変動として、プラセボ群で収縮期血圧低下 (1 例) が認められた。心電図について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、RRMS 患者に対して本剤 360~720 mg/日を投与したときの有効性が示唆され、本剤 120~720 mg/日投与時の安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

7.3 検証的試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験<■■■年■■月■■日~■■■年■■月■■日>)

RRMS 患者³⁷⁾ (目標症例数 1011 例、各群 337 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 480 mg/日 (120 mg/回の 1 日 2 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 2 回投与に増量) 又は 720 mg/日 (120 mg/回の 1 日 3 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 3 回投与に増量) を食後に経口投与すると設定され、投与期間は 96 週間と設定された。なお、増量後に潮紅又は消化器系有害事象が発現した場合、1 カ月間は 1 回投与量

を半量に減量することが可能とされた。また、投与 24 週以降に独立神経評価委員会により判断された再発⁴⁰⁾を経験し、かつ 48 週まで治験薬の投与を継続した被験者は、MS の代替治療薬に変更することが可能とされた。

無作為化症例 1237 例（プラセボ群 410 例、本剤 480 mg/日群 411 例、本剤 720 mg/日群 416 例、以下同順）のうち、治験薬未投与例 3 例（プラセボ群 2 例、本剤 480 mg/日群 1 例）を除いた 1234 例（408 例、410 例、416 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の ITT 集団であった。中止例は 396 例（143 例、126 例、127 例）であり、主な中止理由は有害事象（22 例、61 例、56 例）、同意撤回（34 例、18 例、18 例）、MS 再発（31 例、4 例、10 例）、MS 進行（14 例、7 例、7 例）等であった。

主要評価項目である、投与 96 週目までの独立神経評価委員会により確認された再発⁴⁰⁾例の割合は表 23 のとおりであり、本剤 720 及び 480 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001^{41)}$ 、ベースラインの EDSS スコア、年齢、地域及び試験組入れ前 1 年間における再発回数により調整した Cox 比例ハザードモデル）。

表 23 投与 96 週目までの独立神経評価委員会により確認された再発例の割合（ITT）

	評価例数	再発例数	再発例の割合 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
				ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	408	171	0.461		
本剤 480mg/日群	410	98	0.270	0.51 [0.40, 0.66]	<0.0001
本剤 720mg/日群	416	95	0.260	0.50 [0.39, 0.65]	<0.0001

a) Kaplan-Meier 法による推定

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

また、副次評価項目である、治験薬投与 96 週目までの EDSS スコアの悪化から判定した 12 週間持続する障害進行例の割合⁴²⁾は表 24 のとおりであり、本剤 720 及び 480 mg/日群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（本剤 720 mg/日群: $p = 0.0128$ 、本剤 480 mg/日群: $p = 0.0050$ 、ベースラインの EDSS スコア、年齢、地域及び試験組入れ前 1 年間における再発回数により調整した Cox 比例ハザードモデル）。

表 24 投与 96 週目までの EDSS スコアの悪化から判定した 12 週間持続する障害進行例の割合（ITT）

	評価例数 ^{a)}	障害進行例数	障害進行例の割合 ^{b)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
				ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	408	89	0.271		
本剤 480mg/日群	409	57	0.164	0.62 [0.44, 0.87]	0.0050
本剤 720mg/日群	416	62	0.177	0.66 [0.48, 0.92]	0.0128

a) ITT 集団のうちベースライン時点で EDSS スコアが測定されなかった 1 例 (本剤 480mg/日群) を除く

b) Kaplan-Meier 法による推定

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

40) 再発とは発熱又は感染とは関連せず、24 時間以上持続し、検査担当医師による評価時の新たな他覚的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再燃と定義された。治験実施計画書で規定した再発が認められた時点から 30 日以内に発現した新規又は再燃性の神経学的症状は同じ再発の一部と判断された。再発の有無は検査担当医師による評価に基づいて治験担当医師により判断された後、独立神経評価委員会の委員により最終的に判断された。検査担当医師による評価が終了した後、3 又は 5 日間のメチルプレドニゾロン 1000 mg/日の静脈内投与が許容された。

41) 検定の多重性は閉検定手順により調整することとしており、本剤 720mg/日群とプラセボ群との比較において有意差が認められた場合のみ、本剤 480mg/日群とプラセボ群との比較を行うこととした。

42) ベースライン時に EDSS スコアが 1.0 以上であった被験者では 1.0 以上の増加、ベースライン時に EDSS スコアが 0 であった被験者では 1.5 以上の増加が、12 週間継続することと定義された。なお、12 週間持続する障害進行を経験した被験者は MS の代替治療薬に変更することが可能とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 94.9%（387/408 例）、本剤 480 mg/日群 96.3%（395/410 例）、本剤 720 mg/日群 95.2%（396/416 例）に認められた。死亡例は本剤 480 mg/日群で 1 例（交通事故）及び本剤 720 mg/日群で 1 例（交通事故）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

プラセボ群	MS再発 ^{a)} 54例、うつ病 ^{b)} 、腱断裂各2例、貧血・腹膜出血・子宮平滑筋腫・月経障害、骨盤内炎症性疾患*、骨盤腔内腫瘍*、骨盤痛*、胃腸出血*、肺炎*、敗血症*、消化器結核*、大発作痙攣・MS再発、感染性下痢・ライター症候群・MS再発、子宮平滑筋腫・基底細胞癌、鼓膜炎・外耳炎、大腸炎*、潰瘍性大腸炎、小球性貧血・大腿骨頸部骨折、肝酵素上昇*、MS再発、痙攣・MS再発、H1N1インフルエンザ*、MS再発、脳症・MS再発、卵巣嚢胞*、MS再発*、意識消失*、片頭痛、インフルエンザ様疾患*、自殺念慮、多発性関節炎*、鼻咽頭炎*、血管腫、変形性関節症、子宮出血*、アレルギー性皮膚炎、下肢静止不能症候群*、肛門膿瘍*、末梢性虚血*、滑液嚢腫、脛骨骨折、乳癌、MS各1例（計86例）
本剤 480 mg/日群	MS再発 ^{c)} 32例、胃腸炎 ^{d)} 3例、卵巣嚢胞2例、副鼻腔炎・失神・尿路感染・MS再発、卵巣嚢胞破裂*、処置による低血圧・術後発熱、脳振盪・全般性不安障害・自己愛性人格障害、肺炎・てんかん・誤嚥性肺炎、躁病・神経学的症状・MS再発、血尿・蛋白尿・MS再発、抑うつ気分を伴う適応障害・自殺念慮、交通事故・外傷性脳損傷、発熱・嘔吐、胃腸炎・MS再発、ウイルス感染後疲労症候群・MS再発、胆汁うっ滞性肝炎*、MS再発*、神経鞘腫*、MS再発*、一過性脳虚血発作*、MS再発*、半月板障害、胸水*、ウイルス感染、過敏症*、子宮内膜症、胃腸障害*、子宮摘出、虫垂炎*、シェーグレン症候群*、女性不妊手術、移行上皮癌*、胆石症*、結腸内視鏡検査、尿管瘤、甲状腺腫*、肺の良性新生物、舌咽神経痛*、静脈瘤、うつ病*、自殺企図、第7脳神経麻痺*、潮紅*、ステイアブンス・ジョンソン症候群*、裂孔ヘルニア、腹部ヘルニア、便秘*、肺炎*各1例（計74例）
本剤 720 mg/日群	MS再発 ^{e)} 20例、副鼻腔炎・胃炎*、ウイルス感染・MS再発、意識変容状態・発熱・頭痛、胃炎*、神経学的症状*、MS再発、医学的観察・発熱・MS再発、アレルギー検査・MS・MS再発*、潮紅*、そう痒症*、腺筋症・卵巣嚢胞、低血糖症*、H1N1インフルエンザ、外陰部膿瘍*、腎仙痛*、血中ブドウ糖増加・MS再発、間脳性内分泌障害*、MS再発、蜂巣炎・MS再発、胃腸炎・MS再発、頭痛*、MS再発*、静脈瘤・MS再発、一過性全健忘*、MS再発*、嘔吐・MS再発、下腹部痛*、交通事故、背部痛*、子宮頸部癌*、うつ血性心不全*、便秘、深部静脈血栓症、非心臓性胸痛、アナフィラキシー様反応*、虚血性脳卒中*、急性冠動脈症候群*、橈骨骨折、検査 ^{f)} 、インフルエンザ*、心不全*、扁桃周囲膿瘍*、乳癌、頭位性回転性めまい、横静脈洞血栓症*、手首関節骨折、手骨折、甲状腺腫、卵巣嚢胞*、自然流産、子宮平滑筋腫、静脈ステント挿入、陰嚢水腫*、足関節部骨折、胃炎*、尿路感染*、ウイルス性迷路炎、過敏症*各1例（計65例）

* 因果関係が否定されていない事象

- 54 例中 15 例で治験薬との因果関係が否定されていない。
- 2 例中 1 例で治験薬との因果関係が否定されていない。
- 32 例中 15 例で治験薬との因果関係が否定されていない。
- 3 例中 1 例で治験薬との因果関係が否定されていない。
- 20 例中 9 例で治験薬との因果関係が否定されていない。
- 右耳聴覚障害治療のため検査入院となった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 71.6%（292/408 例）、本剤 480 mg/日群 85.6%（351/410 例）、本剤 720 mg/日群 84.6%（352/416 例）に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。

表 26 治験薬との因果関係が否定されなかった主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	本剤 720 mg/日群
評価例数	408	410	416
因果関係が否定されなかった有害事象	292 (71.6)	351 (85.6)	352 (84.6)
主な事象			
潮紅	19 (4.7)	151 (36.8)	130 (31.3)
下痢	36 (8.8)	44 (10.7)	60 (14.4)
頭痛	52 (12.7)	49 (12.0)	53 (12.7)
悪心	29 (7.1)	47 (11.5)	50 (12.0)
鼻咽頭炎	43 (10.5)	44 (10.7)	48 (11.5)
上腹部痛	22 (5.4)	35 (8.5)	47 (11.3)
疲労	8 (2.0)	38 (9.3)	42 (10.1)
MS再発	78 (19.1)	41 (10.0)	36 (8.7)
腹痛	18 (4.4)	39 (9.5)	33 (7.9)
そう痒症	12 (2.9)	38 (9.3)	27 (6.5)
蛋白尿	25 (6.1)	30 (7.3)	30 (7.2)
上気道感染	24 (5.9)	34 (8.3)	25 (6.0)
尿路感染	25 (6.1)	27 (6.6)	29 (7.0)
ほてり	6 (1.5)	27 (6.6)	28 (6.7)
嘔吐	14 (3.4)	26 (6.3)	28 (6.7)
紅斑	2 (0.5)	17 (4.1)	33 (7.9)
ALT 増加	10 (2.5)	24 (5.9)	24 (5.8)
発疹	12 (2.9)	28 (6.8)	19 (4.6)
錯感覚	15 (3.7)	16 (3.9)	27 (6.5)

発現例数（発現割合（%））

その他のバイタルサイン（体温、脈拍数、血圧）について、臨床的に重要な変動として、体温上昇（プラセボ群 3 例、本剤 480 mg/日群 5 例、本剤 720 mg/日群 3 例、以下同順）、脈拍数増加（1 例、2 例、3 例）、脈拍数減少（1 例、1 例、3 例）、収縮期血圧上昇（2 例、1 例、0 例）、収縮期血圧低下（5 例、7 例、3 例）、拡張期血圧上昇（1 例、3 例、2 例）、拡張期血圧低下（3 例、5 例、4 例）が認められた。また、心電図について、治験薬投与後に認められた主な臨床的に重要な異常所見は表 27 のとおりであった。

表 27 治験薬投与後に認められた、主な臨床的に重要な異常所見

	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	本剤 720 mg/日群
評価例数	408	410	416
臨床的に関連のある異常所見	52 (12.7)	53 (12.9)	68 (16.3)
主な所見			
平低 T 波	5 (1.2)	14 (3.4)	14 (3.4)
QTc 延長	16 (3.9)	9 (2.2)	13 (3.1)
ST 部分下降 (0.5~1 mm)	5 (1.2)	8 (2.0)	10 (2.4)
非特異的 T 波逆転	9 (2.2)	5 (1.2)	11 (2.6)
洞性頻脈	1 (0.2)	3 (0.7)	9 (2.2)
心室内伝導障害	5 (1.2)	3 (0.7)	7 (1.7)
不完全右脚ブロック	0	0	6 (1.4)
異所性上室性調律	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (1.0)
2 相性 T 波	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)
左心房異常	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)
左軸偏位	3 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.5)
I 度房室ブロック	5 (1.2)	4 (1.0)	2 (0.5)
右脚ブロック	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)

該当例数（割合（%））

以上より申請者は、RRMS 患者において、MS の再発抑制に対する本剤 480 及び 720 mg/日の有効性が示され、安全性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験②(CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験< 年 月 日～ 年 月 日 >)

RRMS 患者³⁷⁾ (目標症例数 1232 例、各群 308 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁴³⁾が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 480 mg/日 (120 mg/回の 1 日 1 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 2 回投与に増量) 若しくは 720 mg/日 (120 mg/回の 1 日 3 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg/回の 1 日 3 回投与に増量) を食後に経口投与、又は GA 20 mg/日を 1 日 1 回皮下投与すると設定され、投与期間は 96 週間と設定された。なお、増量後に潮紅又は消化器系有害事象が発現した場合、1 カ月間は 1 回投与量を半量に減量することが可能とされた。また、独立神経評価委員会により判断された再発⁴⁰⁾を 2 回経験し、かつ 48 週まで治験薬の投与を継続した被験者は、MS の代替治療薬に変更することが可能とされた。

