テクフィデラカプセル 120 mg
テクフィデラカプセル 240 mg

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁
2.2 緒言 3

2.2 緒言

BG00012 は、有効成分としてフマル酸ジメチルを含有するフマル酸エステル製剤である。BG00012 は、再発性多発性硬化症治療を適応として 2013 年に初めて米国で承認されて以降、欧州連合（2014 年）を含め 54 ヵ国（2016 年 8 月 10 日時点）で承認されている。多発性硬化症（MS）の再発予防及び身体的障害の進行抑制のため、Biogen 社が開発した。

BG00012 は腸溶コーティングを施したマイクロ錠を硬カプセルに充塡した製剤であり、120 mg 及び 240 mg の 2 用量を提供する予定である。BG00012 の推奨用法・用量は、120 mg を 1 日 2 回（BID）で経口投与することから開始し、1 週間後に増量し、240 mg を BID で経口投与する。

MS の病態は多面的であり、継続的な炎症性刺激及び神経変性性刺激を介して進行するが、それらの刺激の少なくとも一部は有毒な酸化ストレスによって媒介されている。非臨床及び臨床試験データから、BG00012 の作用機序は末梢及び中枢神経系（CNS）細胞・組織で抗炎症作用及び神経保護作用の両方を直接促進するものであることが裏付けられている。複数の経路を介して進行する MS に対して複数の作用を有することから、本邦においても MS 患者に対して高い治療効果が期待されると共に既存薬にはない新しい治療法となることが期待される。

MS において臨床的有効性を示す作用機序を解明するために一連の非臨床試験を実施した。これらの非臨床試験結果から、BG00012 の薬力学的反応は、酸化、炎症、及び生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構である Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2（Nrf2）転写経路の活性化を介したものと考えられる。また、BG00012 は末梢免疫系及び CNS の両方で炎症反応を抑制し、有害な酸化的損傷に対する CNS 細胞の細胞保護作用を促進することにより、MS の発症過程に関連することが知られている経路に対して効果を示す。BG00012 は患者における Nrf2 依存性抗酸化遺伝子発現を誘導することも示され、ヒトでの臨床薬理活性が確認されている。

非臨床薬物動態試験を実施して BG00012 のプロファイルを詳細に検討した。非臨床安全性試験では、経口での用法・用量で MS に対する BG00012 の長期投与を支持するため、主要臓器への薬理学的作用を広く検討した。

初期の臨床試験を含めて 2884 例の MS 患者に BG00012 が投与され、この曝露量は約 8568 人年に相当する。これらの被験者の約半数が BG00012 の投与を 3 年以上、被験者の約 3 分の 1 が 5 年以上受け、最長投与期間は約 8 年であった。これらの臨床試験データは、145000 例超の患者が BG00012 曝露を受けた市販後安全性データにより裏付けられている。

MS 患者における単剤療法として用いた BG00012 の有効性及び安全性に関するデータは、外国人患者を対象として実施して完了した臨床試験 3 試験（C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験）及び進行中の臨床試験 1 試験（109MS303 試験）、並びに完了したアジア地域（本邦を含む）及び他の国々の患者を対象として実施した試験（109MS305 試験［パート 1］）及び進行中の試験（109MS305 試験［パート 2］）から得られたものである。

- C-1900 試験は、再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者 257 例を対象として BG00012 の 3 種類の用法・用量（120 mg 1 日 1 回、120 mg 1 日 3 回［TID］、及び 240 mg TID）の有効性及び安全性を検討した第 II 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較用量設定試験である。最初の 24 週間は二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）であり、続く 24 週間は用量盲検継続投与期（パート 2）であった。
- 109MS301 試験及び 109MS302 試験は、BG00012 の 2 種類の用法・用量（240 mg BID 及び 240 mg TID）の有効性及び安全性をプラセボと 2 年間比較検討した第 III 相多施設共同無

作為化二重盲検評価者盲検プラセボ対照用量比較試験である。109MS302 試験は、実薬対照（グラチラマー酢酸塩）も含め、プラセボ群に対する実薬群の相対的ベネフィット - リスクを検討した前向き試験としてデザインされた。109MS301 試験及び 109MS302 試験には RRMS 患者をそれぞれ 1237 例及び 1430 例組み入れた。

- 109MS303 試験は、BG00012 の長期有効性及び安全性を検討した第 III 相多施設共同無作為化用量盲検評価者盲検並行群間用量比較長期継続投与試験である。本試験は、ピボタル第 III 相 MS 臨床試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）を完了した被験者を対象として BG00012 による追加治療を最長 6 年間行う。本承認申請の時点で進行中の 109MS303 試験には RRMS 患者 1738 例が組み入れられている（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）。
- 109MS305 試験（パート 1）は、BG00012 240 mg BID とプラセボを 24 週間投与した時の有効性及び安全性を検討した第 III 相多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験には日本人 115 例を含む RRMS 患者 225 例を組み入れた。
- 109MS305 試験（パート 2）は、109MS305 試験（パート 1）の長期継続投与試験であり、被験者には BG00012 240 mg BID が投与される。本試験には日本人 106 例を含む 213 例が組み入れられた。

これらの試験から、BG00012 は試験した全ての被験者集団において、MS の疾患活動性を示す MRI 所見を他の MS の第一選択薬と同等以上に抑制する有効性及び良好な安全性プロファイルを示し、MS の再発予防及び身体的障害の進行抑制に有効な治療薬であることが示された。BG00012 治療のベネフィット - リスクは望ましいものであり、日本人 MS 患者にも適用可能である。