

## 審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ブメリティカプセル231mg  
[一 般 名]      ジロキシメルフマラート  
[申 請 者 名]    バイオジェン・ジャパン株式会社  
[申請年月日]    令和 7 年 6 月 30 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 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、薬事審議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 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] ブメリティカプセル 231 mg  
 [一般名] ジロキシメルフマラート  
 [申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社  
 [申請年月日] 令和 7 年 6 月 30 日

令和 8 年 5 月 13 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前																
別紙 4	注釈 1)	<u>本薬</u>	<u>DRF</u>																
別紙 7	11	<u>Dermatitis</u>	<u>Dermat</u> litis																
別紙 11	脚注 8)	皮膚および皮下組織障害	皮膚および皮下組織傷害																
別紙 16	表 15	<u>雌</u>	<u>雌雌</u>																
別紙 18	1	遺伝毒性及び <u>一般</u> 毒性	遺伝毒性及び <u>遺伝</u> 毒性																
別紙 24	表 22	<u>5 (83.3)</u>	<u>5 (83.8)</u>																
別紙 26	11	<u>本薬</u>	<u>DRF</u>																
別紙 27	27	<u>DMF</u>	<u>テクフィデラ</u>																
別紙 27	27	有効性	<u>本剤の有効性</u>																
別紙 27	29	<u>本薬</u>	<u>MMF</u>																
別紙 27	30	<u>本薬</u>	<u>DMF</u>																
別紙 29	表 28	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td colspan="2">MS303 試験</td> <td colspan="2">A301 試験</td> </tr> <tr> <td>正常</td> <td>軽度</td> <td>正常</td> <td>軽度</td> </tr> </table>	MS303 試験		A301 試験		正常	軽度	正常	軽度	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td colspan="2">MS303 試験</td> <td colspan="2">A301 試験</td> </tr> <tr> <td>正常</td> <td>軽度</td> <td>正常</td> <td>軽度</td> </tr> </table>	MS303 試験		A301 試験		正常	軽度	正常	軽度
MS303 試験		A301 試験																	
正常	軽度	正常	軽度																
MS303 試験		A301 試験																	
正常	軽度	正常	軽度																
別紙 31	9	<u>1260 mg</u>	<u>820 mg</u>																
別紙 32	注釈 20)	症状程度スコア及び <u>煩わしさ</u> <u>スコア、並びに各症状</u>	症状程度スコア、及び各症状																
別紙 34	3	<u>転倒</u>	<u>転落</u>																

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

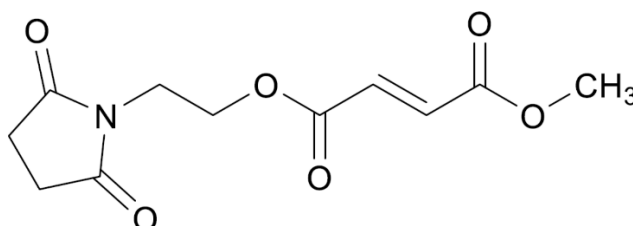
令和8年5月13日

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] ブメリティカプセル 231 mg  
[一般名] ジロキシメルフマラート  
[申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社  
[申請年月日] 令和7年6月30日  
[剤形・含量] 1カプセル中にジロキシメルフマラート 231 mg を含有する硬カプセル剤  
[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:  $C_{11}H_{13}NO_6$

分子量: 255.22

化学名:

(日本名) (2E)-ブタ-2-エン二酸 2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エチルメチル

(英名) 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl methyl (2E)-but-2-enedioate

[特記事項] なし

[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、本品目の再発寛解型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、以下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。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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

再発寛解型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、成人にはジロキシメルフマラートとして1回 231 mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回 462 mg 1日2回に増量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和8年3月25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] ブメリティカプセル 231 mg
- [一般名] ジロキシメルフマラート
- [申請者] バイオジェン・ジャパン株式会社
- [申請年月日] 令和7年6月30日
- [剤形・含量] 1カプセル中にジロキシメルフマラート 231 mg を含有する硬カプセル剤
- [申請時の効能・効果] 再発寛解型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・用量] 通常、成人にはジロキシメルフマラートとして1回 231 mg 1日2回から投与を開始し、1週間後に1回 462 mg 1日2回に増量する。

### [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.....2
- 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....2
- 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.....4
- 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.....8
- 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....12
- 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20
- 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.....30
- 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.....52
- 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....52

### [略語等一覧]

別記のとおり。

## 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

MS は、時間的・空間的に病変が多発することを特徴とする中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、本邦において、多発性硬化症／視神経脊髄炎は指定難病に指定されている（指定難病 13、平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号）。中枢神経系に広く病変が認められ、視力障害、運動・感覚障害、歩行障害等の多岐に亘る神経症状を呈する（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2023）。

MS は、臨床経過に基づき、急性増悪（再発）と寛解を繰り返す再発寛解型（RRMS）、RRMS としてある程度経過した後に再発の有無にかかわらず障害が徐々に進行する二次性進行型（SPMS）、発症時から急性増悪（再発）がなく進行性の経過を呈する一次性進行型（PPMS）の 3 病型に分類され（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2023）、MS 患者の約 85%は RRMS として発症する（Mult Scler Relat Disord 2016; 9(Suppl 1): 5-48）。RRMS と再発が認められる段階にある SPMS をまとめて再発性の MS（RMS）と称することもある（Mult Scler Relat Disord 2016; 9(Suppl 1): 5-48）。

本薬は、本邦で MS に係る効能・効果で承認されているフマル酸ジメチル（DMF）の、免疫調節作用を有する主要活性代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）のアミノエチルエステルである。DMF と同様に代謝されることで MS に対して効果を示すこと、また、DMF の副作用として知られている消化管症状を低減することにより、MS 治療における新たな治療選択肢となることを期待して、アイルランドの Alkermes 社及び米国の Biogen 社により開発された。

海外では、本剤は MS に係る効能・効果に対して、2019 年 10 月に米国で、2021 年 11 月に欧州で承認され、2026 年 3 月現在、欧米を含む 40 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、2021 年 12 月から申請効能・効果に関連する試験が開始され、今般申請者は、本剤の RRMS に係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。

## 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～類白色の粉末であり、性状、溶解性、融点、立体化学、解離定数、分配係数、吸湿性、粒子径及び結晶多形について検討されている。原薬には、少なくとも 4 種類の結晶形（Form I～IV）が認められているが、実生産における製造方法では Form I のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、NMR（<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C-NMR）、質量スペクトル、IR 及び単結晶 X 線回析により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表1 原薬の品質管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
純度試験 (類縁物質)	製造方法、規格及び試験方法
純度試験 (残留溶媒)	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
粒度分布	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

重要工程として、[ ] の合成工程が設定されている。また、重要中間体として、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]が管理されている。

### 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、確認試験 (IR)、純度試験 [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

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表2 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	パイロット/3ロット	25°C	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋+ 高密度ポリエチレン製ドラム	60カ月
加速試験	パイロット/3ロット	40°C	75%RH		6カ月

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、高密度ポリエチレン製ドラムで遮光して室温保存するとき、60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

製剤は腸溶コーティングを施したミニタブレットが充てんされた硬カプセル剤であり、1カプセル中に原薬 231 mg を含有する。製剤には、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、クロスポビドン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クエン酸トリエチル、タルク及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、予備混合、解砕、混合、打錠、コーティング、カプセル充てん及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造され、重要工程として、[ ]、[ ]及び[ ]工程が設定されている。なお、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]工程にはいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表3)。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定及びデザインスペースの構築

表3 製剤の品質管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
純度試験（類縁物質）	製造方法、規格及び試験方法
純度試験（残留溶媒）	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

### 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、確認試験（XXXXXXXXXX）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験（HPLC）が設定された。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

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	実生産	25°C	60%RH	PTP 包装	18 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（XXXXXXXXXX）に包装して室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は48 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 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、DMF、本薬及び DMF の活性代謝物である MMF 又は本薬の不活性主要代謝物である HES を用いた効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験、並びに本薬又は HES を用いた安全性薬理試験の成績が提出された。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 Nrf2 抗酸化応答遺伝子の発現量の増加及び抗酸化応答

###### 3.1.1.1 本薬による Nrf2 活性化（参考 CTD 4.2.1.1-2）

雌性 C57BL/6 マウスに溶媒<sup>1)</sup>、本薬（192.5 mg/kg）又は陽性対照として DMF（100 mg/kg）を経口投与し、投与2 時間又は6 時間後の脳、脾臓、腎臓及び空腸の Nrf2 活性化を qRT-PCR を用いて評価した。

1) DMF 溶媒:0.8%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 溶液、本薬溶媒:0.5%カルボキシメチルセルロース及び0.02% Tween 80 含有クエン酸溶液

Nrf2 標的遺伝子 (*Akr1b8*, *Hmox1* 及び *Osgin1*) の mRNA を定量した結果、本薬経口投与 2 時間及び 6 時間後には溶媒投与群と比較して、脳、空腸、腎臓及び脾臓で *Akr1b8*, *Hmox1* 及び *Osgin1* における mRNA 量の増加が認められた。DMF 経口投与 2 時間及び 6 時間後には本薬投与時と比較して、脳で *Akr1b8* の増加が認められた。また *Osgin1* は投与 2 時間後に、脳で DMF よりも本薬で mRNA 量が高値であり、脾臓では本薬よりも DMF で mRNA 量が高値であった。

### 3.1.1.2 DMF 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由来 RAW264.7 細胞株又はラット脳由来の初代培養アストロサイトに DMF (3~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したとき、LPS による TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、Chemokine (C-X-C motif) Ligand 10 並びに Chemokine (C-C motif) Ligand 4 及び 20 の各種 mRNA の発現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 (「テクフィデラカプセル 120 mg 他」初回承認申請資料 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 DMF (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 DMF 1  $\mu\text{mol/L}$  を添加した場合を除いて、LPS 刺激による IL-1 $\beta$  及び IL-10 の mRNA の発現誘導が抑制された (「テクフィデラカプセル 120 mg 他」初回承認申請資料 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 DMF (3.3~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したとき、野生型では LPS による TNF $\alpha$  の産生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 DMF (3.3~30  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したとき、LPS による IL-1 $\beta$  の産生が濃度依存的に抑制された (「テクフィデラカプセル 120 mg 他」初回承認申請資料 参考 CTD 4.2.1.1-6)。

### 3.1.2 中枢神経系に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1-3)

カニクイザルの十二指腸内に放射線標識した  $^{14}\text{C}$ -DMF (25 mg/kg) を投与し、投与前並びに投与 0.5、1、1.5、2、3、4 及び 6 時間後に血液及び脳脊髄液試料を採取し、一部は投与 2 及び 4 時間後に骨髄試料を採取して定量的全身オートラジオグラフィ解析を実施したところ、脳脊髄液試料 1 標本を除いて、放射能が検出された。脊椎の腰部及び頸部から採取した試料の放射能濃度は同程度であり、放射能が脳脊髄全体に均一に分布していることが示唆された。MMF の脳脊髄液対血漿比 (AUC) の平均値は 14%~32%であった。前頭葉皮質、基底核及び視床で高い放射能が認められ、白質、視神経及び脊髄で認められた放射能の 2~3 倍であった。

### 3.1.3 EAE モデルにおける作用 (参考 CTD 4.2.1.1-1)

免疫細胞浸潤に対する本薬の作用を評価するために EAE モデルを用いた検討を行った。ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) 由来ペプチド MBP69-88 をアジュバントと共に投与し、自己免疫反応を誘導した雌性 EAE モデルラットに、本薬 (354 mg/kg<sup>2</sup>)、DMF (200 mg/kg<sup>2</sup>) 又は MMF (181 mg/kg<sup>2</sup>) を EAE の誘発日から 1 日 1 回反復経口投与し、疾患誘発後 9 日目から 0~5 点の上行性麻痺評価スコアリングシステムを用いて盲検下で評価を実施した。その結果、本薬、DMF 及び MMF はいずれも溶媒投与群と

2) 3つの化合物全ての MMF 曝露量 (AUC) が同程度となる用量

比較して EAE の症状発症の遅延及び全体的な疾患重症度の低下を示し、その作用は同程度であった。ラットで本薬は速やかに MMF 及び HES に代謝されるため、当該モデルでは MMF の作用に HES は影響を及ぼさないことが示された。さらに、当該結果及び EAE モデルラットに本薬 354 mg/kg を 5 日間反復投与した試験結果 (CTD 4.2.2.2-2) から、HES の  $AUC_{0-24h}$  (638100 ng·h/mL) が MMF の  $AUC_{0-24h}$  (54500 ng·h/mL) の 12 倍でも、HES は MMF の作用に影響を及ぼさないことが示された。また、この HES の  $AUC_{0-24h}$  は、最大推奨臨床用量の本薬を投与したときの HES の臨床曝露量<sup>3)</sup> (AUC) の 3 倍であった。これらのことから、HES は MMF の臨床での治療効果に影響を及ぼさないことが示唆された。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 本薬、HES 及び MMF の受容体選択性 (参考 CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、「テクフィデラカプセル 120 mg 他」初回承認申請資料 参考 CTD 4.2.1.2-1)

約 135 種の受容体、トランスポーター、イオンチャネル、酵素等に対する本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び HES (300  $\mu\text{mol/L}$ ) の *in vitro* 活性、並びに 76 種の受容体、酵素、イオンチャネル、トランスポーターに対する MMF (10 及び 30  $\mu\text{mol/L}$ ) の *in vitro* 活性を評価した。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、HES 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<sup>4)</sup>対照と比較して結合及び阻害作用を示さなかった。

### 3.2.2 BioMAP アッセイパネルを用いた MMF 誘発性の細胞応答に対する HES の作用の評価 (参考 CTD 4.2.1.2-3)

多様な細胞型 (リンパ球、単球、線維芽細胞、内皮細胞、上皮細胞、平滑筋細胞等) のヒト初代培養細胞を用いて血管、免疫、炎症、肺、皮膚及び組織の細胞応答をモデル化し、148 種類のタンパク質バイオマーカー及び機能活性に対する包括的な作用を解析する *in vitro* スクリーニングパネルである BioMAP® Diversity PLUS アッセイパネルを用いて、MMF 誘発性細胞応答の HES による阻害を評価した。MMF 及び HES は、最大 450  $\mu\text{mol/L}$  までの濃度で MMF (450  $\mu\text{mol/L}$ ) 単独及び MMF (450  $\mu\text{mol/L}$ ) + HES (450  $\mu\text{mol/L}$ ) 併用で評価した。プロファイル間の相対的類似性を評価する指標として用いた相関分析の結果、MMF 単独及び MMF + HES 併用の 2 つのプロファイルは高い相関 (相関係数  $r > 0.98$ ) を示し、HES は MMF 活性全般に対して作用しないことが示された。

## 3.3 安全性薬理試験

本薬、MMF 又は HES を用いた安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。

3) 外国人健康成人に本薬 462 mg を 1 日 2 回経口投与したときの MMF の  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 6470 ng·h/mL 及び 1620 ng/mL であり、HES の  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  は、227000 ng·h/mL 及び 11000 ng/mL であった。