無作為化症例 1430 例 (プラセボ群 363 例、本剤 480 mg/日群 362 例、本剤 720 mg/日群 345 例、GA 群 360 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 13 例 (本剤 480 mg/日群 3 例、GA 群 10 例) を除いた 1417 例 (363 例、359 例、345 例、350 例) が有効性解析対象集団の ITT 集団であった。なお、本剤 720 mg/日群に割り付けられた被験者 1 例で誤って GA 20 mg/日が投与されたことから、安全性解析対象集団では当該被験者を GA 群として扱うこととし、それぞれ 363 例、359 例、344 例及び 351 例を対象に解析が行われた。ITT 集団のうち中止例は 417 例 (129 例、106 例、96 例、86 例) であり、主な中止理由は有害事象 (21 例、36 例、38 例、27 例)、同意撤回 (14 例、9 例、15 例、10 例)、MS 再発 (18 例、6 例、3 例、6 例)、MS 進行 (8 例、7 例、5 例、8 例) であった。

主要評価項目である、投与 96 週目までの独立神経評価委員会により確認された年間再発率^{40,44)} は表 28 のとおりであり、本剤 720 及び 480 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた (いずれも $p < 0.0001$ ⁴¹⁾、ベースラインの EDSS スコア、年齢、地域及び試験組入れ前 1 年間における再発回数を調整因子とし、試験参加年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル)。

表 28 投与 96 週目までの独立神経評価委員会により確認された年間再発率 (ITT)

	評価例数	年間再発率 ^{a)} [95%信頼区間]	プラセボ群との比較 ^{a)}	
			群間比 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	363	0.401 [0.329, 0.488]		
本剤 480 mg/日群	359	0.224 [0.179, 0.282]	0.560 [0.423, 0.740]	<0.0001
本剤 720 mg/日群	345	0.198 [0.156, 0.252]	0.495 [0.369, 0.662]	<0.0001
GA 群	350	0.286 [0.232, 0.353]	0.714 [0.548, 0.931]	-

a) ベースラインの EDSS スコア (2.0 以下/2.0 超)、年齢 (40 歳未満/40 歳以上)、地域及び試験組入れ前 1 年間における再発回数を調整因子とし、試験参加年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルに基づく (検定の多重性は閉検定手順により調整)

また副次評価項目である、投与 96 週目までの EDSS スコアの悪化から判定した 12 週間持続する障害進行例の割合⁴²⁾ は表 29 のとおりであり、本剤 720 及び 480 mg/日群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかった (本剤 720 mg/日群: $p = 0.2041$ 、本剤 480 mg/日群: $p = 0.2536$ 、ベースラインの EDSS スコア、年齢、地域及び試験組入れ 1 年間における再発回数により調整した Cox 比例ハザードモデル)。

43) 参照群として設定された GA 群については、評価者のみ盲検化されて試験が実施された。

44) 年間再発率は、発生した再発の総回数を被験者の観察期間の総数 (人・年、代替治療薬を投与した期間を除く) で除した値と定義された。

表 29 治験投与 96 週目までの EDSS スコアの悪化から判定した 12 週間持続する障害進行例の割合 (ITT)

	評価 例数	障害進 行例数	障害進行例 の割合 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
				ハザード比 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	363	52	0.169		
本剤 480mg/日群	359	40	0.128	0.79 [0.52, 1.19]	0.2536
本剤 720mg/日群	345	38	0.130	0.76 [0.50, 1.16]	0.2041
GA 群	350	48	0.156	0.93 [0.63, 1.37]	0.7036

a) Kaplan-Meier 法による推定

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

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 91.7% (333/363 例)、本剤 480 mg/日群 94.2% (338/359 例)、本剤 720 mg/日群 91.9% (316/344 例)、GA 群 86.6% (304/351 例) に認められた。死亡例は、プラセボ群 1 例 (虚血性脳卒中)、本剤 720 mg/日群 1 例 (腫瘍様 MS) 及び GA 群 1 例 (自殺) に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

プラセボ群	MS 再発 ^{a)} 48 例、悪心*・嘔吐*・不安、脳浮腫*・昏睡*・虚血性脳卒中*、ボレリア感染・インフルエンザ・MS 再発、痙攣*・大発作痙攣*・靭帯損傷・半月板障害、急性胆嚢炎*・胆石症*、糖尿病性ケトアシドーシス・肝酵素上昇*、鼻甲介切除・鼻茸、自然流産*・MS、てんかん*・MS*、眼痛・MS 再発、社会問題・MS 再発*、片頭痛・MS 再発、治療薬毒性、SPMS*、痙攣*、線維腫*、ホームズ・アディー瞳孔、肺炎*、急性脾炎*、視力低下、敗血症*、妊娠浮腫、気管炎、腱断裂、手骨折、子宮頸部円錐切除、バルトリン嚢腫*、細菌性心内膜炎*、無力症*、乳房新生物*、子宮出血、眼外傷、自然流産*、腎下垂症*、脳血管発作*各 1 例 (計 79 例)
本剤 480 mg/日群	MS 再発 ^{b)} 33 例、蜂巣炎*、胃腸炎*各 2 例、腹痛・悪心・嘔吐、転倒・足骨折、部分発作*・MS 再発*、動悸・MS 再発*、背部痛・MS 再発、関節痛・MS 再発、子宮平滑筋腫・MS 再発、尿路感染・MS 再発、月経過多、ウイルス感染、大腿骨骨折、腹痛、憩室穿孔*、過量投与、滑液包炎、膀胱機能障害、靭帯断裂、H1N1 インフルエンザ、顔面骨骨折、喘息、背部痛、乳房腫瘍摘除、双極 I 型障害、治療食、心房頻脈、外傷性血腫各 1 例 (計 61 例)
本剤 720 mg/日群	MS 再発 ^{c)} 24 例、胃腸炎 2 例、頭痛・肉離れ・後頭神経痛・良性頭蓋内圧亢進・嘔吐、急性腎盂腎炎・ダグラス窩膿瘍・膀胱穿孔、うつ病・尿失禁・MS 再発、徐脈*・末梢性浮腫・MS 再発、発熱・尿中 β2 ミクログロブリン増加*、構語障害・無力症、肉離れ・蜂巣炎*、狭心症・冠動脈疾患、胆石症*・胆管結石*、大腿骨骨折・交通事故、片頭痛*・MS 再発*、腹痛*・MS 再発、胃腸出血*・MS 再発、十二指腸炎*、椎間板手術、腸閉塞、アルコール中毒、大発作痙攣*、自殺企図、手首関節骨折、下肢静止不能症候群、脱水*、ウイルス性胃腸炎*、変形性脊椎症、不正子宮出血、変形性関節症、尿路感染、膺ヘルニア、骨盤内炎症性疾患、閉塞性ヘルニア各 1 例 (計 54 例)
GA 群	MS 再発 ^{d)} 30 例、交通事故・むち打ち損傷・うつ病、失語症*・意識消失*、膿胸*・肺炎*、子宮内膜癌*・アナフィラキシー反応*、胆石症・自殺既遂*、痙攣・部分発作、そう痒性皮疹・MS 再発、褥瘡性潰瘍*・MS 再発*、うつ病*・MS 再発*、深部静脈血栓症・MS 再発、肺炎*・MS 再発、大腿骨骨折・MS 再発、アナフィラキシー反応*、股関節手術、基底細胞癌、自殺企図、大発作痙攣、外傷性血腫、過敏症*、末梢性浮腫、子宮出血、橈骨骨折、自殺念慮、子宮頸部癌*、不妊手術、子宮平滑筋腫、脳血管障害、虫垂炎*、前庭性運動失調*、転移性甲状腺癌*、心筋炎*、不正子宮出血*、ウイルス感染*各 1 例 (計 60 例)

* 因果関係が否定されていない事象

a) 48 例中 19 例で治験薬との因果関係が否定されていない。

b) 33 例中 14 例で治験薬との因果関係が否定されていない。

c) 24 例中 9 例で治験薬との因果関係が否定されていない。

d) 30 例中 7 例で治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 67.5% (245/363 例)、本剤 480 mg/日群 78.6% (282/359 例)、本剤 720 mg/日群 80.2% (276/344 例)、GA 群 62.7% (220/351 例) に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。

表 31 治験薬との因果関係が否定されなかった主な有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	本剤 720 mg/日群	GA 群
評価例数	363	359	344	351
因果関係が否定されなかった全有害事象	245 (67.5)	282 (78.6)	276 (80.2)	220 (62.7)
主な事象				
潮紅	11 (3.0)	109 (30.4)	82 (23.8)	6 (1.7)
悪心	22 (6.1)	34 (9.5)	43 (12.5)	12 (3.4)
下痢	17 (4.7)	35 (9.7)	36 (10.5)	7 (2.0)
上腹部痛	12 (3.3)	33 (9.2)	29 (8.4)	4 (1.1)
MS 再発	53 (14.6)	37 (10.3)	27 (7.8)	27 (7.7)
蛋白尿	21 (5.8)	20 (5.6)	26 (7.6)	17 (4.8)
頭痛	27 (7.4)	29 (8.1)	25 (7.3)	18 (5.1)
発疹	7 (1.9)	21 (5.8)	23 (6.7)	5 (1.4)
上気道感染	15 (4.1)	19 (5.3)	22 (6.4)	8 (2.3)
鼻咽頭炎	17 (4.7)	22 (6.1)	21 (6.1)	21 (6.0)
腹痛	10 (2.8)	22 (6.1)	21 (6.1)	2 (0.6)
そう痒症	6 (1.7)	20 (5.6)	21 (6.1)	4 (1.1)
紅斑	3 (0.8)	14 (3.9)	20 (5.8)	6 (1.7)
嘔吐	7 (1.9)	18 (5.0)	17 (4.9)	4 (1.1)
ほてり	5 (1.4)	17 (4.7)	16 (4.7)	3 (0.9)
疲労	12 (3.3)	8 (2.2)	16 (4.7)	14 (4.0)
尿路感染	23 (6.3)	22 (6.1)	13 (3.8)	19 (5.4)

発現例数（発現割合（%））

バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧）について、臨床的に重要な変動として、体温上昇（プラセボ群 2 例、本剤 480 mg/日群 2 例、本剤 720 mg/日群 2 例、GA 群 1 例；以下同順）、脈拍数増加（2 例、3 例、2 例、2 例）、脈拍数減少（2 例、1 例、2 例、3 例）、収縮期血圧低下（3 例、4 例、5 例、0 例）、拡張期血圧上昇（4 例、0 例、3 例、1 例）、拡張期血圧低下（4 例、1 例、1 例、2 例）が認められた。また、心電図について、治験薬投与後に認められた主な臨床的に重要な異常所見は表 32 のとおりであった。

表 32 治験薬投与後に認められた、主な臨床的に重要な異常所見

	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	本剤 720 mg/日群	GA 群
評価例数	363	359	344	351
臨床的に関連のある異常所見	66 (18.2)	44 (12.3)	54 (15.7)	54 (15.4)
主な所見				
QTc 延長	21 (5.8)	12 (3.3)	13 (3.8)	17 (4.8)
平低 T 波	17 (4.7)	10 (2.8)	13 (3.8)	15 (4.3)
心室内伝導障害	10 (2.8)	4 (1.1)	9 (2.6)	3 (0.9)
非特異的 T 波逆転	10 (2.8)	3 (0.8)	6 (1.7)	7 (2.0)
I 度房室ブロック	1 (0.3)	6 (1.7)	4 (1.2)	4 (1.1)
左軸偏位	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (1.2)	4 (1.1)
2 相性 T 波	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
心房性期外収縮	4 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (1.1)
ST 部分下降 (0.5~1 mm)	6 (1.7)	7 (1.9)	2 (0.6)	11 (3.1)
洞性頻脈	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)
洞性徐脈	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.3)	2 (0.6)	0	3 (0.9)

該当例数/評価例数（該当割合（%））

以上より申請者は、RRMS 患者において、MS の再発抑制に対する本剤 480 及び 720 mg/日の有効性が示され、安全性にも大きな問題はないと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験）による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（109MS305 試験）が日本人患者を含む国際共同試験として実施されていることについて、内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、民族的要因について以下の点を説明した上で、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性民族的要因の影響は小さいと考えられたことから、本邦と韓国、台湾、チェコ及びポーランドでの国際共同試験として第Ⅲ相試験を実施することは可能と判断したことを説明した。

- 本剤の代謝経路、並びに日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3.1: 109HV108 試験）の結果から、本剤の薬物動態は日本人、中国人及び白人で大きく異ならないと考えられたこと（6.R.2 参照）。
- MS は症状の悪化と寛解を繰り返す中枢神経系の脱髄性疾患として世界的に共通した診断基準が用いられており、いずれの参加国においても、109MS305 試験が実施された時点では改訂 McDonald 診断基準（2005）（Ann Neurol 2005; 58: 840-6）により診断が行われていたこと。
- MS の有病率は国又は地域によって異なり、日本では欧米諸国と比較して低いこと（Neurol Sci 2005, 22: 117-39）、日本人 MS 患者では、欧米人 MS 患者と比較して視神経病変と脊髄病変に起因すると推定される症状が多く、小脳症状は少ないこと（Lancet Neurol 2003, 2: 117-27）が知られているが、MS の病型は国内外ともに RRMS が最も多い（約 70～90%）こと（Neuroimmunol 2002, 10: 19-20、Brain 1989, 112: 133-46）を踏まえると、国内外で MS の病態に大きな差異はないと考えること。
- MS に対する治療として、再発の予防等を目的として疾患修飾薬が使用され、再発時の神経症状に対しては副腎皮質ステロイドによるパルス療法が適用されている点は参加各国で共通していたこと。
- 109MS305 試験の実施時には、本邦で GA が承認されていなかったこと等、疾患修飾薬の承認状況に参加各国で差異は認められたが、インターフェロン製剤及びフィンゴリモド塩酸塩は参加各国で共通して承認されていたことから、大きな差異はないと考えたこと。なお、前治療薬の有無及び種類は本剤の有効性にほとんど影響を与えなかった（表 37）。

7.R.1.2 国際共同第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の国・地域間での差異について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（109MS305 試験）における有効性及び安全性について、参加国・地域間で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験の ITT 集団における国・地域別の投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数は表 33 のとおりであり、日本人集団における本剤群のプラセボ群に対する病巣総数の比は全体集団及び外国人集団と比較して大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 33 国・地域別の投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数 (ITT、LOCF³⁸⁾)

