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

2.5 臨床に関する概括評価

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁
略号一覧表 6
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 要旨 8
2.5.1.2 MS の概要 9
2.5.1.2.1 MS の発症機構 9
2.5.1.2.2 MS の診断 10
2.5.1.2.3 MS 治療の現状 11
2.5.1.3 MS 治療を目的とした BG00012 療法 13
2.5.1.3.1 科学的背景 13
2.5.1.3.2 日本人 MS 患者の治療薬として BG00012 を開発する根拠 13
2.5.1.3.3 BG00012 の臨床開発計画の概要 14
2.5.1.3.4 臨床開発の経緯 15
2.5.1.3.4.1 米国、EU、及びそれ以外の地域における審査及び承認の状況 15
2.5.1.3.4.2 本邦における臨床開発の経緯 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 市販製剤及び開発製剤の BA／生物学的同等性 17
2.5.2.2 食事が血漿中濃度に及ぼす影響 18
2.5.2.3 アルコールが血漿中濃度に及ぼす影響 18
2.5.2.4 生物薬剤学に関する結論 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 PK 19
2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝、及び排泄 20
2.5.3.1.2 薬物相互作用 20
2.5.3.1.3 特殊な患者集団における PK 21
2.5.3.2 PD 21
2.5.3.3 用量選択の根拠 21
2.5.3.4 臨床薬理に関する結論 21
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 有効性の評価及び比較 23
2.5.4.1.1 第 III 相 109MS301 試験及び 109MS302 試験（外国人被験者） 25
2.5.4.1.2 投与 24 週目における日本人及び外国人被験者における有効性データ 29
2.5.4.2 109MS302 試験における BG00012 と他の国内既承認 MS 治療薬との有効性の比較 32
2.5.4.3 各種試験における BG00012 と他の MS 治療薬との有効性の比較 32
2.5.4.4 長期データ、耐薬性又は離脱症状の発現 35
2.5.4.5 有効性に関する結論 35
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 緒言 37

2.5.5.1.1 日本人患者における安全性 37
2.5.5.2 有害事象 38
2.5.5.2.1 比較的よく認められる有害事象 38
2.5.5.2.2 副作用 39
2.5.5.2.3 SAE 40
2.5.5.2.4 死亡 40
2.5.5.3 注目する安全性領域 41
2.5.5.3.1 潮紅及びその関連症状 41
2.5.5.3.2 胃腸障害に対する忍容性 43
2.5.5.3.3 白血球及びリンパ球減少 45
2.5.5.3.4 感染 46
2.5.5.3.4.1 日和見感染 47
2.5.5.3.5 肝事象 48
2.5.5.3.6 腎機能障害 49
2.5.5.3.7 その他の事象 49
2.5.5.4 特別な患者集団での使用 49
2.5.5.4.1 部分集団における安全性 49
2.5.5.4.2 妊娠、出産及び授乳時の使用 50
2.5.5.4.3 小児及び高齢者集団 50
2.5.5.4.4 肝障害及び腎障害 50
2.5.5.5 過量投与 50
2.5.5.6 薬物乱用 50
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 51
2.5.7 参考文献 54

表目次

表 2.5.1.2.2-1 MS 診断基準（McDonald の診断基準及び McDonald の診断基準改訂版）..... 11
表 2.5.1.3.3-1 本申請に含まれる試験 15
表 2.5.4.1-1 109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験（パート 1）、及び 109MS305 試験（パート 1）におけるプラセボ対照投与期の有効性評価項目 24
表 2.5.4.1.1-1 投与 2 年目におけるピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の有効性の結果の要約 28
表 2.5.4.1.2-1 投与 24 週目における有効性の結果の要約（109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験［パート 1］、及び 109MS305 試験［パート 1］） 31
表 2.5.4.3-1 本邦における他の既承認 MS 治療薬と BG00012 との有効性の比較 34
表 2.5.5.2.2-1 BG00012 の副作用 39

図目次

図 2.5.5.3.1-1 潮紅及びその関連症状の 1 ヵ月間隔の発現率(109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］) 42
図 2.5.5.3.1-2 潮紅及びその関連症状の 1 ヵ月間隔の発現率（109MS305 試験［パート 1］）.... 42
図 2.5.5.3.2-1 消化管忍容性事象の 1 ヵ月間隔の発現率(109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］) 44
図 2.5.5.3.2-2 消化管忍容性事象の 1 ヵ月間隔の発現率（109MS305 試験［パート 1］） 44

略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
ALT	Alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AME	Absorption, metabolism, and excretion	吸収、代謝、及び排泄
API	Active pharmaceutical ingredient	原薬含有
ARR	Annualized relapse rate	年間再発率
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve to infinity	無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve to the time t	投与後 t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
B2M	Beta-2 microglobulin	β2 ミクログロブリン
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BBB	Blood-brain barrier	血液脳関門
BID	Twice daily	1 日 2 回
CBC	Complete blood (cell) count	全血球計算
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	Cytochrome P	チトクローム P
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
EDSS	Expanded disability status scale	総合障害度評価尺度
EQ-5D	European quality of life-5 dimensions health Survey	EuroQoL5 項目健康調査票
EU	European union	欧州連合
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
GdE	Gadolinium-enhancing	Gd 造影
HCP	Health care professional	医療専門家
IBD	International birth date	国際誕生日
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	Intravenous	静脈内
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MMF	Monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）又は内容説明
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像（法）
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
MSFC	Multiple sclerosis functional composite	多発性硬化症機能評価
MSIS-29	Multiple sclerosis impact scale-29	N.A.
MTR	Magnetization transfer ratio	磁化移動比
N.A./NA	Not applicable	該当なし
NF κB	Nuclear factor κB	N.A.
NMO	Neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2	N.A.
PD	Pharmacodynamic (s)	薬力学（的）
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態、薬物動態学（的）
PRO	Patient-reported outcome	患者報告評価票
QD	Once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT	補正 QT
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RMS	Relapsing form of multiple sclerosis	再発性多発性硬化症
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SF-36	Short form-36® health survey	健康関連 QOL 質問票 SF-36
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TID	Three times daily	1 日 3 回
t_{lag}	Lag time	ラグタイム
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual analogue scale	視覚的評価
VEP	Visual-evoked potential	視覚誘発電位
WBC	White blood cell	白血球
WPAI	Work productivity and activity impairment	仕事の生産性及び活動障害

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 要旨

BG00012 は、有効成分としてフマル酸ジメチル（DMF）を含有するフマル酸エステル製剤である。BG00012 は、商標名を Tecfidera®として再発性多発性硬化症（RMS）治療の適応で 2013 年に初めて米国で承認されて以降、欧州連合（EU）（2014 年）を含め 54 ヵ国（2016 年 8 月 10 日時点）で承認されている。アジア地域（本邦を含む）及び他の国々の被験者を対象とした二重盲検プラセボ対照投与期の 109MS305 試験（109MS305 試験［パート 1］）及び長期安全性非盲検投与期の 109MS305 試験（109MS305 試験［パート 2］）の有効性及び安全性の結果から、本邦における多発性硬化症（MS）患者の再発予防及び身体的障害の進行抑制のため、BG00012 を使用することが裏付けられた。

BG00012 は、Nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2（Nrf2）等の経路を介して末梢免疫系及び中枢神経系（CNS）の両方で炎症反応を抑制し、CNS 細胞の保護を促進する可能性があることから、酸化的損傷／ミトコンドリア損傷及び脳の炎症を抑制し、再発及び障害進行を低減することが期待される。

実際、ピボタル第 III 相試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 試験、並びにその併合データは、これらの試験で使用された 2 種類の BG00012 の用法・用量（240 mg 1 日 2 回［BID］及び 1 日 3 回［TID］）でもプラセボに比べ、臨床評価項目及び磁気共鳴画像（MRI）評価項目の両方を一貫して有意に改善することを示し、外国人再発寛解型 MS（RRMS）患者で既承認の第一選択薬のグラチラマー酢酸塩（GA）よりも有効であることを示した。109MS305 試験（パート 1）で認められた BG00012 240 mg BID の有効性は、これまでに BG00012 で得られている総合的な経験に一致する。日本人被験者集団における成績は、全被験者集団及び外国人被験者集団における成績と一致した。さらに、109MS305 試験で日本人 RRMS 被験者に認められた BG00012 投与の有効性は、外国人 RRMS 患者を対象とした先行試験（C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験）の結果に高度に一致した。この結果は、日本人、中国人、及び白人の健康成人被験者において薬物動態（PK）、安全性、及び忍容性を評価した 109HV108 試験で、BG00012 の PK 挙動がこれら 3 群間で類似していることからも裏付けられた。

BG00012 の臨床試験安全性データベースは、患者数及び患者の投与期間のいずれの点でも大規模である。臨床試験データは、145000 人以上の患者に BG00012 を投与して得られた市販後安全性データにより裏付けられている。海外／西欧諸国での試験の MS 被験者と、109MS305 試験のアジア地域及び他の国々の MS 被験者とでは、BG00012 の安全性プロファイルが非常に類似しており、最も多くみられた主な副作用は、消化管事象及び潮紅事象であった。これらの事象は、投与 1 ヵ月目に最も多く発現し、その後、ほとんどの被験者で消失した。また、BG00012 の投与に伴って肝酵素の上昇が認められたが、長期投与にもかかわらず、臨床的に明らかな肝障害のリスク上昇を伴わなかった。

これらの試験における安全性上最も重要な所見は、リンパ球数減少であった。このリンパ球数減少による、全体的な感染リスクの上昇は認められなかった。しかし、長期安全性試験において、重度の持続性リンパ球減少症を有する患者 1 例に、進行性多巣性白質脳症が確認され、市販後でも、中等度又は重度の持続性リンパ球減少症が認められていた 3 例において進行性多巣性白質脳症の発現が報告されている。これらの症例の大部分は、リンパ球数 0.5×10^9/L 未満の患者であった。したがって、適切な間隔でリンパ球数をモニタリングし、リンパ球数 0.5×10^9/L 未満が 6 ヵ

月以上持続する患者については BG00012 投与の中断を考慮することにより、この進行性多巣性白質脳症のリスクを最小限にすることができる。

総合的に、MS に対する BG00012 の安全性データは、主な副作用である消化管症状及び潮紅が、安全性上の真の問題ではなく、BG00012 の忍容性に影響する可能性のある問題であることを示している。臨床的に意義のある安全性上の重要な事項は進行性多巣性白質脳症であり、中等度又は重度の持続性リンパ球減少症が認められた患者に発現しており、このリスクは注意喚起を行うことにより管理が可能である。

本臨床に関する概括評価では、MS に関する背景情報、BG00012 の開発の概要、並びに有効性、及び安全性を提示する。PK、安全性、及び有効性データに基づき、日本人 MS 患者の治療には BG00012 240 mg BID 投与を推奨し、予定される効能又は効果を「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とする。

2.5.1.2 MS の概要

MS は、深刻な慢性進行性神経疾患であり、認知機能、心理社会的機能、及び身体機能の全てに影響を及ぼし、CNS における炎症、ミエリン破壊、オリゴデンドロサイトの細胞死、軸索損傷、及びその後の神経細胞の喪失を特徴とする自己免疫疾患である[1), 2), 3), 4)]。MS は若年成人に最も多く認められる CNS の脱髄性疾患であり、全世界で約 250 万人が罹患している。

MS の罹患率は、北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド、及び北アジアで高いことが報告されている[5), 6)]。MS の罹患率は人種や地域によって異なり、欧米よりもアジアの方が低い[6), 7)]。なお、本邦における推定罹患率は、欧米諸国の 10%程度である[8)]。また、MS の罹患率は、本邦で 10 万人当たり 10.8～14.4 人[9)]、台湾及び韓国ではそれぞれ 3.0 人及び 3.5～3.6 人である[10), 11)]。欧州総人口における MS の平均罹患率は、10 万人当たり 93 人である[12)]。

MS で最も多い病型は RRMS であり、MS 患者の 85%が RRMS と診断されている[13)]。ほとんどの場合、RRMS 患者では神経機能障害のエピソード（再発又は増悪）が不連続に認められ、各エピソードは数日間から数週間持続し、長年にわたって断続的に発現する。再発の症状は再発と寛解を繰り返し、疾患初期には完全に消失する傾向にあるが、疾患の経過とともに回復は不完全となる傾向があり、機能障害が進行するようになる。この再発寛解期は何年も続くことがあるが、ほとんどの患者で、最終的に慢性的な進行性機能低下（二次性進行）期に移行し、再発とは無関係に身体的障害が進行する。

免疫調節薬を使用しない場合、MS 患者の約半数が初回診断から 15 年以内に自力歩行できなくなる[14)]。十分な医療を受けられる MS 患者では、平均余命が短くなることはほとんどないが、疾病負担が徐々に増大し、活動及び生産活動時間に生涯影響する。このことは、MS 患者の生活の質（QOL）に関する研究で一貫して報告されており、MS は患者本人のみならず、家族や介護者の生活に重い負担となる。

2.5.1.2.1 MS の発症機構

MS の発症機序は多面的であり、複数の経路で進行する。免疫細胞の活性化及びその CNS への浸潤は、主にフリーラジカルの産生異常及び炎症性刺激により、広範な細胞損傷を起こす。最終的には、このような有毒な因子が組み合わさって細胞死を起こし、脱髄、神経変性、及び障害進行を来す[15), 16)]。

炎症による酸化的損傷及びその後のミトコンドリア損傷は、MS に共通して認められる組織損

傷の原因となっている可能性がある[17),18)]。酸化的損傷の発生源は、ミクログリア細胞及びマクロファージの活性化、並びにミトコンドリア機能不全によって産生される活性酸素種である。MS の初期と後期とでは CNS における炎症反応が異なるが、進行型の患者における徐々に拡大する活動性病巣内の酸化的損傷は、疾患初期の患者における酸化的損傷に類似している。MS 病巣における酸化ストレスに伴い、抗酸化防御機構に関与する Nrf2 等のタンパク質発現が増加するが、内因性抗酸化応答誘導の程度は疾患進行の予防には不十分であることが示唆されている[19),20)]。さらに、慢性脱髄が神経細胞体及び軸索の変性を更に悪化させる可能性がある[21),22)]。炎症カスケードが開始される機序は完全には解明されていないが、炎症細胞が接着し、血流から血液脳関門（BBB）を通過して CNS 内に経内皮遊走することが初期の重要な過程であると考えられている。

2.5.1.2.2 MS の診断

「多発性硬化症治療ガイドライン 2010（Multiple Sclerosis Treatment Guideline 2010）」に従い、McDonald の診断基準が MS 診断のための共通基準として使用される[23)]。

診断基準は 1960 年代に作成され、その後、新しい診断ツールを組み込むように改訂されてきた。McDonald の診断基準は、2001 年に国際パネルによって初めて導入され[24)]、2005 年に改訂され[25)]（表 2.5.1.2.2-1 参照）、さらに、2010 年にも改訂された[26)]。McDonald の診断基準は、異なる時点及び異なる部位で CNS に生じた 2 つの脱髄事象の臨床症状又は早期 MRI 所見という臨床症状及び臨床検査を組み合せることで、誤った診断を防いでいる。MRI 検査を精緻化し、臨床診療での利用により適したものにするため、McDonald の診断基準は繰り返し改訂されたが、総合的な概念に変更はないため、診断基準の改定により同定される患者集団間の差はわずかである。

外国人 RRMS 患者を対象とした BG00012 の第 II 相試験 C-1900 試験では McDonald の診断基準[24)]（2001 年版）を使用し、ピボタル第 III 相試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験、並びにアジア地域及び他の国々の患者を対象とした 109MS305 試験では、McDonald の診断基準改訂版[25)]（2005 年版）を使用した。本邦で実施した試験を含む、他の最新の MS 臨床試験でも、これらの診断基準を使用している[27),28)]。

表 2.5.1.2.2-1 MS 診断基準（McDonald の診断基準及び McDonald の診断基準改訂版）

臨床像		McDonald の診断基準（2001 年）	McDonald の診断基準改訂版（2005 年）
		MS 診断のために必要とされる追加データ	
1	2 回以上の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	なし [a]	なし [b]
2	2 回以上の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣	MRI [c] による空間的多発性の証明 又は MS に合致する 2 個以上の MRI 病巣と脳脊髄液（CSF）検査陽性 [d] 又は 他の病巣に由来する臨床的増悪（を待つ）	MRI [c] による空間的多発性の証明 又は MS に合致する 2 個以上の MRI 病巣と CSF 検査陽性 [d] 又は 他の病巣に由来する臨床的増悪 [e]（を待つ）
3	1 回の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	MRI [f] による時間的多発性の証明 又は 2 回目の臨床的増悪（を待つ）	MRI [f] による時間的多発性の証明 又は 2 回目の臨床的増悪 [e]（を待つ）
4	1 回の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣 （単一病巣の MS が疑われる最初の臨床症状）	MRI [c] による空間的多発性の証明 又は MS に合致する 2 個以上の MRI 病巣と CSF 検査陽性 [d] 及び MRI [f] による時間的多発性の証明又は 2 回目の臨床的増悪 [e]（を待つ）	MRI [c] による空間的多発性の証明 又は MS に合致する 2 個以上の MRI 病巣と CSF 検査陽性 [d] 及び MRI [f] による時間的多発性の証明 又は 2 回目の臨床的増悪 [e]（を待つ）
5	MS を示唆する進行性の増悪 （一次性慢性進行型）	CSF 検査陽性 [d] 及び MRI による空間的多発性の証明 ・9 個以上の T2 病巣又は ・2 個以上の脊髄 MRI 病巣又は ・4～8 個の MRI 病巣と 1 個の脊髄 MRI 病巣 又は ・4～8 個の MRI 病巣を伴った視覚誘発電位（VEP）異常 [g] 又は 4 個以下の MRI 病巣と 1 個の脊髄 MRI 病巣 及び MRI [f] による時間的多発性の証明又は 1 年間の進行性の増悪	1 年間の進行性の増悪（前向きあるいは後ろ向きに調査決定） 及び以下のうち 2 つ ・MRI 病巣陽性（9 個以上の T2 病巣又は 4 個以上の T2 病巣と VEP 異常 [g]） ・脊髄 MRI 病巣陽性（2 個の巣状 T2 病巣） ・CSF 検査陽性 [d]

a 追加検査は不要である。しかし、もし MRI や CSF 検査が施行され、異常がない場合は、MS と診断するには十分な注意が必要であり、他の疾患の可能性を考えなければならない。MS の診断にはその臨床像には MS 以上に考えられる疾患がないことが必要である。

b 追加検査は不要である。しかし、もし MRI や CSF 検査が施行され、異常がない場合は、MS と診断するには十分な注意が必要であり、他の疾患の可能性を考えなければならない。MS の診断にはその臨床像及びいくつかの客観的エビデンスには MS 以上に考えられる疾患がないことが必要である。

c McDonald 2001 [24]の空間的多発性の証明の基準を満たすこと。

d CSF 検査陽性とは、確立された方法（望ましいのは等電点電気泳動法）により検出された血清中バンドとは異なるオリゴクローナルバンドあるいは免疫グロブリン G（IgG）インデックス高値を指す。

e 増悪とは神経障害の発現で、原因の病巣が炎症性で脱髄性である可能性が高い場合と定義する。主観的報告（客観的所見で裏付けられるもの）又は 24 時間以上持続する事象の客観的所見があること。

f McDonald 2001 [24]の時間的多発性の証明の基準を満たすこと。

g VEP 異常は、MS に合致する波形の保たれた潜時の延長をいう。

2.5.1.2.3 MS 治療の現状

MS 治療は一般に、急性増悪又は再発の治療（高用量の静注及び／又は経口ステロイド療法）と、再発率及び疾患進行を抑制する長期免疫調節療法の 2 種類に分けられる。本邦の治療ガイドラインにはこれらの治療が記載されている [23]。現在本邦で RRMS 患者への使用が承認されている