4) 0.1% DMSO など

表 5 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	添付資料CTD
中枢神経系	SD ラット (雄性 10 例)	FOB 法	本薬 0 <sup>a)</sup> 、60、150 及び 600 mg/kg	経口	軽微な体重減少	4.2.1.3-4
心血管系及び呼吸系	hERG 導入 HEK293 細胞 (3~4 標本)	<i>in vitro</i> hERG パッチクランプ試験	本薬 0 <sup>b)</sup> 、10 及び 300 µmol/L MMF 60、180、600 及び 1500 µmol/L	<i>in vitro</i>	本薬 : IC <sub>50</sub> >300 µmol/L MMF : IC <sub>50</sub> >1500 µmol/L	4.2.1.3-1 4.2.1.3-6 <sup>c)</sup>
	hERG 導入 HEK293 細胞 (3 標本)	<i>in vitro</i> hERG パッチクランプ試験	HES 0 <sup>b)</sup> 、10 及び 300 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC <sub>50</sub> >300 µmol/L	4.2.1.3-2
	無麻酔非拘束カニクイザル (4 標本)	ラジオテレメトリー法	本薬 0 <sup>a)</sup> 、25、75 及び 400 µmol/L	経口	400 mg/kg : 嘔吐、活動低下、円背位、軽微な体温変化 (上昇及び低下) 及び QTc のわずかな延長	4.2.1.3-3
	SD ラット (雄性 8 例)	呼吸機能 (呼吸数、1 回換気量、毎分換気量)	本薬 0 <sup>a)</sup> 、60、150 及び 600 mg/kg	経口	所見なし	4.2.1.3-5

a) 0.5%メトセル E50 プレミアム LV 及び 0.2%ポリソルベート 20 含有クエン酸緩衝液

b) HEPES 緩衝生理食塩液

c) 「テクフィデラカプセル 120 mg 他」 初回承認申請資料

### 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、本薬は DMF の副作用である消化管症状を低減することを期待して開発されてきた経緯を踏まえ、本薬と DMF 投与時の消化管症状が異なると期待できる理由を、作用機序の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬と DMF 投与時に消化管症状に違いが生じる機序は明らかではないものの、以下のような物理学的化学的特性の差異等が理由として考えられると説明している。

- フマル酸誘導体は化学構造によって皮膚に対する刺激性の程度が異なることが報告されており (Dermatology 1994; 188: 126-30、Contact Dermatitis 2010; 62: 88-96)、消化管内でも同様に影響が引き起こされる可能性が考えられること。
- 本薬と DMF の分子量及び立体障害の違い、並びに DMF のメチル基を HES に変換することによる本薬と DMF の電子親和性の違いにより、腸内細菌叢又は消化管に存在するオフターゲットタンパク質に対する相互作用が少ないと考えられること (Adv Ther 2019; 36: 3154-65)。
- 消化管における本薬の代謝的加水分解において、DMF と比較して消化管刺激性を有するメタノールの生成量が少ないと想定されること (Adv Ther 2019; 36: 3154-65)。

また、臨床試験成績からも、DMF 投与時と比較して、本剤投与時に臨床上問題となる新たな有害事象は認められておらず、本薬と DMF との物理学的化学的特性の差異に基づく新規又は特異的な安全性所見があるとは考えていないと説明した。

次に機構は、DMF 投与時に認められない代謝物である HES について、ヒトへの本薬投与時に HES が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

非臨床試験において、HES 単独では、検討した細胞応答のいずれに対しても影響を示さなかったこと (3.2.2 参照)、ラットに [<sup>14</sup>C] 標識した本薬を投与した際に脳内で HES の蓄積は認められなかったこと (CTD 4.2.2.3-1)、モデル動物を用いた検討においても HES の影響は認められなかったこと (3.1.3 参照) が確認されている。また、HES の曝露量が高い重度の腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験等

においても予期できない安全性所見は認められておらず、これまでの公表文献等においても、HES が MS の症状に対して影響を及ぼすとの報告は確認されていない。以上より、HES が MS 及び MS 以外の疾患に対して治療効果を示す可能性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された効力を裏付ける試験成績等を踏まえ、RRMS に対する本薬の有効性は期待できる。また、提出された安全性薬理試験からは、本薬の臨床使用時に中枢神経系、心血管系及び呼吸系に重大な影響を及ぼす可能性は低いと判断する。本薬の RRMS に対する作用機序についての申請者の説明は理解可能である。一方で、本薬の臨床使用時に HES が MS 以外の疾患に対して治療効果を示す可能性及び安全性に影響を与える可能性について、現時点で示されていないと考えるが、HES を含めた本薬投与時のヒトでの安全性については、5.R 項及び 7.R.2 項で引き続き検討する。

#### 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、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の本薬並びに代謝物 (MMF、HES 及び RDC-8439) の濃度測定は、LC-MS/MS が用いられ、定量下限値は、サルの HES (定量下限値: 100 ng/mL) を除きいずれも 50 ng/mL であった。なお、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体は、MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体及び/又はコハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体が用いられ、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体使用時の放射能の測定には、液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィが用いられた。以下に主な試験成績を記載する。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験

雄性ラットに本薬の MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体又はコハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体を絶食下で単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった (CTD 4.2.2.5-1)。

表 6 本薬を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

被験物質	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
本薬の MMF- [ <sup>14</sup> C] 標識体	50	6	55.70±2.43	0.92±0.20	328.38±30.86	3.44±0.76
本薬のコハク酸- [ <sup>14</sup> C] 標識体	50	6	57.34±10.51	0.50±0.00	574.29±88.89	13.5±0.69

平均値±標準偏差

##### 4.1.2 反復投与試験

###### 4.1.2.1 ラット反復投与試験

雌雄ラットに本薬を自由摂餌下で 1 日 1 回 26 週間反復投与したときの代謝物 (MMF、HES 及び RDC-8439) の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-5)。なお、血漿中本薬濃度は、300 mg/kg/日群の 1 例 1 時点を除き、検出下限未満であった。MMF の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は、雄に比べて雌でやや高い傾向が認められたが、申請者は、MMF は本薬がヒドロラーゼ/エステルラーゼにより加水分解されて生成されるものであること、及び生成した MMF は TCA サイクルにより代謝され、CYP 及び UGT は関与しないことを踏まえると、ラットで認められた MMF の性差は偶発的であると考えられる旨を説明している。

表7 ラットに本薬を26週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	性	測定 時点	MMF			HES			RDC-8439		
			C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)
50	雄	Day 1	5630	0.25	4320	—	—	—	BLQ	—	—
		Day 182	4060	0.25	4100	24500	0.75	115000	110	0.25	—
	雌	Day 1	12100	0.25	7800	—	—	—	BLQ	—	—
		Day 182	9600	0.25	6950	26900	0.75	101000	258	0.25	—
100	雄	Day 1	7250	0.25	5180	—	—	—	BLQ	—	—
		Day 182	9590	0.25	8220	39200	0.75	432000	228	0.25	—
	雌	Day 1	11500	0.25	7540	—	—	—	86.3	0.25	—
		Day 182	20600	0.30	16000	40300	0.75	321000	572	0.30	344
300	雄	Day 1	22200	0.25	18600	—	—	—	230	0.25	—
		Day 182	12800	0.30	22200	90300	6	1330000	467	0.30	959
	雌	Day 1	28000	0.25	29500	—	—	—	495	0.25	—
		Day 182	24100	0.32	40400	69500	0.75	856000	1020	0.32	1710

各時点3例の平均濃度から算出

BLQ：定量下限未満、—：未算出

#### 4.1.2.2 サル反復投与試験

雄性カニクイザルに本薬を食事摂取下で39週間反復投与したときの代謝物（MMF、HES及びRDC-8439）の血漿中薬物動態パラメータは表8のとおりであった（CTD 4.2.3.2-9）。なお、血漿中本薬濃度はいずれの測定時点においても検出下限未満であった。

表8 サルに本薬を39週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量 (mg/kg/日)	性	測定 時点	例数	MMF			HES			RDC-8439		
				C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)
15	雄	Day 1	4	4030±1660	0.75 [0.25, 0.75]	4590±867	—	—	—	BLQ	NA	NA
		Day 273	4	3440±1490	NA [0.25, 0.75]	4080±853	7440±1420	2.00 [0.75, 2.00]	95500±15600	BLQ	NA	NA
	雌	Day 1	4	3370±525	NA [0.25, 0.75]	4940±1210	—	—	—	20.0±40.0	6 <sup>a)</sup>	NA
		Day 273	4	2920±295	0.25 [0.25, 0.75]	3710±366	6550±1300	2.00 [0.75, 2.00]	78900±9300	BLQ	NA	NA
50	雄	Day 1	4	8480±1230	NA [0.25, 0.75]	10800±952	—	—	—	69.7±11.2	NA [0.25, 0.75]	NA
		Day 273	4	10100±3020	NA [0.25, 0.75]	14900±2910	21000±3450	2.00 [2.00, 2.00]	243000±34700	74.3±54.5	0.25 [0.25, 0.75] <sup>b)</sup>	NA
	雌	Day 1	4	8240±1240	0.75 [0.25, 0.75]	17400±4720	—	—	—	64.8±43.9	0.75 [0.75, 0.75] <sup>b)</sup>	NA
		Day 273	4	8390±2710	0.25 [0.25, 0.75]	15300±4450	21400±2400	2.00 [2.00, 2.00]	248000±10200	45.6±56.1	NA [0.25, 0.75] <sup>d)</sup>	NA
150	雄	Day 1	6	33700±4990	0.75 [0.75, 0.75]	70400±11500	—	—	—	433±209	0.75 [0.75, 0.75]	532±223 <sup>e)</sup>
		Day 273	6	25900±8520	0.75 [0.25, 0.75]	55200±8270	63400±9250	2.00 [2.00, 2.00]	607000±127000	309±130	NA [0.25, 0.75]	348±139 <sup>d)</sup>
	雌	Day 1	6	38200±12800	0.75 [0.25, 0.75]	80000±13900	—	—	—	512±169	0.75 [0.25, 0.75]	583±192 <sup>e)</sup>
		Day 273	6	26500±6900	0.75 [0.25, 0.75]	48300±7460	57700±9070	2.00 [2.00, 2.00]	601000±71500	276±136	0.25 [0.25, 0.75]	374 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値 [範囲]

BLQ：定量下限未満、—：未算出

a) 1例、b) 3例、c) 5例、d) 2例、e) 4例

## 4.2 分布

### 4.2.1 ラットにおける組織分布

雄性有色ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 50 mg/kg 又はコハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体 50 mg/kg を単回経口投与

し、投与 1、2、4、8、24、72、120、168、336 及び 672 時間後<sup>5)</sup>における各組織<sup>6)</sup>中の放射能濃度が検討された (CTD 4.2.2.3-1)。

放射能濃度は、本薬の MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体投与時では、腎髄質、膀胱壁及び眼窩外涙腺、ハーダー腺では投与 4 時間後に、大動脈、副腎皮質、副腎、口腔粘膜、食道壁、大腸壁及び唾液腺では投与 2 時間後に、それ以外の組織では投与 1 時間後に最高値を示した。本薬のコハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体投与時では、大腸壁及び小腸壁では投与 4 時間後に、脊髄、食道壁、膀胱壁、前立腺及び鼻甲介では投与 2 時間後に、それ以外の組織では投与 1 時間後に最高値を示した。投与 1 時間後に血漿中よりも放射能濃度が高かった組織は、本薬のコハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体投与時では、血液、大動脈、大腸管壁、口腔粘膜、小腸壁、小腸内容物及び胃壁 (非腺組織)、本薬の MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体投与時では、血液、脳、脊髄、ぶどう膜、色素性皮膚、副腎皮質、副腎、副腎髄質、下垂体、甲状腺、大腸壁、口腔粘膜、小腸壁、胃壁 (腺組織)、胃壁 (非腺組織)、大腸内容物、小腸内容物、リンパ節 (頸部)、脾臓、胸腺、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、膀胱壁、心臓、前立腺、肺、鼻甲介、気管、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、膵臓、唾液腺及び骨髄 (大腿骨) であったが、いずれも経時的に減少した。

MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体由来の放射能は、ぶどう膜、有色皮膚、副腎髄質等のメラニン含有組織に多く分布したこと (組織/血漿比>1) から、メラニンに結合する可能性が示唆された。

## 4.2.2 タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、サルの血漿を用いて、MMF (0.5~50 µmol/L) 及び HES (1~100 µmol/L) の血漿タンパク結合が検討された。タンパク結合率の平均値は、それぞれ MMF で 0%、0%、0~3.9%、15.2~27.2%、HES で 0~1.8%、0%、0%、0~7.8% であり、濃度依存的なタンパク結合は認められなかった (CTD 4.2.2.3-2)。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vivo* 代謝

雄性ラットに本薬の MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体又はコハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体を単回経口投与したときの血漿中及び尿中の本薬の代謝物プロファイルが検討された (CTD 4.2.2.5-1)。血漿中代謝物について、本薬の MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体を用いた検討では、未知の代謝物の割合が最も高く、投与後 0.5 時間では血漿中総放射能の 82%、投与後 1、2 及び 4 時間では血漿中総放射能の 100% であった。当該代謝物は、後にグルコースと同定された (CTD 4.2.2.4-2)。コハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体を用いた検討では、HES のみが検出された (HPLC ピークの 100%)。尿中代謝物について、複数の代謝物が認められたが、代謝物の大部分は微量 (放射能の 0.1~10.2%) であり、検出された主代謝物は、MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体を用いた検討では MMF (放射能の 12.3%)、コハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体を用いた検討では HES (放射能の 75%) であった。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 ラットにおける尿中、糞中及び呼気中排泄

5) 336 及び 672 時間は MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体のみ。

6) 血漿、血液、血液 (白血病幹細胞)、大動脈、脳、脊髄、目、水晶体、ぶどう膜、有色皮膚、無色皮膚、副腎皮質、副腎、副腎髄質、下垂体、甲状腺、褐色脂肪、白色脂肪 (鼠径部)、食道壁、大腸管壁、口腔粘膜、小腸壁、胃壁 (腺性)、胃壁 (非腺組織)、リンパ節 (頸部)、大腸内容物、小腸内容物、胃内容物、脾臓、胸腺、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、膀胱壁、心臓、筋肉 (大腿骨)、前立腺、精巣、肺、鼻甲介、気管、眼窩外涙腺、ハーダー腺、眼窩内涙腺、膵臓、唾液腺、骨 (大腿骨) 及び骨髄 (大腿骨) における放射能濃度が検討された。

雄性ラットに本薬の MMF- [<sup>14</sup>C] 標識体又はコハク酸- [<sup>14</sup>C] 標識体を 50 mg/kg 単回経口投与したときの、投与 72 時間後までの尿中、ケージ洗浄液、糞中及び呼気中放射能排泄率は、それぞれ 14.7%及び 7.1%、1.8%及び 35.9%、75.8%及び 19.9%、1.7%及び 0.2%であった (CTD 4.2.2.5-1)。ケージ洗浄液を含め、尿中で同定された主代謝物 (75.2%) は HES であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

##### 4.R.1 メラニン親和性について

有色ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を投与した検討で、本薬又は代謝物がメラニンに結合することが示唆されたことから (4.2.1 参照)、機構は、臨床使用時において、本薬又は代謝物がメラニン含有組織に蓄積することによる安全性の懸念はないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットのメラニン含有組織における放射能濃度は経時的に減少した。本薬及び代謝物 (MMF、HES 及び RDC-8439) の紫外線領域から可視光線領域における吸収スペクトルを検討したところ、検討された範囲内 (290~700 nm) で顕著な吸収を示さなかった (CTD 4.2.3.7.7-1)。