		評価例数	病巣総数 ^{a)}	群間比 ^{a)} [95%信頼区間]
全体	プラセボ群	113	3.257	0.164 [0.101, 0.266]
	本剤群	111	0.534	
日本	プラセボ群	58	2.712	0.147 [0.071, 0.305]
	本剤群	56	0.398	
韓国・台湾	プラセボ群	14	5.410	0.267 [0.071, 1.009]
	本剤群	14	1.444	
チェコ・ポーランド	プラセボ群	41	3.393	0.134 [0.063, 0.285]
	本剤群	41	0.454	

a) 地域(日本/日本以外)、ベースライン時の Gd 造影病巣数で調整した負の二項回帰モデルに基づく

次に申請者は、109MS305 試験における国・地域別の有害事象の発現割合は表 34 のとおりであり、日本人集団ではプラセボ群、本剤群ともに MS 再発、消化器系有害事象（下痢、悪心、嘔吐等）、ALT 増加、AST 増加、ほてり等の有害事象の発現割合が高かったことを説明した上で、潮紅関連の有害事象⁴⁵⁾及び消化器系有害事象⁴⁶⁾では、日本人集団と外国人集団でそれぞれプラセボ群と本剤群の発現割合に大きな差異は認められなかったこと、肝機能障害関連の有害事象⁴⁷⁾として報告された肝酵素の上昇は多くが一過性でビリルビン上昇を伴うものではなく、ALT 及び AST の推移は類似していたことを説明した。また申請者は、チェコ・ポーランドの集団では潮紅の発現割合が高かったものの、プラセボ群に対する本剤群の発現割合の増加については日本人集団及びチェコ・ポーランドの集団で同様であったことを説明した。

表 34 国・地域別の主な有害事象の発現割合

	日本		韓国・台湾		チェコ・ポーランド	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	58	56	14	14	41	41
すべての有害事象	49 (84.5)	53 (94.6)	12 (85.7)	11 (78.6)	26 (63.4)	32 (78.0)
中止に至った有害事象	2 (3.4)	1 (1.8)	0	0	0	0
重篤な有害事象	11 (19.0)	10 (17.9)	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (4.9)	3 (7.3)
主な事象						
鼻咽頭炎	22 (37.9)	21 (37.5)	1 (7.1)	3 (21.4)	5 (12.2)	2 (4.9)
MS 再発	27 (46.6)	16 (28.6)	3 (21.4)	2 (14.3)	5 (12.2)	7 (17.1)
潮紅	2 (3.4)	8 (14.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	4 (9.8)	14 (34.1)
下痢	5 (8.6)	8 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (2.4)	2 (4.9)
悪心	4 (6.9)	6 (10.7)	0	2 (14.3)	2 (4.9)	3 (7.3)
そう痒症	2 (3.4)	6 (10.7)	0	2 (14.3)	0	0
ALT 増加	2 (3.4)	6 (10.7)	0	0	0	1 (2.4)
ほてり	1 (1.7)	6 (10.7)	0	0	0	1 (2.4)
腹痛	0	4 (7.1)	0	0	0	4 (9.8)
AST 増加	1 (1.7)	4 (7.1)	0	0	0	0
上腹部痛	4 (6.9)	3 (5.4)	1 (7.1)	0	1 (2.4)	2 (4.9)
嘔吐	0	3 (5.4)	0	1 (7.1)	0	1 (2.4)
胃腸炎	0	3 (5.4)	0	1 (7.1)	0	0
背部痛	3 (5.2)	3 (5.4)	0	0	0	0
不眠症	2 (3.4)	3 (5.4)	1 (7.1)	0	1 (2.4)	0
浮動性めまい	1 (1.7)	3 (5.4)	0	0	0	0
発疹	0	3 (5.4)	0	0	0	0
上気道感染	2 (3.4)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	8 (19.5)	4 (9.8)
ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	0	3 (7.3)
蛋白尿	0	0	0	0	0	3 (7.3)

発現例数 (発現割合 (%))

45) MedDRA PT で潮紅、ほてり、充血、紅斑、全身紅斑、灼熱感、皮膚灼熱感、熱感に該当する事象

46) MedDRA SMQ で「消化管の非特異的炎症」、「消化管の非特異的症候および処置」及び「消化管の非特異的機能障害」に含まれる事象

47) MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に関して、内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異は認められず、本剤の有効性及び安全性に国・地域間で大きな差異は認められなかったことから、109MS305 試験の全体集団の成績に基づき日本人 MS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国際共同試験として実施された 109MS305 試験の全体集団の成績に基づき、日本人 MS 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験)の試験デザイン及び海外臨床試験成績の利用可能性について

機構は、109MS305 試験パート 1 が、投与期間を 24 週間、有効性の主要評価項目を「頭部 MRI 検査において認められた新規 Gd 造影病巣数」と設定して実施されていることを踏まえ、当該試験の試験デザイン(評価期間、評価項目等)の適切性並びに海外臨床試験も含めた MS の再発及び身体的障害に対する有効性評価の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦における本剤の開発に着手する際に検討を行った結果、本邦における MS の有病率は 10 万人あたり 10.8~14.4 人と限られていること (Neurol Sci 2015; 36: 1147-51)、欧州及び米国での開発が先行したため、日本人 MS 患者での有効性及び安全性を国際共同試験において評価する場合でも、臨床試験に組入れ可能な患者数は限られていたことから、海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験)のような MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性を評価する大規模な臨床試験の実施は困難と考えることを説明した。そこで申請者は、本剤の薬物動態プロファイル、MS の病態、治療環境等に国内外で著しい差異は認められなかったこと (7.R.1.1 参照)を踏まえ、既存の MS 治療薬における開発戦略⁴⁸⁾と同様に、探索的位置付けの 109MS305 試験を、海外第Ⅱ相試験(参考 CTD 5.3.5.1-1: C-1900 試験)と同様の選択・除外基準、評価項目等を設定した試験デザインで実施し、頭部 MRI 所見に対する本剤の作用が日本人患者と外国人患者で類似していることを確認した上で、MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性を検討した海外臨床試験成績を利用して臨床データパッケージを構築する計画としたことを説明した。また申請者は、Gd 造影病巣は血液脳関門の破綻を伴う急性炎症により周辺組織への造影剤 (Gd) の漏出が認められたことを反映する指標であり、6~9 カ月間の頭部 MRI での Gd 造影病巣数と、試験開始後から 1~2 年間の再発率及び身体的障害 (EDSS スコアの変化等に基づく)との間に一定の相関を認めたとの報告⁴⁹⁾があることを踏まえ、109MS305 試験における有効性の主要評価項目を投与 24 週までの頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣総数と設定したことを説明した。

その上で申請者は、109MS305 試験及び C-1900 試験の患者背景について、体重は C-1900 試験の方が高い傾向が認められたものの、それ以外の背景に著しい差異は認められなかったこと、パート 1 における投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣総数の結果は表 35 のとおりであり、用量等が異なり直接の比較は困難であるが、本剤 480 mg/日以上

48) イムセラカプセル 0.5mg 他 審査報告書、タイサブリ点滴静注 300mg 審査報告書、コパキソン 20mg シリンジ 審査報告書
49) Lancet 1999; 353 (9157): 964-9、Ann Neurol 2009; 65(3): 268-75、Lancet Neurol 2013; 12: 669-76、Lancet 1999; 353(9157): 964-9、Neurology 2010; 75(4): 302-9、Ann Neurol 2014; 75: 43-9

において両試験で一貫して有効性が示唆され、その程度は類似していたことを説明した。さらに申請者は、109MS305 試験及び海外第Ⅲ相試験（109MS301 試験、109MS302 試験）における主な頭部 MRI 所見、再発⁴⁰⁾及び持続的障害進行⁴²⁾に関する評価項目の結果は表 36 のとおりであり、すべての試験でいずれの評価項目においても類似した傾向が認められたことを説明した。

表 35 国内外臨床試験成績における投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣総数の比較

	109MS305 試験		C-1900 試験			
	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	プラセボ群	本剤 120 mg/日群	本剤 360 mg/日群	本剤 720 mg/日群
評価例数	113	111	54	59	56	54
点推定値 ^{a)}	3.257	0.534	4.863	2.721	1.688	1.079
群間比 ^{a)b)} [95%信頼区間]	/	0.164 [0.101, 0.266]	/	0.560 [0.311, 1.006]	0.347 [0.187, 0.646]	0.222 [0.117, 0.419]

- a) 地域（109MS305 試験：日本/日本以外）及びベースライン時の Gd 造影病巣数により調整した負の二項回帰モデルに基づく
b) 各試験のプラセボ群との比較

表 36 国内外臨床試験における主な頭部 MRI 所見、再発及び持続的障害進行に関する評価項目の結果

	109MS305 試験		109MS301 試験		109MS302 試験		
	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	プラセボ群	本剤 480 mg/日群	
24 週目の 新規 Gd 病巣数	評価例数	113	111	180	176	167	169
	平均値±標準偏差 中央値（最小値、最大値）	1.368±3.287 0(0, 22)	0.167±0.509 0(0, 3)	1.473±3.127 0(0, 26)	0.072±0.400 0(0, 4)	1.667±3.892 0(0, 36)	0.483±1.463 0(0, 11)
	オッズ比 ^{a)b)} [95%信頼区間]	/	79.6 [57.9, 90.1]	/	94.4 [86.7, 97.7]	/	80.5 [65.6, 88.9]
	年間再発率 (回/人・年)	113	111	408	410	363	359
再発被験者 の割合	点推定値 ^{a)} [95%信頼区間]	0.651 [0.453, 0.936]	0.450 [0.300, 0.677]	0.350 [0.269, 0.454]	0.198 [0.143, 0.275]	0.543 [0.433, 0.681]	0.311 [0.232, 0.418]
	群間比 ^{a)c)} [95%信頼区間]	/	0.692 [0.432, 1.108]	/	0.567 [0.391, 0.822]	/	0.573 [0.406, 0.808]
	評価例数	113	111	408	410	363	359
12 週間持続 する障害進行 例の割合 ^{d)}	点推定値 ^{a)} [95%信頼区間]	0.304	0.212	0.167	0.110	0.231	0.135
	ハザード比 ^{a)e)} [95%信頼区間]	/	0.58 [0.33, 0.99]	/	0.62 [0.42, 0.91]	/	0.59 [0.41, 0.85]
	評価例数	113	111	408	410	363	359
再発回数	点推定値 ^{a)} [95%信頼区間]	-	-	0.073	0.066	0.055	0.052
	ハザード比 ^{a)e)} [95%信頼区間]	/	/	/	0.89 [0.52, 1.54]	/	0.95 [0.50, 1.84]
	評価例数	113	111	408	410	363	359

- a) 各試験のプラセボ群との比較
b) 地域（109MS305 試験は日本/日本以外）及びベースライン時の Gd 造影病巣数により調整した順序ロジスティック回帰分析に基づく
c) 109MS305 試験：負の二項回帰モデルに基づく、109MS301 試験及び 109MS302 試験：ポアソン回帰モデルに基づく各解析モデルの調整因子はベースラインの EDSS スコア（2.0 以下/2.0 超）、年齢（40 歳未満/40 歳以上）、地域（109MS305 試験は日本/日本以外）及び試験組入れ前 1 年間における再発回数
d) 24 週までの Kaplan-Meier 法による推定
e) ベースラインの EDSS スコア（2.0 以下/2.0 超）、年齢（40 歳未満/40 歳以上）、地域及び試験組入れ前 1 年間における再発回数により調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく
f) 109MS305 試験において 24 週までに障害進行が 12 週間持続した被験者は認められなかった

以上を踏まえ申請者は、本剤の MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性について、日本人 MS 患者を対象として頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣を主要評価項目とした 109MS305 試験を実施した上で、海外臨床試験成績を利用して評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験において頭部 MRI 所見及び再発にそれぞれ一定の改善傾向が認められているものの、頭部 MRI 所見と EDSS 等に基づく身体的障害の相関は認められないとの報告（Lancet 1999; 353:964-69、Neurology 2010; 75:302-9）もあること、本邦における MS 患者は限ら

れており、大規模な臨床試験の実施は困難であることを踏まえると、より早期から国際共同開発に積極的に参画し、日本人患者においても年間再発率及び持続的障害進行が認められるまでの期間等の臨床的指標に関するデータを取得することが適切と考える。一方で機構は、提示された説明内容を踏まえると、本剤については 109MS305 試験に加えて、海外臨床試験成績を利用して日本人 MS 患者における有効性を評価することは可能であり、109MS305 試験では頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣数を主要評価項目として本剤のプラセボに対する優越性が示されていること、109MS305 試験と C-1900 試験及び海外第Ⅲ相試験における頭部 MRI 所見及び臨床的指標について類似した反応性が認められていることから、日本人患者においても本剤の MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性は期待できると考える。なお機構は、109MS302 試験では持続的障害進行について本剤群とプラセボ群の比較で統計学的な有意差が認められていないこと(表 29)を踏まえ、障害進行に対する有効性については 7.R.4 においてさらに議論することとする。また機構は、日本人 MS 患者における臨床的指標に対する本剤の有効性については、製造販売後調査においてより長期間にわたる検討が必要と考える。

7.R.2.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験のパート 1 における投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣総数について、背景因子別の部分集団解析結果(表 37)を提示し、すべての部分集団において本剤投与により頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣数の減少が認められたことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験①(5.3.5.1-2: 109MS301 試験)における再発⁴⁰⁾被験者の割合及び持続的障害進行⁴²⁾を示した被験者の割合並びに海外第Ⅲ相試験②(5.3.5.1-3: 109MS302 試験)における年間再発率^{40,44)}及び持続的障害進行⁴²⁾を示した被験者の割合について、背景因子別の部分集団解析結果(表 38)を提示し、109MS302 試験では 37 歳以上及び体重 69 kg 未満の集団において持続的障害進行を示した被験者の割合が本剤群で増加する傾向が認められたが、109MS301 試験ではいずれの部分集団でも本剤群で減少する傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、109MS305 試験において病巣総数の比の増加傾向が認められた体重が 60 kg 未満の患者、ベースライン時の EDSS スコアが 2.0 超の患者、罹病期間が 6 年未満の患者について、海外第Ⅲ相試験において一貫した傾向は認められなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、患者の背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 37 109MS305 試験のパート 1 における背景因子別の
投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣総数 (ITT)