のは、2 種類のインターフェロン β（IFNβ）（アボネックス®及びベタフェロン®）、ナタリズマブ（タイサブリ®）、GA（コパキソン®）、及びフィンゴリモド（ジレニア®／イムセラ®）である。他の IFN（Rebif®、Extavia®、Plegridy®）、BG00012（Tecfidera®）、teriflunomide（Aubagio®）、及び alemtuzumab（Lemtrada®）は、現在国内承認を受けていない。

IFNβ は歴史的に最も一般的に使用されている第一選択薬である。IFN は抗増殖作用、抗ウイルス作用、及び免疫修飾活性を有するサイトカインである。2 種類の IFNβ、すなわち IFNβ-1a（アボネックス®及び Rebif®）及び IFNβ-1b（ベタフェロン®、Extavia®、及び Plegridy®）が第一選択薬として使用されている。IFN はプラセボに比べ、再発を約 29～34%低下させることが明らかになっている [29), 30), 31)]。また、IFNβ-1a は障害進行を抑制することが示されている [29), 30)]。これらの IFN 製剤はいずれも経口剤ではなく、インフルエンザ様症候群、うつ病及び自殺念慮、痙攣、過敏症、並びに重度肝損傷（ごくまれな肝不全を含む）などの有害事象により、その利用が制限されている [32), 33)]。

GA は 4 種類のアミノ酸（L-アラニン、L-グルタミン酸、L-リジン、及び L-チロシン）からなる合成ポリペプチド混合物の酢酸塩である。GA の作用機序は十分に解明されていないが、これまでの研究から、GA がミエリン塩基性タンパク質との交差反応及びこの抗原に対する免疫反応の抑制を通じて作用することが示唆されている。IFN と同様に、GA はプラセボに比べて再発率を約 30%低下させる [34)]。IFNβ-1b 及び IFNβ-1a との多施設共同大規模直接比較試験では、再発又は障害進行に対する作用に有意差はなく、臨床評価項目に対する同様の有効性が示された。GA は毎日の皮下注射を必要とするため、投与を避けるか、針に対する恐怖及び／又は注射反応不耐のために投与に耐えられない患者は多い。

ナタリズマブは α4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体であり、月 1 回の静脈内（IV）注入により投与する。RRMS 患者において、ナタリズマブはプラセボに比べて再発率（68%）、障害進行（42%）、及びガドリニウム（Gd）造影病巣数（92%）を顕著に低減させることが明らかになった [27)]。ナタリズマブは有効性が高いものの、特定された危険因子のある患者では進行性多巣性白質脳症のリスクの上昇を伴う。

フィンゴリモドは選択的経口免疫抑制剤であり、リンパ球上のスフィンゴシン 1-リン酸受容体の機能的アンタゴニストとして作用する活性代謝物であるフィンゴリモドリン酸塩に代謝される。フィンゴリモドはプラセボに比べて RRMS 患者の年間再発率（ARR［54%］）及び障害進行（30%）を低減できる点で有益である [35)]。重篤となる可能性がある副作用には、徐脈及び房室ブロック、感染、黄斑浮腫、白血球減少症、並びにリンパ球減少症などがある。フィンゴリモドの米国添付文書には、2015 年 8 月に、進行性多巣性白質脳症の初期徴候発現時に投与を中止することを含む警告が追加された。さらに、2015 年 12 月に、欧州医薬品庁（European Medicines Agency［EMA］）は進行性多巣性白質脳症リスクの最小化のため、投与開始前に参照用のベースライン MRI 画像を入手し、進行性多巣性白質脳症が疑われたら、ただちに MRI 検査を実施して、進行性多巣性白質脳症の可能性が除外されるまで投与を控えるべきであると勧告している。さらに、フィンゴリモドは、基底細胞癌を含むあらゆる癌の患者に対して禁忌であり、投与開始前、投与開始後少なくとも 1 年、及び投与期間中少なくとも年 1 回は、皮膚を医学的に評価することが推奨されている。

国内既承認薬の有効性比較を 2.5.4.3 項に提示する。

本申請資料に記載した通り、白人の MS 被験者に認められた BG00012 のベネフィット - リスクプロファイルは日本人被験者集団に対しても適用可能であることが確認できた。新規作用機序を有する BG00012 は、本邦の患者において有効性の高い代替経口 MS 治療薬となり、広く一般に使

用される第一選択薬に匹敵する容認しうる安全性プロファイルを備えている。

2.5.1.3 MS 治療を目的とした BG00012 療法

2.5.1.3.1 科学的背景

BG00012 は、単一の有効成分として DMF を含有する経口製剤で、MS 患者において臨床的再発率を減らし、身体的障害の進行を抑制することが期待される。

BG00012 の投与に伴う薬力学的（PD）反応は、酸化、炎症、及び生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構である Nrf2 経路の活性化を介すると考えられる [36]。DMF 及びフマル酸モノメチル（MMF）は培養ヒト細胞及び動物モデルで Nrf2 の安定化、核移行及び転写活性、並びに Nrf2 標的遺伝子の発現を促進する [37]。BG00012 は非臨床 *in vitro* 試験で、炎症性刺激に対するマクロファージの活性化及びその後の炎症性サイトカインの放出を抑制した（RSCH-2011-023 試験）。また、BG00012 はコラーゲン誘導性関節炎モデル（RSCH-2011-026 試験）及び複数のげっ歯類の実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル（RSCH-2011-029 試験）で、治療効果を示した [37]。さらに、ヒト及び動物の免疫細胞を用いた *ex vivo* 試験から、BG00012 が炎症性刺激添加後の細胞応答を炎症性（Th1、Th17）サイトカイン発現パターンから抗炎症性（Th2）サイトカイン発現パターンへの偏位を促進する可能性が示唆された [38]。BG00012 は機序研究において、Nuclear factor κB（NF κB）の直接的な核移行を抑制し、extracellular signal-regulated kinase 1 及び 2 並びに mitogen stress-activated kinase 1 経路を阻害して NF κB 活性化を間接的に抑制することで、樹状細胞の成熟を阻害し、T 細胞炎症性サイトカイン産生を抑制することが報告されている [39]。また、BG00012 は MS の動物モデルで、ヒドロキシカルボン酸受容体 2 の活性化を介して CNS への好中球の浸潤を抑制した [40]。

BG00012 はこれらの抗炎症作用のほか、少なくとも一部は Nrf2 抗酸化物質反応経路の活性化を介し、CNS 細胞に対する直接的な神経保護作用を示した。また、BG00012 及び MMF は、ATP レベル及びミトコンドリア膜電位を濃度依存的に増加させ、ミトコンドリア機能を亢進させることが示唆された [41]。急性神経毒性損傷モデル又は神経変性性疾患の遺伝的モデルを用いた試験は、BG00012 が外因性又は内因性の各種の有毒な刺激によるニューロン損傷を抑制することを示し [42]、その神経保護作用が裏付けられた。これらの試験で遺伝学的及び生化学的に Nrf2 活性を阻害すると BG00012 及び MMF の効果が喪失したことから、神経保護作用が主に Nrf2 に依存することが確認された [37]。

非臨床及び臨床データから、BG00012 の作用機序は末梢及び 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、高い治療効果が期待されると共に既存薬や他の開発薬にはない新しい治療法となることが期待される。

2.5.1.3.2 日本人 MS 患者の治療薬として BG00012 を開発する根拠

既存の MS 治療薬は、再発率抑制に有効であるが、依然として多くの患者で再発し、MS 疾患活動性の MRI 所見が認められる。さらに、MS は heterogeneous な疾患であり、特定の MS 治療薬に対する個々の患者の反応を予測することは未だに困難である。ピボタル第 III 相試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験、並びにその併合データは、2 種類の BG00012 の用法・用量（240 mg BID 及び TID）でプラセボに比べ、臨床評価項目及び MRI 評価項目の両方を一貫して有意に改善することを示し、外国人 RRMS 患者で既承認第一選択薬の GA よりも有効であること

を示した。BG00012 は、Nrf2 等の経路を介して末梢免疫系及び CNS の両方で炎症反応を抑制し、CNS 細胞の保護を促進する可能性があることから、酸化的損傷／ミトコンドリア損傷及び脳の炎症を抑制し、再発及び障害進行を低減することが期待される。さらに、日本人、中国人、及び白人の健康成人被験者において、2 種類の BG00012 の用法・用量（120 mg BID 及び 240 mg BID）の PK、安全性、及び忍容性を評価した 109HV108 試験は、BG00012 の PK 挙動がこれら 3 群間で類似しており、先行試験の健康被験者又は MS 被験者に認められた曝露量に一致することを示した。したがって、BG00012 は本邦における満たされていない医療ニーズを満たすことが期待される。

2.5.1.3.3 BG00012 の臨床開発計画の概要

Biogen 社は、有効で安全な経口 MS 療法に対する満たされていない医療ニーズに対応するために、BG00012 を評価する包括的な臨床開発計画をデザインした。この臨床開発プログラムは、MS の治療法の開発を目的として規制当局のガイドライン及び助言に従って計画されたものであり、BG00012 を 240 mg の用量で BID 又は TID 投与したときの有効性及び安全性について重要なエビデンスを示している。本申請資料に含まれる評価試験及び参考試験の概要については、表 2.5.1.3.3-1 を参照のこと。

BG00012 の臨床試験経験は、外国人 MS 患者を対象とした既に完了した臨床試験（109MS301 試験、109MS302 試験、及び C-1900 試験）の結果、109MS301 試験及び 109MS302 試験を完了した被験者を対象とした進行中の長期継続投与試験（109MS303 試験）の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの結果、日本人及び外国人患者を対象とした試験（109MS305 試験［パート 1］及び［パート 2］）の [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの結果、並びに外国人患者における [redacted] 年 [redacted] 月までの市販後経験を含む。

[redacted] 年 [redacted] 月現在、完了した臨床試験及び進行中の臨床試験において、2884 例の MS 患者に BG00012 が投与されており、これらの被験者における曝露は 8568 人年であった。BG00012 の最長投与期間は、約 8 年であった。さらに、本申請資料に含めた臨床試験において健康被験者 520 例に BG00012 が投与された。

表 2.5.1.3.3-1 本申請に含まれる試験

Study Number	Phase	Study Type	Subjects Treated with BG00012
Multiple Sclerosis			
109MS101	1	Evaluation	48
109MS201	2	Reference	104
C-1900 (Parts 1 and 2)	2	Reference	250
109MS301	3	Evaluation	826
109MS302	3	Evaluation	703
109MS303 (Extension of 301 and 302)	3	Reference	734[a]
109MS305 (Part 1)	3	Evaluation	111 (56 Japanese subjects)
109MS305 (Part 2)	3	Evaluation	108[b] (53 Japanese subjects)
Total subjects with MS in this submission			2884
Healthy Volunteers			
C-1903	1	Evaluation	36
109HV101	1	Evaluation	51
109HV102	1	Evaluation	8
109HV103	1	Reference	26
109HV104	1	Reference	26
109HV105	1	Evaluation	14
109HV106	1	Reference	42
109HV107	1	Evaluation	81
109HV108	1	Evaluation	71 (24 Japanese subjects)
109HV109	1	Reference	80
109HV113	1	Reference	34
FAG-201-FG-PK-02/02	1	Evaluation	12
FAG-201-FG-PK-03/04	1	Reference	18
IKP/ID32	1	Reference	6
IKP/ID33	1	Reference	15
Total HV in this submission			520
Psoriasis and rheumatoid arthritis (RA)			
FAG-201-BG-PK-01/02	2	Reference	101
109RA201	2	Reference	24
Total subjects with Psoriasis and RA in this submission			125

a Number of patients whose first BG00012 exposure was in Study 303
b The patients received BG00012 in Part 1 were excluded.

2.5.1.3.4 臨床開発の経緯

BG00012 は、有効成分として DMF を含有する第二世代のフマル酸エステル製剤である。DMF は Fumaderm の有効成分の 1 つであり、Fumaderm はドイツでは Fumapharm AG により、スイスでは Biogen 社の現地法人により、重症乾癬の治療のために販売されている。フマル酸及びフマル酸誘導体は 30 年以上にわたり外用薬あるいは経口薬として乾癬の長期治療に用いられてきた。初期のフマル酸誘導体経口薬は未承認の製剤によるものであり、その用量や処方は薬局によって異な

るものであった。Fumaderm の開発プログラムの一環として行われた臨床試験はフマル酸エステルの有効性と比較的高い安全性を実証した。とりわけ、2 つの非盲検長期投与試験は Fumaderm を含むフマル酸エステル製剤による 3 年までの治療が乾癬を著明に改善させることを示した（Balasubramaniam et al., 2004）。Fumapharm AG は 1994 年にドイツで経口剤としての Fumaderm の承認を取得した。Fumapharm AG はさらにフマル酸エステルの単一塩からなる新製剤である BG00012（別名：FAG-201）を開発し、これが Biogen 社により MS 治療薬として更に開発されることになる製剤である。乾癬、MS とも正確な病因は不明であるが、非臨床試験の知見からはフマル酸エステルが免疫調節効果及び細胞保護効果を有することを示唆している。MS を対象とした初期のパイロット試験は BG00012 の効果を示唆し、更なる臨床開発プログラムが実行され、最終的に 2013 年 RMS 治療の適応で米国で承認され、その後他の国々で承認された。

2.5.1.3.4.1 米国、EU、及びそれ以外の地域における審査及び承認の状況

BG00012 は、商標名を Tecfidera®として RMS 治療の適応で 2013 年に初めて米国で承認され、2014 年に EU で、その後他の国々で RRMS の適応で承認された。

Tecfidera®は米国及び EU における承認に続き、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、インド、イスラエル、ノルウェー、スイス、ロシア、アゼルバイジャン、ブラジル、チリ、マレーシア、クウェート、カタール、及びレバノンを含め 54 ヵ国（2016 年 8 月 10 日時点）で承認されている。

2.5.1.3.4.2 本邦における臨床開発の経緯

Biogen 社は、MS 患者の治療薬としての BG00012 の国内承認を支持する目的で、本承認申請資料を提出している。この提出に先立つ[redacted]年[redacted]月[redacted]日、Biogen 社は総合的な[redacted]について、PMDA との[redacted]相談を実施した。この相談では特に、[redacted]について合意した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日の相談では、[redacted]について、更に協議した。[redacted]に関し、[redacted]年に PMDA への[redacted]相談を行った（提出：[redacted]月[redacted]日）。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法に、生物薬剤試験の詳細を提示する。

BG00012 は有効成分の DMF を含有するカプセル製剤である。臨床試験で使用した BG00012 製剤は、腸溶コーティングを施したマイクロ錠を硬カプセル（淡緑色キャップ及び白色不透明ボディ）に充填した経口製剤である。高い溶解性及び膜透過性という特徴から、BG00012 は生物薬剤学分類システムのクラス I 化合物に分類される。

第 II/III 相 MS 臨床試験（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 試験）を含む MS 患者を対象とした試験では、120 mg の BG00012 カプセル 1 個又は 2 個を 1 回投与量として 120 mg 1 日 1 回（QD）、120 mg TID、240 mg BID 及び／又は 240 mg TID の投与方法で投与し、評価を行った。患者に対する BG00012 の投与を容易にするために、109MS301 試験及び 109MS302 試験の実施中に 120 mg 製剤と同じ硬カプセルに 240 mg の DMF を充填した製剤を導入した。2 種類のカプセル含量（120 mg 及び 240 mg）の製造工程及び規格は類似しており、製剤特性は同等である。

BG00012 が腸溶製剤であることを考慮し、BG00012 の IV 投与はヒトでは評価しなかった。そのため、ヒトにおける DMF 又はその主要代謝物である MMF の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は不明である。ヒトにおける曝露量に影響を及ぼす可能性がある経口製剤の特性を明らかにする試験を行った。非臨床及び臨床データは、吸収過程で DMF が薬理学的活性を持つ主要代謝物の MMF に速やかに加水分解されることを一貫して示しているため、MMF が *in vivo* 検体で測定可能な化合物である。そのため、後述の臨床薬理及び生物薬剤学的試験では MMF の PK を評価した。

2.5.2.1 市販製剤及び開発製剤の BA／生物学的同等性

健康成人被験者を対象とした第 I 相生物学的同等性試験（109HV107 試験）において 240 mg カプセル 1 個と 120 mg カプセル 2 個を比較した。市販予定の BG00012 製剤には、臨床試験用製剤からの変更はない。市販予定製剤は、会社の識別コードを印字した 0 号硬カプセルに腸溶コーティングを施したマイクロ錠を充填して製剤化し、漸増法の投与 1 週目に使用する 120 mg カプセル（淡緑色キャップ及び白色不透明ボディ）及び推奨用量としての 240 mg カプセル（淡緑色キャップ及び淡緑色ボディ）の 2 用量を提供する予定である。含量の異なる 2 種類のカプセル（120 及び 240 mg）の製造工程及び規格は類似しており、製剤特性は同等である。