臨床試験における眼及び皮膚に対する本薬の安全性について、第Ⅲ相試験 (A301 試験、A302 試験及び MS303 試験) における眼障害並びに皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象<sup>7),8)</sup>の発現状況は表 9 のとおりであった。認められた事象のほとんどは軽度又は中等度で、治験薬の投与中止に至らず、投与継続可能であった。眼障害、並びに皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象の発現状況について、DMF と本剤で明らかな違いは認められなかった。A301 試験、A302 試験及び MS303 試験で認められた眼障害に関連する有害事象の多くは、霧視、複視、眼痛等であり、これらはいずれも MS 患者で認められる眼症状の一つである。A301 試験、A302 試験及び MS303 試験で認められた皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象は、多くはそう痒症、発疹、紅斑等であり、DMF 投与時の副作用として報告されている潮紅関連事象と一致していると考えられた。

以上より、本薬及び代謝物がメラニン含有組織に蓄積することにより、本剤の臨床使用にあたり安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

表 9 A302 試験、MS303 試験、A301 試験及び Pool A における有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	A302 試験		272MS303 試験		A301 試験	Pool A <sup>a)</sup>	
	本剤群	DMF 群	日本人集団	全体集団	本剤群	プラセボ群	DMF 群
評価例数	253	251	52	102	1057	836	1720
平均曝露期間 (週)	5.03	4.86	44.99	43.36	83.41	72.50	70.49
眼障害に関連する有害事象							
すべての有害事象	3 (1.2)	3 (1.2)	5 (9.6)	8 (7.8)	77 (7.3)	93 (11.1)	149 (8.7)
因果関係が否定できない有害事象	0	0	1 (1.9)	2 (2.0)	8 (0.8)	10 (1.2)	13 (0.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (<0.1)	3 (0.4)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象							
すべての有害事象	49 (19.4)	59 (23.5)	10 (19.2)	25 (24.5)	246 (23.3)	162 (19.4)	532 (30.9)
因果関係が否定できない有害事象	45 (17.8)	54 (21.5)	5 (9.6)	15 (14.7)	175 (16.6)	76 (9.1)	381 (22.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
投与中止に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	5 (0.5)	3 (0.4)	39 (2.3)

発現例数 (%)

a) DMF を対象とした 3 試験 (C-1900 試験 Part1、109MS301 試験及び 109MS302 試験) の統合解析

7) MedDRA SOC 「眼障害」

8) MedDRA SOC 「皮膚および皮下組織障害」

機構は、申請者の説明は妥当であり、本薬又は代謝物のメラニンへの結合に関する注意喚起は不要と考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、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幼若動物を用いた試験の成績が提出された。

### 5.1 急性毒性評価

ラット及びイヌにおける急性毒性は、ラット小核試験及びサル単回漸増投与毒性試験の初回投与後の一般状態から評価された (表 10)。

表 10 急性毒性評価の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット(SD)	経口	0 <sup>a)</sup> 、500、1000、2000	なし	2000 超	4.2.3.3.2-1
雌雄サル (カニクイザル)	経口	0 <sup>a)</sup> 、100、300、1000 (用量漸増)	1000 : 嘔吐	1000 超	参考 4.2.3.2-6

a) 0.5%メトセルE50プレミアムLV及び0.2%ポリソルベート20含有クエン酸緩衝液

### 5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 11)。

ラット 26 週間反復投与毒性試験及びサル 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (それぞれ 50 mg/kg 及び 15 mg/kg) での MMF の AUC<sub>0-24h</sub> は、ラットで雄 4460 ng・h/mL、雌 7230 ng・h/mL、サルで雄 4690 ng・h/mL、雌 4480 ng・h/mL であり、最大推奨臨床用量の本薬を投与したときの MMF の臨床曝露量<sup>3)</sup> (AUC) と比較して、ラット及びサルともに約 1 倍程度であった。

表 11 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	2週 (1回/日) + 休薬14日	0 <sup>a)</sup> 、60、150、600	600：網状赤血球数増加、血清リン・トリグリセリド・ALT増加、APTT短縮、胃・腎臓・肝臓重量増加、前胃の黄褐色病巣・不規則な表面・上皮過形成、腎臓尿管変性・壊死、十二指腸粘膜過形成 回復性：あり	600 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	91日 (1回/日) + 休薬28日	0 <sup>a)</sup> 、60、150、450	450：死亡 (3/30例雌)、心臓炎症・壊死 <sup>c)</sup> ≥60：腎臓重量増加 ≥150：APTT短縮、クレアチニン減少、肝臓・胃重量増加 450：流涎、円背位、消瘦、活動性低下、摂餌量・体重増加量減少、赤血球数減少、網状赤血球数増加、グロブリン・総タンパク減少、アルブミン/グロブリン比増加、血清リン増加、フィブリノゲン・尿素窒素減少、尿量増加、前胃の白色結節、尿管変性・再生、肝細胞肥大・過形成、前胃・十二指腸の粘膜過形成 回復性：あり	150 <sup>d)</sup>	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	26週 (1回/日) + 休薬4週	0 <sup>a)</sup> 、50、100、300	≥50：腎臓重量増加 ≥100：赤血球数減少、カリウム・コレステロール増加、クロール・クレアチニン・総タンパク減少、尿比重低下、タンパク尿、腎臓肥大、尿管変性・壊死・肥大・再生 300：尿量増加、網状赤血球増加、血清リン増加、肝・胃重量増加、前胃粘膜上皮過形成 回復性：あり (コレステロール増加を除く)	50 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-5
雌雄サル (カニクイザル)	2週 (1回/日) + 休薬14日	0 <sup>a)</sup> 、25、75、400	400：活動性低下、円背位、嘔吐、食欲不振、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、血小板数増加、血清リン・コレステロール・グルコース減少、トリグリセリド増加、腎臓重量増加、胸腺小型化・リンパ球枯渇、骨髄細胞減少、脾臓胚中心減少、腎臓尿管上皮変性・再生、膵臓分泌顆粒減少、舌上皮過形成 回復性：あり	75	4.2.3.2-7
雌雄サル (カニクイザル)	91日 (1回/日) + 休薬28日	0 <sup>a)</sup> 、25、75、250	≥25：胸腺リンパ球枯渇、脾臓胚中心過形成、舌の扁平上皮過形成 ≥75：尿管変性・再生・肥大・拡張、腎臓間質線維化、食道の扁平上皮過形成 250：活動性低下、消瘦、食欲不振、被毛粗毛、円背位、嘔吐、体重増加量の減少、網状赤血球数・MCV・MCH増加、血清リンの減少、赤血球溶血、尿量増加、尿比重低下、腎臓・肝臓重量増加、胸腺重量減少、腎臓黄褐色化、胸腺小型化、骨端軟骨異形成、脾臓リンパ球枯渇、胸骨骨髄細胞減少、膵臓分泌顆粒減少 回復性：あり	75 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-6
雌雄サル (カニクイザル)	39週 (1回/日) + 休薬4週	0 <sup>a)</sup> 、15、50、150	≥50：クレアチニン減少、皮質尿管変性・再生・肥大 150：アルブミン・総タンパク増加、尿素窒素・血清リン減少、流涎、肝臓重量増加、腎臓肥大・黄褐色化・重量増加・皮質間質線維化 回復性：あり	15	4.2.3.2-9

a) 0.5%メトセル E50 プレミアム LV 及び 0.2%ポリソルベート 20 含有クエン酸緩衝液

b) 変化の程度、回復性、臓器への機能的な影響等を考慮し、当該用量群で認められた所見は毒性ではないと申請者は説明している。

c) SD ラットで知られる自然発生性の心筋症が、顕著な毒性に続発したストレスにより、心筋の炎症・壊死につながったと申請者は説明している。

d) 尿検査所見や腎機能障害を示すその他の所見が認められなかったことから、毒性ではないと申請者は説明している。

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬の*in vitro*試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる染色体異常試験、本薬の*in vivo*試験としてラット骨髄小核/コメット試験が実施された(表12)。本薬は肝代謝活性化系存在下及び非存在下で染色体異常誘発性であることが示された(CTD 4.2.3.3.1-3)ものの、*in vivo*小核/コメット試験(CTD 4.2.3.3.2-1)では、最大推奨臨床用量の本薬を投与したときのMMF及びHESの臨床曝露量<sup>3)</sup>は、AUCでそれぞれ33倍及び8倍、C<sub>max</sub>でそれぞれ41倍及び14倍で十二指腸細胞及び肝細胞のDNA損傷を誘発しなかったことから、染色体異常誘発能は陰性と判断された。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	本薬の細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	ラット S9+/-	0、15、50、150、500、1500、 5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	本薬の哺乳類細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	ラット S9- (4時間)	0、15、50、150 µg/mL	≥50：構造異常細胞の増加	4.2.3.3.1-3
			ラット S9- (20時間)	0、15、40、60 µg/mL	≥40：構造異常細胞の増加 60：数的異常細胞の増加	
ラット S9+ (4時間)	0、50、100、255 µg/mL	255：構造異常細胞の増加				
<i>in vivo</i>	本薬のラット骨髄小核/コメット試験	雄ラット(SD) 小核：骨髄 コメット：肝細胞、 十二指腸細胞	/	0 <sup>a)</sup> 、500、1000、2000 mg/kg (1日1回3日間、経口)	小核：陰性 コメット：陰性	4.2.3.3.2-1

a) 0.5%メトセル E50 プレミアム LV 及び 0.2%ポリソルベート 20 含有クエン酸緩衝液

### 5.4 がん原性試験

Tg マウスを用いた 26 週間がん原性試験が実施された(表 13)。

マウスに対する非発がん量(雄 300 mg/kg、雌 1000 mg/kg)での MMF の AUC<sub>0-24h</sub> は雄 21600 ng・h/mL、雌 86200 ng・h/mL であり、臨床推奨最大用量の本薬を投与したときの MMF の臨床曝露量<sup>3)</sup> (AUC) の 3 倍(雄)及び 13 倍(雌)であった。

表 13 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)							非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
			雄 雌	0 <sup>a)</sup> 0 <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup> 0 <sup>b)</sup>	30 30	100 100	300 300	— 1000		
			性 例	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌 25		
雌雄マウス (CB6F1-Tg rasH2)	経口	26 週間 (1 回/日)	主な所見 腫瘍性病変：なし 非腫瘍性病変 <sup>c)</sup> ：鼻腔の滲出性炎、食道粘膜過角化、前胃粘膜過形成							300 (雄) 1000 (雌)	4.2.3.4.2-1

a) 水

b) 0.5%メトセル E50 プレミアム LV 及び 0.2%のポリソルベート 20 含有クエン酸緩衝液

c) 本薬の物理化学的特性に関連する可能性があると考察されている。

ラットを用いた2年間がん原性試験が実施された(表14)。雄では、精巣の間細胞腫の増加が認められた。間細胞腫は、DMFのラットのがん原性試験でも認められたが、ヒトへの外挿性は低く、ヒトにおける安全性上の懸念は低いとされている(平成28年11月15日付け「テクフィデラカプセル120 mg他」審査

報告書)。雌では腫瘍性病変は認められなかった。

ラットに対する非発がん量 (50 mg/kg) での MMF の  $AUC_{0-24h}$  は 7260 ng・h/mL であり、臨床推奨最大用量の本薬を投与したときの MMF の臨床曝露量<sup>3)</sup> (AUC) の約 1 倍であった。

表 14 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
			0 <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup>	15	50	150		
			性例	雌雄各 70	雌雄各 70	雌雄各 60	雌雄各 60		
雌雄ラット (SD)	経口	2年間 <sup>c)</sup> (1回/日)	主な所見 腫瘍性病変：150 mg/kg 群における精巣間細胞腫 非腫瘍性病変：慢性進行性腎症、前胃粘膜過形成					50	4.2.3.4.1-1

a) 水

b) 0.5%メトセル E50 プレミアム LV 及び 0.2%ポリソルベート 20 含有クエン酸緩衝液

c) 雄 90 週間まで、雌 94 週間まで

## 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、並びに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 (表 15)。

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量 (それぞれ 100 及び 50 mg/kg) での MMF の  $AUC_{0-24h}$  は、ラットで 14200 ng・h/mL 及びウサギで 11300 ng・h/mL であり、いずれも臨床推奨最大用量の本薬を投与したときの MMF の臨床曝露量<sup>3)</sup> (AUC) の 2 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生	雄ラット (SD)	経口	雄：交配 28 日前～剖検前日の 63～64 日間 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、40、120、400	親動物 (一般毒性) 400：口周囲の赤色・透明物質付着・体重増加量・摂餌量減少 親動物 (生殖能)：なし	親動物 (一般毒性)：120 親動物 (生殖能)：400	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (SD)	経口	雌：交配 14 日前～妊娠 7 日の 23～25 日間 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、40、120、450	親動物 (一般毒性) 450：口周囲の赤色・透明物質付着 親動物 (生殖能)：なし	親動物 (一般毒性)：120 親動物 (生殖能)：450	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0 <sup>a)</sup> 、40、100、400	母動物 400：体重・体重増加量・摂餌量減少 胚・胎児発生 400：胎児体重減少、頭蓋骨・椎弓骨化遅延増加	母動物 (一般毒性)：100 胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2-2
胚・胎児発生	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0 <sup>a)</sup> 、50、150、350	母動物： 死亡 350：3/22 例 ≥150：体重増加量・摂餌量減少 350：瀕死、流産、体重・排便減少 胚・胎児発生： ≥150：骨格奇形 (椎体欠損・癒合・位置異常・不均衡) 350：骨格変異 (過剰肋骨)、着床後胚損失率増加、生存胎児数減少	母動物 (一般毒性)：50 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、40、100、400	母動物 (一般毒性) 400：体重・体重増加量・摂餌量減少 F1 出生前及び出生後の発生 400：平均出生時体重・離乳前後の体重減少 F1 生殖能：なし	母動物 (一般毒性)：100 F1 (出生前及び出生後の発生)：100 F1 (離乳後発達及び生殖能)：400	4.2.3.5.3-1

a) 0.5%メトセル E50 プレミアム LV 及び 0.2%ポリソルベート 20 含有クエン酸緩衝液

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された (表 16)。幼若ラット 6 週間反復投与毒性試験の無毒性量 (150 mg/kg) での MMF の AUC<sub>0-24h</sub> は、雄 9250 ng・h/mL、雌 14500 ng・h/mL であり、臨床推奨最大用量の本薬を投与したときの MMF の臨床曝露量<sup>3)</sup> (AUC) と比較して、それぞれ約 1.4 倍及び 2 倍であった。



れた原薬ロット中に含有されている。以上より、\*不純物Bの遺伝毒性及び一般毒性について、安全性上の懸念はないと判断された。

#### 5.6.4 光毒性評価

本薬は、太陽光の波長内(290~700 nm)に光の吸収帯が存在しなかったことから、光毒性の懸念はないと考えられた。

### 5.R 機構における審査の概略

#### 5.R.1 骨への影響について

##### 5.R.1.1 骨毒性の発現機序について

本薬及びDMFの両方でラット胚・胎児発生毒性試験において骨化遅延が認められた。また本薬では、ウサギ胚・胎児発生毒性試験で骨格奇形、サル91日間反復投与毒性試験では骨端軟骨の異形成が認められたが、これらの所見はDMFでは認められなかった。以上を踏まえ、機構は、サルの一般毒性試験並びにラット及びウサギ胚・胎児発生毒性試験で認められた骨への影響の発現機序について、DMFの毒性試験成績における骨毒性プロファイルと比較した上で説明するよう申請者に求めた。