		病巣総数 ^{a) b)}		群間比 ^{a)}	
		プラセボ群	本剤群	[95%信頼区間]	
年齢	36 歳 ^{c)} 未満	3999 (52)	0.686 (46)	0.171 [0.088, 0.335]	
	36 歳 ^{c)} 以上	2.595 (61)	0.360 (65)	0.139 [0.068, 0.282]	
性別	男性	3.428 (29)	0.397 (33)	0.116 [0.044, 0.306]	
	女性	3.198 (84)	0.592 (78)	0.185 [0.106, 0.325]	
体重	60 kg ^{c)} 未満	3.397 (53)	0.762 (56)	0.224 [0.112, 0.447]	
	60 kg ^{c)} 以上	3.192 (60)	0.311 (55)	0.097 [0.048, 0.198]	
ベースライン時の EDSS スコア	2.0 以下	3.484 (77)	0.415 (65)	0.119 [0.0065, 0.219]	
	2.0 超	2.379 (36)	0.593 (46)	0.249 [0.107, 0.582]	
3 年以内の再発回数	2 回未満	2.643 (41)	0.480 (33)	0.182 [0.063, 0.522]	
	2 回以上	3.744 (71)	0.482 (78)	0.129 [0.073, 0.228]	
MS の初発症状からの罹病期間	6 年 ^{c)} 未満	1.927 (51)	0.513 (51)	0.266 [0.118, 0.602]	
	6 年 ^{c)} 以上	4.053 (62)	0.467 (60)	0.115 [0.061, 0.218]	
MS 前治療薬	無	3.096 (49)	0.553 (48)	0.179 [0.078, 0.411]	
	有	全体	3.465 (64)	0.482 (63)	0.139 [0.075, 0.259]
		インターフェロン	3.218 (47)	0.421 (48)	0.131 [0.061, 0.283]
		GA	5.181 (7)	0.409 (4)	0.079 [0.010, 0.596]
		フィンゴリモド塩酸塩	3.475 (6)	0.354 (10)	0.102 [0.030, 0.350]
ベースライン時の Gd 造影病巣数	無	1.429 (66)	0.155 (70)	0.109 [0.045, 0.260]	
	有	8.220 (46)	1.956 (40)	0.238 [0.128, 0.443]	
ベースライン時の T2 高信号病巣容積	3.98cm ³ ^{c)} 未満	1.154 (53)	0.197 (58)	0.171 [0.076, 0.385]	
	3.98cm ³ ^{c)} 以上	5.634 (59)	0.735 (52)	0.130 [0.073, 0.232]	

- a) 地域 (日本/日本以外) 及びベースライン時の Gd 造影病巣数により調整した負の二項回帰モデルに基づく
b) 点推定値 (評価例数)
c) 中央値

表 38 海外第 III 相試験における背景因子別の再発被験者の割合、年間再発率及び持続的障害進行を示した被験者の割合

109MS301 試験							
		再発被験者の割合			持続的障害進行を示した被験者の割合		
		プラセボ群 ^{a)}	本剤 480 mg/日群 ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	プラセボ群 ^{a)}	本剤 480 mg/日群 ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]
年齢 ^{d)}	39 歳未満	0.548 (189)	0.278 (209)	0.40 [0.29, 0.57]	0.29 (189)	0.10 (209)	0.32 [0.19, 0.56]
	39 歳以上	0.385 (219)	0.261 (201)	0.73 [0.51, 1.05]	0.26 (219)	0.23 (200)	0.96 [0.63, 1.48]
性別	男性	0.416 (102)	0.218 (114)	0.47 [0.28, 0.79]	0.32 (102)	0.14 (113)	0.40 [0.21, 0.76]
	女性	0.476 (306)	0.291 (296)	0.53 [0.40, 0.70]	0.25 (306)	0.17 (296)	0.73 [0.49, 1.08]
体重 ^{d)}	68 kg 未満	0.505 (193)	0.302 (207)	0.55 [0.39, 0.77]	0.29 (193)	0.18 (207)	0.62 [0.39, 0.98]
	68 kg 以上	0.414 (210)	0.241 (200)	0.48 [0.33, 0.70]	0.25 (210)	0.14 (199)	0.58 [0.35, 0.96]
ベースライン時の EDSS スコア	2.0 以下	0.457 (202)	0.188 (212)	0.35 [0.24, 0.52]	0.29 (202)	0.15 (212)	0.52 [0.32, 0.82]
	2.0 超	0.465 (206)	0.362 (197)	0.71 [0.51, 1.00]	0.25 (206)	0.18 (197)	0.72 [0.45, 1.17]
罹病期間 ^{d)}	7 年未満	0.429 (186)	0.233 (192)	0.48 [0.33, 0.71]	0.24 (186)	0.13 (192)	0.52 [0.31, 0.87]
	7 年以上	0.492 (222)	0.303 (218)	0.53 [0.38, 0.74]	0.30 (222)	0.19 (217)	0.70 [0.45, 1.08]
109MS302 試験							
		年間再発率 ^{c)}			持続的障害進行を示した被験者の割合		
		プラセボ群	本剤 480 mg/日群	群間比 [95%信頼区間]	プラセボ群 ^{a)}	本剤 480 mg/日群 ^{a)}	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]
年齢 ^{d)}	37 歳未満	0.542 (181)	0.294 (160)	0.544 [0.376, 0.787]	0.19 (181)	0.12 (160)	0.62 [0.33, 1.14]
	37 歳以上	0.300 (182)	0.186 (199)	0.621 [0.406, 0.950]	0.15 (182)	0.14 (199)	1.01 [0.57, 1.79]
性別	男性	0.358 (112)	0.209 (114)	0.582 [0.350, 0.969]	0.16 (112)	0.10 (114)	0.53 [0.24, 1.20]
	女性	0.416 (251)	0.236 (245)	0.567 [0.406, 0.792]	0.17 (251)	0.14 (245)	0.93 [0.57, 1.50]
体重 ^{d)}	69 kg 未満	0.434 (165)	0.243 (180)	0.560 [0.386, 0.812]	0.13 (165)	0.15 (180)	1.19 [0.66, 2.17]
	69 kg 以上	0.397 (196)	0.221 (179)	0.557 [0.366, 0.847]	0.21 (196)	0.10 (179)	0.50 [0.27, 0.93]
ベースライン時の EDSS スコア	2.0 以下	0.386 (160)	0.189 (161)	0.489 [0.304, 0.786]	0.17 (160)	0.12 (161)	0.78 [0.42, 1.45]
	2.0 超	0.451 (203)	0.291 (198)	0.644 [0.459, 0.904]	0.16 (203)	0.13 (198)	0.73 [0.42, 1.28]
罹病期間 ^{d)}	6 年未満	0.375 (164)	0.256 (161)	0.682 [0.438, 1.060]	0.16 (164)	0.11 (161)	0.76 [0.39, 1.47]
	6 年以上	0.451 (199)	0.230 (198)	0.510 [0.356, 0.731]	0.17 (199)	0.14 (198)	0.85 [0.50, 1.45]

点推定値 (評価例数)

- a) Kaplan-Meier 法による推定
b) ベースラインの EDSS スコア (2.0 以下/2.0 超)、年齢 (中央値未満/中央値以上)、地域及び試験組入れ前 1 年間における再発回数により調整した Cox 比例ハザードモデルに基づく
c) ベースラインの EDSS スコア (2.0 以下/2.0 超)、年齢 (40 歳未満/40 歳以上)、地域及び試験組入れ前 1 年間における再発回数を調整因子とし、試験参加年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルに基づく
d) 中央値で区分

機構は、提示された国内外臨床試験成績から、検討された各背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えるが、日本人 MS 患者における検討内容は限られていることから、本剤の有効性に影響を与える因子については製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 PML について

機構は、MS 治療に用いられる他の疾患修飾薬において PML 発症のリスクが知られていることを踏まえ、本剤における PML の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PML とは JCV が脳のオリゴデンドロサイトに感染し、多巢性の脱髄病変を呈する感染性の中樞神経脱髄疾患であること、患者の基礎疾患としては HIV 疾患が多いとされているものの、近年ではナタリズマブ等の免疫抑制作用を有する薬剤との関連が指摘されていること（Annu Rev Pathol 2013; 8: 189-215）を説明した。また申請者は、PML の発症機序について、JCV の B 細胞への感染と、JCV の遺伝子再構成によるグリア細胞内での増殖能獲得を経て発症するとの仮説（Discov Med 2011; 12: 495-503）が提唱されているものの、正確な発症機序については現時点では不明であることを説明した上で、本剤において知られている主な薬理作用（Nrf2 抗酸化防御機構の活性化、HCAR2 の活性化）と PML 発症の直接的な関連性を示唆する報告は認められないことを説明した。

その上で申請者は、本剤の国内外臨床試験における PML の発現状況について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験）では認められなかったこと、海外臨床試験では、長期投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-1: 109MS303 試験）において 1 例で PML が認められており、転帰は死亡であったことを説明した。また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において 3 例、フマル酸エステル配合剤である Fumaderm¹⁾の海外製造販売後安全性情報⁵⁰⁾において 10 例、Psorinovo⁵¹⁾の投与を受けた患者のうち 2 例で PML が報告されていること（N Engl J Med 2013; 368: 1658-9、N Engl J Med 2015; 372: 1474-6）、本剤、Fumaderm 及び Psorinovo の各 1 例で転帰が死亡であったほか、生存例のうち 12/13 例において後遺症が残り、うち 6 例で IRIS が確認されたことを説明した。なお申請者は、本剤投与時における患者 1000 人年あたりの PML 推定発現率は 0.02 件であり、ナタリズマブ（1.3 件）より低かったこと、現時点で報告数は限られているものの、フィンゴリモド塩酸塩（0.01 件）⁵²⁾を大きく上回る可能性は低いと考えられたことを説明した。

さらに申請者は、本剤、Fumaderm 及び Psorinovo が投与され PML を発症した 16 例を対象に、PML 発症のリスク因子について検討した結果は以下のとおりであったことを説明した。

- ・ 16 例すべてにおいてリンパ球数減少が認められており、詳細な経時推移が取得できなかった症例も含まれるものの、いずれの症例においても少なくとも 1 時点においてリンパ球数が 800 cells/ μ L 未満まで減少した。本剤投与例 4 例のうち、3 例では本剤の投与中止までにリンパ球数の低値（500 cells/ μ L 未満）が 6 カ月以上継続し、1 例では本剤の投与中止前に 6 カ月にわ

50) 集計期間：1994 年～2016 年 3 月、総曝露量：255064 人年

51) オランダで調剤薬局により調剤され、販売されているフマル酸エステル配合剤で、規制当局による承認は受けていない。

52) MHRA Drug Safety update; Fingolimod (Gilenya): risks of progressive multifocal leukoencephalopathy, basal-cell carcinoma, and opportunistic infections. published 18 April 2016

たりリンパ球数が 600 cells/ μ L 前後で推移した。Fumaderm 投与例 10 例のうち、2 例では本剤の投与中止までにリンパ球数の低値 (500 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続し、8 例では本剤の投与中止までにリンパ球数の低値 (800 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続した。Psorinovo 投与例 2 例のうち、1 例では本剤の投与中止までにリンパ球数の低値 (500 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続した。なお、もう 1 例では、1 時点においてリンパ球数が 800 cells/ μ L 未満であったが、測定時点が少なく、経時推移は明確にならなかった。以上より、6 カ月以上継続するリンパ球数減少が、本剤による PML 発症のリスク因子である可能性が示唆されたこと。

- ・ ナタリズマブでは、リンパ球数減少の継続に加えて、免疫抑制剤の使用歴ありと抗 JCV 抗体インデックスの高値が PML のリスク因子であるとされている。このうち免疫抑制剤の使用歴については、Fumaderm 投与例 10 例のうち 6 例で免疫抑制剤、抗悪性腫瘍剤の使用歴があったが、本剤及び Psorinovo 投与例 6 例では免疫抑制剤、抗悪性腫瘍剤の使用歴が確認できなかった。また、抗 JCV 抗体インデックスについて PML の発症前に高値が報告された症例は本剤投与例の 1 例のみであったことから、リスク因子として特定することは困難であったこと。
- ・ その他、本剤投与例 4 例のうち 1 例で、ナタリズマブによる前治療が認められたほか、Fumaderm 投与例 10 例のうち 7 例において、リンパ球数減少以外のリスク因子 (悪性疾患、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、骨髄異形成症候群の既往歴) が認められたが、現在までの報告内容に基づき、リスク因子として特定することは困難であったこと。

機構は、本剤投与時に認められた PML の発現状況及び発現のリスク因子を踏まえて、PML の発症予防及び早期発見を目的としたリスク管理の方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点までに得られた PML 発現症例数及び各症例に関する情報は限られていることから、詳細かつ正確な検討は困難と考えるものの、現時点では少なくとも「リンパ球数の低値 (500 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続」することが PML 発症のリスク因子であると考えられることを説明した上で、リスク管理の方策について以下のように説明した。