健康被験者を対象とした第 I 相単施設無作為化単盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験（109HV109 試験）において、異なる製薬会社 2 社（[redacted] 社［対照製剤］及び [redacted] 社［被験製剤］）から供給された BG00012 240 mg 含有カプセルの生物学的同等性を評価した。

参照ガイダンス [43), 44), 45)]に提示されている基準に従い、参照製剤と被験製剤との生物学的同等性を確認した。最高血漿中濃度（C_{max}）、投与後 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-12}）、無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、みかけのクリアランス（CL/F）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）といった注目すべき PK パラメーターは、いずれも対照製剤と被験製剤とで同程度であった。腸溶コーティングが MMF の PK パラメーターに及ぼす影響を評価するために、標準製剤（腸溶コーティングを施したマイクロ錠をカプセルに充填した製剤）と原薬含有（API）製剤（粉末の原薬を硬カプセルに充填した製剤）の相対的 BA を比較した（109HV105 試験）。2 製剤は同等の曝露量（AUC）及び $t_{1/2}$ を示したことから、腸溶コーティングは総曝露量又は $t_{1/2}$ に重大な影響を与えないことが示唆された。

2.5.2.2 食事が血漿中濃度に及ぼす影響

低脂肪食（201-FG-PK-02/02 試験）又は高脂肪食（C-1903 試験）摂取後の健康被験者に BG00012 240 mg（120 mg カプセル 2 個）を経口投与する 2 試験において、経口投与された BG00012 の PK に対する食事の影響を評価した。これらの食事は、広範囲の患者集団を通じた食事の多様性を代表するものである。これらの試験から、高脂肪食は MMF の C_{max} をある程度低下させるが、AUC で評価される総合的な曝露量には影響しないことが明らかになった。第 II 相試験では空腹時、第 III 相試験では食後に BG00012 を服用するよう指示した。これらのいずれの試験においても、BG00012 はプラセボに比べて統計学的に有意な治療効果を示し、試験を通じて安全性プロファイルに差はなかった。これらの知見に基づき、食事は MMF の PK パラメーターに臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。したがって、BG00012 は食事に関係なく投与可能である。

2.5.2.3 アルコールが血漿中濃度に及ぼす影響

腸溶コーティングとアルコールの相互作用により BG00012 が即時放出される可能性（過量放出［dose dumping］）を評価した。*In vitro* 溶出試験では、アルコール（酸ステージで最大 5%［v/v］）は DMF の溶出性に影響しなかった。さらに、MS 患者を対象とした第 I 相 PK 試験において BG00012 の 240 mg BID 又は TID 投与の夜の投与と共にワイン 125 mL を摂取させ、その影響を評価した（109MS101 試験）。その結果、アルコールは MMF の PK パラメーターに影響しないことが示された。

2.5.2.4 生物薬剤学に関する結論

- 標準的な規制基準に従って、被験製剤と対照製剤との生物学的同等性が確認された。
- 標準製剤（腸溶コーティングを施したマイクロ錠を充填したカプセル）と API 製剤（腸溶コーティングを施してない原薬を充填したカプセル）とを比較した相対 BA 試験は、腸溶コーティングが総合的な曝露量及び $t_{1/2}$ に有意な影響を及ぼさないことを示唆した。
- 食事は MMF の PK パラメーターに臨床的に意義のある影響を及ぼさない。したがって、BG00012 は食事に関係なく投与可能である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

日本人及び外国人被験者において、BG00012 の PK 及び PD を評価した。2.7.2 臨床薬理試験に、各臨床薬理試験の詳細を提示する。

2.5.3.1 PK

本申請資料に含まれる臨床薬理試験（表 2.5.1.3.3-1 参照）に基づいて、BG00012 の PK プロファイルを検討した。健康被験者 520 例及び MS 患者 48 例を対象にこれらの試験を実施した。これらの試験の結果より、BG00012（すなわち DMF）が経口投与後速やかに加水分解され、薬理活性を有する主要代謝物 MMF になることが示された [46]。そのため、BG00012 の経口投与後の血漿中 DMF 濃度は定量不能であり、BG00012 臨床試験における PK 解析には血漿中 MMF 濃度を使用した。

曝露量（C_{max} 及び AUC）は、試験した用量範囲（120～360 mg）及び投与法（BID 及び TID）を通じておおむね用量比例性を示した。BG00012 は速やかに消失するため、反復投与時に曝露の蓄積は認められなかった。全体の PK 評価から良好な曝露プロファイルが示され、MS 患者における BG00012 の BID 及び TID 投与法の使用が裏づけられた。

健康成人被験者を対象として 120、240、及び 360 mg の単回経口投与試験を実施した。MMF 濃度 - 時間曲線には、単回投与後にカプセルが崩壊し、腸溶コーティングが溶解するまでの間に短いラグタイム（t_{lag}）が認められる。空腹時投与で 1 時間未満及び食後投与で約 2 時間の t_{lag} 後、MMF 濃度 - 時間曲線は速やかに上昇し、C_{max} に達する。t_{max} は空腹時投与で 2～2.5 時間であったのに対し、食後投与では 4～6 時間と延長した。ほとんどの試験において、C_{max} はほぼ用量比例性に変化した。BG00012 の単回及び反復経口投与後の MMF 血漿中濃度 - 時間プロファイルには大きな個体間変動がみられたが、AUC は試験及び用量にわたって一貫して用量比例性であり、その変動は比較的小さかった。推定 $t_{1/2}$ は概して短く、0.5～1.3 時間の範囲にあった。ほとんどの場合、検討した全用量で投与後 8～12 時間までに濃度値が定量下限（LLOQ）未満に低下しており、このことは BID 及び TID の投与法の評価を支持するものである。

健康成人被験者及び MS 患者を対象として、BG00012 BID 及び TID で最長 4 日間経口投与する反復投与試験を実施した。試験した用量及び投与回数を通じて、BG00012 の反復投与時の C_{max} 及び AUC の両方に用量比例性が確認された。MS 患者における濃度 - 時間曲線は、健康成人被験者の曲線と一致していた。MS 患者では、t_{max} の中央値は 5.0 時間（BID 投与）及び 7.5 時間（TID 投与）であり、C_{max} の中央値は 1.72 µg/mL（BID 投与）及び 1.93 µg/mL（TID 投与）であった（109MS101 試験）。MMF の総曝露量は用量比例性を示し、$AUC_{0\text{-}24}$ の中央値は 8.02 µg•h/mL（BID 投与）及び 12.3 µg•h/mL（TID 投与）であった。BG00012 の短い $t_{1/2}$ と一致して、MMF 濃度の中央値は 24 時間の投与期間の終了時にはほぼ LLOQ 未満まで低下しており、4 日間の各投与日に蓄積は認められなかった。BID 及び TID 投与法で最長 4 日間投与したとき、投与期間終了時に MMF 濃度が検出されず、24 時間の投与周期を通じて PK プロファイルに用量比例性が認められたことから、反復投与時に BG00012 の PK は変化しないと考えられる。

海外の規制当局とも協議したように、広範囲の MS 患者集団を代表する被験者の組入れを条件に、MS 患者を対象として検体採取を頻回に実施する独立した BG00012 の第 I 相 PK 試験（109MS101 試験）を実施することが適切であると判断した。各種人口統計学的因子が血漿中濃度に及ぼす影響を評価した。分散分析により、体重が AUC 及び C_{max} に統計学的に有意な影響を及ぼすこと、並びに性別と年齢が C_{max} にのみ統計学的に有意ではない軽微な影響を及ぼすことが

明らかになった。体重が重いほど曝露量は減少するようであるが、109MS301 試験及び 109MS302 試験の結果は、BG00012 の有効性や安全性に体重が影響しないことを示した。したがって、体重に応じた用量調整の必要はないと考えられる。

反復投与試験（109HV108 試験）において、日本人、中国人、及び白人被験者に BG00012 120 及び 240 mg の BID 投与を実施し、24 時間にわたり PK 及び安全性プロファイルの同等性を検討した。日本人、中国人、及び白人の健康被験者における BG00012 の PK パラメーターの総合的な評価に基づくと、これら 3 群の PK 挙動は類似しており、人種混合集団で同じ用法・用量である 240 mg BID で評価した先行試験の結果に一致した。いずれの群でも得られた個々の濃度値の範囲は、先行試験で得られた BG00012 の濃度範囲内であった。血漿中濃度は用量依存的で、投与期間（24 時間）終了までに LLOQ に戻ったため、2 日以上の投与でも蓄積はないと思われた。PK パラメーター平均値に認められた差は、体重が BG00012 曝露量に及ぼす影響に関係しており、結果の高度な個体間変動を考慮すると、意味のある差とみなすことはできなかった。これらのデータは、日本人患者における用量調整が不要なことを示し、アジア地域（本邦を含む）及び他の国々の MS 患者を対象とした第 III 相試験及び他の試験において、BG00012 240 mg BID 投与を評価することを支持する。

2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝、及び排泄

健康成人男性被験者を対象とし、^{14}C 標識 DMF 240 mg の単回経口投与後の吸収、代謝、及び排泄（AME）を検討する非盲検試験を実施した（109HV102 試験）。血漿中の主要代謝物として MMF、フマル酸、クエン酸、及びブドウ糖が同定された。尿中の主要代謝物は血漿で同定されたものとは異なり、最も多かったのはコハク酸モノメチルのシステイン抱合体、コハク酸モノメチルの N-アセチルシステイン抱合体、及びコハク酸ジメチルの N-アセチルシステイン抱合体であった。BG00012 は全身循環に入る前にエステラーゼを介して、MMF に代謝される。BG00012 の代謝に関与するエステラーゼは、腸管、血中、及び組織中のいたるところに存在する。BG00012 はトリカルボン酸回路を通じて更に代謝され、主要排泄経路である呼気中に CO_2 として排泄される（投与量の約 60%に相当）。腎及び糞便排泄が二次及び三次排泄経路である（それぞれ投与量の 16%及び 1%に相当）。BG00012 の腎排泄率が低いため、腎障害患者における PK の評価は不要と判断された。BG00012 の *in vitro* 安定性データ及びヒト AME プロファイルは、BG00012 又はその代謝物がチトクローム P（CYP）450 を介して肝臓で代謝される可能性が低いことを示唆している。そのため、肝障害患者における PK の評価は不要と判断された。以上より、腎障害又は肝障害の患者に対する用量調節の必要はないと考えられる。

2.5.3.1.2 薬物相互作用

In vitro の CYP 阻害及び誘導試験、P-糖蛋白試験、又は DMF 及び MMF の蛋白結合試験からは、薬物相互作用の潜在的リスクは確認されなかった。他の MS 療法との併用時の BG00012 の安全性を評価した臨床試験では、BG00012 との薬物相互作用のリスクが低いことを示す更なるエビデンスが得られている。IFNβ-1a（アボネックス®）及び GA は、承認された投与量で BG00012 と併用したとき、BG00012 の PK プロファイルに統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（109HV103 試験及び 109HV104 試験）。同様に、BG00012 の投与前にアセチルサリチル酸（一般的に鎮痛薬として使用されるアスピリン）や Ortho-Cyclen®（一般的に使用される経口避妊薬）を投与しても、BG00012 の PK パラメーターに影響はなかった（109HV106 及び 109HV113 試験）。

2.5.3.1.3 特殊な患者集団における PK

高齢者及び小児は本申請資料中の臨床試験に含まれていないため、これらの集団については、BG00012 の PK は検討されていない。

2.5.3.2 PD

QT/補正 QT（QTc）評価試験（109HV101 試験）では、心拍数、房室伝導、又は心臓脱分極に対する BG00012 の影響は検出されなかった。心電図波形に臨床的に意義のある新たな形態変化はなく、心臓再分極に対する影響もみられなかった。本試験では、陽性対照（モキシフロキサシン）に予想された QTc 間隔の延長が認められた。

BG00012 はタンパク製剤ではなく、その製造工程で細胞株を使用しないため、BG00012 の潜在的免疫原性を評価する試験は実施しなかった。

2.5.3.3 用量選択の根拠

C-1900 試験では、被験者 257 例を 1 : 1 : 1 : 1 の比で BG00012 120 mg QD、120 mg TID、240 mg TID、又はプラセボの 24 週間投与に無作為に割り付けた。これら 3 種類の用法・用量は、いずれも総じて良好な忍容性を示した。最高用量の BG00012 240 mg TID 群では、プラセボ群に比べ、新規 Gd 造影病巣の総数の 69%減少（$p<0.001$）及び ARR の 32%低下（$p=0.272$）など、臨床及び MRI 評価項目に関して有意な効果が認められた。それより低用量の BG00012 の用法・用量では、これらの有効性評価項目のいずれについても有意な効果が認められなかった。

そこで、240 mg TID の用法・用量をピボタル第 III 相試験に組み入れることにした。最大無効用法・用量（120 mg TID、すなわち 360 mg/日）より高い血漿中濃度が見込めるという理由で、それまでに評価されていなかった中間の用法・用量である 240 mg BID（480 mg/日）も、評価することにした。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で使用した用法・用量（240 mg BID 及び 240 mg TID）は、有効性及び安全性に関していずれも類似する一貫したプロファイルをもたらした。そこで、最小有効量を選択するという原則に基づき、承認申請に用いる推奨用量には、BG00012 240 mg BID の用法・用量を選択した。米国及び BG00012 が承認されている他の国々でも、240 mg BID が BG00012 の推奨用法・用量である。

日本人、中国人、及び白人の健康成人被験者において、2 種類の BG00012 の用法・用量（120 mg BID 及び 240 mg BID）の PK、安全性、及び忍容性を評価した 109HV108 試験は、BG00012 の PK 挙動がこれら 3 民族群で変わらず、先行試験における健康被験者又は MS 被験者の人種混合集団において認められた曝露に一致することを示した。これらの知見は、109MS305 試験における用法・用量として 240 mg BID の選択を更に支持した。

2.5.3.4 臨床薬理に関する結論

- 単回投与試験の結果は、t_{max} が空腹時投与で 2～2.5 時間、食後投与で 4～6 時間であること、C_{max} 及び AUC が用量に比例すること、$t_{1/2}$ が一般に 0.5～1.3 時間と短く、投与後 8～12 時間までに濃度値が LLOQ 未満に低下することを明らかにした。
- 健康被験者及び MS 被験者における複数回投与時の PK 試験の結果は、BG00012 の C_{max} 及び AUC の両方が用量に比例すること、$t_{1/2}$ が短く、4 日間の投与後に蓄積のないことを

示した。

- 白人被験者と日本人被験者の PK 特性が同等であったことから、日本人患者における用量調整は不要であり、アジア地域（本邦を含む）及び他の国々の MS 患者を対象とした第 III 相試験及び他の試験において、BG00012 240 mg BID 投与法で評価することが支持された。
- *In vitro* CYP 阻害及び誘導試験、P-糖蛋白試験、並びに DMF 及び MMF の蛋白結合試験において、薬物相互作用の潜在的リスクは同定されなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

BG00012 240 mg BID の経口投与は、臨床的再発回数及び MRI 病巣の発生抑制に有効で、試験に組み入れた世界中の MS 被験者において、障害の進行を遅らせた。これらの結論は、外国人被験者を対象とする既に完了した 2 つのよく管理された大規模第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の結果に基づいており、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ、進行中の第 III 相長期継続投与試験（109MS303 試験）、第 II 相用量設定試験（C-1900 試験）、及び日本人被験者のデータを含む 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2）によって支持されている。

全試験のリストを 2.7.6 個々の試験のまとめに掲載した臨床試験一覧に、主な試験の説明及び関連する知見を 2.7.3 臨床的有効性に提示する。

2.5.4.1 有効性の評価及び比較

109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験（パート 1）、及び 109MS305 試験（パート 1）で規定された評価項目は、MS における疾患活動性評価に一般的に使用される一連の臨床及び MRI 評価項目であり、表 2.5.4.1-1 に要約した。109MS301 試験及び 109MS302 試験における臨床及び MRI 評価項目は投与 1 年目及び／又は 2 年目のものと定めたが、投与 24 週目にも MRI データを収集しており、C-1900 試験及び 109MS305 試験の投与 24 週目データとの比較が可能であった。

表 2.5.4.1-1　109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験（パート 1）、及び 109MS305 試験（パート 1）におけるプラセボ対照投与期の有効性評価項目

評価項目	109MS301 試験 （投与 2 年目解析）	109MS302 試験 （投与 2 年目解析）	C-1900 試験（パート 1） （投与 24 週目解析）	109MS305 試験（パート 1） （投与 24 週目解析）
臨床評価項目				
ARR	副次	主要	三次 [a]	三次
再発被験者の割合	主要	副次	-	三次
静注ステロイド療法を要した再発	三次	三次	-	三次
MS に関連した入院	三次	三次	-	三次
EDSS により評価された障害進行 [b]	副次	副次	三次（EDSS の変化量）	三次（EDSS の変化量）
MSFC	三次	三次	-	-
MRI 評価項目				
Gd 造影病巣数	副次	三次	主要（投与 12～24 週目の総数） 副次（ベースライン時から投与 24 週目の累積数）	主要（投与 12～24 週目の総数） 副次（ベースライン時から投与 24 週目の累積数） 三次（投与 24 週目）
T2 高信号病巣	副次	副次	副次	副次
T1 低信号病巣	三次	副次	三次	三次
脳萎縮	三次	三次	-	-
全脳の MTR	三次	三次	-	-
QOL 評価項目				
SF-36、EQ-5D、及び VAS	三次	三次	-	三次
MSIS-29 及び WPAI	-	-	-	三次

a　主要評価項目及び副次評価項目以外のものを「三次評価項目」とした。
b　12 週間以上持続が確認された障害進行

2.5.4.1.1 第 III 相 109MS301 試験及び 109MS302 試験（外国人被験者）

ピボタル第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験では、投与 2 年目の再発、障害進行、MRI 疾患活動性に関する主要及び副次評価項目の評価を通じて BG00012 の効果をプラセボと比較した。各試験は主要評価項目である、再発における臨床的に意義のある変化を検出するのに十分な統計学的検出力を持っていた。