サルの一般毒性試験で認められた骨毒性の発現機序について、申請者は以下のように説明している。

本薬のサル9カ月間反復投与毒性試験及びDMFのサル1年間反復投与毒性試験では、より長期の投与にもかかわらず、骨端軟骨への影響は認められなかった。これは、本薬のサル91日間反復投与毒性試験と比較してこれらの試験で得られたMMFの曝露量が低いためと考えられ、高濃度のMMFの長期曝露が骨端軟骨変化の発現に寄与した可能性が示唆された。サル91日間反復投与毒性試験で認められた骨端軟骨異形成は、栄養不足に続発する石灰化障害により生じた可能性がある。また、骨端軟骨異形成の病理組織学的特徴は、フマル酸エステルで報告されている血管新生抑制作用(J Invest Dermatol 2011; 131: 1189-91、J Invest Dermatol 2011; 131: 1347-55)に関連している可能性がある。

また、胚・胎児発生毒性試験で認められた骨毒性の発現機序について、申請者は、以下のように説明している。

ラットでは、背景値の上限を超える頻度で骨化遅延が認められた。ラットで認められた骨化遅延は、DMFを用いたラット胚・胎児発生毒性試験でも認められており、胎児体重の低値及び母体毒性に続発した全身性の発育遅延によるものとする(平成28年11月15日付け「テクフィデラカプセル120mg他」審査報告書)。

本薬のウサギ胚・胎児発生毒性試験では、DMFのウサギ胚・胎児発生毒性試験では認められなかった骨格変異及び奇形(椎体異常)が認められた。高用量群での椎体異常の発現頻度は背景値よりも高く、中用量群では背景値をわずかに上回る程度であった。ウサギで認められた骨格奇形の発現機序について、以下の検討を踏まえると、ラット胚・胎児発生毒性試験と同様に全身性の母動物毒性に起因する所見と考える。

- 本薬とDMFの胚・胎児発生毒性試験ではHESの曝露の有無が異なるが、毒性データベースではHESの生殖発生作用に関する報告は認められなかった。
- 本薬、DMF及びMMFは、Nrf2経路を活性化する(3.1.1.1参照)。Nrf2の過剰な活性化又は欠失は、

骨リモデリングに有害な影響を及ぼすことが報告されているが (Bone Rep 2019; 11: 100228、Sci Rep 2020; 10: 348、Genes Cells 2018; 23: 386-92)、骨格奇形を示唆する報告は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬の毒性試験で認められた骨に関する影響は、DMF と本薬のトキシコキネティクスプロファイルの差を踏まえると HES による毒性発現の可能性も考えられるものの、DMF の毒性試験でも認められていること、及び本薬を用いたサル毒性試験では DMF を用いたサルの毒性試験と比較して MMF の曝露が大きかったことから、HES 及び MMF のどちらが骨毒性の発現に寄与しているかについては明確ではないと考える。また、ウサギでは母体毒性が軽度であった 150 mg/kg 群で背景値を上回る発現率で骨格奇形が認められたことを踏まえると、骨に対する影響は二次的な影響だけではなく、本薬が直接的に薬理作用又はオフターゲット作用を示したことにより発現した可能性があるかと判断する。

### 5.R.1.2 骨毒性のリスクについて

申請者は、以下のように説明している。

本薬のサル91日間反復投与毒性試験におけるMMFの曝露量は、本薬の臨床推奨最大用量投与時における臨床曝露量の15倍を上回っていることから、本薬の臨床使用時において骨端軟骨への影響が発現するリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

これまでに得られている毒性試験成績を踏まえると、骨端軟骨が閉鎖した成人に対する投与については、臨床上的大きな懸念はないと考える。一方、幼若動物試験では、骨パラメータへの影響が認められており、安全域が十分ではないこと (5.6.1 参照)、骨毒性に関する発現機序が明確になっていないこと、及び複数の動物種で骨への影響が認められたこと (5.R.1.1 参照) を踏まえると、小児における骨毒性については、臨床試験成績も踏まえて慎重に評価するべきと判断した。

### 5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び妊娠可能な女性への注意喚起について

妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び妊娠可能な女性への本剤投与時の注意喚起について、申請者は以下のように説明している。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の骨格への影響は、妊娠動物の器官形成期に本薬を投与したときの全身性の母動物毒性に起因した可能性が高い。これらの影響は、臨床推奨最大用量におけるMMFのAUCの6倍以上で認められたため、妊婦が治療用量の本薬を服用した場合の胎児へのリスクは低いと考える。なお、本薬の最新の海外安全性情報 (20██年██月██日カットオフ) において、「妊娠時の母体の曝露」又は「妊娠」に該当した患者は416件報告されており、当該患者の妊娠転帰は、転帰未確定又は不明252件、先天異常を伴わない生児出生121件、自然流産35件、先天異常3件、その他5件であり、妊婦に本薬を投与したときの安全性情報は限定的であるが、本薬との因果関係が妥当と考えられる有害な妊娠転帰は認められなかった。また、MSに係る疾患修飾薬治療中又は非曝露であった女性の妊娠転帰を前向きに評価した観察レジストリである Multiple Sclerosis Pregnancy Exposure Registry (109MS402試験) において、DMF曝露コホート289例の妊娠転帰のデータからは、妊娠早期 (平均DMF曝露期間 (妊娠週数) [標準偏差] : 5.1 [3.49] 週) におけるDMF曝露による妊娠転帰に対して明確に

有害な影響は示されていない。胚・胎児発生毒性所見及び妊婦における本薬の影響の検討は限定的であることを踏まえると、妊娠中に本薬投与が明確に必要であり、潜在的な利益が胎児への潜在的リスクを正当化する場合にのみ本薬を使用すべきであり、妊娠中の本薬投与は推奨しないこととした。

また、生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児発生毒性は、母動物毒性による二次的変化である可能性が高く、動物で認められた所見の臨床的意義は低いと考えること、また、本薬は遺伝毒性を有していないことを踏まえると、妊娠可能な女性に本薬を投与する場合に一定期間避妊を行うよう注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

幼若動物試験において骨パラメータへの影響 (5.6.1 参照) や、ウサギの胚・胎児発生毒性試験において骨格奇形が認められたこと (5.5 参照)、骨毒性の発現機序が明確になっていないこと (5.R.1 参照)、及びこれらの毒性試験成績における安全域を踏まえると (5.6.1、5.5 参照)、非臨床の観点からは、妊娠中に本薬が投与された場合の胎児の骨への影響は否定できない。妊娠時の本薬又は DMF の曝露に関連した妊娠転帰の情報は、本薬及び DMF の妊娠中の曝露期間が明確ではなく評価に限界があること、及び MS に対する他の治療選択肢を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本薬を投与しないよう、添付文書等で注意喚起することが適切と判断する。

また、ウサギ胚・胎児発生毒性試験で認められた骨格奇形は、母動物毒性が軽度であった用量でも認められており、二次的影響以外の可能性が示唆されていること (5.R.1.1 参照)、及び胚・胎児発生毒性試験の安全域を踏まえると、胚・胎児発生毒性所見について添付文書等において情報提供するとともに、妊娠可能な女性に対して本剤を投与する場合には、投与中及び投与終了後の一定期間は適切な避妊を行うよう添付文書等で注意喚起する必要があると判断する。

## 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 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中の本薬及び代謝物 (MMF、HES 及び RDC-8439) 濃度並びに尿中の代謝物 (MMF 及び HES) 濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された。定量下限値は、本薬、MMF 及び RDC-8439 は 10 又は 25 ng/mL<sup>9)</sup>、HES は 50 ng/mL であった。

第Ⅲ相試験で用いた製剤と申請製剤は同一である。

#### 6.1.1 第Ⅰ相試験 (食事の影響) (CTD 5.3.3.1-2 : ALK8700-A102 試験パート A<sup>10)</sup> <20 年 月 月 >)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 16 例) を対象に、本剤 420 mg を空腹時又は高脂肪高カロリー<sup>11)</sup> 食後に単回経口投与し、本薬、MMF 及び HES の薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法により検討された。

空腹時投与に対する食後投与の血漿中 MMF の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.56 [0.39, 0.79] 及び 0.89 [0.69, 1.15] であった。また、空腹時投与に対する食後投与の血漿中 HES の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.85 [0.73, 0.99] 及び 0.58 [0.47, 0.70] であ

9) 用いた分析法により、定量下限値は 10 又は 25 ng/mL であった。

10) ALK8700-A102 試験はパート A 及びパート B から構成された。パート B の試験成績は 6.2.2.2 参照。

11) 約 900~1000 kcal、うち脂肪は 450~500 kcal

った。血漿中本薬濃度はいずれの測定時点においても検出下限未満であった。

### 6.1.2 DMF との比較 (参考 CTD 5.3.1.2-1、5.3.1.2-2、5.3.1.2-3 : ALK8700-A103 試験<20 年 月～ 月>、ALK8700-A104 試験<20 年 月>、ALK8700-A109 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 35 例) を対象に、本剤 462 mg 又は DMF 240 mg を空腹時に単回投与したときの、MMF の血漿中薬物動態がクロスオーバー法により検討された。

MMF の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。DMF 投与時と比較して本剤投与時の MMF の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は同程度であった。

表 18 外国人健康成人に本剤又は DMF を空腹時に単回経口投与したときの MMF の血漿中薬物動態パラメータ

	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
本剤 462 mg	35	1.70±0.70	2.50 [1.5, 6.0]	3.81±1.16 <sup>a)</sup>	0.76±0.20 <sup>a)</sup>
DMF 240 mg	35	1.83±0.76	3.00 [1.5, 6.0]	3.67±1.13 <sup>b)</sup>	1.28±1.85 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、 $t_{max}$  は中央値 [範囲]

a) 22 例, b) 14 例

また、外国人健康成人 (薬物動態評価例数 42 例) を対象に、本剤 462 mg 又は DMF 240 mg を高脂肪高カロリー食後<sup>11)</sup>に単回経口投与したときの、MMF の血漿中薬物動態がクロスオーバー法により検討された。

MMF の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。DMF 投与時と比較して本剤投与時の MMF の  $AUC_{0-\infty}$  は同程度であり、 $C_{max}$  はやや低かったものの、個体間変動が大きく、分布は概ね重なっており、同程度と考えられた。

表 19 外国人健康成人に本剤又は DMF を高脂肪高カロリー食後に単回経口投与したときの MMF の血漿中薬物動態パラメータ

	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
本剤 462 mg	42	0.99±0.51	7.0 [3.0, 12.0]	2.96±0.62 <sup>a)</sup>	0.97±0.58 <sup>a)</sup>
DMF 240 mg	42	1.38±0.88	7.0 [2.0, 14.0]	3.16±0.84 <sup>a)</sup>	0.93±0.82 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差、 $t_{max}$  は中央値 [範囲]

a) 25 例

また、外国人健康成人 (薬物動態評価例数 48 例) を対象に、本剤 462 mg を低脂肪低カロリー<sup>12)</sup>又は中脂肪中カロリー<sup>13)</sup>食後に単回投与、DMF 240 mg を空腹時又は高脂肪高カロリー<sup>14)</sup>食後に単回投与したときの、MMF の血漿中薬物動態がクロスオーバー法により検討された。

MMF の血漿中薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。本剤を低脂肪低カロリー食後又は中脂肪中カロリー食後に経口投与したときの  $C_{max}$  は、DMF を空腹時に経口投与したときの  $C_{max}$  を超えなかった。本剤及び DMF を経口投与したときの MMF の  $AUC_{0-\infty}$  は、いずれの条件下でも同程度であった。

12) 350~400 kcal、うち脂肪 10~15 g

13) 650~700 kcal、うち脂肪 25~30 g

14) 1000~1050 kcal、うち脂肪は 50~55 g

表 20 外国人健康成人に本剤又は DMF を単回経口投与したときの MMF の血漿中薬物動態パラメータ

	食事条件	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
本剤 462 mg	低脂肪低カロリー食後	47	1.53±0.69	4.50 [2.0, 10.0]	3.10±0.92 <sup>a)</sup>	0.76±0.30 <sup>a)</sup>
	中脂肪中カロリー食後	47	1.33±0.63	4.50 [2.0, 12.0]	2.94±0.75 <sup>b)</sup>	0.75±0.41 <sup>b)</sup>
DMF 240 mg	空腹時	48	1.75±0.70	2.50 [1.0, 4.5]	3.06±0.98 <sup>c)</sup>	0.55±0.14 <sup>c)</sup>
	高脂肪高カロリー食後	47	1.12±0.54	7.00 [3.1, 14.0]	3.05±1.04 <sup>d)</sup>	0.65±0.23 <sup>d)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値 [範囲]

a) 41 例、b) 33 例、c) 43 例、d) 23 例

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

#### 6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血中移行性 (CTD 4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)

ヒトの血漿に本薬、MMF、RDC-8439 (各 0.5~50 µmol/L) 及び HES (1~100 µmol/L) の血漿タンパク結合が検討され、タンパク結合率の平均値はそれぞれ 83.0~87.4%、15.9~25.4%、0%及び 0%であり、濃度依存的なタンパク結合は認められなかった。

#### 6.2.1.2 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1)

ヒト肝及び腸 S9 画分に本薬 (1、10 及び 100 µmol/L) を添加し、NADPH 非存在下でインキュベートしたとき、ヒト肝 S9 画分では本薬は 80~100%消失し、代謝物として MMF、HES 及び RDC-8439 の生成が認められた。ヒト腸 S9 画分では本薬は 98~100%消失し、代謝物として MMF、HES 及び RDC-8439 の生成が認められた。

ヒト肝ミクロソームに本薬 (1、10 及び 100 µmol/L) を添加し、NADPH 存在下でインキュベートしたとき、本薬は 69~100%消失し、代謝物として MMF、HES 及び RDC-8439 の生成が認められた。

#### 6.2.1.3 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD4.2.2.6-1、4.2.2.6-4)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対する本薬 (0.2~200µmol/L) の阻害作用が検討された。いずれの CYP 分子種に対しても、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 200 µmol/L 超であった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の CYP 分子種に対する時間依存的な阻害作用を検討した結果、本薬は CYP2C8 に対して時間依存的な阻害作用を示したが、申請者は、NADPH 存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソームと本薬をプレインキュベーションしたときの阻害率の増加が 10%未満であったことから、本薬による CYP2C8 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと説明している。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対する代謝物 (HES 及び RDC-8439 : 0.2~200 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 200 µmol/L 超であった。

#### 6.2.1.4 薬物トランスポーターに関する検討 (CTD4.2.2.2-1、4.2.2.6-3、4.2.2.6-5)

P-gp を発現させた Caco-2 細胞に、本薬又は代謝物 (HES 及び RDC-8439) を添加し、P-gp に対する本薬又は代謝物 (HES 及び RDC-8439) の基質性が検討され、いずれも P-gp の基質ではないと考えられた。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞に、本薬又は代謝物 (HES 及び RDC-8439) を添加し、BCRP に対する基質性が検討され、本薬及び HES は BCRP の基質ではないと考えられた。RDC-8439 は BCRP の基質である可能性が示唆されたが、透過性が低く、排出比の変動が大きいことから、影響を及ぼさないと