- ・ 欧州及び米国の添付文書では「リンパ球数の低値 (500 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続」した場合に本剤の中止を検討するよう注意喚起を行っている。加えて欧州の添付文書では「リンパ球数の低値 (800 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続」した場合には、ベネフィット・リスクを評価した上で投与を行うよう注意喚起を行っている。したがって本邦では、欧州と同様、「リンパ球数の低値 (800 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続」した場合には、ベネフィット・リスクを評価した上で投与を行うこと、また、「リンパ球数の低値 (500 cells/ μ L 未満) が 6 カ月以上継続」した場合に本剤の中止を検討することについて、添付文書で注意喚起を行う。
- ・ リンパ球数のモニタリングを行うよう、本邦の添付文書において注意喚起を行う。モニタリングの頻度については、米国では 6~12 カ月毎に、欧州では 3 カ月毎にリンパ球測定を行うよう注意喚起を行っていることを説明した上で、①リンパ球数の 6 カ月間継続した低値を検出することが目的であること、②海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-2: 109MS302 試験) 及び 109MS303 試験において、投与 6 カ月後にリンパ球数が施設基準値の下限を上回っていた被験者のうち、投与 6 カ月後以降に 500 cells/ μ L 未満のリンパ球数が 6 カ月以上継続した被験者の割合は 0.5% (4/813 例) とわずかであったこと、③該当被験者においてリンパ球数が 500 cells/ μ L 未満に低下した時点は投与 16~63 カ月後であったことを踏まえると、投与開始前及び投与開始後は 6 カ月間隔でリンパ球数測定を行うことで十分と考える。なお、申請者としては、すべての患者において 3 カ月毎のリンパ球測定は必要ではない

- と考えるものの、リンパ球数が施設基準値の下限を下回った患者については、その後は3カ月毎に測定を行うことが適切と考えており、本邦の添付文書においてその旨を注意喚起する。
- ・ ナタリズマブでは、PML のリスク管理を目的として、納入施設を制限する流通管理を実施しているが、本剤投与時の PML 発現率はナタリズマブと比較して低く、フィンゴリモド塩酸塩を大きく上回る可能性は示唆されていないことから、フィンゴリモド塩酸塩と同様、現時点ではナタリズマブのような流通管理を行う必要はないと考える。なお、PML に対するリスク管理と発症時の治療が適切に行われるよう、医療従事者向け情報提供資材等を作成し、医療現場に対して十分な情報提供を行う計画である。

機構は、海外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において PML の発症が確認されていること、また、PML 発現症例の転帰はほとんどが死亡又は後遺症ありであったことを踏まえると、PML は本剤投与時の重要なリスクであると考えている。したがって機構は、限られた PML 発現症例での検討結果ではあるものの、現在想定されているリスク因子（「リンパ球数の低値（500 cells/ μ L 未満）が6カ月以上継続」）を踏まえ、リンパ球数については十分にモニタリングを行う必要があり、6カ月間のリンパ球数低下を適切に検出できるよう、欧州と同様、少なくとも3カ月に1回はリンパ球数の測定を実施する必要があると考える。また機構は、その他の PML に関する添付文書における注意喚起の方針について、現在提示されている内容に大きな問題はなく、PML について医療現場に対して十分な情報提供を行うことを前提に、ナタリズマブのような流通管理を行わないことも許容可能と考えるが、本剤による PML に関するリスク管理の方策については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお機構は、PML の発現状況については製造販売後調査において引き続き検討するとともに、国内外における PML 発現症例に関する情報を集積し、リスク因子について継続して評価を行った上で、新たな情報が得られた場合には速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

7.R.3.2 免疫系への影響及び感染症について

機構は、本剤投与による免疫系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験及び海外第Ⅲ相試験では、投与期間の延長に伴ってリンパ球数及び白血球数の減少が認められたこと、一方で好中球数には本剤投与による大きな変化は認められなかったことを説明した。また申請者は、109MS305 試験及び海外第Ⅲ相試験においてリンパ球数及び白血球数の異常変動が認められた被験者の割合は表 39 のとおりであり、本剤投与によりリンパ球数及び白血球数低下が認められたことを説明した。さらに申請者は、限られた症例数での検討結果ではあるものの、109MS305 試験では非日本人集団と比較して日本人集団で白血球数及びリンパ球数の低下リスクが高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 39 国内外臨床試験におけるリンパ球数及び白血球数の異常変動が認められた患者の割合

	109MS305 試験			海外臨床試験				
	パート 1		パート 2	第Ⅲ相試験 プラセボ	本剤		109MS303 試験 本剤	
	プラセボ	本剤 480 mg/日	本剤 480 mg/日		480 mg/日	720 mg/日	480 mg/日	720 mg/日
評価例数	113	111	213	771	769	760	868	868
リンパ球数								
1 度でも 500 cells/μL 未満となった	1 (0.9)	2 (1.8)	6 (2.8)	4 (0.5)	43 (5.6)	24 (3.2)	78 (9.0)	67 (7.7)
1 度でも 800 cells/μL 未満となった	3 (2.7)	24 (21.6)	37 (17.4)	21 (2.7)	209 (27.2)	160 (21.1)	288 (33.2)	229 (26.4)
500 cells/μL 未満が 6 カ月以上持続	0	0	0	0	9 (1.2)	7 (0.9)	29 (3.3)	17 (2.0)
500～800 cells/μL 未満が 6 カ月以上持続	0	0	6 (2.8)	0	59 (7.7)	46 (6.1)	99 (11.4)	73 (8.4)
白血球数								
1 度でも 3000 cells/μL 未満となった	2 (1.8)	14 (12.6)	13 (6.1)	9 (1.2)	54 (7.0)	40 (5.3)	84 (9.7)	76 (8.8)

発現例数 (発現割合 (%))

その上で申請者は、109MS305 試験、海外第Ⅲ相試験及び 109MS303 試験における PML 以外の感染症関連の有害事象⁵³⁾の発現割合は表 40 のとおりであり、プラセボと比較して本剤で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、認められた事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であったこと、長期投与によって特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象のうち各投与群で 2 例以上認められた事象について、109MS305 試験では認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験におけるプラセボ投与集団で肺炎 2 例、敗血症 2 例、本剤 480 mg/日投与集団で胃腸炎 6 例、蜂巣炎 2 例、ウイルス感染 2 例、尿路感染 2 例、肺炎 2 例、本剤 720 mg/日投与集団で胃腸炎 3 例、蜂巣炎 2 例、尿路感染 2 例、GA 投与集団で肺炎 2 例、109MS303 試験における本剤 480 mg/日投与集団で尿路感染 8 例、肺炎 2 例、気管支炎 2 例、デング熱 2 例、本剤 720 mg/日投与集団で虫垂炎 4 例、尿路感染 3 例、慢性副鼻腔炎 2 例、気管支肺炎 2 例、蜂巣炎 2 例、帯状疱疹 2 例であったことを説明した。次に申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において報告された PML 以外の感染症関連の有害事象は 1576 件 (626.2 件/10 万人年、うち重篤 566 件) であり、主な事象は尿路感染 186 件 (うち重篤 82 件)、帯状疱疹 174 件 (うち重篤 19 件)、鼻咽頭炎 112 件 (うち重篤 2 件)、肺炎 110 件 (うち重篤 79 件) 等であったことを説明した。

53) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」に該当する事象のうち PT 「進行性多巣性白質脳症」を除くすべての事象

表 40 国内外臨床試験における PML 以外の感染症関連の有害事象の発現割合

	109MS305 試験			海外臨床試験				
	パート 1		パート 2	第Ⅲ相試験			109MS303 試験	
	プラセボ	本剤 480 mg/日	本剤 480 mg/日	プラセボ	本剤		本剤	
					480 mg/日	720 mg/日	480 mg/日	720 mg/日
評価例数	113	111	213	771	769	760	868	868
感染症関連の有害事象 主な事象	47 (42.0)	45 (40.5)	111 (52.1)	447 (58.0)	463 (60.2)	472 (62.1)	557 (64.2)	537 (61.2)
鼻咽頭炎	28 (24.8)	26 (23.4)	63 (29.6)	159 (20.6)	170 (22.1)	172 (22.6)	201 (23.2)	198 (22.8)
上気道炎	11 (9.7)	5 (4.5)	13 (6.1)	87 (11.3)	99 (12.9)	98 (12.9)	121 (13.9)	113 (13.0)
胃腸炎	0	4 (3.6)	2 (0.9)	28 (3.6)	42 (5.5)	34 (4.5)	41 (4.7)	28 (3.2)
尿路感染	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.9)	95 (12.3)	107 (13.9)	95 (12.5)	166 (19.2)	135 (15.6)
咽頭炎	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.9)	31 (4.0)	31 (4.0)	27 (3.6)	36 (4.2)	40 (4.6)
インフルエンザ	1 (0.9)	2 (1.8)	9 (4.2)	61 (7.9)	54 (7.0)	73 (9.6)	64 (7.4)	47 (5.4)
腎盂腎炎	0	2 (1.8)	0	2 (0.4)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
副鼻腔炎	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.9)	31 (4.0)	35 (4.6)	52 (6.8)	52 (6.0)	54 (6.2)
気管支炎	0	1 (0.9)	2 (0.9)	32 (4.1)	35 (4.6)	48 (6.3)	66 (7.6)	79 (9.1)
膀胱炎	0	1 (0.9)	6 (5.4)	21 (4.7)	11 (1.4)	19 (2.5)	32 (3.7)	26 (3.0)

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、109MS305 試験、海外第Ⅲ相試験及び 109MS303 試験において白血球数及びリンパ球数の減少が認められたことを踏まえ、109MS305 試験における白血球数及びリンパ球数の異常変動の有無別の PML 以外の感染症関連の有害事象の発現割合 (表 41) を提示し、本剤投与に伴う白血球数又はリンパ球数の低下が認められた患者において感染症リスクが増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 41 109MS305 試験における白血球及びリンパ球数の異常変動の有無別の PML 以外の感染症関連の有害事象の発現割合

		白血球数		リンパ球数		
		減少 ^{a)} あり	減少 ^{a)} なし	減少 ^{b)} あり	減少 ^{b)} なし	
国際共同 第Ⅲ相試験	パート 1	プラセボ	2/2 (100.0)	45/111 (40.5)	2/3 (66.7)	45/110 (40.9)
		本剤 480 mg/日	5/14 (35.7)	39/96 (40.6)	9/24 (37.5)	35/86 (40.7)
	パート 2	本剤 480 mg/日	6/13 (46.2)	102/192 (53.1)	22/37 (59.5)	86/168 (51.2)
海外 第Ⅲ相試験		プラセボ	7/9 (77.8)	440/756 (58.2)	16/21 (76.2)	431/744 (57.9)
		本剤 480 mg/日	28/54 (51.9)	434/703 (61.7)	131/209 (62.7)	331/548 (60.4)
		本剤 720 mg/日	26/40 (65.0)	445/704 (63.2)	112/160 (70.0)	359/584 (61.5)
海外 長期投与試験		本剤 480 mg/日	50/84 (59.5)	507/774 (65.5)	194/288 (67.4)	363/570 (63.7)
		本剤 720 mg/日	54/76 (71.1)	482/778 (62.0)	147/229 (64.2)	389/625 (62.2)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))、-: 該当例なし

a) 3000 cells/ μ L 未満、b) 800 cells/ μ L 未満

なお申請者は、リウマチ性疾患等に用いられる疾患修飾薬では間質性肺疾患のリスクが知られており、本剤についても同様に免疫系への作用が認められているものの、本剤の国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾においてこれまでに間質性肺疾患の報告はなく、現時点でリスクは示唆されていないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与によって白血球数及びリンパ球数の低下 (3000 及び 500 cells/ μ L 未満) が認められる場合があることから、定期的に血球数を測定するよう、添付文書において注意喚起すること (7.R.3.1 参照) を説明した。また申請者は、現在までに得られているデータからは、本剤投与時に PML 以外の感染症関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、感染症関連の有害事象の発現と白血球数及びリンパ球数の低下との関連も示唆されていないものの、重篤な感染症が発現した場合には本剤の投与を中断するよう、添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、MS 患者では再発時にステロイドパルス療法が行われることを踏まえ、ステロイドパルス療法実施時に感染症のリスクが増大する可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験及び海外第Ⅲ相試験においてステロイドパルス療法を受けた患者集団のうち、実施から 28 日目までに発現した感染症関連の有害事象は、109MS305 試験（パート 1）のプラセボ群で 21.9%（7/32 例）、本剤 480 mg/日群で 15.0%（3/20 例）、海外第Ⅲ相試験のプラセボ投与集団で 10.7%（34/319 例）、本剤 480 mg/日投与集団で 9.8%（20/205 例）、本剤 720 mg/日投与集団で 14.1%（26/184 例）であり、海外第Ⅲ相試験の本剤 720 mg/日投与集団で高くなる傾向が認められたものの、認められた事象の多くは軽度又は中等度の事象であったこと、臨床用量である本剤 480 mg/日投与時にはリスクが高くなる傾向は認められていないことを踏まえると、ステロイドパルス療法を実施した場合に感染症のリスクが増大する可能性は低く、現時点で特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与時には一部の症例で白血球数及びリンパ球数の低下（3000 及び 500 cells/ μ L 未満）が認められることから、感染症のリスクが増大する可能性は否定できないと考えるため、白血球数及びリンパ球数減少、感染症の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.3 潮紅について

機構は、本剤投与による潮紅の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験、海外第Ⅲ相試験及び 109MS303 試験における潮紅関連の有害事象⁴⁵⁾の発現割合は表 42 のとおりであり、プラセボと比較して本剤で発現割合が高くなる傾向が認められたこと、投与開始後早期に多くの事象が認められたこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、国内外臨床試験においては潮紅又は消化器系有害事象が発現した場合に最大 4 週間、投与量を半量に減量することを可能として試験が実施された結果、潮紅又は消化器系有害事象により減量した症例は 6.3~7.4%、投与中止に至った症例は 109MS305 試験では認められず、海外第Ⅲ相試験では 0.8~2.1%であったこと（表 52）を説明した。