109MS301 試験では、1237 例を BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、又は BG00012 に対応するプラセボの各投与群に 1：1：1 の比で無作為割付けした。109MS302 試験では、1430 例を BG00012 240 mg BID、BG00012 240 mg TID、BG00012 に対応するプラセボ、又は GA 20 mg QD 皮下投与の各投与群に 1：1：1：1 の比で無作為割付けした。全体的に、幅広い疾患活動性、障害度、及び治療歴から構成される第 III 相試験の母集団は、RMS 患者集団を代表するものであり、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性について投与群間で不均衡は認められなかった。

以下は、海外試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験で得られた 2 年間の有効性についての結果、及び両試験の併合データの要約である（表 2.5.4.1.1-1）。

臨床評価項目

臨床的再発の予防及び再発率の低下は、MS 患者にとって重要な治療ベネフィットと認識されており、再発の 42～57%に後遺症としての神経脱落症状を伴うと推定されている [47]。ARR は MS の検証的試験で再発の指標として最もよく用いられる。

投与 2 年目の ARR は 109MS301 試験における副次評価項目、109MS302 試験における主要評価項目であった。2 種類の BG00012 の用法・用量（240 mg BID 及び TID）のいずれにおいても、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボに比べて約 50%低下した（109MS301 試験 : BID 及び TID 投与でそれぞれ 53%及び 48%の低下［いずれの比較も p<0.0001］、109MS302 試験：それぞれ 44%及び 51%の低下［いずれの比較も p<0.0001］）。併合データ（2 年間）では、BG00012 240 mg BID 及び TID 投与のいずれにおいても、投与 2 年目の調整した ARR がプラセボに比べて 49%低下した（いずれの比較も p<0.0001）。

個々のピボタル試験における ARR の有意な改善は、BG00012 投与の最初の 24 週間以内にみられた。再発に対する治療効果は臨床的に意味がある重大なことであり、プラセボに比べて再発率が約 30%低下する現在の第一選択薬 [34]より大きいと思われる。

2 年間にわたる再発被験者の割合を、試験中の初回再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線に基づく再発の累積確率（すなわち、Kaplan-Meier 積極限推定量）として推定した。BG00012 群とプラセボ群でこの評価項目を比較することにより、再発リスクの変化量を求める。

投与 2 年目の再発被験者の割合は、109MS301 試験における主要評価項目、109MS302 試験における副次評価項目であった。BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の再発リスクが、プラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ 49%及び 50%低下し（いずれの比較も p<0.0001）、109MS302 試験でそれぞれ 34%（p=0.0020）及び 45%（p<0.0001）低下した。併合データ（2 年間）では、BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の再発リスクが、プラセボに比べてそれぞれ 43%及び 47%（いずれの比較も p<0.0001）低下した。初回再発までの時間の Kaplan-Meier 曲線から、ほぼ重なっていた BG00012 BID と TID 投与による曲線が、投与 12 週目前にプラセボの曲線から分岐し始めることが判明した。BG00012 投与に伴う作用発現は、一般に投与開始後 6～12 ヵ月であり、再発抑制効果が期待される現行の第一選択薬よりも早い [34), 35)]。

持続する障害進行とは、ベースライン時の総合障害度評価尺度（EDSS）スコアが 1.0 以上の被

験者では 1.0 以上の上昇が 12 週間持続する障害進行、ベースライン時の EDSS スコアが 0 であった被験者では 1.5 以上の上昇が 12 週間持続する障害進行と定義した。

EDSS で評価される投与 2 年目の 12 週間持続する障害進行は、109MS301 試験及び 109MS302 試験のいずれにおいても副次評価項目であった。BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の障害進行が認められた被験者の割合が、プラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ 38%（p=0.0050）及び 34%（p=0.0128）低下し、109MS302 試験でそれぞれ 21%（p=0.254）及び 24%（p=0.204）低下した。併合データ（2 年間）では、BG00012 240 mg BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の障害進行が認められた被験者の割合が、プラセボに比べてそれぞれ 32%（p=0.0034）及び 30%（p=0.0059）低下した。

109MS302 試験のプラセボ群における 12 週間持続する障害進行が認められた被験者の割合（17%）は、109MS301 試験（27%）に比べてかなり低いことがわかる。事後解析により、障害進行と確認される前に試験中止又は代替 MS 治療薬への切替えによるデータ打切りとなった障害進行未確定の被験者の割合が 109MS302 試験のプラセボ群で高かったことがその原因であることが示唆された。ハザード比の点推定値の大きさ及びそれらの 95%信頼区間の重なりから、109MS301 試験と 109MS302 試験とで障害進行に対する治療効果（BG00012 対プラセボ）に差はないことが示唆された。

MRI 評価項目

T2 強調画像シーケンスにおいて検出された病巣は、浮腫、炎症、脱髄、グリオーシス、及び軸索消失など MS に関連した多様な病理組織像を呈する。時間経過に伴い、T2 高信号病巣が累積されると、臨床的な疾病負荷の増大につながる [48]。

投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の副次評価項目であった。BG00012 BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、プラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ 85%及び 74%減少し（いずれの比較も p<0.0001）、109MS302 試験でそれぞれ 71%及び 73%減少した（いずれの比較も p<0.0001）。併合データ（2 年間）では、BG00012 BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、それぞれ 78%及び 73%減少した（いずれの比較も p<0.0001）。

Gd 造影病巣は、BBB の一部の破綻により病巣に活動性炎症がみられることを示す。新規 Gd 造影病巣の発生は、再発頻度の上昇及び障害進行と関連している [49), 50), 51), 52), 53)]。

投与 2 年目の Gd 造影病巣数は、109MS301 試験の副次評価項目、109MS302 試験の三次評価項目であった。BG00012 BID 及び TID の投与により、投与 2 年目の Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ 90%及び 73%（いずれの比較も p<0.0001）、109MS302 試験でそれぞれ 74%（p<0.0001）及び 65%（p=0.0001）統計学的に有意に低下した。併合データ（2 年間）では、BG00012 BID 及び TID の投与により、投与 2 年目の Gd 造影病巣の発生リスクがプラセボに比べてそれぞれ 83%及び 70%統計学的に有意に低下した（いずれの比較も p<0.0001）。

非造影 T1 低信号病巣は、臨床的な身体的障害の指標及び長期間持続する神経脱落と相関性を示し、不可逆的な組織破壊及び軸索喪失を反映していると考えられている [54), 55), 56), 57), 58)]。

投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数は、109MS301 試験の三次評価項目、109MS302 試験の副次評価項目であった。BG00012 BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の新規 T1 低信号病巣数が、プラセボに比べて 109MS301 試験でそれぞれ 72%及び 63%減少し（いずれの比較も p<0.0001）、109MS302 試験でそれぞれ 57%及び 65%減少した（いずれの比較も p<0.0001）。併合

データ（2 年間）では、BG00012 BID 及び TID 投与により、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数が、プラセボに比べてそれぞれ 65%及び 64%有意に減少した（いずれの比較も p<0.0001）。

いずれの試験においても、12 週間という早い時期に有効性が認められた（2.7.3 臨床的有効性 5.1 項参照）。BG00012 は、人口統計学的特性及び MS のベースライン疾患特性で規定される事前に定めた全ての部分集団において、有効性を示した。BG00012 の有効性は、脳萎縮や磁化移動比（MTR）といった追加的な MRI 評価項目でも認められた。さらに、109MS301 試験及び 109MS302 試験並びに併合データ（2 年間）では、健康関連 QOL 質問票 SF-36（SF-36）、視覚的評価（VAS）、及び EuroQoL5 項目健康調査票（EQ-5D）効用値などの患者報告評価票（PRO）に関しても、プラセボに比べて BG00012 投与による一貫した有意な改善又は改善傾向が認められた。

表 2.5.4.1.1-1 投与 2 年目におけるピボタル第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の有効性の結果の要約

	Study 301			Study 302			Pooled Analysis (Studies 301 + 302)		
	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	BG00012 240 mg TID
Clinical Endpoints:									
Adjusted ARR	0.364	0.172	0.189	0.401	0.224	0.198	0.371	0.191	0.191
% reduction		53%	48%		44%	51%		49%	49%
p-value		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Proportion relapsing	46%	27%	26%	41%	29%	24%	44%	28%	25%
% reduction		49%	50%		34%	45%		43%	47%
p-value		<0.0001	<0.0001		0.0020	<0.0001		<0.0001	<0.0001
Disability progression	27%	16%	18%	17%	13%	13%	22%	15%	16%
% reduction		38%	34%		21%	24%		32%	30%
p-value		0.0050	0.0128		0.2536	0.2041		0.0034	0.0059
MRI Endpoints:									
New or newly enlarging T2 lesions (adjusted mean)	17.0	2.6	4.4	17.4	5.1	4.7	16.8	3.7	4.5
% reduction		85%	74%		71%	73%		78%	73%
p-value		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
GdE lesions (mean)	1.8	0.1	0.5	2.0	0.5	0.4	1.9	0.3	0.4
% reduction		90%	73%		74%	65%		83%	70%
p-value		<0.0001	<0.0001		<0.0001	0.0001		<0.0001	<0.0001
New T1 hypointense nonenhancing lesions (adjusted mean)	5.6	1.5	2.1	7.0	3.0	2.4	6.3	2.2	2.3
% reduction		72%	63%		57%	65%		65%	64%
p-value		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001

Note: ARR is calculated as the total number of relapses that occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.
Sources: 2.7.3 臨床的有効性 表 2.7.3.3.2.1.1-1, 図 2.7.3.3.2.1.2-1, 図 2.7.3.3.2.1.3-1, 表 2.7.3.3.2.1.3-1, 表 2.7.3.3.2.2.1-1, 表 2.7.3.3.2.2.2-1, 表 2.7.3.3.2.2.3-1

2.5.4.1.2 投与 24 週目における日本人及び外国人被験者における有効性データ

C-1900 試験（パート 1）は、第 II 相試験の 24 週間多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照投与期であった。主要目的は、RRMS 患者における MRI 検査による脳病巣の活動性について BG00012 の 3 種類の用法・用量の有効性をプラセボと比較して検討することであった。BG00012 120 mg QD、120 mg TID、240 mg TID、又は対応するプラセボのいずれかを投与する群に被験者 257 例を 1：1：1：1 の比で無作為割付けした。

109MS305 試験（パート 1）は、第 III 相試験の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照投与期であり、アジア地域及び他の国々の RRMS 患者における BG00012 の有効性及び安全性を評価するためにデザインされた。RRMS 患者 225 例を 54 施設から組み入れ、BG00012 240 mg BID 又は対応するプラセボのいずれかを投与する群に 1：1 の比で無作為割付けし、被験者 113 例及び 111 例がそれぞれプラセボ及び BG00012 の投与を 1 回以上受けた。114 例（51%）の被験者が日本人被験者であった。

最初の 24 週間における 109MS301 試験、109MS302 試験、及び C-1900 試験の外国人被験者と 109MS305 試験（パート 1）の全被験者及び日本人被験者の有効性の結果を表 2.5.4.1.2-1 に示す。

109MS305 試験と、第 II 相及び第 III 相試験で使用した組入れ基準は、ほぼ同じであった。海外第 II 相及び第 III 相試験と 109MS305 試験との違いは、視神経脊髄炎（NMO）の発現率がアジア地域でより高い理由により NMO を有する被験者が 109MS305 試験から除外されたことだけであった。したがって、これらの試験には、RRMS 患者を代表する類似の被験者集団が組み入れられた。

C-1900 試験（パート 1）と 109MS305 試験（パート 1）は、同じ主要評価項目を含む評価項目の類似した 24 週間試験であることから、これらの試験の結果を比較することが可能であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験において投与 24 週目に MRI 画像を取得し、ARR とともに再発被験者の割合を評価していたため、109MS305 試験（パート 1）における投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、Gd 造影病巣数、新規非造影 T1 低信号病巣数、及び ARR に関する結果を、109MS301 試験及び 109MS302 試験の 24 週間データと比較することがある程度可能であった。さらに、109MS305 試験の日本人被験者集団は、あらかじめ規定された部分集団であったが、部分集団に対する正式な統計学的検定は実施しなかった。

臨床評価項目

投与 24 週目の調整した ARR は、109MS301 試験及び 109MS302 試験ではデータを収集したが、あらかじめ規定された評価項目でなかった。投与 24 週目の調整した ARR は、C-1900 試験（パート 1）及び 109MS305 試験（パート 1）ではいずれも三次（又は追加）評価項目であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験のいずれの試験においても、BG00012 240 mg BID 群では、調整した ARR がプラセボ群に比べていずれも 43%低下した（それぞれ $p = 0.0027$ 及び $p = 0.0015$）。C-1900 試験及び 109MS305 試験は ARR を評価する検出力を備えていなかったが、C-1900 試験（パート 1）の BG00012 240 mg TID 群及び 109MS305 試験（パート 1）の BG00012 240 mg BID 群では、調整した ARR がプラセボ群に比べてそれぞれ 32%及び 31%低下した。これらの低下は統計学的に有意でなかった。109MS305 試験（パート 1）の日本人被験者集団における投与 24 週目の調整した ARR は、プラセボ群に比べて 48%低下した。

投与 24 週目の再発被験者の割合は、109MS301 試験、109MS302 試験、及び C-1900 試験では評価項目ではなかったが、データを収集した。これは 109MS305 試験（パート 1）では追加評価項

目であった。BG00012 240 mg BID 群（109MS301 試験及び 109MS302 試験）、BG00012 240 mg TID 群（C-1900 試験［パート 1］）、並びに BG00012 240 mg BID 群（109MS305 試験［パート 1］）では、プラセボ群に比べて投与 24 週目の再発リスクが、それぞれ 38%（p=0.0149）、41%（p=0.0042）、20%（p=0.5498）、及び 42%（p=0.0472）低下した。日本人被験者集団では 56%の低下が認められた。

MRI 評価項目

投与 12、16、20、及び 24 週目の Gd 造影病巣数の総数は、C-1900 試験（パート 1）及び 109MS305 試験（パート 1）の両方における主要評価項目であり、投与 12、16、20、及び 24 週目の MRI 検査で認められた新規 Gd 造影病巣数の合計として算出している。なお、109MS305 試験における値は C-1900 試験と同様の方法で算出し直した値で比較した。109MS301 試験及び 109MS302 試験では、MRI 検査を毎月ではなく、投与 24、48、及び 96 週目に実施した。したがって、これらの試験でこの解析を実施することはできなかった。投与 12～24 週目の Gd 造影病巣数の総数は、プラセボ群に比べて C-1900 試験（パート 1）の BG00012 240 mg TID 群で 69%（p<0.001）、109MS305 試験（パート 1）の BG00012 240 mg BID 群で 74%（p<0.0001）減少した。109MS305 試験（パート 1）の日本人被験者集団では、プラセボ群に比べて 88%減少した。

投与 24 週目の Gd 造影病巣数は、109MS301 試験及び 109MS302 試験ではデータの収集及び解析を実施したが、C-1900 試験では実施しなかった。投与 24 週目の Gd 造影病巣数は、109MS305 試験（パート 1）における追加評価項目であった。なお、109MS305 試験（パート 1）における値は 109MS301 試験及び 109MS302 試験と同様の方法で算出し直した値で比較した。投与 24 週目の Gd 造影病巣数は、BG00012 240 mg BID 群では、プラセボ群に比べて 109MS301 試験で 94%（p<0.0001）、109MS302 試験で 81%（p<0.0001）、109MS305 試験（パート 1）で 80%（p<0.0001）減少した。109MS305 試験（パート 1）の日本人被験者集団では、プラセボ群に比べて 76%減少した。

投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数は、109MS301 試験ではデータの収集及び解析を実施したが、109MS302 試験では実施しなかった。C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が副次評価項目であった。BG00012 240 mg BID 群（109MS301 試験）、BG00012 240 mg TID 群（C-1900 試験［パート 1］）、並びに BG00012 240 mg BID 群（109MS305 試験［パート 1］）では、投与 24 週目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が、プラセボ群に比べてそれぞれ 80%（p<0.0001）、48%（p<0.0001）、63%（p<0.0001）減少した。109MS305 試験（パート 1）の日本人被験者集団でも、プラセボ群に比べて 63%の減少であった。

投与 24 週目の新規 T1 低信号病巣数は、109MS301 試験ではデータの収集及び解析を実施したが、あらかじめ規定された評価項目でなかった。109MS302 試験では、このデータを収集しなかったが、C-1900 試験及び 109MS305 試験（パート 1）では三次評価項目であった。BG00012 240 mg BID 群（109MS301 試験）、BG00012 240 mg TID 群（C-1900 試験［パート 1］）、並びに BG00012 240 mg BID 群（109MS305 試験［パート 1］）では、投与 24 週間の新規非造影 T1 低信号病巣数が、プラセボ群に比べてそれぞれ 58%（p<0.0001）、53%（p=0.0140）、36%（p=0.0436）減少した。109MS305 試験（パート 1）の日本人被験者集団では、プラセボ群に比べて 19%の減少であった。

表 2.5.4.1.2-1　投与 24 週目における有効性の結果の要約（109MS301 試験、109MS302 試験、C-1900 試験［パート 1］、及び 109MS305 試験［パート 1］）

	Foreign Subjects						Japanese/Foreign Subjects		Japanese Subjects Only	
	Study 301		Study 302		Study C-1900 Part 1		Study 305 Part I		Study 305 Part I	
	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg TID	Placebo	BG00012 240 mg BID	Placebo	BG00012 240 mg BID
MRI Endpoints:										
Total No. of new GdE lesions [a]										
(Week 12-24; mean)	NA	NA	NA	NA	4.5	1.4	4.3	1.1	3.2	0.4
% reduction [b]						69%		74%		88%
p-value						<0.001		<0.0001		NA
No. of GdE lesions at Week 24 (mean)	1.5	0.1	1.7	0.5	NA	NA	1.4	0.2	0.7	0.2
% reduction		94%		81%				80%		76%
p-value		<0.0001		<0.0001				<0.0001		NA
New/ enlarging T2 lesions at Week 24 (adjusted mean)	5.2	1.1	NA	NA	4.2 [a]	2.2 [a]	4.3	1.6	3.7	1.4
% reduction		80%				48%		63%		63%
p-value		<0.0001				<0.0001		<0.0001		NA
New T1 hypointense nonenhancing lesions at Week 24 (adjusted mean)	1.9	0.8	NA	NA	1.7 [a]	0.8 [a]	2.1	1.3	1.6	1.3
% reduction		58%				53%		36%		19%
p-value		<0.0001				0.014		0.0436		NA
Clinical Endpoints at Week 24:										
Adjusted ARR	0.350	0.198	0.543	0.311	0.65	0.44	0.651	0.450	1.171	0.604
% reduction		43%		43%		32%		31%		48%
p-value		0.0027		0.0015		0.272		0.1251		NA
Proportion relapsing	17%	11%	23%	14%	25%	21%	30%	21%	45%	26%
% reduction		38%		41%		20%		42%		56%
p-value		0.0149		0.0042		0.5498		0.0472		NA

Note: ARR is calculated as the total number of relapses occurred during the time interval for all subjects, divided by the total number of subject-years followed in the time interval.

a Mean

b Studies C-1900 and 305 Part I: Lesion mean ratio is calculated as (unadjusted mean of the active group) divided by (unadjusted mean of placebo). P-value for the comparison of the total number of new Gd-enhancing lesions between the placebo and BG00012 240 mg group is based on Wilcoxon rank sum test.