考えられた。

ヒト結腸腺癌細胞 (LS-180) に本薬 (0.3~10 µmol/L) 又は代謝物 (HES : 100~5000 µmol/L、RDC8439 : 0.1~30 µmol/L) を添加し、P-gp 活性及び P-gp mRNA 発現が評価され、本薬及び代謝物のいずれも P-gp の誘導は認められなかった。

MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 を発現させた細胞に、HES を添加し、各トランスポーターに対する基質性が検討され、HES はいずれのトランスポーターに対しても基質ではないと考えられた。

#### 6.2.1.5 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.6-3)

P-gp を発現させた細胞に、本薬又は HES 及び RDC-8439 を添加したとき (10~100 µmol/L) 、本薬 (100 µmol/L) は P-gp を阻害した。代謝物は、検討された濃度の範囲で、P-gp に対する阻害作用は認められなかった。

MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 を発現させた細胞に、HES を添加したとき (50~5000 µmol/L) 、いずれのトランスポーターに対しても検討された濃度の範囲で阻害作用は認められなかった。

BCRP を発現させた細胞に、本薬 (10 µmol/L) 、HES (5000 µmol/L) 又は RDC-8439 (5 µmol/L) を添加したとき、本薬、HES 及び RDC-8439 は BCRP に対して検討された濃度の範囲で阻害作用は認められなかった。

### 6.2.2 健康成人における検討

#### 6.2.2.1 単回投与 (CTD 5.3.3.1-1: ALK8700-001 試験パート 1<sup>15)</sup><2014年7月~    月>)

外国人健康成人 (目標症例数 : 56 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 49、105、210、420、630、840 又は 980 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。総投与症例 56 例 (各用量コホートの本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例) 全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、MMF 及び HES の血漿中薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。なお、血漿中本薬濃度はいずれの測定時点においても検出下限未満であった。

15) ALK8700-001 試験はパート 1、パート 2 及びパート 3 から構成された。パート 2 及びパート 3 の試験成績は 7.1 参照。

表 21 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの MMF 及び HES の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	本剤投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
MMF	49	6	0.21±0.09	2.25 [2.0, 4.0]	0.34±0.11	0.63 <sup>a)</sup>
	105	6	0.45±0.16	3.00 [2.5, 4.0]	0.79±0.15	—
	210	6	0.84±0.24	3.50 [1.5, 6.0]	1.70±0.38	0.56, 0.84 <sup>b)</sup>
	420	6	1.78±0.42	2.50 [1.5, 3.0]	3.35±0.89	0.92±0.46 <sup>c)</sup>
	630	6	2.61±0.79	2.50 [2.0, 6.0]	4.80±1.37	0.80±0.27 <sup>d)</sup>
	840	6	3.35±1.92	2.50 [2.0, 3.0]	6.77±2.68	0.84±0.11 <sup>e)</sup>
HES	49	6	0.68±0.15	4.00 [3.0, 6.0]	8.99±1.74	14.3±2.90
	105	6	1.39±0.27	5.00 [3.0, 10.0]	17.6±4.57	17.0±7.19 <sup>c)</sup>
	210	6	2.92±0.50	5.00 [3.0, 6.0]	40.2±3.98	13.0±1.62
	420	6	5.78±1.23	4.00 [3.0, 6.0]	76.3±12.4	11.7±2.81
	630	6	7.05±1.32	4.52 [3.0, 8.0]	97.3±15.5	13.9±2.54
	840	6	9.19±3.13	6.00 [2.5, 6.0]	124±25.5	14.2±2.57 <sup>c)</sup>
	980	6	12.03±3.03	4.02 [2.0, 6.0]	167±27.3	14.3±2.85

— : 算出せず

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

a) 1 例、b) 2 例の個別値、c) 3 例、d) 4 例、e) 5 例

安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 22 全ての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況 (パート 1、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (14 例)	49 mg 群 (6 例)	105 mg 群 (6 例)	210 mg 群 (6 例)	420 mg 群 (6 例)	630 mg 群 (6 例)	840 mg 群 (6 例)	980 mg 群 (6 例)
全ての有害事象	2 (14.3)	3 (50.0)	0	3 (50.0)	4 (66.7)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象								
潮紅	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)
下痢	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
鼓腸	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)

発現例数 (発現割合 (%))

### 6.2.2.2 反復投与 (CTD 5.3.3.1-2 : ALK8700-A102 試験パート B <20 年 月 ~ 月 >)

外国人健康成人 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本剤を反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 210、420 又は 630 mg を空腹時 (朝のみ) に 1 日 2 回 5 日間反復経口投与することとされた。総投与症例 60 例 (各コホート 15 例 (本剤群 10 例、プラセボ群 5 例)) 全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、MMF 及び HES の血漿中薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。なお、血漿中本薬濃度は、210 mg 群の 3 例における 1 又は 2 時点 (49.1~83.9 ng/mL) 及び 630 mg 群の 1 例における 1 時点 (353 ng/mL) で検出されたが、その他の被験者ではいずれの測定時点においても検出下限未満であった。

表 23 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの MMF 及び HES の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	評価時点	本剤投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
MMF	1 日目	210	15	0.71±0.33	3.00 [1.5, 4.0]	1.49±0.55	1.28±1.31 <sup>a)</sup>
		420	15	1.74±0.83	3.00 [2.0, 4.0]	3.42±0.85	0.82±0.36 <sup>b)</sup>
		630	15	1.76±0.85	4.00 [2.5, 6.0]	4.21±1.39	1.04±0.28 <sup>c)</sup>
	5 日目	210	15	0.94±0.44	2.50 [2.0, 6.0]	1.71±0.63	—
		420	15	1.46±0.72	3.00 [2.0, 6.1]	3.20±1.06	—
		630	15	1.93±0.82	3.00 [2.0, 6.0]	4.32±1.35	—
HES	1 日目	210	15	2.25±0.49	3.50 [1.5, 5.5]	14.33±3.10	21.58±10.94 <sup>a)</sup>
		420	15	4.95±0.58	2.50 [1.0, 7.4]	31.13±5.21	12.08±1.21 <sup>d)</sup>
		630	15	6.90±1.30	4.00 [2.5, 6.5]	41.34±8.99	7.20, 31.55 <sup>e)</sup>
	5 日目	210	15	5.49±1.22	4.00 [2.0, 8.0]	44.40±8.99	—
		420	15	10.30±1.61	4.00 [3.0, 6.1]	85.11±14.57	—
		630	15	15.67±2.40	6.00 [2.5, 8.0]	126.77±21.90	—

—: 算出せず

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

a) 4 例、b) 8 例、c) 6 例、d) 7 例、e) 2 例の個別値

安全性について、パート B における全ての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例（心室性期外収縮）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

表 24 全ての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況（パート B、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (15 例)	本剤 210 mg 群 (15 例)	本剤 420 mg 群 (15 例)	本剤 630 mg 群 (15 例)
全ての有害事象	3 (20.0)	10 (66.7)	8 (53.3)	11 (73.3)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象				
潮紅	1 (6.7)	8 (53.3)	7 (46.7)	8 (53.3)
非心臓性胸痛	0	0	0	2 (13.3)
そう痒症	0	0	0	2 (13.3)
頭痛	0	2 (13.3)	1 (6.7)	0
腹部不快感	0	2 (13.3)	0	0
めまい	0	2 (13.3)	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

### 6.2.3 腎機能の影響（参考 CTD 5.3.3.3-1: ALK8700-A108 試験<20 年 月~20 年 月>）

外国人腎機能正常者及び腎機能障害者（軽度：eGFR 60~89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、中等度：eGFR 30~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、重度：eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満）を対象に、腎機能障害が代謝物（MMF 及び HES）の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 462 mg を食後 2 時間経過した後に単回経口投与することとされた。本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 32 例（各群 8 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

MMF の血漿中薬物動態パラメータについて、腎機能正常被験者に対する腎機能障害を有する被験者の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度腎機能障害では C<sub>max</sub> : 1.62 [0.97, 2.69] 及び AUC<sub>0-∞</sub> : 1.13 [0.91, 1.41]、中等度腎機能障害では C<sub>max</sub> : 2.54 [1.10, 5.86] 及び AUC<sub>0-∞</sub> : 1.39 [0.83, 2.33]、重度腎機能障害では C<sub>max</sub> : 1.31 [0.69, 2.51] 及び AUC<sub>0-∞</sub> : 1.37 [0.86, 2.18] であった。また、HES の血漿中薬物動態パラメータについて、腎機能正常被験者に対する腎機能障害を有する被験者の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度腎機能障害では C<sub>max</sub> : 1.00 [0.87, 1.15] 及び AUC<sub>0-∞</sub> : 1.25 [1.04, 1.50]、中等度腎機能障害では C<sub>max</sub> : 1.00 [0.81, 1.24] 及び AUC<sub>0-∞</sub> : 1.70 [1.26, 2.29]、重度腎機能障害では C<sub>max</sub> : 0.95 [0.79, 1.15] 及び AUC<sub>0-∞</sub> : 2.62 [2.12, 3.24] であった。

また、MMF の CL<sub>r</sub> は腎機能障害の重症度の影響は認められなかったが、HES の CL<sub>r</sub> は腎機能障害の重症度に伴い低下する傾向が認められた。

#### 6.2.4 薬物相互作用試験 (参考 CTD 5.3.3.4-2: ALK8700-A107 試験<20 年 月～ 月>)

*in vitro* 試験より、本薬は P-gp を阻害することが示された (6.2.1.5 参照)。外国人健康成人を対象に、本剤とジゴキシリン (P-gp の基質) との薬物動態学的相互作用が検討され、結果は表 25 のとおりであった。申請者は、本剤との併用によりジゴキシリンの  $AUC_{0-\infty}$  はやや低下したものの、 $C_{max}$  に影響を及ぼさなかったこと、本剤併用の有無にかかわらずジゴキシリンの血漿中濃度推移は概ね同様であったこと等から、本剤はジゴキシリンの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと説明している。

表 25 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

本剤の用法・用量 (経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (経口投与)	例数 <sup>a)</sup>	最小二乗幾何平均値の比 <sup>b)</sup> [90%CI]	
				$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$
第 11～15 日目に 1 回 462 mg を 1 日 2 回反復投与	ジゴキシリン (P-gp 基質)	第 1 及び 11 日目に 0.25 mg を単回投与	24/23	0.90 [0.79, 1.02]	0.87 [0.79, 0.95]

a) 併用時/非併用時

b) 非併用時に対する併用時の比

#### 6.2.5 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1-3 : ALK8700-A105 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (10 例) に非標識本薬とコハク酸- [ $^{14}C$ ] 標識体 (約 100  $\mu Ci$ ) の混合粉末 462 mg を含有するカプセル剤を単回経口投与したときのマスバランスが検討され、全血中放射能及び血漿中放射能の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 7416 $\pm$ 1169 及び 8725 $\pm$ 1076 ng eq/mL、 $t_{max}$  (中央値 [範囲]) はそれぞれ 3.58 [2.12, 4.05] 及び 4.00 [2.12, 4.05]、 $AUC_{0-last}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 110857 $\pm$ 18625 及び 182916 $\pm$ 38246 ng eq $\cdot$ h/mL、 $t_{1/2}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 14.6 $\pm$ 2.45 及び 16.0 $\pm$ 2.29 時間であった。投与 240 時間後までの血漿中では、主に HES が検出された (血漿中総放射能に対する割合の 86.3%)。投与 288 時間後までの放射能の尿中及び投与 264 時間後までの糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 85.7% 及び 0.6% であり、尿中では主に HES (尿中総放射能に対する割合の約 67.0%) が認められた。

#### 6.2.6 アルコールとの相互作用試験 (参考 CTD 5.3.3.4-1: ALK8700-A106 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 31 例) を対象に、本剤 462 mg をエタノール併用下/非併用下で単回経口投与し、MMF の薬物動態に及ぼすアルコールの影響がクロスオーバー法により検討された。

本剤 462 mg を 5% v/v エタノール併用下で投与したとき、アルコール非併用下と比較して MMF の  $C_{max}$  は 9% 低下したが、 $AUC_{0-\infty}$  に影響は認められなかった。

#### 6.2.7 QT/QTc 評価試験 (参考 CTD 5.3.4.1-1: ALK8700-A110 試験<20 年 月～20 年 月>)

外国人健康成人 (目標症例数: 64 例) を対象に、本剤反復経投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検 3 群 3 期ネステッドクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量について、グループ 1 は、Day 1 及び 12 にモキシフロキサシンのプラセボが単回経口され、Day 2～5 は本剤 462 mg を 1 日 2 回投与、Day 6 は本剤 462 mg を単回投与、Day 7～11 は本剤 924 mg を 1 日 2 回投与、Day 11 は本剤 924 mg が単回投与された。グループ 2A は、Day 1 にモキシフロキサシン 400 mg が単回経口投与され、Day 2～5 は本剤 462 mg BID 投与、Day 6 は本剤 462 mg 単回投与、Day 7～10 は本剤 924 mg 1 日 2 回投与、Day 11 は本剤 924 mg 単回投与、Day 12 にモキシフロキサシンのプラセボが単回経口投与された。グループ 2B は、Day 1 にモキシフロキサシンのプラセボを単回経口投与

し、Day 2～5 及び Day 7～10 は本剤のプラセボを 1 日 2 回投与、Day 6 及び 11 は本剤のプラセボを単回投与、Day 12 にモキシフロキサシン 400 mg が単回経口投与された。

65 例に治験薬が投与され、64 例が QT/QTc 解析対象集団、61 例が薬物動態解析対象集団とされた。

MMF が  $C_{max}$  (幾何平均値) となる時点での QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 ( $\Delta\Delta QTcF$ ) の最大値 (90%CI の上限値) は、本剤 462 mg 投与期で -4.39 (-2.20) ms、本剤 924 mg 投与期で -6.36 (-3.36) ms であり、90%CI の上限値がいずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシンを Day1 及び 12 に単回投与したときに、予測された影響の両側 90% CI の下限がモキシフロキサシンの  $C_{max}$  の幾何平均値において 5 ms を超えたことから、分析感度を有すると判断された。

薬物動態について、MMF 及び HES の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 外国人健康成人に本剤を反復経口投与したときの MMF 及び HES の血漿中薬物動態パラメータ

測定物質	本剤投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)
MMF	462	30	1.49±0.75	3.69±1.27
	924	29	2.97±1.33	8.47±2.40
HES	462	30	11.45±1.97	195.38±34.90
	924	29	21.91±3.88	377.41±79.10

平均値±標準偏差

## 6.2.8 PPK 解析

国内外の臨床試験 13 試験<sup>16)</sup>から得られた血漿中 MMF 及び HES の薬物動態データ (519 例、MMF : 5683 測定時点、HES : 9478 測定時点) に基づき、PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM version 7.5)。なお、MMF 及び HES の薬物動態は、吸収過程に 8 つのトランジットコンパートメント及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F、②V/F 及び③ $K_a$  に対する共変量として、①体重、eGFR、MS 患者状態、年齢、性別、人種、総ビリルビン、アルブミン、AST 及び ALT、②体重、年齢、性別、人種、総ビリルビン、アルブミン、AST 及び ALT、③食事摂取が検討された。その結果、CL/F に対する共変量として、体重、eGFR (HES のみ) 及び MS 患者状態 (MMF のみ)、V/F にする共変量として体重 (HES のみ)、 $K_a$  に対する共変量として食事摂取が選択された。