表 42 国内外臨床試験における潮紅関連の有害事象の発現割合

	109MS305 試験			海外臨床試験				
	パート 1		パート 2 本剤 480 mg/日	第Ⅲ相試験			109MS303 試験	
	プラセボ	本剤 480 mg/日		プラセボ	本剤		本剤	
			480 mg/日		720 mg/日	480 mg/日	720 mg/日	
評価例数	113	111	213	771	769	760	868	868
潮紅関連の有害事象	10 (8.9)	33 (29.7)	43 (20.2)	65 (8.4)	347 (45.1)	308 (40.5)	240 (27.6)	240 (27.6)
主な事象								
潮紅	9 (8.0)	24 (21.6)	34 (16.0)	33 (4.3)	265 (34.5)	215 (28.3)	159 (18.3)	155 (17.9)
ほてり	1 (0.9)	7 (6.3)	7 (3.3)	16 (2.1)	52 (6.8)	49 (6.5)	40 (4.6)	46 (5.3)
紅斑	0	4 (3.6)	3 (1.4)	10 (1.3)	36 (4.7)	54 (7.1)	37 (4.3)	25 (2.9)

発現例数（発現割合（%））

その上で申請者は、本剤投与による潮紅の発現機序としてプロスタグランジンを介した HCAR2 等の G タンパク共役受容体の活性化が考えられていること（J Clin Invest 2010; 120: 2910-9）を説明した。また申請者は、潮紅に関連するバイオマーカーについて検討した結果、本剤投与時に 9 α ,11 β -PGF_{2 α} の増加が認められたことから、潮紅の発現と関連している可能性があること、9 α ,11 β -PGF_{2 α} の発現に民族差があるとする報告は知られていないことを説明した。

機構は、潮紅の発現と本剤の有効性との関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験における投与 12、16、20 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数及び海外第Ⅲ相試験における投与 96 週目までの独立神経評価委員会により確認された再発⁴⁰⁾被験者の割合 (109MS301 試験) 及び年間再発率^{40,44)} (109MS302 試験) について、潮紅関連の有害事象の発現有無別の部分集団解析結果 (表 43) を提示し、潮紅関連の有害事象の有無によらず本剤の有効性が認められていることを説明した。

表 43 国内外臨床試験における潮紅関連の有害事象の発現有無別の部分集団解析結果

		潮紅関連有害事象あり			潮紅関連有害事象なし		
		評価例数	病巣総数 ^{a)}		評価例数	病巣総数 ^{a)}	
109MS305 試験	プラセボ	113	3.072		113	3.335	
	本剤 480 mg/日	33	0.943		78	0.373	
109MS301 試験		評価例数	再発例数	割合 ^{b)}	評価例数	再発例数	割合 ^{b)}
	プラセボ	408	171	0.461	408	171	0.461
	本剤 480 mg/日	206	44	0.241	204	54	0.299
	本剤 720 mg/日	191	42	0.238	225	53	0.281
109MS302 試験		評価例数	年間再発率 ^{c)} [95%信頼区間]		評価例数	年間再発率 ^{c)} [95%信頼区間]	
	プラセボ	363	0.368 [0.300, 0.452]		363	0.400 [0.326, 0.490]	
	本剤 480 mg/日	141	0.219 [0.157, 0.305]		218	0.222 [0.163, 0.301]	
	本剤 720 mg/日	116	0.229 [0.161, 0.327]		229	0.175 [0.127, 0.241]	
	GA	18	0.270 [0.124, 0.588]		332	0.284 [0.228, 0.354]	

a) 地域 (日本/日本以外)、ベースライン時の Gd 造影病巣数で調整した負の二項回帰モデルに基づく

b) Kaplan-Meier 法による推定

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

機構は、本剤投与による潮紅と過敏性反応の関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤で認められた過敏性反応は主に IgE 抗体、抗原、ヒスタミンの放出等により媒介されると考えられており、上述の潮紅の発現機序とは異なることから、潮紅と過敏性反応の関連性は高くないと考えることを説明した。その上で申請者は 109MS305 試験、海外第Ⅲ相試験及び 109MS303 試験における潮紅関連の有害事象の発現有無別の、過敏症関連の有害事象⁵⁴⁾の発現割合 (表 44) を提示した上で、プラセボ群、本剤群ともに潮紅関連の有害事象が認められた被験者で過敏症関連の有害事象が多く認められており、潮紅関連の有害事象が認められた被験者ではプラセボを上回るリスクは示唆されなかったことを説明し、一部の被験者で潮紅と過敏性反応の区別が困難であった可能性が考えられることを説明した。

表 44 国内外臨床試験における潮紅関連の有害事象の発現有無別の過敏症関連の有害事象の発現割合

		潮紅関連の有害事象		
		あり	なし	
109MS 305 試験	パート 1	プラセボ	1/10 (10.0)	5/103 (4.9)
		本剤 480 mg/日	2/33 (6.1)	6/78 (7.7)
	パート 2	本剤 480 mg/日	4/43 (9.3)	25/170 (14.7)
海外第Ⅲ相試験		プラセボ	13/65 (20.0)	58/706 (8.2)
		本剤 480 mg/日	70/347 (20.2)	51/422 (12.1)
		本剤 720 mg/日	58/308 (18.8)	70/452 (15.5)
109MS303 試験		本剤 480 mg/日	33/240 (13.8)	70/628 (11.1)
		本剤 720 mg/日	33/240 (13.8)	70/628 (11.1)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))、-: 該当例なし

以上を踏まえ申請者は、国内外臨床試験成績を踏まえると、潮紅については必要に応じて本剤を減量することで投与継続が可能であり (7.R.6.3 参照)、臨床上大きな問題となる可能性は低い

54) MedDRA SMQ で「過敏症 (狭域)」に含まれる事象

と考える。また申請者は、潮紅と過敏性反応のリスクについて、現時点では明確な関連性は示唆されていないと考えるものの、重症の潮紅については過敏性反応との鑑別を行う必要があり、当該内容について海外と同様、本邦においても添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、潮紅の発現状況及び過敏性反応との関連性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.4 消化器症状について

機構は、本剤投与による消化器症状の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験、海外第Ⅲ相試験及び 109MS303 試験における消化器系有害事象⁴⁶⁾の発現割合は表 45 のとおりであり、プラセボと比較して本剤で発現割合が高くなる傾向が認められたこと、投与開始後早期に多くの事象が認められたこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、国内外臨床試験においては潮紅又は消化器系有害事象が発現した場合に最大 4 週間、投与量を半量に減量することを可能として試験が実施された結果、潮紅又は消化器系有害事象により減量した症例は 6.3～7.4%、投与中止に至った症例は 109MS305 試験では認められず、海外第Ⅲ相試験では 0.8～2.1% (減量症例の 11.8～28.1%) であったこと (表 52) を説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による消化器系有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 45 国内外臨床試験における消化器系有害事象の発現割合

	109MS305 試験			海外臨床試験				
	パート 1		パート 2	第Ⅲ相試験			109MS303 試験	
	プラセボ	本剤 480 mg/日	本剤 480 mg/日	プラセボ	本剤		本剤	
				480 mg/日	720 mg/日	480 mg/日	720 mg/日	
評価例数	113	111	213	771	769	760	868	868
消化器系有害事象	18 (15.9)	37 (33.3)	55 (25.8)	257 (33.3)	329 (42.8)	350 (46.1)	288 (33.2)	296 (34.1)
主な事象								
下痢	6 (5.3)	11 (9.9)	19 (8.9)	83 (10.8)	107 (13.9)	128 (16.8)	97 (11.2)	98 (11.3)
悪心	6 (5.3)	11 (9.9)	13 (6.1)	67 (8.7)	93 (12.1)	105 (13.8)	48 (5.5)	53 (6.1)
腹痛	0	8 (7.2)	7 (3.3)	37 (4.8)	73 (9.5)	63 (8.3)	47 (5.4)	55 (6.3)
上腹部痛	6 (5.3)	5 (4.5)	14 (6.6)	45 (5.8)	76 (9.9)	85 (11.2)	62 (7.1)	70 (8.1)
嘔吐	0	5 (4.5)	11 (5.2)	37 (4.8)	65 (8.5)	53 (7.0)	37 (4.3)	41 (4.7)
便秘	0	3 (2.7)	2 (0.9)	33 (4.3)	23 (3.0)	29 (3.8)	32 (3.7)	29 (3.3)
消化不良	3 (2.7)	2 (1.8)	5 (2.3)	20 (2.6)	35 (4.6)	40 (5.3)	34 (3.9)	28 (3.2)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、以上について了承するが、消化器系有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5 肝機能障害について

機構は、本剤による肝機能への影響について説明した上で、肝機能に関連したモニタリングの必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、109MS305 試験、海外第Ⅲ相試験及び 109MS303 試験において、肝機能検査値異常 (ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍以上及び 5 倍以上) が認められた被験者の割合は表 46 のとおりであり、本剤投与時に ALT が施設基準値の 3 倍以上増加した被験者の割合はプラセボと比較して本剤で高くなる傾向が認められたことを説明した。

表 46 国内外臨床試験において肝機能検査値異常が認められた被験者の割合

		109MS305 試験			海外臨床試験				
		パート 1		パート 2 本剤 480 mg/日	第Ⅲ相試験			109MS303 試験	
		プラセボ	本剤 480 mg/日		プラセボ	本剤		本剤	
					480 mg/日	720 mg/日	480 mg/日	720 mg/日	
評価例数		113	111	213	771	769	760	868	868
ALT	3 倍以上	3 (2.7)	5 (4.5)	7 (3.3)	37 (4.8)	46 (6.0)	44 (5.8)	38 (4.4)	38 (4.4)
	5 倍以上	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	20 (2.6)	13 (1.7)	14 (1.8)	14 (1.6)	11 (1.3)
AST	3 倍以上	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	15 (1.9)	15 (2.0)	15 (2.0)	21 (2.4)	15 (1.7)
	5 倍以上	0	1 (0.9)	1 (0.5)	10 (1.3)	4 (0.5)	2 (0.3)	7 (0.8)	6 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、109MS305 試験、海外第Ⅲ相試験及び 109MS303 試験における肝機能障害関連の有害事象⁴⁷⁾の発現割合は表 47 のとおりであり、109MS305 試験ではプラセボと比較して本剤で発現割合が高くなる傾向が認められたこと、海外第Ⅲ相試験においても ALT 増加、AST 増加の発現割合がプラセボと比較して本剤で高くなる傾向が認められたことを説明した上で、多くの事象が軽度又は中等度の事象であったこと、ほとんどの症例において本剤の投与を継続することで回復が認められたことを説明した。

表 47 国内外臨床試験における肝機能障害関連の有害事象の発現割合

		109MS305 試験			海外臨床試験				
		パート 1		パート 2 本剤 480 mg/日	第Ⅲ相試験			109MS303 試験	
		プラセボ	本剤 480 mg/日		プラセボ	本剤		本剤	
					480 mg/日	720 mg/日	480 mg/日	720 mg/日	
評価例数		113	111	213	771	769	760	868	868
肝機能障害関連有害事象		4 (3.5)	10 (9.0)	18 (8.5)	75 (9.7)	73 (9.5)	75 (9.9)	76 (8.8)	90 (10.4)
主な事象									
ALT 増加		2 (1.8)	7 (6.3)	7 (3.3)	38 (4.9)	45 (5.9)	49 (6.4)	46 (5.3)	50 (5.8)
AST 増加		1 (0.9)	4 (3.6)	5 (2.3)	18 (2.3)	33 (4.3)	29 (3.8)	32 (3.7)	29 (3.3)
肝障害		0	2 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)	6 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)
肝酵素上昇		0	1 (0.9)	1 (0.5)	10 (1.3)	7 (0.9)	7 (0.9)	7 (0.8)	9 (1.0)
γ-GTP 増加		1 (0.9)	0	3 (1.4)	19 (2.5)	20 (2.6)	12 (1.6)	28 (3.2)	27 (3.1)
血中 ALP 増加		0	0	0	7 (0.9)	4 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.5)	5 (0.6)
肝機能検査異常		1 (0.9)	0	1 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加		0	0	1 (0.5)	9 (1.2)	2 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.5)

発現例数 (発現割合 (%))

さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報¹⁰⁾において報告された肝機能障害関連の有害事象は 690 件 (274.2 件/10 万人年、うち重篤 176 件) であり、主な事象は ALT 増加 128 件 (うち重篤 34 件)、肝酵素上昇 119 件 (うち重篤 15 件)、AST 増加 90 件 (うち重篤 20 件)、γ-GTP 増加 59 件 (うち重篤 13 件)、肝機能検査値上昇 60 件 (うち重篤 9 件) であったこと、死亡は 2 例 (肝不全、亜急性肝不全各 1 例) で報告されたことを説明した。その上で申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ」に含まれる事象のうち、高度の事象として報告された 34 件について検討したところ、2 件で本剤との関連性が高いと判断されたものの、他の 32 件は本剤以外のリスク因子 (既往歴、合併症等) が認められた症例、臨床症状が十分に報告されなかった症例であったことから、現時点では本剤による ALT、AST 上昇が認められた場合、本剤投与を中止することで重症化する可能性は低いと考えることを説明した。

その上で申請者は、これらの検討結果に基づき、欧州においては添付文書において肝機能検査値のモニタリングが必要と注意喚起されている一方で、米国では肝機能検査値のモニタリングに関する注意喚起は行われていないことを説明した上で、ALT、AST の上昇及び肝機能障害の発現状況を踏まえ、本邦においても欧州と同様、本剤投与による ALT、AST の上昇について、添付文

書で注意喚起を行うとともに、肝機能検査を定期的に行うことが望ましい旨を添付文書において記載し、注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤投与による肝機能障害に関して、ALT、AST の上昇について添付文書で注意喚起を行う必要があると考える。また機構は、海外製造販売後安全性情報において重篤な肝機能障害関連の有害事象が一定数報告されていること、及び申請者が実施した高度の肝機能障害発現症例に関する検討結果を踏まえると、本剤による ALT、AST 上昇が認められた場合には患者の状態を慎重に観察した上で、必要に応じて本剤投与の中止も考慮すべきと考えるため、欧州と同様、本邦においても肝機能検査値のモニタリングを行うよう、添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。なお機構は、肝機能障害関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 身体的障害の進行抑制に対する有効性について