Sources: 2.7.3 臨床的有効性 表 2.7.3.3.2.1.1-2, 表 2.7.3.3.2.2.1-2 を改変, 表 2.7.3.3.2.2.2-2, 表 2.7.3.3.2.2.2-3, 表 2.7.3.3.2.2.3-2 を改変, 2.7.3.7 項 Appendix Table 49, Table 50, and Table 51, 5.3.5.1-1 C-1900, Table 11.2-4, Table 11.2-5, 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Table 36, Table 173

2.5.4.2 109MS302 試験における BG00012 と他の国内既承認 MS 治療薬との有効性の比較

109MS302 試験には、BG00012 と既承認第一選択 MS 治療薬とのベネフィット - リスク比較評価を容易にするため、実薬対照として GA を設定した。109MS302 試験における GA の有効性及び安全性は、承認された添付文書及び先行プラセボ対照試験の結果に一致し、バイアスが最小限であることが示唆されたため、同試験の科学的妥当性は支持された。

BG00012 BID 及び TID 投与により、複数の主要及び副次有効性評価項目において GA に比べて大きな治療効果が認められた。BG00012 BID 群及び TID 群では、GA 群に比べて、投与 2 年目の調整した ARR がそれぞれ 22%及び 31%、投与 2 年目の再発被験者の割合がそれぞれ 8%及び 22%、投与 2 年目の 12 週間持続する障害進行のリスクがそれぞれ 15%及び 18%低下した。また、BG00012 BID 群及び TID 群では、GA 群に比べて投与 2 年目の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数がそれぞれ 36%及び 41%、投与 2 年目の新規非造影 T1 低信号病巣数がそれぞれ 26%及び 41%減少した。

GA と比較した BG00012 の有効性における優位性から、BG00012 により現在市販されている第一選択薬を上回る追加のベネフィットを得られる可能性が示唆された。

2.5.4.3 各種試験における BG00012 と他の MS 治療薬との有効性の比較

現在本邦では、2 種類の IFNβ（アボネックス®及びベタフェロン®）、フィンゴリモド 0.5 mg QD（ジレニア®及びイムセラ®）、ナタリズマブ（タイサブリ®）、及び GA（コパキソン®）が承認されている。

これらの薬剤の有効性は、外国人 MS 患者においても評価されている。異なるピボタル試験間で評価項目の評価方法にある程度差はあるが、最も重要な臨床評価項目及び MRI 評価項目に関する各種薬剤の有効性を、それぞれのピボタル試験においてプラセボと比較することは可能である。

本邦で承認されている他の薬剤及び BG00012 の市販にあたっての推奨用法・用量 240 mg BID について、社内データ又は公表文献中のデータに基づく臨床試験の主な知見を表 2.5.4.3-1 に示す。試験ごとに全ての評価項目が利用できるわけではなく、試験期間が異なる場合もあることに注意する必要がある。

臨床評価項目

BG00012 240 mg BID 投与に伴い、投与 2 年目の調整した ARR は外国人被験者（BG00012 240 mg BID 群 0.19 及びプラセボ群 0.37 で 49%低下 ; 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］）及び日本人被験者（それぞれ 0.60 及び 1.17 で 48%低下 ; 109MS305 試験［パート 1］）でいずれもプラセボ群より低下し、その低下は第一選択 MS 治療薬（IFNβ 及び GA）（約 30%）に比べて大きかった。BG00012 投与に伴う ARR の低下率は、フィンゴリモド 0.5 mg QD 投与（外国人被験者で 54%低下 [35]、日本人被験者で 49%低下 [28]）と同程度であったが、ナタリズマブ（外国人被験者で 68%低下 [27]、日本人被験者で 69%低下［社内報告書 : 101MS203 試験］）ほどには低下しなかった。

BG00012 240 mg BID 投与に伴い、12 週間持続する障害進行のリスクがプラセボに比べて 32%、24 週間持続する障害進行のリスクが 29%低下した（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］）。BG00012 の障害進行抑制レベルは、フィンゴリモド（12 週間持続する障害進行のリスクを 30%低下 [35]）及び IFNβ-1a（24 週間持続する障害進行のリスクを 37%低下 [29]）と同程

度であったが、ナタリズマブ（12 週間持続する障害進行のリスクを 42%低下[27]）には及ばなかった。

MRI 評価項目

臨床的有効性と同様に、BG00012 投与に伴う MRI 病巣の減少率は第一選択 MS 治療薬に比べて全般的に大きく、フィンゴリモド 0.5 mg QD 投与と同程度で、ナタリズマブ投与に伴って認められた減少率には及ばなかった。BG00012 240 mg BID 投与に伴う投与 2 年目の新規 Gd 造影病巣数のプラセボと比べた減少率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において 83%（BG00012 240 mg BID 群 0.3 個、プラセボ群 1.9 個）[59]、IFNβ-1a 投与におけるプラセボと比べた減少率は 52%（IFNβ-1a 群 0.80 個、プラセボ群 1.65 個）[29]、フィンゴリモド 0.5 mg QD 投与におけるプラセボと比べた減少率は 82%（フィンゴリモド群 0.2 個、プラセボ群 1.1 個）[35]、ナタリズマブ投与におけるプラセボと比べた減少率は 92%（ナタリズマブ群 0.1 個、プラセボ群 1.2 個）[27]であった。BG00012 240 mg BID 投与により、外国人被験者において、新規又は新規に拡大した T2 病巣数が 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）では 78%減少した（BG00012 群 3.7 個、プラセボ群 16.8 個）[59]のに対し、フィンゴリモドでは 74%減少した（フィンゴリモド群 2.5 個、プラセボ群 9.8 個）[35]。

表 2.5.4.3-1　本邦における他の既承認 MS 治療薬と BG00012 との有効性の比較

Efficacy Endpoint (vs. Placebo)	Products								
	Avonex	Betaferon (8 MIU)	Fingolimod (0.5 mg QD)		Natalizumab		Glatiramer Acetate	BG00012 (240 mg BID)	
	Foreign Subjects	Foreign Subjects	Foreign Subjects	Japanese Subjects	Foreign Subjects	Japanese Subjects	Foreign Subjects	Foreign Subjects	Japanese Subjects
Study duration	2 years	2 years	2 years	6 months	2 years	24 weeks	2 years	2 years	24 weeks
Reduction in ARR	32%[a,b] (0.61 vs. 0.90)	34%[a] (0.84 vs. 1.27)	54% (0.18 vs. 0.40)	49% (0.50 vs. 0.99)	68% (0.24 vs. 0.73)	69% (0.53 vs. 1.73)	29% (1.2 vs. 1.7)	49% (0.19 vs. 0.37)	48% (0.60 vs. 1.17)
Reduction in risk of relapses	NA	NA	NA	45%	59%	NA	NA	43%	56%
Reduction in 12 week-confirmed disability progression	NA	NA	30%	NA	42%	NA	NA	32%	NA
Reduction in number of GdE lesions	52%[a] (0.80 vs. 1.65)	NA	82%[a] (0.2 vs. 1.1)	93%[a,b] (0.1 vs. 1.4)	92% (0.1 vs. 1.2)	NA	NA	83% (0.3 vs. 1.9)	76% (0.2 vs. 0.7)
Reduction in number of new/enlarging T2 lesions	NA	NA	74%[a] (2.5 vs. 9.8)	82%[a] (1.1 vs. 6.1)	83%[c] (1.9 vs. 11.0)[a]	73%[b] (0.3 vs. 1.1)	NA	78% (3.7 vs. 16.8)	63% (1.4 vs. 3.7)
Reference	Jacobs 1996 [29)]	The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group 1993 [31)]	Kappos 2010[35)]	Saida 2012 [28)]	Polman 2006 [27)]	In-house report for Study 101MS203	Johnson 1995 [34)]	Viglietta 2015 [59)]	5.3.5.1-4 109MS305 Part I

a　Percentage reduction was derived from absolute values in cited publications as shown in the parenthesis (treatment group vs. placebo). Other percentages and values in this table were obtained directly from cited publications or study reports.

b　Two-year completer subset

c　New or newly enlarging T2 lesions were calculated cumulatively during 24 weeks

2.5.4.4 長期データ、耐薬性又は離脱症状の発現

109MS303 試験は、109MS301 試験及び 109MS302 試験を先行試験とする非盲検長期継続投与試験で、現在進行中である。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、BG00012 240 mg BID 群又は TID 群 1736 例分のデータが利用可能である。BG00012 の最長投与期間は、約 8 年であった。この試験の治験総括報告書（中間報告書）は、約 3 年間（データカットオフ日 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータを報告した。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の時点で利用可能なデータに基づき、6 年間（109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 年間+109MS303 試験の最長 4 年間）の臨床評価項目及び MRI 評価項目を解析した。109MS301 試験又は 109MS302 試験から BG00012 BID 又は TID 投与を継続した被験者についての解析は、BG00012 240 mg BID 又は TID 長期投与（6 年以下）に伴う ARR 及び障害進行の継続的で一貫した抑制を明らかにした。Gd 造影病巣、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣、及び新規非造影 T1 低信号病巣への効果も持続した。先行試験でプラセボを投与していた被験者の 109MS303 試験 1 年目の結果は、先行試験の BG00012 投与 1 年目の結果に類似しており、その後も有益性は持続した。

109MS305 試験はアジア地域（[redacted]）、[redacted]の RRMS 患者を対象に BG00012 の有効性及び安全性プロファイルを評価するためにデザインされた 2 つのパートに分けて実施された試験である。

109MS305 試験（パート 1）は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了し、109MS305 試験（パート 2）は現在進行中である。109MS305 試験（パート 2）の治験総括報告書（中間報告書）では、本試験集団の BG00012 の長期安全性の評価について、BG00012 の投与を 1 年以上受けた約 100 例の日本人被験者を対象に 72 週時点のデータを報告した。

データカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータに基づき、MRI 評価項目（Gd 造影病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1 低信号病巣数、及び投与 1 年後における Gd 造影病巣から T1 低信号病巣への変化）、臨床的評価項目（治験実施計画書の定義による再発がみられた被験者の割合と年間再発率、並びに EDSS により評価された障害進行）、及び PRO 評価項目を解析した。

109MS305 試験（パート 2）の投与 48 週目までにおいて、パート 1 でプラセボの投与を受け、パート 2 で BG00012 の投与を受けたプラセボ/BID 群に MRI 評価項目及び臨床的評価項目に対する BG00012 の治療効果が認められた。また、パート 1 及びパート 2 で BG00012 の投与を受けた BID/BID 群では、MRI 評価項目及び臨床的評価項目に対する BG00012 の治療効果の維持がみられた。アジア人、日本人、及び東欧人における部分集団解析についても、ITT 解析対象集団とほぼ同様の結果が示された。

2.5.4.5 有効性に関する結論

ピボタル第 III 相試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験、並びにその併合データにより、BG00012 の用法・用量（240 mg BID 及び TID）のいずれにおいてもプラセボに比べ、臨床評価項目及び MRI 評価項目の両方を一貫して有意に改善することが示され、外国人 RRMS 患者において既承認第一選択薬の GA よりも有効であることが示された。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性で層別化した全ての部分集団を通じて、再発及び障害進行の抑制に対する BG00012 の治療効果が認められている。外国人 RRMS 被験者を対象とした BG00012 の有益な効果は、投与 24 週目という早期に認められ、長期継続投与試験で最長 6 年までその効果が確認され

た。

アジア地域（本邦を含む）及び他の国々の RRMS 被験者における BG00012 240 mg BID 投与による有効性及び安全性を主に評価する目的で、評価試験である 109MS305 試験（パート 1）を実施した。109MS305 試験で認められた BG00012 240 mg BID 投与による有効性は、これまでに BG00012 で得られている総合的な結果に一致している。また、日本人被験者集団における知見は、全被験者集団における知見と一致している。さらに、109MS305 試験で日本人 RRMS 被験者に認められた BG00012 投与のベネフィットは、外国人 RRMS 患者を対象とした先行試験（C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験）の結果に高度に一致していた。したがって、BG00012 は、日本人 MS 患者集団においても有効であると推察される。これらのデータより、BG00012 は日本人 MS 患者にとって新規の経口治療薬となりうることが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 緒言

BG00012 の安全性は、MS 及び他の適応症において試験されている（乾癬及び関節リウマチの被験者における小規模投与を含む）。目的とする対象集団は MS 患者で、現在、この適応症について更に開発する計画はない。したがって、これらの患者を対象とした臨床試験のデータ及び BG00012 の市販後データを中心に安全性を概観する。他の適応症についての試験で得られた安全性データは、MS 試験で認められた安全性プロファイルに類似していた。

臨床開発プログラム（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）における全被験者の総曝露量は、8395 人年（健康被験者 520 例、MS 患者 2884 例）であった。MS 患者における曝露量は、8568 人年に相当する。MS 患者の 734 例が、長期継続投与試験である 109MS303 試験において最長 8 年間の BG00012 投与を受けた。アジア人被験者（日本人被験者を含む）及び外国人被験者における BG00012 の安全性プロファイルを、109MS305 試験の 24 週間の二重盲検プラセボ対照投与期（パート 1）で評価した。本試験でプラセボ群 113 例中 58 例、及び BG00012 240 mg BID 群 111 例中 56 例が、日本人被験者であった。また、109MS305 試験の 48 週間の長期安全性非盲検投与期（パート 2）では、プラセボ/BID 群 108 例中 53 例、及び BID/BID 群 105 例中 53 例が日本人被験者であった。109MS305 試験で BG00012 の投与を受けた被験者は、添付文書案の推奨用法・用量である BG00012 240 mg BID の投与を受けた。外国人被験者と日本人被験者の結果を比較するため、本項では主にこの用法・用量での結果を論じる。

国際誕生日（IBD：2013 年 3 月 27 日）から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに市販後に BG00012 の投与を受けた患者は、約 145514 例と推定される（約 130122 人年）。この大規模かつ長期の曝露により、臨床試験及び通常診療のいずれにおいても、BG00012 の安全性プロファイルを十分明確にすることができる。

2.7.4 臨床的安全性に提示する安全性データは、プラセボ対照試験、すなわち海外試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（最初の 24 週間及び 2 年間の全試験期間）、日本人及び外国人被験者を対象とした 109MS305 試験（パート 1［24 週間］）、及び海外の C-1900 試験（パート 1［24 週間］）のデータの解析を中心に提示している。C-1900 試験（パート 2［24 週間］及び全試験期間［48 週間］）、進行中の長期継続投与試験の 109MS303 試験（カットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、及び進行中の長期安全性継続試験の 109MS305 試験（パート 2）（カットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）において、BG00012 長期投与の安全性データを評価した。IFNβ 又は GA への上乗せ療法としての BG00012 の早期安全性プロファイルを提示するため、109MS201 試験のデータを含めた。

プラセボ対照試験の安全性データは、試験を通じて一貫していた。特に、アジア地域及び他の国々の被験者を組み入れた 109MS305 試験（パート 1）のデータ（24 週間）は、海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）に類似していた。

2.5.5.1.1 日本人患者における安全性

BG00012 240 mg BID 投与に関する 24 週間のプラセボ対照試験である 109MS305 試験（パート 1）において、日本人被験者における BG00012 の安全性プロファイルを確認した。組み入れた被験者 225 例中 115 例が日本人被験者であった。日本人被験者 106 例を含む 213 例が、本試験（パート 1）を完了した。概して、日本人被験者で認められた安全性プロファイルは、外国人被験者を対象とした試験（C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験）で確認されたプロファ

イルに一致した。

本試験の日本人被験者で最も多く報告された重篤な有害事象（SAE）は、多発性硬化症再発であった。BG00012 群ではプラセボ群に比べ、潮紅、消化管事象、及び肝事象が多く発現したが、その中に重篤な事象はみられなかった。消化管事象の多くは軽度又は中等度で、肝事象は臨床的に意義のある肝障害所見を伴わない肝酵素の一過性の上昇であった。さらに、腎事象の発現率は低く、プラセボ群と BG00012 BID 群で同程度であり、重篤な腎事象の報告はなかった。BG00012 群では平均リンパ球数が経時的に減少したが、それでも平均値は基準値内であった。また、24 週間の感染の発現率はプラセボ群と BG00012 群で同程度であり、重篤な感染の発現率は、両群とも 2%以下であった。日和見感染はみられなかった。概して、日本人被験者集団における安全性プロファイルは、109MS305 試験（パート 1）の全被験者集団におけるプロファイルに一致した。