最終モデル検討に共変量として組み込まれた体重について、定常状態での MMF 及び HES の  $AUC_{tau}$  は、70 kg の成人と比較して、50 kg の被験者ではそれぞれ 29%及び 18%高く、100 kg の被験者ではそれぞれ 23%及び 16%低くなると推定され、また、定常状態での MMF 及び HES の  $C_{max}$  は、70 kg の成人と比較して、50 kg の被験者ではそれぞれ 9%及び 22%高く、100 kg の被験者ではそれぞれ 8%及び 19%低くなると推定された。申請者は、DMF において体重が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 (平成 28 年 11 月 15 日付け「テクフィデラカプセル 120 mg 他」審査報告書) 及び本剤の申請用法・用量の投与により、DMF 及び本薬で同程度の曝露量が得られると考えること (6.1.2.参照) を踏まえると、体重が本薬の薬物動態に臨床的影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の薬物動態に食事が及ぼす影響について、以下のように説明している。

16) 第 I 相試験 (ALK8700-001 試験、ALK8700-A102 試験、ALK8700-A103 試験、ALK8700-A104 試験、ALK8700-A105 試験、ALK8700-A106 試験、ALK8700-A108 試験、ALK8700-A109 試験、ALK8700-A110 試験及び 272HV111 試験) 及び第 III 相試験 (ALK8700-A301 試験、ALK8700-A302 試験及び 272MS303 試験)

健康成人を対象に食事の影響を検討した第 I 相試験 (ALK8700-A102 試験) において、本剤を食後に投与した場合、血漿中の活性代謝物 MMF の  $C_{max}$  は空腹時投与と比較して 44%減少し、 $t_{max}$  は空腹時投与の 2.5 時間から 7.0 時間に延長したことから、食事摂取による吸収の遅延が示唆されたが、血漿中 MMF の  $AUC_{0-last}$  については食事の有無による影響は認められなかった (6.1.1 参照)。本剤で認められた食後投与による MMF の  $C_{max}$  の低下は、DMF を経口投与したときの  $C_{max}$  の低下と同程度であると確認された (6.1.2 参照)。患者を対象とした本剤の第 III 相試験 (ALK8700-A301 試験及び ALK8700-A302 試験) では、高脂肪食でない限りは、本剤は食事の摂取の有無にかかわらず投与され、有効性及び安全性に食事の影響を示唆する特段の問題は認められなかった。

なお、DMF では、食事別の安全性を確認した結果、空腹時投与では潮紅、消化器症状 (悪心、下痢等) の有害事象の発現が懸念されたこと等を踏まえて、食後投与の用法が設定された (平成 28 年 11 月 15 日付け「テクフィデラカプセル 120 mg 他」審査報告書)。

本剤は、DMF の副作用である消化管症状を低減することを期待して開発された製剤である。本剤の臨床試験において潮紅や胃腸障害に関連する有害事象の発現は認められたものの、食事の規定を設けずに本剤を投与した第 III 相試験において、DMF (空腹時投与) と比較して本剤で明らかに有害事象の発現割合が高い傾向は認められていない (7.R.3.1 表 9 参照)。また、第 I 相試験 (ALK8700-A102 試験) においても、空腹時投与と比較して高脂肪高カロリー食後投与で、潮紅や胃腸障害に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向や重症度が高い事象の発現は認められなかった。以上を踏まえ、第 I 相試験 (ALK8700-A102 試験) で認められた食事の摂取による  $C_{max}$  及び  $t_{max}$  の変化は、臨床上大きな影響は及ぼさないと考えられることから、本剤は食事の摂取の有無にかかわらず投与できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 6.R.2 腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、以下のように説明している。

腎機能障害が本剤の薬物動態へ及ぼす影響を検討した試験 (ALK8700-A108 試験) において、本剤 462 mg を単回経口投与したときの血漿中 HES の  $AUC_{0-\infty}$  は、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者ではそれぞれ、1.25 倍、1.7 倍及び 2.6 倍増加が認められた (6.2.3 参照)。安全性について、腎機能障害の有無別及び重症度別で、有害事象の発現割合が高くなる傾向や、特定の有害事象の発現や重症度が高い事象の発現はなかった (表 27)。

表 27 腎機能の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	正常	軽度	中程度	重度	全体
評価例数	8	8	8	8	32
全ての有害事象	6 (75.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	18 (56.3)
軽度	4 (50.0)	5 (62.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	15 (46.9)
中等度	2 (25.0)	0	0	1 (12.5)	3 (9.4)
重度	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
全体で2例以上に認められた有害事象					
潮紅	4 (50.0)	3 (37.5)	0	4 (50.0)	11 (34.4)
下痢	0	0	0	2 (25.0)	2 (6.3)
腹部膨満	2 (25.0)	0	0	0	2 (6.3)
接触皮膚炎	0	2 (25.0)	0	0	2 (6.3)

発現例数 (割合 (%))

第Ⅲ相試験 (A301 試験、A302 試験及び MS303 試験) では、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者は除外し、軽度の腎機能障害患者については本剤の用量調節規定は設けずに投与した。第Ⅲ相試験 (A301 試験、A302 試験及び MS303 試験) における腎機能の程度別の安全性は表 28 のとおりであった。軽度の腎機能障害を有する患者における安全性について、腎機能が正常の患者と比較して有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。なお、第Ⅲ相試験 (A301 試験) では、軽度の腎機能障害を有する被験者で尿路感染の有害事象の発現割合がやや高かったものの (腎機能が正常の患者 : 8.6% (73/845 例)、軽度の腎機能障害を有する患者 : 14.1% (29/205 例))、認められた事象の重症度は全て軽度又は中等度であること等を踏まえると、臨床的に問題となるような違いではなく、特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。

表 28 腎機能の程度別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	A302 試験		MS303 試験		A301 試験	
	正常	軽度	正常	軽度	正常	軽度
評価例数	181	71	99	3	845	205
全ての有害事象	137 (75.7)	60 (84.5)	96 (97.0)	3 (100)	753 (89.1)	178 (86.8)
軽度	87 (48.1)	37 (52.1)	50 (50.5)	1 (33.3)	254 (30.1)	51 (24.9)
中等度	47 (26.0)	21 (29.6)	38 (38.4)	1 (33.3)	421 (49.8)	106 (51.7)
重度	3 (1.7)	2 (2.8)	8 (8.1)	1 (33.3)	78 (9.2)	21 (10.2)
重篤な有害事象	3 (1.7)	1 (1.4)	11 (11.1)	1 (33.3)	100 (11.8)	22 (10.7)
投与中止に至った有害事象	3 (1.7)	1 (1.4)	2 (2.0)	0	59 (7.0)	24 (11.7)

発現例数 (%)

また、本剤が最初に承認された米国では、腎機能障害を有する患者における HES 曝露量の増加が安全性プロファイルに及ぼす影響は不明であったことから、添付文書において「No dosing adjustment is recommended in patients with mild renal impairment. VUMERITY is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment.」とされた。一方、その後承認された欧州では、第Ⅲ相試験 (A301 試験及び MS303 試験) における腎機能障害有無別の安全性を踏まえて、添付文書において「No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment. Long-term safety of diroximel fumarate has not been studied in patients with moderate or severe renal impairment.」とされた。欧州では腎機能障害の程度にかかわらず投与可能であるが、現時点で市販後の安全性情報からは、腎機能障害の影響を示唆する特段の問題は認められていない。

以上を踏まえ、腎機能障害を有する患者において代謝物 HES の血漿中曝露量が増加する傾向が認められたものの、臨床試験における安全性に関する成績等を踏まえると、臨床上大きな影響は及ぼさないと考えられることから、本剤は腎機能障害の有無及び程度にかかわらず投与できると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における中等度以上の腎機能障害を有する患者の検討例数は限られていることに留意する必要があるものの、腎機能障害が本剤の薬物動態へ及ぼす影響を検討した試験（ALK8700-A108 試験）及び第Ⅲ相試験（A301 試験、A302 試験及び MS303 試験）において、特段大きな問題は認められていないこと、欧州での市販後の安全性情報においても腎機能障害の影響を示唆する特段の問題は認められていないことを確認した。また、本剤は低用量（231 mg/回）から開始し、患者の状態等の安全性を踏まえた上で1回462 mgに増量すること等を踏まえると、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者も含めて、本剤の投与対象とすることは許容可能と考える。ただし、腎機能障害を有する患者において HES の曝露量が上昇することから、腎機能障害を有する患者に対して本剤を投与するには注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する必要がある。

## 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主な資料として、表 29 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 29 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	ALK8700-001 試験 5.3.3.1-1 (NCT02201849)	I	健康成人	【パート1】 56 【パート2】 16 【パート3】 32	【パート1】 プラセボ、本剤 49、105、210、420、630、840 又は 980 mg を単回経口投与 【パート2】 プラセボ、本剤 420 mg 又は DMF 240 mg を単 回経口投与 【パート3】 プラセボ、本剤 840 mg 又は DMF 240 mg を単 回経口投与	安全性 PK
		【パートA】 16 【パートB】 60			【パートA】 本剤 420 mg を単回経口投与 【パートB】 プラセボ、本剤 210、420 又は 630 mg を1日2 回5日間経口投与		
		ALK8700-A302 試験 5.3.5.1-1 (NCT03093324)	III	成人 RRMS 患者	【パートA】 120 【パートB】 386	本剤 462 mg 又は DMF 240 mg を1日2回5週 間経口投与 <sup>a), b)</sup>	安全性 PK 有効性
		1057			本剤 462 mg を1日2回96週間経口投与 <sup>c)</sup>		
	国際 共同	272MS303 試験 5.3.5.2-2 (jRCT2051210115)		成人 RMS 患者	136	本剤 462 mg を1日2回48週間経口投与 <sup>a)</sup>	

a) 本剤 231 mg/回を1日2回投与から開始し、1週間後から 462 mg/回の1日2回投与に増量

b) DMF 120 mg/回を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

c) 本剤又は DMF の投与経験がない被験者は、本剤 231 mg/回を1日2回投与から開始し、1週間後から 462 mg/回の1日2回投与に増量

### 7.1 海外第Ⅰ相試験（CTD5.3.3.1-1：ALK8700-001 試験<2014年7月～    月>）

健康成人を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するための臨床試験が米国で実施された。なお、本試験はパート1、パート2及びパート3（いずれも単回投与試験）から構成されており、以降はパート2及びパート3について記載する（パート1は、6.2.2.1 参照）。

パート2は、健康成人（目標症例数16例：プラセボ群4例、各群6例）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検3群2期クロスオーバー試験で実施された。用法・用量について、投与1回目はプラセボ、本剤 420 mg 又は DMF 240 mg を単回経口投与するとされ、7日間の休薬期間の後、1回目にプラセボを

投与された被験者はプラセボ、本剤 420 mg を投与された被験者は DMF 240 mg、DMF 240 mg を投与された被験者は本剤 420 mg を単回経口投与することとされた。無作為化された 16 例全例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。有害事象（プラセボ群、本剤 420 mg 投与、DMF 240 mg 投与、以下同順）は、25.0% (1/4 例)、75.0% (9/12 例)、83.3% (10/12 例) に認められ、いずれかにおいて 2 例以上に認められた有害事象は、潮紅 (0 例、8 例、8 例)、悪心 (0 例、0 例、3 例) であった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象は認められなかった。

パート 3 は、健康成人 (目標症例数 32 例：プラセボ群 8 例、各群 6 例) を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検 5 群 4 期クロスオーバー試験で実施された。用法・用量について、プラセボ又は 3 種類の本剤 1260 mg (即放性 (ER1)、中程度の即放性 (ER2)、徐放性 (ER3)) 及び DMF 240 mg を表 30 のとおり、各回 7 日間の休薬期間を空けて単回経口投与することとされた。

表 30 ALK8700-001 試験における各群の用量

	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
1 群	ER1	ER2	ER3	DMF 240 mg
2 群	ER2	ER3	DMF 240 mg	ER1
3 群	ER3	DMF 240 mg	ER1	ER2
4 群	DMF 240 mg	ER1	ER2	ER3
プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ

無作為化された 32 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はプラセボ群の 2 例に認められ、中止理由はその他 (頻回採血によるヘモグロビン/ヘマトクリット値の低下) であった。有害事象 (プラセボ群、ER1 投与、ER2 投与、ER3 投与、DMF 240 mg 投与、以下同順) は、37.5% (3/8 例)、45.8% (11/24 例)、45.8% (11/24 例)、20.8% (5/24 例)、66.7% (16/24 例) に認められ、いずれかにおいて 2 例以上に認められた有害事象は、潮紅 (0 例、7 例、4 例、2 例、15 例)、下痢 (0 例、2 例、2 例、2 例、0 例)、胃腸音異常 (0 例、2 例、1 例、0 例、0 例) であった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象並びに投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 海外第Ⅲ相試験① (CTD5.3.5.1-1: ALK8700-A302 試験<2017 年 3 月~2019 年 月>)

RRMS 患者<sup>17)</sup> (目標症例数 500 例<sup>18)</sup>: パート A 120 例 (本剤群 60 例、DMF 群 60 例)、パート B 380 例 (本剤群 190 例、DMF 群 190 例) を対象に、本剤の消化管忍容性、安全性及び薬物動態を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ドイツ及びポーランドで実施された。

本試験は、症例数の設定を除き同一の試験デザインであるパート A 及びパート B からなり、それぞれ 5 週間の二重盲検期と 2 週間のフォローアップ期間<sup>19)</sup>から構成された。症例数は、パート A の解析結果に基づき、パート B の症例数が 300 例 (各群 150 例) から 380 例 (各群 190 例) に変更された。なお、パート A に登録された被験者は、パート B に参加することはできないものとされた。

17) 主な選択基準は、①ランダム化前 30 日以内に再発の兆候が認められず、神経学的に安定している、②18 歳以上 65 歳以下、③McDonald の診断基準 (20 年改訂版) に従い RRMS と診断されている、④スクリーニング時及びランダム化時の EDSS スコアが 0 以上 6.0 以下である患者。

18) 当初、パート A の目標症例数として、主要評価項目であるいずれかの IGIS の個々の症状程度スコアが 3 以上であった平均日数を DMF 群で 4.5 日、本剤群で 2.5 日、標準偏差を 5.5 と仮定し、有意水準両側 10% の下で、負の二項回帰モデルを用いて検出力 80% 以上となる目標症例数として、合計 120 例 (各群 60 例) が設定された。その後、パート A の解析後に試験計画が変更され、パート A 及びパート B の両方を主要解析に用いることとし、全体の症例数について以下のとおり設定された。主要評価項目であるいずれかの IGIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった平均日数を DMF 群で 3.5 日、本剤群で 2.0 日、標準偏差を 5.9 と仮定し、有意水準両側 5% の下で、負の二項回帰モデルを用いて検出力 80% 以上となる目標症例数として、合計 500 例 (パート A: 各群 60 例 (合計 120 例)、パート B: 各群 190 例 (合計 380 例)) が設定された。

19) 二重盲検期を完了した被験者は継続投与試験 (A301 試験) に移行することが可能とされ、当該試験に参加しない被験者はフォローアップ期に移行することとされた。

用法・用量について、本剤 924 mg/日（本剤 231 mg を 1 日 2 回投与から開始し、1 週間後から 462 mg の 1 日 2 回投与に増量）又は DMF 480 mg/日（DMF 120 mg の 1 日 2 回投与から開始し、1 週間後から 240 mg の 1 日 2 回投与に増量）を 5 週間経口投与することとされた。