機構は、本剤の申請効能・効果が「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とされていることに関して、海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）では持続的障害進行に関する評価項目において本剤群とプラセボ群の比較で統計学的な有意差が認められていないこと（表 29）を踏まえ、「身体的障害の進行抑制」を効能・効果に含めることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）はいずれも本剤の MS の再発に対する有効性を検証するために計画された試験であり、EDSS 等による持続的障害進行に関する評価については副次的な目的とされていたことを説明した上で、EDSS スコアの悪化から判定した 12 週間持続する障害進行例の割合⁴²⁾について、検定の多重性は考慮していないものの、海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験）では本剤群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められたこと（表 24）、109MS302 試験では本剤群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められなかったこと（表 29）を説明した。その上で申請者は、以下の点を踏まえると、MS 患者の「身体的障害の進行抑制」に対する本剤の有効性は示唆されていることから、「身体的障害の進行抑制」を効能・効果に含めることは可能と考えることを説明した。

- ・ 109MS301 試験及び 109MS302 試験の患者背景を比較したところ、①109MS302 試験ではベースライン時の EDSS、Gd 造影病巣数、T₂強調病巣体積が高い傾向、②東欧、インド、グアテマラ及びメキシコの被験者が多い傾向、③MS に対する治療歴のない患者が多い傾向であったが、これらの背景因子をもつ集団について試験間で一貫して本剤の有効性が減弱する傾向は認められていないことから、本剤の有効性に対して大きな影響を及ぼすことはなかったと考えられる。
- ・ 109MS301 試験と 109MS302 試験では、試験期間が長期にわたるため、48 週以降に MS に対する代替治療薬への切り換えが許容されていたが、主要評価項目の違いを考慮して、109MS301 では「投与 24 週以降に独立神経評価委員会により判断された再発を経験し、かつ 48 週まで治療薬の投与を継続した被験者」、109MS302 試験では「独立神経評価委員会により判断された再発を 2 回経験し、かつ 48 週まで治療薬の投与を継続した被験者」と異なる切り換え基準が

設定されていた。109MS301 試験及び 109MS302 試験において代替治療薬に切り換えられた被験者（上記の基準に該当したため薬剤を切り換えた症例、他の理由により治験薬投与を中止した症例）のうち、12 週間持続する障害進行⁴²⁾が認められなかった症例における再発回数の分布（表 48）を提示し、109MS302 試験のプラセボ群には、疾患活動性が高いと考えられる「再発が 2 回以上認められた」に該当する一方で、「12 週間持続する障害進行が認められなかった被験者」が 45.0%と多く認められており、本来は障害進行症例に該当した症例が障害進行例と判定される前に治験薬投与を中止した結果、プラセボ群における障害進行例の割合が低く推定された可能性があると考えられた。一方で、12 週間持続する障害進行が認められた症例の割合（Kaplan-Meier 法による推定値）は、本剤 480 mg/日群及び 720 mg/日群について 109MS301 試験でそれぞれ 16.4 及び 17.7%、109MS302 試験でそれぞれ 12.8 及び 13.0%と、両試験で遜色のない結果が得られている。さらに、12 週間持続する障害進行が認められた症例の割合を既存薬と比較した結果、フィンゴリモド塩酸塩のプラセボ対照試験（0.5 mg 投与時）では 18%（N Engl J Med 2011; 362: 487-401）、ナタリズマブのプラセボ対照試験では 17%（N Engl J Med 2006; 354: 899-910）であったことを踏まえると、本剤では既存薬に匹敵する有効性が期待できると考えられた。

表 48 海外第Ⅲ相試験において代替治療薬に切り換えられた被験者のうち、12 週間持続する障害進行が認められなかった症例における再発回数の分布

		障害進行なし		障害進行あり
		0 又は 1 回再発	2 回以上再発	
109MS301 試験	プラセボ群	21/55 (38.2)	9/55 (16.3)	25/55 (45.5)
	本剤 480mg/日群	10/24 (41.6)	3/24 (12.5)	11/24 (45.8)
	本剤 720mg/日群	11/22 (50.0)	2/22 (9.1)	9/22 (40.9)
109MS302 試験	プラセボ群	6/40 (15.0)	18/40 (45.0)	16/40 (40.0)
	本剤 480mg/日群	13/26 (50.0)	3/26 (11.5)	10/26 (38.5)
	本剤 720mg/日群	12/27 (44.4)	3/27 (11.1)	12/27 (47.2)

該当例数/評価例数（該当割合（%））

- 109MS301 試験及び 109MS302 試験の副次評価項目である、最終評価時点における上肢機能、下肢機能及び認知機能に関する評価指標である MSFC の zスコア⁵⁵⁾は表 49 のとおりであり、両試験においてプラセボと比較して本剤が有効であることが示唆されており、109MS301 試験では本剤群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

表 49 海外第Ⅲ相試験の最終評価時点における MSFC zスコア

	評価例数	最終評価時の zスコア		プラセボ群との比較 ^{a)}
		平均値±標準偏差	中央値（最小値、最大値）	
109MS301 試験	プラセボ群	395	-0.071 ± 0.845	0.023 (-7.69, 3.25)
	本剤 480 mg/日群	393	0.087 ± 0.484	0.085 (-3.53, 4.49)
	本剤 720 mg/日群	402	0.060 ± 0.583	0.074 (-5.03, 4.33)
109MS302 試験	プラセボ群	358	-0.034 ± 0.561	0.024 (-4.81, 2.06)
	本剤 480 mg/日群	350	0.017 ± 0.457	0.053 (-3.72, 1.30)
	本剤 720 mg/日群	332	0.018 ± 0.613	0.043 (-5.97, 4.77)

a) 順位化したデータに対する地域及びベースラインの MSFC zスコアで調整した共分散分析モデルに基づく

なお申請者は、以上の説明を踏まえて、欧州では障害進行に対する有効性が頑健に示されているとはいえないと判断され、障害進行に関する効能・効果は付与されなかったこと、一方で米国

55) 25 フィート歩行時間、Nine-Hole Peg Test (9 個の杭を 9 個の穴に可能な限り早く入れるまでの時間) 及び 3Second Paced Auditory Serial Addition Test (3 秒ごとに提示される数字の合計値を回答したときの正答数) のそれぞれに対し、全被験者のベースライン時点の平均値及び標準偏差により標準化した zスコアを算出。MSFC の zスコアは 3 つの zスコアの平均値。

及び豪州では、申請者の主張が受け入れられ、109MS301 試験及び 109MS302 試験成績から障害進行に対する有効性は示されたと判断されたことを説明した。

7.R.4.2 進行型 MS に対する有効性について

機構は、109MS305 試験、109MS301 試験及び 109MS302 試験はいずれも RRMS 患者を対象として実施されていることを踏まえ、進行型 MS (PPMS、SPMS) も含めて効能・効果における対象患者を MS とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の MS 患者を対象とした開発に係る臨床試験はすべて RRMS 患者を対象として実施したこと、12 例の PPMS 患者及び 14 例の SPMS 患者に対して Fumaderm¹⁾を投与した結果、安全性に大きな問題は認められず、症状の悪化は示唆されなかったとする報告 (Ther Adv Neurol Disord 2014; 7: 232-8) はあるものの、対照群が設定された群間比較試験に関する報告は確認できなかったことを説明した。その上で申請者は、RRMS は再発からの不完全な回復によって身体的障害が段階的に蓄積する病型であり、時間経過とともに多くの症例で SPMS に移行するとされていること (Semin Neurol 1998; 18: 301-7)、病態の類似性に基づき海外では RRMS 患者の再発に対する有効性は SPMS 患者における再発に外挿可能と考えられていること (European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis, 2015) から、RRMS 患者において認められた有効性が SPMS 患者においても同様に認められる可能性が高いと考えることを説明した。なお申請者は、SPMS 患者における身体的障害の進行及び PPMS 患者での有効性については現時点で不明であることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の進行型 MS に対する有効性が明確に示されているとは判断できないものの、既存薬についても同様の状況にあることから、MS が本邦において希少疾患であることも考慮し、既存薬と同様、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」において「進行型 MS に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない」旨の注意喚起を行った上で、効能・効果は進行型 MS も含めて広く「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、109MS305 試験、109MS301 試験及び 109MS302 試験の成績を踏まえると、RRMS 患者における本剤の再発抑制に係る有効性は確認されたと考える。さらに機構は、109MS302 試験では EDSS に基づく身体的障害の進行抑制効果について、プラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有意差は認められていないものの、群間差が縮小した原因について一定の考察はなされており、109MS301 試験では統計学的な有意差が認められていること、他の身体的障害に関する副次評価項目においても身体的障害の進行を抑制する傾向が認められていること等を踏まえると、本剤の身体的障害の進行抑制効果についても示唆されていると考える。ただし機構は、本剤の臨床試験で評価された身体的障害の進行抑制効果は、再発からの不完全な回復により段階的に蓄積された身体的障害に対する効果であり、PPMS 及び SPMS における再発を伴わない慢性的な身体的障害進行に対する有効性は評価されていないと考える。その上で機構は、本邦において MS は希少疾患であり、治療選択肢も限られていることから、既存薬における効能・効果も踏まえて本剤の効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」と設定した上で、「進行型 MS に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない」旨の注意喚起を行うことは可能と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。なお機構は、MS の病型と本剤の有効性との関連については、製造販売後調査において検討するとともに、今後、進行型

MS 患者における有効性及び安全性について新たな情報が得られた場合には、必要な情報を医療現場に速やかに提供する必要があると考える。

7.R.5 視神経脊髄炎患者における本剤の有効性及び安全性について

機構は、MS と一部症状の類似性が認められる視神経脊髄炎患者における本剤の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1: C1900 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）では、視神経脊髄炎患者を除外していなかったものの、組入れ時点で RRMS と診断された患者を対象としていたこと、視神経脊髄炎（視神経脊髄炎関連疾患を含む）の診断基準（Neurology 2006; 66:1485-89、Neurology 2015; 85:177-89）に含まれる抗アクアポリン-4 抗体の測定も行っていなかったことから、臨床試験成績に基づき視神経脊髄炎患者における本剤の有効性及び安全性を説明することはできないことを説明した。また申請者は、海外製造販売安全性情報¹⁰⁾において、MS と診断され本剤投与が開始された後に、視神経炎・脊髄炎の発症等により視神経脊髄炎の疑いありと診断された症例が 5 例で認められたものの、詳細な情報は入手できておらず、本剤の有効性及び安全性について評価を行うことは困難であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、視神経脊髄炎患者に対する本剤の有効性及び安全性について体系的な検討は行われていないことから、本剤は MS 患者に対する投与のみが推奨されることを説明した。

機構は、視神経脊髄炎は MS とは異なる病態を有する疾患であること、視神経脊髄炎患者における本剤の有効性及び安全性について体系的な検討は行われておらず、有効性及び安全性は不明であることを踏まえると、本剤による治療に際しては視神経脊髄炎（視神経脊髄炎関連疾患を含む）との適切な鑑別診断が重要であり、適正使用資材等を介して関連する情報を医療現場に適切に提供すべきと考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 本剤の開始用量及び漸増方法について

機構は、本剤の開始用量を 1 回 120 mg の 1 日 2 回投与とすること及び 1 週間後に推奨用量（1 回 240 mg の 1 日 2 回投与）に増量することの適切について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-1: C-1900 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験）において、1 回 120 mg を 1 日 2 回投与し、1 週間後に 1 回 240 mg の 1 日 2 回投与へと増量したとき、良好な忍容性が示唆されたことを踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4: 109MS305 試験）においても同様の開始用量及び漸増方法を設定したことを説明した。その上で申請者は、国内外臨床試験における投与開始後 21 日間の発現時期別の有害事象の発現割合は表 50 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群の有害事象の発現割合が高かったこと、主に投与 1～7 日目に潮紅の発現割合が増加する傾向が認められたものの（109MS305 試験のプラセボ群で 6.2%（7/113 例）、本剤群で 13.5%（15/111 例））、認められた事象はほとんどが軽度又は中等度であり、多くの患者で投与継続が可能であったこと、また、潮紅及び消化器系有害事象の発現時には一時的な減量を可としていること（7.R.6.3 参照）から、開

始用量を1回120mgの1日2回投与とし、1週後に1回240mgの1日2回投与に増量することは可能と考えることを説明した。

表 50 国内外臨床試験における投与開始後 21 日間の発現時期別の有害事象の発現割合

	109MS305 試験		海外第Ⅲ相試験 ^{a)}		
	プラセボ	本剤 480mg/日	プラセボ	本剤	
				480 mg/日	720 mg/日
1～7 日目	19 /113 (16.8)	39 /111 (35.1)	177 /771 (23.0)	325 /769 (42.3)	324 /760 (42.6)
8～14 日目	16 /113 (14.2)	24 /111 (21.6)	104 /771 (13.5)	187 /765 (24.4)	205 /756 (27.1)
15～21 日目	7 /113 (6.2)	8 /111 (7.2)	79 /769 (10.3)	119 /759 (15.7)	139 /750 (18.5)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験、CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験

7.R.6.2 本剤の維持用量について

機構は、本剤の維持用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、C-1900 試験における投与群別の有効性について検討した結果、本剤 120 mg/日 (1 回 120 mg の 1 日 1 回投与) 及び 360 mg/日 (1 回 120 mg の 1 日 3 回投与) では十分な有効性が示唆されず、本剤 720 mg/日 (1 回 240 mg の 1 日 3 回投与) でのみ有効性が示唆されたこと (表 22) から、海外第Ⅲ相試験では、有効用量として 720 mg/日群を選択して設定したこと、また、より低用量での有効性についても検討するため、360 mg/日及び 720 mg/日の中間である 480 mg/日群 (1 回 240 mg の 1 日 2 回投与) を設定したことを説明した。その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験において本剤 720 mg/日と 480 mg/日では同程度の有効性が認められたこと (表 23、表 24、表 28、表 29)、有効性及び安全性プロファイルを踏まえると 720 mg/日がより有用である可能性は示唆されなかったことから、欧州及び米国においては 480 mg/日 (1 回 240 mg の 1 日 2 回投与) が維持用量として選択され、承認されていることを説明した。また申請者は、109MS305 試験では本剤群として 480 mg/日群のみを設定して試験を実施し、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたこと (表 20) から、維持用量は 480 mg/日 (1 回 240 mg の 1 日 2 回投与) とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、本剤の最小有効用量について十分な検討は行っていないものの、C-1900 試験において本剤 360 mg/日群では十分な有効性が示唆されなかったことを踏まえると、480 mg/日未満を投与したときの有効性については明確になっていないと考えることを説明した。