2.5.5.2 有害事象

大半の有害事象の項目の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）と 109MS305 試験（パート 1）とでおおむね同様のパターンを示した。24 週間の有害事象の発現率は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）（プラセボ群 80%、BG00012 BID 群 85%）並びに 109MS305 試験（パート 1）（プラセボ群 77%、BG00012 BID 群 86%）ともに、BG00012 BID 群の方がプラセボ群より高かった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）のプラセボ群及び BG00012 群における重度の有害事象の発現率は、それぞれ 8%及び 7%、109MS305 試験（パート 1）ではそれぞれ 2%及び 5%であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）のプラセボ群及び BG00012 群における SAE の発現率はそれぞれ 9%及び 7%、109MS305 試験（パート 1）ではそれぞれ 14%及び 14%であり、プラセボ群及び BG00012 BID 群で同程度であった。109MS305 試験（パート 1）における 24 週間の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 2%、BG00012 BID 群で 1%未満であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）では、プラセボ群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が BG00012 BID 群に比べて少なかった（プラセボ群 5%、BG00012 BID 群 10%）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データの 24 週間と 2 年間の結果を比較したとき、2 年間のプラセボ群と BG00012 BID 群の有害事象の発現率にも以下のようなほぼ同様のパターンがみられた（2 年間における有害事象の発現率：プラセボ群 93%、BG00012 BID 群 95%；重度の有害事象の発現率：それぞれ 15%及び 15%；SAE の発現率：それぞれ 21%及び 18%；治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率：それぞれ 12%及び 14%）。

2.5.5.2.1 比較的よく認められる有害事象

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ並びに 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても、有害事象の発現率及び種類は非常に類似していたため、BG00012 240 mg BID 投与の副作用プロファイル確定の一助として 109MS301 試験（2 年間）、109MS302 試験（2 年間）、及び 109MS305 試験（24 週間）の併合解析を実施した。この併合データで、プラセボ群よりも BG00012 240 mg BID 群における発現率が 2%以上高かった有害事象は、潮紅（33%）、下痢（13%）、悪心（12%）、上腹部痛（9%）、腹痛（9%）、嘔吐（8%）、そう痒症（8%）、ほてり（7%）、発疹（7%）、胃腸炎（5%）、紅斑（5%）、尿中アルブミン陽性（5%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4%）であった。これらの事象のうち、BG00012 群に比較的よくみられる有害事象（10%以上）は、潮紅及び消化管事象（下痢及び悪心）であった。他の事象については、いずれも BG00012

BID 群における発現率が 10%未満であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）で報告された有害事象の発現率及び種類は類似していた。

2.5.5.2.2 副作用

BG00012 の副作用は、2.5.5.2.1 に示したもののうち、ピボタル第 III 相 MS 臨床試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験［2 年間］、並びに 109MS305 試験［パート 1］［24 週間］）のデータにおいて BG00012 240 mg BID 群での発現率がプラセボ群より 2%以上高かった有害事象と定義した。上記基準に加え、プラセボ群との発現率の差が 2%未満のその他の関連する可能性がある有害事象も副作用を決定する際に組み入れた。これらの事象の基本語には、白血球減少症、リンパ球減少症、灼熱感、消化不良、胃炎、胃腸障害、蛋白尿、熱感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び白血球数減少等が含まれた。BG00012 の副作用を表 2.5.5.2.2-1 に要約する。さらに、BG00012 の最初の製造販売承認後に、進行性多巣性白質脳症及び過敏症が報告されたため、これらを副作用に追加した。

表 2.5.5.2.2-1 BG00012 の副作用

	10%以上	1%以上 10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		胃腸炎	
血液およびリンパ系障害		リンパ球減少症 白血球減少症	
免疫系障害			過敏症 [a]
神経系障害		灼熱感	
血管障害	潮紅	ほてり	
胃腸障害	下痢 悪心	上腹部痛 腹痛 嘔吐、消化不良 胃炎、胃腸障害	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症 発疹 紅斑	
腎および尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害および投与部位の状態		熱感	
臨床検査		尿中アルブミン陽性 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 白血球数減少	

a 海外自発報告に基づくため頻度不明

2.5.5.2.3 SAE

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）における SAE の発現率は、プラセボ群と BG00012 240 mg BID 群で同程度であった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］: プラセボ群 9%、BG00012 BID 群 7% ; 109MS305 試験［パート 1］: それぞれ 14%及び 14%）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても、多発性硬化症再発が全ての群を通じて最も多い SAE であった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］: プラセボ群 6%、BG00012 BID 群 5% ; 109MS305 試験［パート 1］: それぞれ 14%及び 11%）。また 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても、他の個別の SAE の発現率は全て低く（1%未満）、投与群を通じて同程度であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）は、24 週間のデータに一致し、SAE の発現率はプラセボ群で 21%、BG00012 BID 群で 18%、多発性硬化症再発が両群で最も多い SAE であり（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］: BG00012 BID 群 14%、プラセボ群 10%）、他の個別の SAE の発現率は全て低かった（1%未満）。

長期継続投与試験である 109MS303 試験における SAE の発現率は、投与期間が長いことを考慮すると、第 III 相プラセボ対照試験で認められた発現率に類似していた。この試験における SAE の種類も類似していたが、例外として重度の持続性リンパ球減少症が発現した被験者 1 例において、日和見感染である進行性多巣性白質脳症が 1 件みられた。このリスクについては、2.5.5.3.3 及び 2.5.5.3.4 項で詳しく論じる。

また、109MS305 試験（パート 2）における SAE の発現率も第 III 相プラセボ対照試験で認められた発現率に類似しており、SAE の種類についても類似していた。

2.5.5.2.4 死亡

109MS305 試験（パート 1）において、死亡は認められなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において、5 例の死亡が認められた。このうち 2 例の死亡は最初の 24 週間に報告された。いずれも BG00012 群で、死亡は交通事故によるものであった。残りの 3 例の死亡はそのあと（最初の 24 週間以降）で認められた。死因は虚血性脳卒中（プラセボ群）、多発性硬化症再発の合併症（BG00012 TID 群）、及び自殺既遂（GA 群）であった。治験責任医師によって治験薬と関連ありと判定された死因はなかった。

BG00012 の臨床プログラム（進行中の 109MS303 試験を含む）では、プラセボ群又は BG00012 群において、計 11 例の死亡が報告されている。死因が進行性多巣性白質脳症による誤嚥性肺炎であった 1 例を除き、全ての死亡が治験責任医師によって治験薬とおそらく関連なし、又は関連なしと判定された。また、109MS305 試験（パート 2）において、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフ時点で死亡例は認められなかった。

IBD から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに、致死性転帰を伴う計 235 件の市販後（臨床試験を含む）事象（医療専門家［HCP］）確定事象 171 件及び消費者報告事象 64 件）が発現した 192 例の報告を受領した。消費者報告事象の医学的審査によって同定された新たな安全性シグナル及びリスクは同定されなかった。

BG00012 投与に伴う死亡で報告された死因の種類は、治療中の患者集団に予想される死因に一致し、発現率も背景発現率に矛盾しなかった。進行性多巣性白質脳症例を除き、個別症例レビューにおいて、BG00012 投与との明確な因果関係は認められなかった。

2.5.5.3 注目する安全性領域

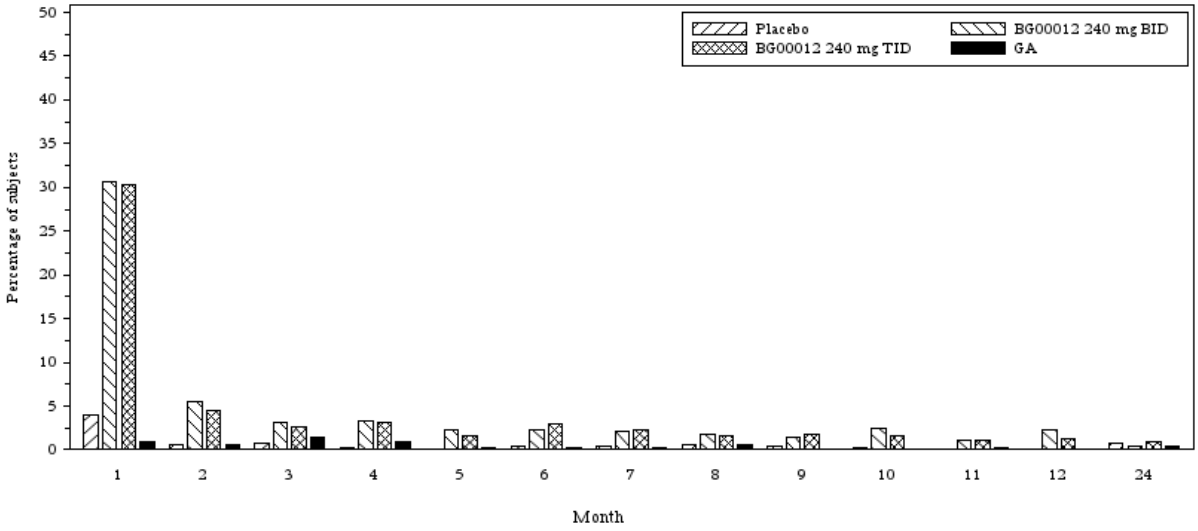
特に注目すべきトピックは、潮紅及びその関連症状、消化管忍容性事象、感染、過敏症、リンパ球数への影響、心血管系事象、腎事象、肝事象、悪性疾患及び新生物、並びにうつ病又は自殺関連事象など、非臨床所見、臨床所見、及び BG00012 の既知の薬理に基づいていた。

心血管事象、悪性疾患及び新生物、並びにうつ病又は自殺関連事象のデータの概観は、2.7.4 臨床的安全性に記述しており、BG00012 投与に関係する安全性シグナルやリスクが同定されなかったことから、本臨床に関する概括評価では取り上げない。

2.5.5.3.1 潮紅及びその関連症状

潮紅は BG00012 の既知の副作用であり、BG00012 の第 I 相臨床試験で観察されていた。潮紅は、通常は潮紅又はほてりと記述されるが、紅斑、全身紅斑、灼熱感、熱感、皮膚灼熱感、及び充血などの追加の潮紅様事象を含めた場合も検討した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）における潮紅の発現率は、いずれの試験においても BG00012 BID 群（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］：35%、109MS305 試験［パート 1］：27%）でプラセボ群（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］：5%、109MS305 試験［パート 1］：9%）より高かった。109MS305 試験（パート 1）における潮紅（ほてりを含む）の発現率に、BG00012 BID 投与を受けた日本人被験者集団と全被験者集団で明確な差はなかった（それぞれ 23%及び 27%）（2.7.4 臨床的安全性 表 2.7.4.2.3.1.1.1-1）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）並びに 109MS305 試験（パート 1）において、潮紅及びその関連症状の発現率が最も高かったのは最初の 1 ヵ月間であり、これらの事象はその後大きく減少した（図 2.5.5.3.1-1 及び図 2.5.5.3.1-2）。

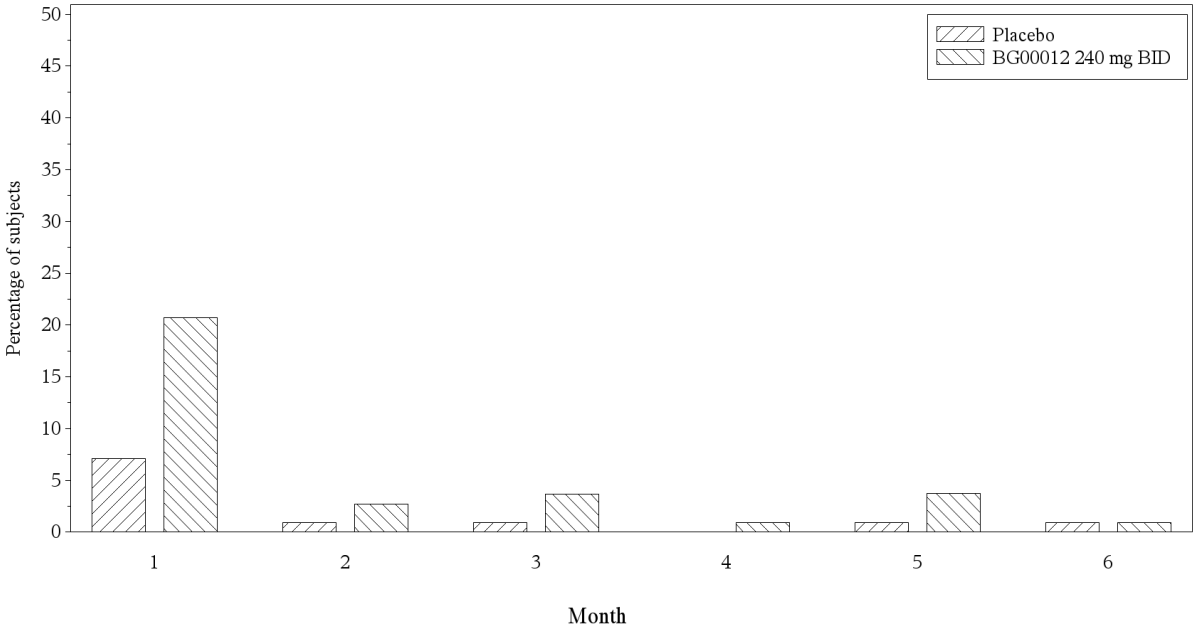


Note: Flushing consists of the preferred terms of Flushing and Hot Flush. Other related symptoms consist of the preferred terms of Erythema, Generalised Erythema, Burning Sensation, Skin Burning, Feeling Hot, and Hyperaemia.

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-AE-FLUSH-INT1-A.SAS DATE: 10NOV2015

図 2.5.5.3.1-1 潮紅及びその関連症状の 1 ヵ月間隔の発現率（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］）

Source: 2.7.4 臨床的安全性 図 2.7.4.2.2.2.3-1



Note: Flushing consists of the preferred terms of Flushing and Hot Flush. Other related symptoms consist of the preferred terms of Erythema, Generalised Erythema, Burning Sensation, Skin Burning, Feeling Hot, and Hyperaemia.

SOURCE: BG12MS/109MS305/F-AE-FLUSH-INT1.SAS DATE: 10NOV2015

図 2.5.5.3.1-2 潮紅及びその関連症状の 1 ヵ月間隔の発現率（109MS305 試験［パート 1］）

Source: 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Figure 11

BG00012 投与を受けて潮紅及び／又はその関連症状を報告した被験者において、それらの事象は軽度又は中等度であった。潮紅事象は概して忍容性が良好であり、治験薬の投与中止に至ったのは一部の被験者だけであった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］: プラセボ群 0%、BG00012 BID 群 2% ; 109MS305 試験［パート 1］: いずれの投与群においても 0%）。

109MS305 試験（パート 1）では潮紅の重篤例の報告がなく、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）では被験者 4 例が潮紅様事象（のみ）の SAE を報告した。全ての被験者は無処置又は対症療法と投与中止によって完全に回復した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において、BG00012 投与の最初の 24 週間以降、潮紅の新規重篤例の報告はなかった。

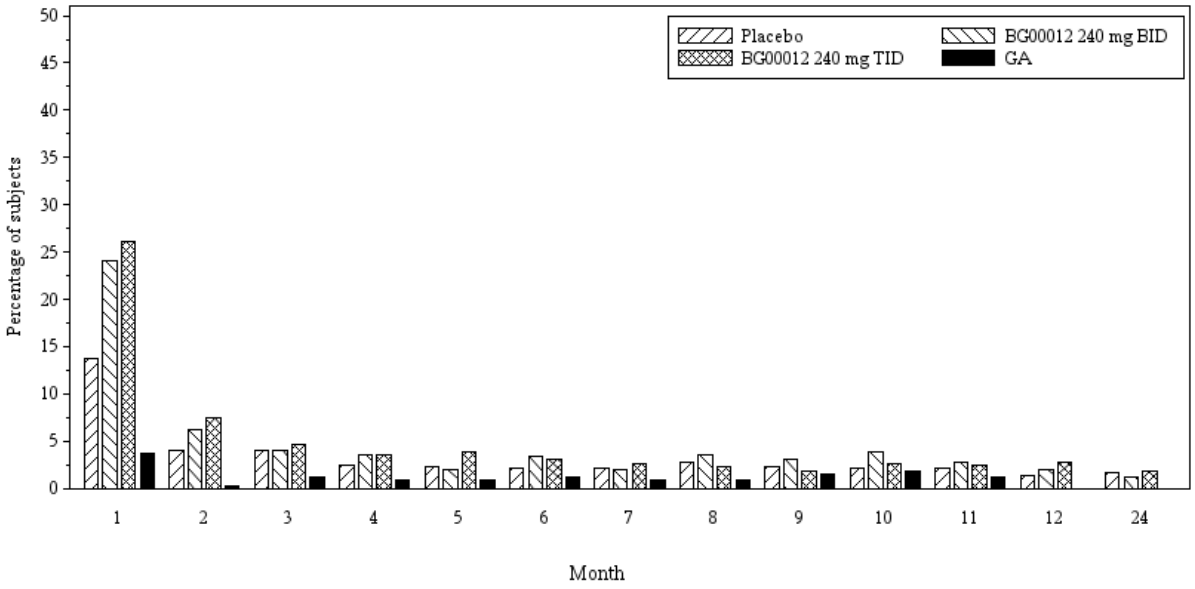
長期継続投与試験である 109MS303 試験の BG00012 BID 群の重度の潮紅及びその関連症状の発現率は低かった（個別事象ごとで 1%以下）。長期非対照試験 109MS303 試験のいずれの被験者においても、潮紅及びその関連症状の重篤例は報告されていない。

市販後報告で累積して最も多かった有害事象は潮紅であったが、投与中止に至った潮紅はほとんどみられなかった。

2.5.5.3.2 胃腸障害に対する忍容性

BG00012 の第 I 相臨床試験では消化管の有害事象が観察されている。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても、BG00012 BID 群では消化管の忍容性と関連している可能性のある有害事象（以下、消化管忍容性事象［下痢、悪心、上腹部痛、及び腹痛など］）の発現率が、プラセボ群に比べて高かった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）では BG00012 BID 群 33%及びプラセボ群 23%であり、109MS305 試験（パート 1）では日本人被験者集団でそれぞれ 36%及び 19%、並びに全被験者集団でそれぞれ 33%及び 16%であった。日本人被験者集団と非日本人被験者集団で、消化管忍容性事象の発現率に差はなかった。消化管忍容性事象の発現率は、これらの試験の最初の 1 ヵ月間で最も高く、その後低下した（図 2.5.5.3.2-1 及び図 2.5.5.3.2-2）。

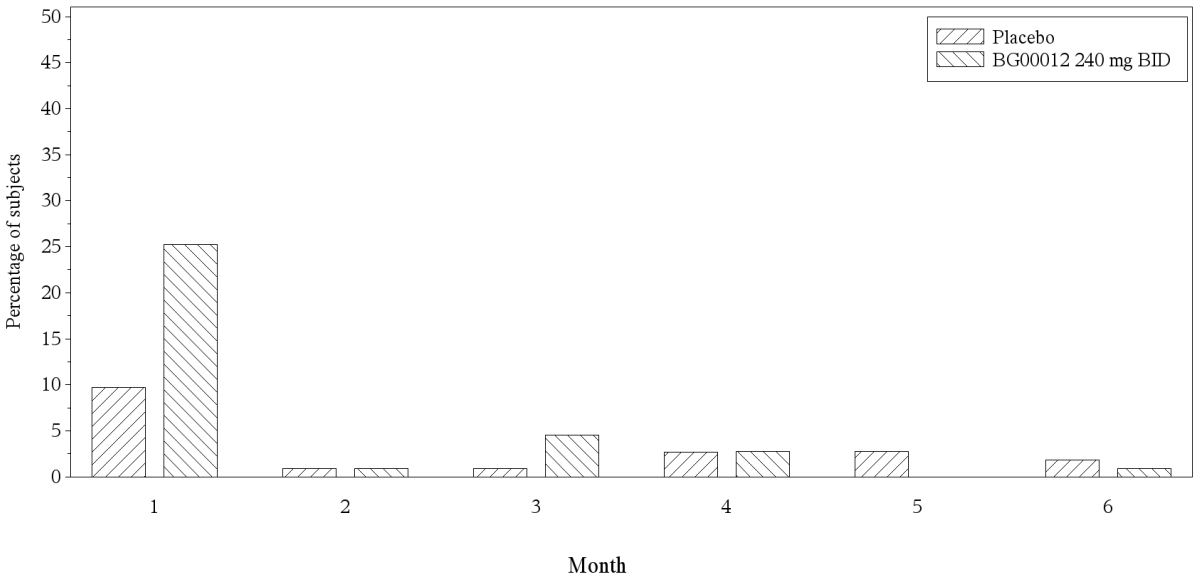


Note: Gastrointestinal tolerability events were defined as those preferred terms in the Level 2 subordinate Standardized MedDRA Queries 'Gastrointestinal nonspecific inflammations', 'Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures' or 'Gastrointestinal nonspecific dysfunction' (under the Level 1 SMQ 'Gastrointestinal nonspecific inflammation and dysfunctional conditions').