パート A 及びパート B で無作為化された合計 506 例（本剤群 254 例、DMF 群 252 例、以下同順）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（各群 1 例）を除く 504 例（253 例、251 例）全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、最終投与日以前に GGISIS<sup>20)</sup>又は IGISIS<sup>21)</sup>評価を 1 回以上有する 502 例（253 例、249 例）が FAS とされ、FAS が消化管忍容性の解析対象集団とされた。中止例は 26 例（8 例、18 例）であり、主な中止理由は、有害事象 19 例（4 例、15 例）、同意撤回 4 例（各群 2 例）等であった。

主要評価項目である、パート A 及びパート B の投与日数に対するいずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数の比は、表 31 のとおりであった。

表 31 パート A 及びパート B の投与日数に対するいずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数の比（A302 試験、FAS）

	評価例数	いずれかの IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数		DMF 群との比 [95%CI] <sup>a)</sup>
		平均値±標準偏差 中央値（最小値、最大値）	投与日数に対する比 [95%CI] <sup>a)</sup>	
本剤群	253	1.5 ± 2.85 0 (0, 19)	0.04 [0.03, 0.05]	0.54 [0.39, 0.75]
DMF 群	249	2.5 ± 4.68 1.0 (0, 34)	0.08 [0.06, 0.10]	

a) 試験パート（A 及び B）、地域（米国及び米国以外）、年齢、及び BMI を共変量とし、対数変換した投与日数をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出。

パート A 及びパート B における安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。

20) 過去 24 時間の消化器症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、及び下痢）の全体的な程度、煩わしき、機能的影響を被験者自身が 11 段階の数値評価スケール（「0：なし」から「10：極度」）である症状程度スコア及び煩わしきスコア、並びに各症状が日常生活の遂行、就労している場合は仕事の生産性にどの程度支障をきたすかを、被験者自身が 5 段階のリッカート尺度（0：全くない、1：わずかにある、2：ややある、3：かなりある、4：非常にある）である支障レベルを用いて評価した。加えて、GGISIS 記入時点で就労していたかどうか、就労していた場合は過去 24 時間に消化管症状が原因で仕事ができなかった時間を記入した。

21) 5 つの消化器症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、及び下痢）の発現率、程度、発現時期、持続時間、及び機能的影響を被験者自身が 11 段階の数値評価スケール（「0：なし」から「10：極度」）である症状程度スコア、及び各症状が日常生活の遂行にどの程度支障をきたすかを、被験者自身が 5 段階のリッカート尺度（0：全くない、1：わずかにある、2：ややある、3：かなりある、4：非常にある）である支障レベルを用いて評価した。症状の程度が 0 の場合又は症状が継続している場合には支障の程度は報告されなかった。

表 32 全ての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況  
(A302 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群	DMF 群
評価例数	253	251
全ての有害事象	198 (78.3)	210 (83.7)
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象		
潮紅	83 (32.8)	102 (40.6)
下痢	39 (15.4)	56 (22.3)
悪心	37 (14.6)	52 (20.7)
紅斑	20 (7.9)	21 (8.4)
そう痒症	18 (7.1)	18 (7.2)
上腹部痛	17 (6.7)	39 (15.5)
腹痛	16 (6.3)	24 (9.6)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)
上咽頭炎	15 (5.9)	11 (4.4)
ALT 増加	14 (5.5)	9 (3.6)
頭痛	10 (4.0)	14 (5.6)
嘔吐	9 (3.6)	22 (8.8)
疲労	6 (2.4)	13 (5.2)

発現例数 (%)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群 1.6% (4 例：多発性硬化症再発 2 例、多発性硬化症再発・自殺企図、心房細動 1 例)、DMF 群 1.2% (3 例：多発性硬化症再発 2 例、胆嚢炎 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は本剤群 1.6% (4 例：下痢、嘔吐、自殺企図、アレルギー性皮膚炎各 1 例)、DMF 群 5.6% (14 例：上腹部痛 4 例、腹痛 3 例、下痢・悪心・上腹部痛・嘔吐、下痢・嘔吐、下痢、腹部膨満感、胃腸痛、うつ病、蕁麻疹各 1 例) に認められ、自殺企図を除きいずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3 海外第Ⅲ相試験② (CTD5.3.5.2-1: ALK8700-A301 試験<2015年12月~2021年11月>)

A302 試験を完了した被験者又は RRMS 患者<sup>22)</sup> (目標症例数 1000 例以上) を対象に、本剤を長期投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が 10 カ国<sup>23)</sup> で実施された。

用法・用量について、本剤 924 mg/日 (本剤又は DMF の投与経験がない被験者は、本剤 231 mg の 1 日 2 回投与から開始し、1 週間後から 462 mg の 1 日 2 回投与に増量) を 96 週間経口投与する<sup>24)</sup> こととされた。

治験薬が投与された 1057 例全例が安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースライン後のいずれかの時点において、いずれかの有効性評価を 1 回以上有する 1041 例が FAS とされ、再発に係る評価を除き FAS が有効性の解析対象集団とされた。中止例は 257 例であり、主な中止理由は、有害事象 88 例、同意撤回 80 例、追跡不能 32 例等であった。

安全性について、全ての有害事象及び 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 33 のとおりであった。

22) 主な選択基準は、①Visit 2 前 30 日以内に再発の兆候が認められず、神経学的に安定している、②18 歳以上 65 歳以下、③McDonald の診断基準 (2010 年改訂版) に従い RRMS と診断されている、④スクリーニング (Visit 1) 時及び Visit 2 時の総合障害度スケール (EDSS) スコアが 0 以上 6.0 以下である患者。

23) ウクライナ、カナダ、スペイン、セルビア、ドイツ、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ロシア、米国

24) 忍容性が認められない被験者は、治験責任医師の判断により、投与 8 日目以降に 1 カ月間本剤 462 mg/日への減量が可能とされた。減量後忍容性が認められた被験者は本剤 924 mg/日に増量することとされ、減量後 1 カ月間本剤を投与した後も忍容性が認められない被験者は試験を中止することとされた。

表 33 全ての有害事象及び 5%以上に認められた有害事象の発現状況  
(A301 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群
評価例数	1057
全ての有害事象	938 (88.7)
5%以上に認められた有害事象	
潮紅	288 (27.2)
多発性硬化症再発	206 (19.5)
上気道感染	153 (14.5)
上咽頭炎	137 (13.0)
リンパ球減少症	124 (11.7)
下痢	109 (10.3)
尿路感染	104 (9.8)
頭痛	96 (9.1)
疲労	87 (8.2)
悪心	72 (6.8)
関節痛	70 (6.6)
そう痒症	70 (6.6)
副鼻腔炎	65 (6.1)
ALT 増加	59 (5.6)
背部痛	59 (5.6)
浮動性めまい	57 (5.4)
四肢痛	53 (5.0)

発現例数 (%)

死亡は 4 例（細菌性肺炎、転倒、高血圧性心疾患、心停止各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、腹痛 2 例、胃炎・慢性胃炎・好酸球性食道炎、潮紅・多発性硬化症再発、自然流産、肝機能検査値上昇、咽頭炎、胃炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、脈絡網膜炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 34 死亡以外の重篤な有害事象 (A301 試験、安全性解析対象集団)

本剤群 11.6% (123/1057 例)	多発性硬化症再発 52 例、自殺念慮、腹痛各 2 例、多発性硬化症再発・胆嚢炎・腹痛・転倒・嘔吐・背部痛・側腹部痛・偶発的過量投与、多発性硬化症再発・単径ヘルニア・子宮内膜増殖症・臍脱、多発性硬化症再発・尿路感染・良性前立腺肥大症、胃炎・慢性胃炎・好酸球性食道炎、卵巣障害・子宮ポリープ・子宮平滑筋腫、薬物乱用・物質誘発性精神病性障害・自殺企図、多発性硬化症再発・虫垂炎、多発性硬化症再発・転倒、多発性硬化症再発・椎間板障害、腰髄神経根障害・多発性硬化症再発、関節損傷・多発性硬化症再発、潮紅・多発性硬化症再発、心室性期外収縮・ウートホフ現象、子宮頸管ポリープ・子宮頸部上皮異形成、呼吸不全・喘息発作重積、肺炎・呼吸不全、発熱・咽頭炎、裂傷・四肢外傷性切断、第 8 神経損傷、機械的イレウス、多発性硬化症、上腕骨骨折、子宮平滑筋腫、卵管嚢胞、子宮出血、単径ヘルニア、大腿骨頸部骨折、尿管結石症、自然流産、心不全、細菌性肺炎、浸潤性乳管癌、交通事故、薬物過敏症、下肢骨折、高血糖、癩痕ヘルニア嵌頓、敗血症、骨盤脱、消化性潰瘍、椎間板突出、坐骨神経痛、高血圧性心疾患、肝機能検査値上昇、虚血性大腸炎、変形性関節症、ストレス心筋症、部分発作、良性副甲狀腺腫瘍、胆嚢炎、胆石症、ALT 増加、虫垂炎、心停止、胃炎、ルリッシュ症候群、胆汁うっ滞性肝損傷、小脳塞栓症、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、突発性頭蓋内圧亢進症、心筋梗塞、蜂巣炎、痙攣発作、脈絡網膜炎、肺塞栓症、咽頭膿瘍、双極 1 型障害各 1 例
---------------------------	---

投与中止に至った有害事象は 7.9% (84/1057 例：リンパ球減少症 14 例、多発性硬化症再発 11 例、リンパ球数減少 7 例、潮紅 5 例、下痢 3 例、ALT 増加、GFR 低下、肝機能検査値上昇、蕁麻疹各 2 例、薬物乱用・物質誘発性精神病性障害・自殺企図、ALT 増加・AST 増加、尿中アルブミン/クレアチニン比上昇、血中アルカリホスファターゼ上昇、血圧異常、肝酵素上昇、白血球減少、中枢神経系病変、多発性硬化症、片頭痛、不全片麻痺、肛門失禁、消化不良、過敏性腸症候群、消化性潰瘍、そう痒症皮疹、全身性そう痒症、心停止、高血圧性心疾患、心筋梗塞、転倒、下肢骨折、道路交通事故、情動障害、自殺念慮、疲労、異常感、薬物過敏症、過敏症、膀胱炎、細菌性肺炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、浸潤性乳管癌、食欲減退、腎障害、呼吸困難各 1 例) に認められ、リンパ球減少症 14 例、リンパ球数減少 7 例、潮紅 5 例、下痢 3 例、肝機能検査値上昇、蕁麻疹各 2 例、ALT 増加・AST 増加、尿中アルブミ

ン/クレアチニン比上昇、血中アルカリホスファターゼ上昇、血圧異常、白血球減少、中枢神経系病変、片頭痛、肛門失禁、そう痒症、全身性そう痒症、そう痒性発疹、情動障害、疲労、過敏症、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、食欲減退、呼吸困難各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### 7.4 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-2: 272MS303 試験<2021 年 ■ 月~2024 年 9 月>)

RMS 患者<sup>25)</sup> (目標症例数約 100 例<sup>26)</sup>: 日本人約 50 例、中国人約 50 例) を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本及び中国で実施された。

用法・用量について、本剤 924 mg/日 (本剤 231 mg を 1 日 2 回投与から開始し、1 週間後から 462 mg を 1 日 2 回投与に増量) を 48 週間経口投与する<sup>27)</sup>こととされた。

本試験に登録された 136 例のうち、治験薬が投与されなかった 34 例を除く 102 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。中止例は 17 例であり、主な中止理由は、同意撤回 7 例、効果不十分 5 例等であった。

安全性について、全ての有害事象及び 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 35 のとおりであった。

---

25) 主な選択基準: ①ベースライン (Day 1) 前 30 日以内に MS の再発の兆候が認められず、神経学的に安定している、②18 歳以上 65 歳以下、③McDonald の診断基準 (20■年改訂版) に従い RMS と診断されており、スクリーニング時及びベースライン (Day 1) 時の EDSS スコアが 0.0 以上 5.0 以下である患者。

26) 実施可能性の観点から設定された。なお、各コホート 50 例を組み入れた場合、発生率 4%の重篤な有害事象を少なくとも 1 件観測する確率は、A301 試験成績 (24 週時点) に基づき、87%である。

27) 潮紅又は胃腸障害に関連する有害事象により忍容性が認められない被験者は、治験責任医師の判断により、投与 8 日目以降に 1 カ月間本剤 462 mg/日への減量が可能とされた。減量後忍容性が認められた被験者は本剤 924 mg/日に増量することとされ、減量後 1 カ月間本剤を投与した後も忍容性が認められない被験者は試験を中止することとされた。

表 35 全ての有害事象及び 5%以上に認められた有害事象の発現状況  
(MS303 試験、安全性解析対象集団)

	本剤群
評価例数	102
全ての有害事象	99 (97.1)
5%以上に認められた有害事象	
潮紅	26 (25.5)
上気道感染	24 (23.5)
下痢	23 (22.5)
COVID-19	14 (13.7)
上咽頭炎	13 (12.7)
多発性硬化症再発	12 (11.8)
発熱	12 (11.8)
ALT 増加	11 (10.8)
リンパ球減少症	11 (10.8)
頭痛	11 (10.8)
そう痒症	10 (9.8)
発疹	9 (8.8)
口腔咽頭痛	9 (8.8)
ほてり	8 (7.8)
腹部不快感	8 (7.8)
上腹部痛	8 (7.8)
悪心	8 (7.8)
AST 増加	8 (7.8)
胃腸炎	6 (5.9)
腹痛	6 (5.9)
体重減少	6 (5.9)
白血球数減少	6 (5.9)
紅斑	6 (5.9)
咳嗽	6 (5.9)
免疫反応	6 (5.9)
高尿酸血症	6 (5.9)

発現例数 (%)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 11.8% (12/102 例：多発性硬化症再発 5 例、転倒・上腕骨骨折、多発性硬化症再発・ブドウ球菌性菌血症、足変形、変形性関節症、鉄欠乏性貧血、脱髄、再発寛解型多発性硬化症各 1 例) に認められ、鉄欠乏性貧血 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 2.0% (2/102 例：肝機能異常、浮動性めまい各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の開発計画の妥当性について

申請者は、本剤の開発計画の妥当性について、以下のように説明している。

本薬は、国内外で MS に係る効能・効果で承認されている DMF の活性代謝物である MMF のアミノエチルエステルであり、DMF の胃腸障害の副作用の改善を目的として開発された。DMF と本薬はいずれも、全身循環に入る前に同じエステラーゼ酵素系を介して速やかに活性代謝物である MMF に代謝されること、本剤 462 mg 及び DMF 240 mg 経口投与後の MMF の血漿中曝露量は同程度であったことから (6.1.2 参照)、本剤と DMF の有効性及び安全性プロファイルは同様であると考え、A301 試験及び A302 試験では DMF と比較した本剤の有効性及び安全性を確認することとした。その結果、A301 試験において、本剤 462 mg 投与時の有効性は DMF の主要な試験結果と比較して大きな違いはなく、DMF と比較して本剤で臨床上問題となる新たな有害事象は認められなかった。また、A302 試験において、本剤 462 mg