7.R.6.3 本剤の一時的な減量について

機構は、109MS305 試験及び海外第Ⅲ相試験において、各投与群の維持用量投与時に潮紅又は消化器系有害事象が発現し、当該用量で忍容できなかった場合、最大 1 カ月間を目途として一時的に 240 mg/日 (1 回 120 mg の 1 日 2 回投与) への減量が可能と規定されていたことについて、当該規定を設定した理由、規定内容の適切性及び減量に関する注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、C-1900 試験成績等から本剤投与により認められる主な有害事象は潮紅と消化器系有害事象であり、初期忍容性にも影響を及ぼすと考えたこと、これらの事象は減量により症状改善が期待できると考えられたこと、MS は長期間にわたって神経変性が進行する疾患であり、短期的に有効用量未満の投与量を投与したとしても、長期的な視点では患者は本剤投与による利益を得られると考えたことから、海外第Ⅲ相試験では上記の減量規定を設定したことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験において「潮紅又は消化器系有害事象」が認められた被験者は、プラセボ群、本剤 480 mg/日群及び 720 mg/日群でそれぞれ 37.3% (288/771 例)、64.0% (492/769 例)

及び 62.4% (474/760 例)、このうち実際に減量に至った患者はそれぞれ 1.3% (10/771 例)、7.4% (57/769 例) 及び 6.7% (51/760 例) であり、それほど多くはなかったことを説明した。さらに申請者は、減量の有無別の再発被験者の割合 (表 51) を提示し、一時的な減量によって長期的な再発回数が大きく影響を受ける可能性は示唆されなかったことから、109MS305 試験においても海外第Ⅲ相試験と同じ減量規定を設定したことを説明した。

表 51 減量の有無別の再発被験者の割合

	109MS301 試験			109MS302 試験		
	プラセボ群	本剤 480mg/日群	本剤 720mg/日群	プラセボ群	本剤 480mg/日群	本剤 720mg/日群
減量あり	3/11 (27.3)	5/20 (25.0)	13/35 (37.1)	4/7 (57.1)	3/16 (18.8)	5/17 (29.4)
減量なし	168/397 (42.3)	93/390 (23.8)	82/381 (21.5)	136/356 (38.2)	90/343 (26.2)	71/328 (21.6)

再発例数/評価例数 (割合 (%))

次に申請者は、109MS305 試験において「潮紅又は消化器系有害事象」が認められた被験者は、プラセボ群及び本剤群においてそれぞれ 21.2% (24/113 例) 及び 49.5% (55/111 例)、このうち実際に減量に至った患者はそれぞれ 2.7% (3/113 例) 及び 6.3% (7/111 例) であったことを説明した上で、109MS305 試験及び海外第Ⅲ相試験において、「潮紅又は消化器関連有害事象」により減量を必要とした被験者のうち、減量後に試験を中止した被験者及び再度増量した後に再度有害事象を発現した被験者の割合 (表 52) を提示し、維持用量で「潮紅又は消化器系の有害事象」に忍容しなかった被験者において減量を行うことにより、多くの被験者で本剤の投与継続が可能であったこと、また、被験者の忍容性が改善し、再増量後には約半数で「潮紅又は消化器系の有害事象」の発現が認められなかったことを説明し、当該減量規定により本剤による治療機会を最大化できると考えることを説明した。

表 52 国内外臨床試験における、減量後に試験を中止した被験者及び再度増量した後に再度有害事象を発現した被験者の割合

	109MS305 試験		海外第Ⅲ相試験 ^{a)}		
	プラセボ	本剤 480mg/日	プラセボ	本剤 480mg/日	本剤 720mg/日
減量を必要とした被験者数	3	7	10	57	51
減量後に投与中止に至った被験者	0	0	3 (30.0)	16 (28.1)	6 (11.8)
減量後に再度増量し、有害事象 ^{b)} を発現した被験者例数 (該当割合 (%))	0	0	3 (30.0)	25 (43.9)	24 (47.1)

a) CTD 5.3.5.1-2: 109MS301 試験, CTD 5.3.5.1-3: 109MS302 試験

b) 「潮紅又は消化器系の有害事象」

以上を踏まえ申請者は、申請用法・用量における開始用量、漸増方法及び維持用量に大きな問題はないと考えることを説明した上で、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響 (6.R.1 参照) を踏まえ、用法・用量を以下のように整備することを説明した。また申請者は、維持用量 (480 mg/日) 投与時に「潮紅又は消化器関連有害事象」が認められ、被験者が忍容できなかった場合には、最大 1 カ月間を目途として一時的に 240 mg/日 (1 回 120 mg の 1 日 2 回投与) への減量が可能である旨を、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意として記載することを説明した。

[用法・用量]

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 120 mg を 1 日 2 回経口投与することから開始し、1 週間後に増量し 240 mg を 1 日 2 回経口投与する。本剤は食後に投与することが望ましい。

機構は、以上について了承するが、本剤の用法として食後投与を規定する必要があると考える(6.R.1 参照)。なお機構は、本剤の用法・用量の記載及び減量規定に関する注意喚起の内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.7 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、MS の治療に対して、本邦で承認されている薬剤はインターフェロン製剤、ナタリズマブ、GA 及びフィンゴリモド塩酸塩であり (MS 治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010)、このうちナタリズマブは PML の報告が一定数集積していることを踏まえ、他の治療薬において効果不十分、忍容性に問題がある又は疾患活動性が高い場合にのみ使用される第二選択薬として位置づけられていることを説明した。また申請者は、インターフェロン製剤及び GA は国内外において第一選択薬として位置づけられていること、インターフェロン製剤ではプラセボ対照試験において臨床的再発の低下及び障害進行の抑制が認められているが、特徴的な有害事象としてインフルエンザ様症状、うつ病等が認められること (Ann Neurol 1996; 39: 285-94、Clin Ther 1997; 19: 883-93)、GA ではプラセボ対照試験において臨床的再発の低下が認められているが、障害進行の抑制作用は認められておらず、特徴的な有害事象として注射直後反応が認められること (Neurology 1995; 45: 1268-76) を説明した。さらに申請者は、フィンゴリモド塩酸塩ではプラセボ対照試験において臨床的再発の低下及び障害進行の抑制が認められているが、重篤な転帰となる可能性がある有害事象として徐脈、房室ブロック、リンパ球数減少、感染症、黄斑浮腫等が認められること (N Engl J Med 2010; 362: 387-401)、製造販売後に PML の症例が報告されたことから、血球数、心血管パラメータ、眼底検査等の定期的な評価を実施する等、慎重に患者の状態を観察する必要があるとされていること (MS 治療ガイドライン 2010, 医学書院, 2010、Neurotherapeutics 2016; 13: 47-57) を説明した。

その上で申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、本剤は海外における承認から日が浅く、本剤の臨床的位置付けについて言及したガイドライン等は国内、海外ともに認められなかったこと、本剤は MS 治療に用いられる既存の疾患修飾薬とは作用機序が異なること (3.R.1 参照) を説明した上で、国内外プラセボ対照試験において MS における臨床的再発及び障害進行に対する本剤の有効性が確認されていること (7.R.2、7.R.4 参照)、安全性について、PML の発現が報告されているものの、ナタリズマブと比較してリスクは低く、血球数の定期的な測定等の適切な安全性対策を講じることにより管理は可能と考えること (7.R.3.1 参照)、その他の特徴的な有害事象は潮紅、消化器症状、リンパ球数減少等であり、多くが軽度又は中等度であったことを踏まえると、本剤はフィンゴリモド塩酸塩、インターフェロン製剤及び GA と同様、MS 治療における第一選択薬として、治療選択肢を提供するものと考えられることを説明した。

機構は、本剤では臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において PML が認められているものの、現時点で報告例数は限られていることから、リスク因子として想定されるリンパ球数については適切な安全性対策が講じられることを前提とすれば、本剤をナタリズマブと同様に第二選択薬と位置付けて添付文書で注意喚起を行う必要はなく、本剤は MS 治療における新たな治療の選択肢を提供するものと考えられる。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査において、PML の発現状況とリスク因子、白血球数及びリンパ球数減少、感染症、皮膚症状、消化器系有害事象、腎機能障害、肝機能障害の発現状況、日本人 MS 患者における臨床的指標に対する本剤の有効性、MS の病型と本剤の有効性との関連について検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、網膜関連の有害事象、消化器系有害事象、痙攣発作及び失神並びに悪性腫瘍の発現状況、潮紅の発現状況及び過敏性反応との関連性、膵臓における安全性、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性及び有効性、本剤の有効性に影響を与える因子についても併せて情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、日本人 MS 患者での本剤の臨床使用経験が限られることを踏まえ、本剤の製造販売後調査として、本剤が投与された全症例を対象として、目標症例数 1000 例、1 症例当たりの観察期間を 2 年とする使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、MS の再発抑制及び身体的障害の進行抑制に対する本剤の有効性は示され、PML のリスクに対して適切かつ十分な安全管理策及びリスク最小化活動が実施されることを前提とすれば、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は MS の治療に対して新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、PML に関する安全管理策、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 11 日

申請品目

[販 売 名]	テクフィデラカプセル 120 mg、同カプセル 240 mg
[一 般 名]	フマル酸ジメチル
[申 請 者]	バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 4 月 15 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員から支持された。
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 進行性多巣性白質脳症（以下、「PML」）について

本剤による PML に関するリスク管理の方策について、欧州と同様、少なくとも 3 カ月に 1 回はリンパ球数の測定を実施する必要があるという機構の考え（審査報告 (1) 7.R.3.1 参照）は専門委員に支持された。また、専門協議では、PML 発症のリスク因子については、国内外の PML の発現状況を詳細に情報収集した上で、引き続き検討することが適切であるとの意見が専門委員から示された。以上を踏まえ機構は、PML に関するリスク管理について添付文書において注意喚起を行った上で、PML 発症のリスク因子について引き続き検討するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 用法・用量について

本剤の開始用量を 240 mg/日（1 回 120 mg の 1 日 2 回投与）とすること、1 週間後に維持用量である 480 mg/日（1 回 240 mg の 1 日 2 回投与）に増量すること及び用法・用量において食後投与を規定することが適切であるとの機構の考え（審査報告 (1) 6.R.1 及び 7.R.6 参照）は、専門委員に支持された。また、専門協議では、実施された臨床試験を踏まえ、本剤 480 mg/日投与時に潮紅又は消化器系有害事象等が認められ、当該用量で忍容できなかった場合には、1 カ月程度の期間 240 mg/日に減量することは許容可能との意見が専門委員から示された。以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはフマル酸ジメチルとして1回 120 mg1 日2回から投与を開始し、1週間後に1回 240 mg1 日2回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の主な副作用である潮紅、消化器系副作用等が認められた場合には、患者の状態を慎重に観察しながら1カ月程度の期間1回 120 mg1 日2回投与に減量することができる。なお、1回 240 mg1 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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.8における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表53に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表54に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表53 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 悪性腫瘍 ・ 抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 		

表54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（全例調査） ・ 製造販売後臨床試験（長期継続投与試験 109MS305 からの継続） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け資材の作成、配付 ・ 患者向け資材の作成、配付

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、MS 患者を対象として、表55に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表55 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を調査する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤の販売開始日以降に本剤が投与された全症例
観察期間	2年間（ただし、投与2年時点で本剤を継続している患者のうち、直近のリンパ球数が800/mm ³ 未満、又は調査期間中800/mm ³ 未満が6カ月を超えて持続していた患者においては、リンパ球数が基準値下限以上を2回連続で観察された時点、本剤投与終了時点、調査実施期間終了時点のいずれかまで観察を継続する）
予定症例数	1700例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（発病時期、多発性硬化症の病型、過去の再発回数、既往歴、合併症等） ・ 前治療薬・前治療法、併用薬・併用療法 ・ EDSSスコア、再発回数、MRI ・ 有害事象の発現状況

機構は、以上について了承するが、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切であると判断した。

[承認条件]

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。

1.4 新添加剤について

製剤には、モノステアリン酸ポリエチレングリコールが新添加剤として配合されており、審査期間中に新添加剤の規格及び試験方法、安定性、安全性等に関する資料が追加提出された（審査報告（1）2.R.2 参照）。

機構は、モノステアリン酸ポリエチレングリコールには、本邦公定書と同等の規格及び試験方法が設定されており、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、安全性についても、提出された資料から製剤中の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

1.5 現在実施中の長期継続投与試験の最新の状況について

機構は、現在継続中の国際共同第Ⅲ相試験パート 2（CTD 5.3.5.2-2: 109MS305 試験）における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、■■■■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ以降 ■■■■ 年 ■ 月 ■ 日までに収集された有害事象として、死亡は認められなかったこと、その他の重篤な有害事象は 11 例（多発性硬化症再発 6 例、上腕骨骨折・脛骨骨折・交通事故、手首関節骨折・転倒、上腕骨骨折・転倒、関節痛、緊張性膀胱各 1 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを説明した。

機構は、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、長期投与時の安全性については製造販売後調査においてさらに確認する必要があると考える。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影

響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

3. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
43	表 21	24 週 プラセボ-本剤集団 1.4 ± 3.3 (106) 本剤-本剤集団 0.2 ± 0.5 (102)	24 週 プラセボ-本剤集団 1.5 ± 3.5 (94) 本剤-本剤集団 0.2 ± 0.5 (98)

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

- | | |
|----------|--|
| [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 |
| [用法及び用量] | 通常、成人にはフマル酸ジメチルとして 1 回 120 mg1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 240 mg1 日 2 回に増量する。なお、いずれの場合も朝・夕食後に経口投与する。 |
| [承認条件] | <ol style="list-style-type: none"> 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。 |

以上