SOURCE: BG12MS/JAPAN/F-AE-GI-INT1-A.SAS DATE: 10NOV2015

図 2.5.5.3.2-1 消化管忍容性事象の 1 ヵ月間隔の発現率（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］）

Source: 2.7.4 臨床的安全性 図 2.7.4.2.3.2.1-1



Note: Gastrointestinal tolerability events were defined as those preferred terms in the Level 2 subordinate Standardized MedDRA Queries 'Gastrointestinal nonspecific inflammations', 'Gastrointestinal nonspecific symptoms and therapeutic procedures' or 'Gastrointestinal nonspecific dysfunction' (under the Level 1 SMQ 'Gastrointestinal nonspecific inflammation and dysfunctional conditions').

SOURCE: BG12MS/109MS305/F-AE-GI-INT1.SAS DATE: 10NOV2015

図 2.5.5.3.2-2 消化管忍容性事象の 1 ヵ月間隔の発現率（109MS305 試験［パート 1］）

Source: 5.3.5.1-4 109MS305 Part I, Figure 12

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）における重篤な消化管忍容性事象の発現率（器官別大分類［SOC］ごと）は低く、プラセボ群及び BG00012 BID 群のいずれにおいても 1%未満であった。109MS305 試験（パート 1）において、重篤な消化管忍容性事象の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った個別の消化管忍容性事象の発現率も低かった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］：プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 3%；109MS305 試験［パート 1］：いずれの投与群においても 0%）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）の SOC 別の重篤な消化管忍容性事象の発現率は、最初の 24 週間と比べて同程度であった（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 1%）。全被験者が通常の治療法に反応し、全ての事象が回復した。また、治験薬の投与中止に至った個別の消化管忍容性事象の発現率も、最長 2 年間の投与で同程度か、わずかな上昇がみられた（プラセボ群 1%未満、BG00012 BID 群 4%）。

長期継続投与試験である 109MS303 試験のデータは、投与開始後早期に比べてかなり頻度は低ものの消化管忍容性事象の報告が続くことを示し、それらの事象の種類及び重症度より総じて被験者の忍容性は良好であった（同試験で BG00012 BID/BID 群における治験薬の投与中止に至った消化管忍容性事象の発現率は 1%未満）。

市販後の累積症例の解析により、消化管忍容性事象（特に悪心及び下痢）が 2 番目に最もよくみられた有害事象であった。

2.5.5.3.3 白血球及びリンパ球減少

全ての試験において、BG00012 投与期間中に白血球（WBC）数及びリンパ球数の減少がみられた。WBC 数減少は、主にリンパ球数の減少によるものであった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）の BG00012 BID 群では、投与 24 週目における平均 WBC 数及びリンパ球数がベースライン値に比べてそれぞれ約 8%及び 22%減少した。109MS305 試験（パート 1）でも同様に、BG00012 BID 群では投与 24 週目における平均 WBC 数及びリンパ球数がベースライン値に比べてそれぞれ約 3%及び 16%減少した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において、平均 WBC 数及びリンパ球数は減少し続け、投与 48 週目には平均 WBC 数がベースライン値に比べて約 11%、平均リンパ球数が約 30%減少した。長期継続投与試験である 109MS303 試験における平均 WBC 数及びリンパ球数は、投与 48 週目から約 7 年間の投与期間を通じ、基準値内で安定して推移した。したがって、長期投与による追加の蓄積効果はなかった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間及び 2 年間）並びに 109MS305 試験（パート 1）において、BG00012 投与を受けた被験者において、白血球数減少又はリンパ球数減少に関連する SAE の報告はなかった。長期継続投与試験の 109MS303 試験における感染事象の発現率及び種類は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データにおける報告と類似していたが、例外として重度のリンパ球減少症が 42 ヵ月持続した被験者 1 例に進行性多巣性白質脳症が発現し（2.5.5.3.4.1 項参照）、本被験者が誤嚥性肺炎で死亡したとの報告があった。

市販後（IBD から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）における累積で、患者計 1781 例が白血球数減少及びリンパ球数減少に関連する事象 1958 件を報告した。うち 47 例で報告された 50 件が、白血球数減少及びリンパ球数減少の重篤な HCP 確定事象であった。患者 9 例において、重篤な白血球数減少と重篤な感染を併発していた。これらの感染はいずれも致死性又は生命を脅かす事象でなく、おそら

く、MS 患者集団では重篤な感染の発現率が MS 患者以外の集団よりも高いという背景発現率を反映したものと思われた。市販後に 109MS303 試験で報告された誤嚥性肺炎を伴う進行性多巣性白質脳症 1 例が致死性であった。[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日のカットオフ日以降、市販後の BG00012 の使用に伴い、中等度又は重度の持続性リンパ球減少症に付随する進行性多巣性白質脳症が更に 3 例報告された（2.5.5.3.4.1 項参照）。

重度の持続性リンパ球減少症に続いて進行性多巣性白質脳症が報告された症例を調査する中で、利用可能な最大規模の併合データ（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験）に由来するリンパ球データを詳しく解析し、PML 発現リスクが高い可能性がある被験者の部分集団を調査した。

その結果、重度の持続性リンパ球減少症が、PML のリスクに関連づけられた。BG00012 投与に伴う PML 市販後症例を調査したところ、リンパ球減少症が持続した場合、より特異的に進行性 PML 発現の潜在的リスクをもたらすリンパ球減少症レベルは、6 ヵ月超の 0.5×10^9/L 未満のリンパ球数の持続であることが示唆された。これまでのところ、全ての進行性多巣性白質脳症症例が 18 ヵ月以上 BG00012 の投与を受けた被験者に発現している。BG00012 投与期間中、0.5×10^9/L 以上かつ 0.8×10^9/L 未満のリンパ球数が 6 ヵ月以上持続した BG00012 投与被験者の割合は 9%であった。しかし、多くの場合、それらの値は一過性で、0.5×10^9/L 未満のリンパ球減少症が 6 ヵ月以上持続した被験者はわずか 2%にすぎなかった。この部分集団に属する被験者の多くでは、BG00012 の初回投与から 6～12 ヵ月以内の治療早期に、0.5×10^9/L 未満のリンパ球減少症が発現する傾向があった。この部分集団の被験者 47 例中 10 例（21%）で投与 6 ヵ月目までに、31 例（66%）で投与 12 ヵ月目までにリンパ球数が初めて 0.5×10^9/L を下回った。このことから、添付文書（案）では、投与開始前（6 ヵ月以内）にリンパ球を含む全血球計算（CBC）を測定し、投与開始から 6 ヵ月後、その後 6 ヵ月から 12 ヵ月ごと、及び臨床的兆候に応じ測定することを推奨している。リンパ球数が 6 ヵ月以上継続して 0.5×10^9/L 未満である場合は、BG00012 の投与中止を考慮し、リンパ球数が回復するまで患者を観察することとしている。

BG00012 投与中止後のリンパ球数改善に関するデータは限られているが、利用可能な追跡調査期間に基づくと、重度の持続性リンパ球減少症がみられた被験者の部分集団において、BG00012 最終投与後 4 週目にリンパ球数改善の所見が認められている。リンパ球減少症は、（中等度又は重度の持続性リンパ球減少症の転帰としての）進行性多巣性白質脳症と同様に副作用と考えられ、製品の添付文書に適切な「使用上の注意」を含めることで、これらのリスクを最小化する。

2.5.5.3.4 感染

BG00012 に免疫調節作用がある可能性を考慮し、感染、重篤な感染、日和見感染の各発現率を解析した。

プラセボ対照試験により、プラセボ群と BG00012 群で感染の発現率及び種類に差がないことが示された。海外の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）によると、感染症および寄生虫症の SOC に属する有害事象の発現率は、プラセボ群（35%）と BG00012 BID 群（38%）で同程度であった。これらの結果は、109MS305 試験（パート 1）の全被験者集団におけるデータ（それぞれ 42%及び 41%）及び日本人被験者集団におけるデータ（それぞれ 41%及び 48%）に一致した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）において、重篤な感染のリスクの上昇はみられず（プラセボ群及び BG00012 BID 群：いずれも 1%未満）、109MS305 試験（パート 1）においてもみられなかった（全被験者集団：プラセボ群 0%、BG00012 BID 群 1%未満；

日本人被験者集団：それぞれ 0%及び 2%）。投与期間が長かったことから予想されるように、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）でプラセボ群及び BG00012 BID 群における感染の発現率（それぞれ 58%及び 60%）は、24 週間に認められた発現率よりも高かった。重篤な感染は大半が合併症なしであり、通常療法によって回復し、治験薬の投与中止に至った事象はほとんどみられなかった。

さらに、リンパ球減少又は白血球数減少を示した被験者において、全体的な又は重篤な感染（進行性多巣性白質脳症以外）の発現率の上昇はみられなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても、日和見感染の報告はなかった（2.5.5.3.4.1 項参照）。

長期継続投与試験である 109MS303 試験の BG00012 BID 群のデータは、全体的な感染の発現率及び種類が 109MS303 試験より短い BG00012 試験の場合と類似しており、例外が重度の持続性リンパ球減少症の被験者で報告された進行性多巣性白質脳症 1 例であった（2.5.5.3.3 項参照）。

市販後データは、進行性多巣性白質脳症以外で報告された重篤な感染の発現率及び内訳が、MS 患者集団で予想される結果に整合し、MS 患者集団は感染リスクが高いこと、及び進行性多巣性白質脳症以外の感染（2.5.5.3.3 項参照）に関し、通常診療において BG00012 投与に関連する感染、重篤な感染、又は日和見感染のリスクが高まるというエビデンスは認められていないことが示された。

2.5.5.3.4.1 日和見感染

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）において、BG00012 群から日和見感染は全く報告されなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）において、日和見感染の疑いがプラセボ群の 2 件、基準を満たさない日和見感染が BG00012 BID 群の 1 件（軽度の神経合併症を伴う帯状疱疹感染）で報告された。プラセボ群 2 例に対して、非重篤の真菌性消化管感染が 1 件、重篤な消化器結核が 1 件みられた。いずれの感染も治験薬と「関連あるかもしれない」と判定された。真菌性消化管感染例は、ナイスタチンの経口投与により回復したが、消化管結核例は治験薬の投与中止に至った。

長期継続投与試験である 109MS303 試験において、5 件の日和見感染の疑いが報告された。これらの日和見感染の疑いの種類は、投与開始後 1 及び 8 ヵ月に発現した食道カンジダ症（2 例）、投与開始後 29 ヵ月に発現したトキソプラズマ性眼感染（1 例）、投与開始後約 54 ヵ月に発現した進行性多巣性白質脳症（1 例）、投与開始後 15 ヵ月に発現した結核（1 例）であった。感染 5 例中、重篤なのは 2 例だけであった（食道カンジダ症及び進行性多巣性白質脳症）。進行性多巣性白質脳症を除く感染については、BG00012 以外に原因となる可能性の高い因子が複数あり、背景発現率の範囲内にある発現であった。

市販後報告に、重篤な日和見感染の疑いの報告があった。データカットオフ後、BG00012 市販製剤の使用に伴う非致死性の進行性多巣性白質脳症が更に 3 例報告された。いずれもリンパ球減少症が持続した患者に発現し、2 例で 0.5×10^9/L 未満、1 例で 0.7×10^9/L 未満であった。進行性多巣性白質脳症が発現したこれら 3 例の患者は、現在生存しており、神経学的に安定している。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告されたそれ以外の日和見感染の疑いは、患者危険因子の交絡があるか、症例情報が限られていて因果関係の評価ができないか、又はその両方であった。

進行性多巣性白質脳症以外の日和見感染に関して、BG00012 投与に伴うリスク上昇のエビデンスはない。進行性多巣性白質脳症のリスクは、中等度及び重度の持続性リンパ球減少症に関連付

けられるようである。

2.5.5.3.5 肝事象

BG00012 の試験では、臨床検査で肝トランスアミナーゼ（アラニン・アミノトランスフェラーゼ［ALT］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］）の一過性の増加が認められた。肝トランスアミナーゼ上昇の発現率は、投与 1 ヵ月目で最も高く、その後は BG00012 投与の継続にもかかわらず、投与 24 週目まで大きく低下し続けた。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）のいずれにおいても、BG00012 投与を受けて肝トランスアミナーゼが上昇した被験者の多くで、最大値は基準値上限（ULN）の 3 倍未満であった。ULN の 3 倍以上及び 5 倍超の ALT 及び AST の発現率は、BG00012 群とプラセボ群で同程度であった。総ビリルビン値の ULN の 2 倍超の増加と同時に、ALT 又は AST の増加が認められた被験者はおらず、Hy's Law の基準を満たす被験者はなかった。

肝障害と関連している可能性のある有害事象を同定するため、MedDRA 標準検索式を利用して、薬物に関連する肝障害を示す可能性のある有害事象を検索した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）における肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、BG00012 BID 群（併合データ［24 週間］6%、109MS305 試験［パート 1］全被験者集団 9%）では、プラセボ群（それぞれ 3%及び 4%）に比べ、わずかに上昇した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）における肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は、各投与群で同程度であった（BG00012 BID 群 9%、プラセボ群 10%）。BG00012 群で最も多く報告された事象は肝トランスアミナーゼ上昇で、それが臨床検査でも実証された。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）では、プラセボ群及び BG00012 BID 群のいずれについても重篤な肝障害と関連している可能性のある有害事象の報告がなく、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）でも BG00012 BID 群における発現率は 1%未満（プラセボ群 0%）であった。

最初の 24 週間の治験薬の投与中止に至った肝障害と関連している可能性のある有害事象の発現率は低く、プラセボ群と BG00012 BID 群で同程度であった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］：両群とも 0%；109MS305 試験［パート 1］の全被験者集団：両群とも 1%未満）。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）における発現率は、24 週試験における発現率と同程度で、プラセボ群と BG00012 BID 群の両群とも 1%未満であった。

長期継続投与試験である 109MS303 試験において、重篤な肝障害と関連している可能性のある有害事象が少数例報告されたが、BG00012 との因果関係を示すエビデンスはなかった。

累積市販後報告に含まれる肝損傷の重篤な HCP 確定事象は、患者 59 例における計 84 件であった。概して、BG00012 投与を受けていた患者で市販後に報告された肝事象の多くは、肝臨床検査値異常を伴っており、ALT 及び／又は AST の上昇の臨床検査値異常が最も多く報告された。これらの所見は、BG00012 の臨床試験結果に一致する（表 2.5.5.2.2-1）。

BG00012 投与期間中には一過性の肝トランスアミナーゼ上昇が発現するものの、臨床的に意義のある肝病理を伴うというエビデンスはなく、BG00012 投与期間中の肝トランスアミナーゼの定期検査は不要と考えられる。

2.5.5.3.6 腎機能障害

非臨床試験において、複数の動物種で腎臓への異なる作用が認められた。しかし、腎皮質尿細管に認められる変化は、複数の動物種に共通の一貫した所見として認められた。

腎および尿路障害と臨床検査の SOC に属する有害事象を利用して、腎毒性と関連している可能性のある臨床的有害事象を特定した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）における腎および尿路障害の SOC に属する有害事象の発現率は、BG00012 群とプラセボ群で同程度であった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］: それぞれ 12%及び 13% ; 109MS305 試験［パート 1］: プラセボ群 7%、BG00012 BID 群 5%）。いずれの腎および尿路障害の SOC に属する有害事象も SAE と評価されず、腎事象により BG00012 の投与中止に至った被験者は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）のプラセボ群及び BG00012 BID 群でそれぞれ 1%未満、109MS305 試験（パート 1）ではいずれも 0%であった。尿検査において 2 回連続で尿蛋白が陽性であった被験者の率に、プラセボ群と BG00012 240 mg BID 群で差はなかった（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［24 週間］: プラセボ群 32%、BG00012 BID 群 31% ; 109MS305 試験［パート 1］: それぞれ 35%及び 33%）。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）についても、腎事象の発現率はプラセボ群及び BG00012 BID 群でそれぞれ 25%、重篤な腎事象及び腎事象を理由とする治験薬の投与中止の発現率は、プラセボ群及び BG00012 BID 群でそれぞれ 1%未満と、同様の結果が得られた。さらに、尿検査における 2 回連続で尿蛋白が陽性であった被験者の率は、プラセボ群及び BG00012 BID 群でそれぞれ 51%であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（24 週間）並びに 109MS305 試験（パート 1）における尿中 β2 ミクログロブリン（B2M）及び尿中微量アルブミン（尿細管及び糸球体損傷のマーカーと推定される）の評価は、BG00012 とプラセボで経時的に差がなく、ベースライン時からの変化を示すエビデンスもないことが示された。同様に、血中尿素窒素及びクレアチニンの平均値及びベースライン時からの平均変化量も全ての投与群で同程度であり、意味のある経時的な増加は認められなかった。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（2 年間）でも、同様の結果が認められた。

109MS303 試験の BG00012 BID/BID 群において、B2M 及び微量アルブミンの平均値に明らかな経時変化は認められなかった。BG00012 継続投与後、各時点における各パーセンタイルカテゴリー内の被験者の割合は類似していた。

これまでに得られた最新データを総合すると、BG00012 と直接的な腎毒性との関連性を示すエビデンスはない。しかし、BG00012 の医薬品リスク管理計画（RMP）において、腎尿細管損傷は依然として重要な潜在的リスクである。

2.5.5.3.7 その他の事象

市販後の過敏症の症例の累積報告から、添付文書（案）中の副作用に過敏症を含めた。

2.5.5.4 特別な患者集団での使用

2.5.5.4.1 部分集団における安全性

性別、年齢（40 歳未満、40 歳以上）、人種、体重、治験実施地域（地理及び医療に基づく）、及び MS 前治療の有無別に、有害事象を検討した。109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合デー

タでは、内因性及び外因性の各因子に基づく部分集団で、プラセボ群と比べた BG00012 群における有害事象の発現率及び種類が、全被験者集団における結果におおむね一致し、臨床的に重大な懸念が明らかになった部分集団はなかった。人種に関しては、BG00012 群とプラセボ群との間で潮紅の発現率だけに大きな差が認められ（白人被験者で相対的に高い発現率）、BG00012 群にプラセボ群より多く発現した。109MS305 試験（パート 1）に参加した異なる地域の部分集団間では、検討した内因性及び外因性因子を通じ、有害事象及び SAE の発現率に差はなかった。

2.5.5.4.2 妊娠、出産及び授乳時の使用

臨床試験及び市販後経験に由来する最新のデータによると、BG00012 が妊娠（約 200 例における転帰）に悪影響を及ぼすというエビデンスはないが、これを確認するには更にデータが必要である（2.7.4 臨床的安全性 2.7.4.6.10 項）。

BG00012 が母乳中に移行するかどうかは不明である。新たな情報が得られるまでは、授乳婦に BG00012 を投与する際は慎重に行うべきである。

2.5.5.4.3 小児及び高齢者集団

MS 患者を対象とした臨床試験には年齢 18～55 歳の患者を組み入れたため、17 歳以下の小児患者又は 65 歳以上の高齢患者に関するデータは得られていない。

2.5.5.4.4 肝障害及び腎障害

臨床的に重大な腎障害又は肝障害患者は臨床試験から除外したため、それらの患者における BG00012 の安全性は確立されていない。健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験から得られたデータに基づき、腎障害又は肝障害患者に対する用量調節の必要はないと考えられる。しかし、腎障害又は肝障害患者では臨床データが得られていないことを考慮すると、これらの患者集団における BG00012 の安全性プロファイルは不明である。

2.5.5.5 過量投与

BG00012 の過量投与についての勧告は、医学的必要性に応じて支持療法を遵守し、提供することである。

2.5.5.6 薬物乱用

BG00012 はフマル酸塩及びフマル酸誘導体の薬物クラスに属しており、乱用の可能性がある薬物とは考えられていない。

BG00012 の化学的特性、作用機序、及び薬物乱用の可能性と関連している可能性がある有害事象に関する臨床試験の安全性データの評価に基づき、BG00012 は乱用される可能性は低いと考えられ、規制物質に該当しないと考える。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

ベネフィットの要約

BG00012 240 mg BID 投与は、臨床的疾患活動性及び MS 病巣に対して有益な効果を示した。

BG00012 は、プラセボに比べて調整した ARR の 49%低下（プラセボ群 0.371、BG00012 BID 群 0.191）及び 12 週間持続する障害進行のリスクの 32%低下（プラセボ群 22%、BG00012 BID 群 15%）で示されるように、臨床的疾患活動性を有意に抑制した（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］）。

また、BG00012 は、新規 Gd 造影病巣数の 83%減少（プラセボ群 1.9 個、BG00012 BID 群 0.3 個）及び新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の 78%減少（プラセボ群 16.8 個、BG00012 BID 群 3.7 個）など、MRI 上の新規病巣発生を有意に抑制した（109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ［2 年間］）。

広範囲な MS 患者集団の関連部分集団を通じて有効性が確認され、投与期間最長 6 年のデータは、有効性が維持されることを支持した。

本邦の被験者を多数組み入れた 109MS305 試験（パート 1）の 24 週間にわたり、MRI 評価項目及び臨床評価項目に対する有益な作用が実証された。これらの結果は、おおむね第 II 相及び第 III 相試験を通じて一貫していた。

リスクの要約

RRMS 治療における BG00012 の安全性プロファイルは、複数のプラセボ対照試験及び投与期間が最長 8 年に及ぶ長期試験において、十分確認されている。臨床試験由来の安全性データは、BG00012 の市販後に収集されたデータによって強化された。

臨床試験における安全性プロファイルは、複数の試験を通じて一貫していた。具体的に言うと、アジア地域（本邦を含む）及び他の国々の被験者を対象とした試験で示された安全性プロファイルは、外国人被験者において既に十分確認されているプロファイルと非常に類似していた。

BG00012 投与に伴ってよくみられる副作用は、潮紅及び消化管事象である。最大で被験者の約 3 分の 1 にこれらが発現するが、一般にその重症度は軽度又は中等度で、これらが発現した大半の被験者の忍容性は良好である。これらの事象は投与 1 ヵ月目に最も多く発現する傾向があり、それ以降、発現率は低下する。これらは重篤な転帰を伴わず、投与の真のリスクというよりも忍容性の問題である。BG00012 投与の一過性の影響として、他に肝トランスアミナーゼ上昇がある。これらが発現し、たとえ投与を継続しても、肝病理を示す所見は伴わない。これらは投与を継続しても消失する、いわゆるトランスアミナーゼ上昇であり、他の多くの薬剤や医学的介入によっても発現する。

BG00012 投与により比較的長期間持続する作用が、WBC 数の減少で、これは主にリンパ球数の減少によるものである。この作用は投与初期に発現し始め、リンパ球数が最長 1 年ほど減少し続け、平均値がベースライン値の 30%まで低下する。その後のリンパ球数は、投与を継続しても安定化する。概して、このリンパ球数減少は、たとえ値が最も低い患者においても、重篤な感染の増加を伴わない。しかし、中等度及び重度の持続性リンパ球減少症が発現した患者において、非常にまれに進行性多巣性白質脳症（4 例）が発現している。進行性多巣性白質脳症は死亡又は重度障害に至る可能性があるため、これは投与の重要なリスクである。BG00012 投与に伴ってこれまでに報告された進行性多巣性白質脳症の 4 例中 3 例では、患者が死亡に至らなかったことは注意すべき点である。BG00012 投与を受けた患者において進行性多巣性白質脳症に寄与した因子

は、長期間持続する可能性のある中等度及び重度のリンパ球減少症と考えられる。したがって進行性多巣性白質脳症のリスクは、以下の勧告によって効果的に最小化できる。

- BG00012 の投与により、リンパ球数が減少することがある。BG00012 投与開始前（6 ヵ月以内）に、リンパ球を含む CBC を実施することが望ましい。また、リンパ球を含む CBC について、BG00012 投与開始後 6 ヵ月後、その後 6 ヵ月から 12 ヵ月毎、及び臨床的兆候に応じ測定することが望ましい。
- リンパ球数が 6 ヵ月以上継続して 0.5×10^9/L 未満である場合は、BG00012 の投与中止を考慮すること。
- 6 ヵ月以上継続する中等度リンパ球減少症（リンパ球数 0.5×10^9/L 以上 0.8×10^9/L 未満）の患者には、治療上のベネフィット／リスクを慎重に考慮して判断すること。
- リンパ球数が回復するまで患者を観察すること。

この開発段階にある市販後早期の全ての薬剤と同様に、潜在的リスクと考えられる理論上の問題が依然としていくつか存在する。これらの潜在的リスクは非常にまれなため、リスクを排除するための数十万人の患者への投与、又はリスクを明らかにするための数十年に及ぶ投与、又はその両方が必要かもしれない。RMP には、これらの潜在リスクとともにその関連性の判定に必要なデータを更に入手するための計画が含まれている。

臨床試験及び市販後早期の経験からは、BG00012 の望ましい安全性プロファイルが得られている。リンパ球減少症及び PML を含むその潜在的転帰のリスクは、持続性リンパ球減少症の発現リスクの高い患者の早期同定を可能にする CBC モニタリング、当該患者の管理に関する追加的なガイダンスの提供、及び PML が中等度又は重度の持続性リンパ球減少症に伴って発現することへの処方医への注意喚起を含む上記勧告によって適切に軽減される。

IFN や GA など、MS 治療に用いられる他の第一選択薬では、まれに重篤な副作用が生じることが知られているほか、注射投与が必要であることを含めた忍容性の問題がある。本邦で最もよく処方される経口 MS 治療薬であるフィンゴリモドは、BG00012 で認められるよりも重大なリンパ球減少症を引き起こし、ヘルペス感染リスクを高めることに加え、同剤使用に伴って PML も複数例報告されている。同剤にも重要な初回投与効果があり、さらに、肝及び眼への潜在的作用があって定期的なモニタリングを要する。また、動物試験から催奇形性が明らかになっており、これは妊娠可能な女性が多い MS 患者にとって重要な考慮事項である。

要約すると、BG00012 は RMS 患者向けの新規経口治療薬であり、他の第一選択薬と同等な有効性と、望ましいベネフィット - リスクプロファイルを有する。

要約

BG00012 は、MS の再発予防及び身体的障害の進行抑制に非常に有効な治療薬であり、試験した全ての患者集団において、MS 疾患活動性を示す MRI 所見を他の第一選択 MS 治療薬と同等以上に抑制する。

BG00012 の安全性プロファイルは容認しうるものであり、添付文書（案）及び RMP は、処方医への情報提供並びに BG00012 治療において同定されたリスク及び安全性上の潜在的問題の最小化に有効なアプローチを提供している。それらには、持続性リンパ球減少症の発現リスクの高い患者の早期同定及び当該患者の管理に関するガイダンスも含まれている。

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。

日本人被験者集団における PK データが一貫していること、及び日本人 RRMS 患者集団でも望ましいベネフィット - リスクプロファイルが認められることから、日本人における BG00012 の推奨用法・用量は 240 mg BID である。

本申請資料に示したこれらの結果は、概して RMS の新規治療薬としての BG00012 使用を支持する。

2.5.7 参考文献

1) De Stefano N, Filippi M, Miller D, et al. Guidelines for using proton MR spectroscopy in multicenter clinical MS studies. Neurology. 2007;69(20):1942-52. [M5.4-33]

2) Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain. 1997;120 (Pt 3):393-9. [M5.4-38]

3) Silber E, Sharief MK. Axonal degeneration in the pathogenesis of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 1999;170(1):11-8. Epub 1999/12/14. [M5.4-104]

4) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 1998;338(5):278-85. [M5.4-115]

5) Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. Neurology. 2003;61(10):1373-7. [M5.4-72]

6) Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. Neurol Sci. 2001;22(2):117-39. [M5.4-95]

7) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol. 2003;2(2):117-27. [M5.4-63]

8) Horiuchi I, Kira J. Multiple sclerosis. In: Tamura A, Matsutani M, Shimizu T, editors. Evidence-based basic guidelines for treatment of cerebrospinal diseases. Tokyo: Medical View; 2004. p 276-9.

9) Kinoshita M, Obata K, Tanaka M. Latitude has more significant impact on prevalence of multiple sclerosis than ultraviolet level or sunshine duration in Japanese population. Neurol Sci. 2015;36(7):1147-51. [M5.4-62]

10) Kim NH, Kim HJ, Cheong HK, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Korea. Neurology. 2010;75(16):1432-8. [M5.4-61]

11) Makhani N, Morrow SA, Fisk J, et al. MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(1):48-60. [M5.4-71]

12) Kasteng F, Kobelt G. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. European Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA); 2009. [M5.4-34]

13) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996;46(4):907-11. [M5.4-69]

14) Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. Neurol Clin. 1995;13(1):119-46. [M5.4-126]

15) Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, et al. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. Nat Rev Neurol. 2009;5(5):256-66. Epub 2009/06/03. [M5.4-9]

16) Brück W, Bitsch A, Kolenda H, et al. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. Ann Neurol. 1997;42(5):783-93. Epub 1997/12/10. [M5.4-16]

17) Haider L, Fischer MT, Frischer JM, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. Brain. 2011;134(Pt 7):1914-24. [M5.4-50]

18) Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, et al. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. Trends Mol Med. 2014;20(3):179-87. Epub Epub 2013 Dec 24. [M5.4-130]

19) Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. FEBS Lett. 2011;585(23):3715-23. [M5.4-66]

20) van Horssen J, Schreibelt G, Drexhage J, et al. Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. Free Radic Biol Med. 2008;45(12):1729-37. [M5.4-118]

21) Irvine KA, Blakemore WF. Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration. Brain. 2008;131(Pt 6):1464-77. [M5.4-52]

22) Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, et al. Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. Nat Genet. 2003;33(3):366-74. [M5.4-65]

23) The Japanese Society for Neuroimmunology, Japanese Society of Neurological Therapeutics. [Multiple Sclerosis Treatment Guidelines 2010]. Societas Neurologica Japonica. 2010:xv, xvii-xx, 1-15. Japanese, English.

24) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-7. [M5.4-74]

25) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005;58(6):840-6. Epub 2005/11/12. [M5.4-135]

26) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions

to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302. [M5.4-92]

27) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910. [M5.4-91]

28) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2012;18(9):1269-77. [M5.4-99]

29) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol. 1996;39(3):285-94. [M5.4-55]

30) PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet. 1998;352(9139):1498-504. [M5.4-93]

31) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1993;43(4):655-61. [M5.4-112]

32) Munschauer FE, Kinkel RP. Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Clin Ther. 1997;19(5):883-93. [M5.4-81]

33) Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. Neurology. 1999;53(8):1622-7. [M5.4-123]

34) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1995;45(7):1268-76. [M5.4-56]

35) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):387-401. Epub 2010 Jan 20. [M5.4-58]

36) Calkins MJ, Johnson DA, Townsend JA, et al. The Nrf2/ARE pathway as a potential therapeutic target in neurodegenerative disease. Antioxid Redox Signal. 2009;11(3):497-508. [M5.4-18]

37) Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. Brain. 2011;134(Pt 3):678-92. [M5.4-67]

38) Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by

inducing type II dendritic cells. J Exp Med. 2011;208(11):2291-303. [M5.4-46]

39) Peng H, Guerau-de-Arellano M, Mehta VB, et al. Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor κB (NF-κB) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling. J Biol Chem. 2012;287(33):28017-26. [M5.4-88]

40) Chen H, Assmann JC, Krenz A, et al. Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. J Clin Invest. 2014;124(5):2188-92. [M5.4-25]

41) Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. J Pharmacol Exp Ther. 2012;341(1):274-84. [M5.4-101]

42) Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, et al. Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. PLoS One. 2011;6(1):e16172. [M5.4-35]

43) European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. January 20, 2010. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf [M5.4-26]

44) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence. January 2001. BP. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070244.pdf. [M5.4-21]

45) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products - General considerations. March 2003. BP. Revision 1. [M5.4-22]

46) Werdenberg D, Joshi R, Wolffram S, et al. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. Biopharm Drug Dispos. 2003;24(6):259-73. [M5.4-128]

47) Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. Neurology. 2003;61(11):1528-32. [M5.4-70]

48) Rudick RA, Lee JC, Simon J, et al. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. Ann Neurol. 2006;60(2):236-42. Epub 2006/06/21. [M5.4-97]

49) Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, et al. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. Neurology. 2003;60(4):640-6. Epub 2003/02/26. [M5.4-29]

50) Kappos L, Moeri D, Radue EW, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance

imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet. 1999;353(9157):964-9. Epub 1999/08/25. [M5.4-57]

51) Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. NeuroRx. 2004;1(2):284-94. Epub 2005/02/18. [M5.4-78]

52) Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. Ann Neurol. 2009;65(3):268-75. Epub 2009/04/01. [M5.4-108]

53) Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al. Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach. Neurology. 2010;75(4):302-9. Epub 2010/06/25. [M5.4-109]

54) Bagnato F, Durastanti V, Finamore L, et al. Beta-2 microglobulin and neopterin as markers of disease activity in multiple sclerosis. Neurol Sci. 2003;24 Suppl 5:S301-4. [M5.4-5]

55) Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). Mult Scler. 1999;5(4):283-6. Epub 1999/09/01. [M5.4-7]

56) Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, et al. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. Ann Neurol. 2001;49(6):793-6. Epub 2001 Jun 21. [M5.4-12]

57) Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T_1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. Neurology. 1996;47(6):1469-76. Epub 1996/12/01. [M5.4-116]

58) van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. Neurology. 1998;50(5):1282-8. Epub 1998/05/22. [M5.4-120]

59) Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(2):103-18. [M5.4-122]

60) Balasubramaniam et al., Br J Dermatol. 2004 Apr;150(4):741-6 [M5.4-139]