投与時の胃腸障害に関連する有害事象の発現割合は、DMF よりも低い傾向が示された。本邦における開発時点では、本剤の海外での主要な臨床試験である A302 試験及び A301 試験が既に開始されていたこと、国内 RRMS 患者数は限られていることを踏まえると、本邦単独で十分な症例数での比較試験を実施することは困難であった。これらのこと等を考慮し、DMF で既に得られている有効性及び安全性のエビデンスも考慮した上で、本邦を含む国際共同第Ⅲ相試験である MS303 試験において日本人患者における本剤投与時の有効性及び安全性を確認するとともに、A301 試験、A302 試験の結果も踏まえた上で、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

機構は、以下のように考える。

日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討するにあたり、本来であればプラセボ又は DMF と本剤の有効性及び安全性を比較する検証的試験を計画・実施することが望ましかったと考える。しかしながら、本邦における RRMS 患者数は限られており、また本剤と既承認の DMF はいずれも全身循環に入る前に速やかに同一の主要活性代謝物 MMF へ代謝され、本剤と DMF 投与時の MMF 曝露量は同程度であることが示されている。これらのこと等を踏まえると、DMF で既に得られている有効性及び安全性のエビデンスも考慮した上で、MS303 試験の成績に加え、A301 試験及び A302 試験の結果を踏まえて日本人 RRMS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する方針としたことは理解可能である。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のとおり説明している。

A301 試験及び MS303 試験において、探索的な位置付けではあるものの本剤投与時の有効性として、調整しない ARR<sup>28)</sup>、調整した ARR、EDSS スコア並びに MRI 画像所見に基づく評価（Gd 造影 T1 病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数及び新規 T1 低信号病巣数）を検討した。

MS303 試験、A301 試験の新規被験者、並びに DMF の第Ⅲ相試験である 109MS301 試験<sup>30)</sup>、109MS302 試験<sup>31)</sup>及び 109MS305 試験<sup>32)</sup>（パート 2）の有効性の結果について、同一時点の有効性データを間接的に比較した結果は表 36 のとおりであった。試験デザイン等が異なることから試験間での有効性の結果の比較には限界があるものの、いずれの有効性評価項目（調整しない ARR、調整した ARR、Gd 造影 T1

28) 再発は、109MS301 試験、109MS302 試験及び 109MS305 試験パート 2 では、発熱又は感染を伴わず、24 時間以上持続し、診察での新たな他覚的神経学的所見を伴う神経学的症状の新規発症又は再発と定義され、MS303 試験及び A301 試験では、発熱又は感染を伴わず、24 時間以上持続し、以下のいずれかを伴う神経学的症状の新規発症又は再発と定義された。

- ・ 治療担当神経内科医による診察時に、EDSS の所見と一致する新たな他覚的神経学的所見（症状発現から 7 日以内に実施）が認められ、かつ前回の来院時から 0.5 以上の EDSS スコアの増加
- ・ 機能別障害度の 1 つの評価項目（膀胱直腸機能／精神機能の変化を除く）で 2 以上の増加
- ・ 機能別障害度の 2 つの評価項目（膀胱直腸機能／精神機能の変化を除く）で 1 以上の増加

29) 再発総数を試験期間中の総観察年（代替 MS 治療薬投与期間は除外）で除して算出された。

30) RRMS 患者（目標症例数 1011 例、各群 337 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、プラセボ、DMF 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 96 週間経口投与とされた。

31) RRMS 患者（目標症例数 1232 例、各群 308 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、プラセボ、DMF 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、又はグラチラマー酢酸塩 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。

32) RRMS 患者（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））を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は、パート 1 ではプラセボ又は DMF 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 24 週間経口投与とされ、パート 2 では DMF 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）を食後に最長 4.5 年間継続経口投与とされた。

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 EDSS<sup>33)</sup>スコア変化量) における結果についても試験間で明らかな違いは認められず、本剤と DMF の有効性に大きな違いはないと考えた。また、MS303 試験の日本人集団の結果について、MS303 試験の全集団及び A301 試験の結果と比較して概ね同様の傾向であった。なお、長期投与時の有効性について、A301 試験における Week 96 の調整済 ARR [95%CI]<sup>34)</sup>は 0.13 [0.11, 0.17] であった。以上より、日本人 RRMS 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

表 36 本剤の臨床試験 (MS303 試験及び A301 試験) と DMF の第Ⅲ相試験 (109MS301 試験、109MS302 試験及び 109MS305 試験) の Week 48 の有効性データの比較

	MS303 試験		A301 試験	109MS301 試験		109MS302 試験		109MS305 試験 Part II			
	本剤	本剤	本剤	DMF	DMF	DMF	DMF	プラセボ/DMF 群		DMF/DMF 群	
	日本人集団	全集団	新規治療群	1日2回投与	1日3回投与	1日2回投与	1日3回投与	日本人集団	全集団	日本人集団	全集団
評価例数	52	102	582 <sup>c)</sup>	410	416	359	345	53	108	53	105
ベースライン時の ARR	0.6±0.69 (52 例)	0.7±0.75 (102 例)	0.8±0.79 (593 例)	1.3±0.67 (410 例)	1.3±0.60 (416 例)	1.3±0.63 (359 例)	1.4±0.72 (344 例)				
ベースラインから Week48 までの未調整 ARR <sup>a)</sup>	0.19 (52 例)	0.20 (102 例)	0.17 (593 例)	0.23 (410 例)	0.25 (416 例)	0.27 (359 例)	0.26 (345 例)	0.31 (53 例)	0.28 (108 例)	0.33 (53 例)	0.27 (105 例)
ベースラインから Week48 までの調整済 ARR [95%CI] <sup>b)</sup>	0.18 [0.09, 0.38] (52 例)	0.19 [0.11, 0.33] (102 例)	0.16 [0.12, 0.20] (593 例)	0.18 [0.14, 0.24] (410 例)	0.21 [0.16, 0.27] (416 例)	0.26 [0.20, 0.34] (359 例)	0.25 [0.19, 0.32] (345 例)	0.33 [0.20, 0.52] (53 例)	0.29 [0.20, 0.41] (108 例)	0.30 [0.19, 0.46] (53 例)	0.24 [0.17, 0.33] (105 例)
Gd 造影 T1 病巣数	0.0±0.15 (46 例)	0.1±0.55 (88 例)	0.2±1.53 (522 例)	0.1±0.69 (176 例)	0.4±2.80 (184 例)	0.4±1.58 (169 例)	0.4±1.07 (170 例)	0.1±0.29 (44 例)	0.4±1.04 (95 例)	0.3±1.09 (49 例)	0.3±1.17 (101 例)
新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数	1.7±3.51 (50 例)	4.0±13.33 (94 例)	2.7±7.53 (522 例)	2.0±4.78 (176 例)	3.0±7.43 (184 例)	3.5±6.17 (169 例)	2.9±4.57 (170 例)	1.3±2.61 (44 例)	2.3±4.11 (95 例)	0.9±2.54 (49 例)	1.1±3.36 (101 例)
新規 T1 低信号病巣数	0.9±1.96 (50 例)	2.9±11.46 (94 例)	1.9±5.03 (522 例)	1.4±2.88 (176 例)	1.7±3.20 (184 例)	2.7±5.30 (169 例)	1.6±2.54 (170 例)	1.0±1.80 (44 例)	1.7±3.49 (95 例)	0.3±0.82 (49 例)	0.7±2.49 (101 例)
ベースラインから Week48 までの EDSS スコア変化量	-0.21±0.53 (49 例)	-0.15±0.62 (93 例)	0.03±0.61 (521 例)	-0.04±0.64 (325 例)	-0.04±0.76 (338 例)	-0.02±0.73 (286 例)	-0.08±0.57 (276 例)	-0.10±0.76 (44 例)	-0.03±0.63 (95 例)	0.05±1.06 (47 例)	0.06±0.84 (97 例)

平均値±標準偏差 (例数)。代替 MS 治療薬への切替え後のデータは除外。

a) MS303 試験：総再発回数を試験期間の総被験者人年 (日数) で除し、365.25 を乗じて算出。

A301 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、109MS305 試験パート 2：総再発回数を試験期間の総被験者人年で除して算出。

b) MS303 試験：コホート [日本/中国]、ベースライン時における過去 12 カ月間の再発回数を共変量とし、対数変換した試験期間をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出。

A301 試験：来院時点 [0 週/48 週/96 週] を共変量とし、対数変換した試験期間をオフセット項とした Poisson 回帰モデルにより算出。

109MS301 試験、109MS302 試験、109MS305 試験パート 2：ベースライン時の EDSS スコア [2.0 以下/2.0 超]、ベースライン時の年齢 [40 歳未満/40 歳以上]、地域 (109MS301 試験、109MS302 試験及び 109MS305 試験パート 2 の全集団のみ) 及びベースライン時における過去 12 カ月間の再発回数を共変量とし、対数変換した試験期間をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出。

c) ARR は 593 例 (安全性解析対象集団)。

機構は、以下のように考える。

A301 試験及び MS303 試験における本剤の有効性の評価は探索的な位置付けであり、これらの試験成績から本剤の有効性を評価することには限界があり、また、試験間での有効性の結果の比較であることから結果解釈には限界がある。しかしながら、A301 試験及び MS303 試験における ARR や EDSS スコアを用いた身体的障害の程度、MRI 画像所見に基づく評価について、DMF の第Ⅲ相試験で認められた有

33) MS 患者の機能障害を評価するための指標であり、0 (神経学的検査正常) ~10 (MS による死亡) までを 0.5 単位で評価した。

34) 算出方法は表 36 脚注 b) のとおり。

効性の結果と大きく異なる傾向は認められていない。また、MS303 試験における日本人集団の有効性の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。本剤と DMF は主要活性代謝物である MMF の曝露量が同程度であることも考慮すると、本剤は DMF と同程度の有効性は期待できると判断する。

### 7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績に基づく 7.R.3.1～7.R.3.6 の検討を踏まえると、本剤使用時には PML、感染症、胃腸障害等の発現には特に注意を要するが、主要活性代謝物が同一である既承認薬の DMF 使用時と同様に、これらの事象に対する適切な安全対策の下で使用されることで、日本人 RRMS 患者における本剤の安全性は、認められた有効性を考慮すると、許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 本剤の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、A302 試験、A301 試験及び MS303 試験等の成績に基づき、以下のように説明している。

A302 試験、MS303 試験、A301 試験及び MS 患者を対象とした DMF の第Ⅱ相又は第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (C-1900 試験 (パート 1)、109MS301 試験及び 109MS302 試験) の併合解析 (Pool A<sup>35)</sup>) の成績を比較した結果は表 37 のとおりであった。試験間で投与期間等が異なるため比較には限界があるが、各臨床試験又は併合解析における本剤群と DMF 群で、全ての有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は概ね同様であり、SOC 別の有害事象で「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「胃腸障害」の事象が多く認められた点においても同様であった。また、DMF 投与時と比較して本剤投与時に新たな安全性の懸念は示唆されていない。

MS303 試験での本剤投与時における日本人集団と全体集団との比較について、日本人集団の検討例数が限られているため比較に限界はあるが、日本人集団では全体集団よりも下痢の発現割合が高い傾向が認められたことを除き、日本人集団と全体集団の有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。日本人集団で認められた下痢は中等度の 1 例を除きいずれも軽度であり、大部分は薬物治療を要しなかったことから、全体集団と同様に日本人集団においても本剤投与時の消化管症状の忍容性は良好と考える。

以上より、本剤と DMF の安全性プロファイルは概ね同様であること、また、DMF 投与時と比較して本剤投与時に新たな安全性の懸念は示唆されていないことから、DMF において現在実施中の安全対策と同様の安全対策を実施することで、日本人患者における本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

表 37 A302 試験、MS303 試験、A301 試験及び Pool A における有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	A302 試験		MS303 試験		A301 試験	Pool A	
	本剤群	DMF 群	本剤群		本剤群	プラセボ群	DMF 群
			日本人集団	全体集団			
評価例数	253	251	52	102	1057	836	1720
平均曝露期間 (週)	5.03	4.86	44.99	43.36	83.41	72.50	70.49
全ての有害事象	198 (78.3)	210 (83.7)	52 (100)	99 (97.1)	938 (88.7)	769 (92.0)	1614 (93.8)
因果関係が否定できない有害事象	165 (65.2)	181 (72.1)	37 (71.2)	72 (70.6)	655 (62.0)	370 (44.3)	1207 (70.2)
死亡	0	0	0	0	4 (0.4)	0	0
重篤な有害事象	4 (1.6)	3 (1.2)	6 (11.5)	12 (11.8)	122 (11.5)	173 (20.7)	272 (15.8)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.0)	10 (0.9)	18 (2.2)	31 (1.8)

35) DMF 群は、DMF120 mg/回の 1 日 1 回及び 1 日 3 回投与群、並びに DMF240 mg/回の 1 日 2 回及び 1 日 3 回投与群の併合解析

投与中止に至った有害事象	4 (1.6)	14 (5.6)	2 (3.8)	2 (2.0)	84 (7.9)	94 (11.2)	243 (14.1)
いずれかの群で5%以上の被験者で発現した有害事象							
潮紅	83 (32.8)	102 (40.6)	17 (32.7)	26 (25.5)	288 (27.2)	39 (4.7)	570 (33.1)
多発性硬化症再発	10 (4.0)	7 (2.8)	8 (15.4)	12 (11.8)	206 (19.5)	360 (43.1)	463 (26.9)
上咽頭炎	15 (5.9)	11 (4.4)	11 (21.2)	13 (12.7)	137 (13.0)	169 (20.2)	361 (21.0)
頭痛	10 (4.0)	14 (5.6)	6 (11.5)	11 (10.8)	96 (9.1)	138 (16.5)	287 (16.7)
下痢	39 (15.4)	56 (22.3)	19 (36.5)	23 (22.5)	109 (10.3)	86 (10.3)	253 (14.7)
悪心	37 (14.6)	52 (20.7)	5 (9.6)	8 (7.8)	72 (6.8)	72 (8.6)	218 (12.7)
尿路感染	8 (3.2)	9 (3.6)	1 (1.9)	5 (4.9)	104 (9.8)	96 (11.5)	206 (12.0)
上気道感染	9 (3.6)	9 (3.6)	6 (11.5)	24 (23.5)	153 (14.5)	88 (10.5)	205 (11.9)
疲労	6 (2.4)	13 (5.2)	1 (1.9)	1 (1.0)	87 (8.2)	91 (10.9)	202 (11.7)
背部痛	3 (1.2)	5 (2.0)	3 (5.8)	3 (2.9)	57 (5.4)	92 (11.0)	184 (10.7)
上腹部痛	17 (6.7)	39 (15.5)	6 (11.5)	8 (7.8)	40 (3.8)	47 (5.6)	179 (10.4)
関節痛	4 (1.6)	2 (0.8)	3 (5.8)	4 (3.9)	84 (7.9)	80 (9.6)	157 (9.1)
そう痒症	19 (7.5)	24 (9.6)	3 (5.8)	10 (9.8)	83 (7.9)	37 (4.4)	154 (9.0)
蛋白尿	2 (0.8)	3 (1.2)	0	0	14 (1.3)	59 (7.1)	152 (8.8)
腹痛	16 (6.3)	24 (9.6)	4 (7.7)	6 (5.9)	36 (3.4)	37 (4.4)	146 (8.5)
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (5.8)	5 (4.9)	39 (3.7)	65 (7.8)	137 (8.0)
発疹	5 (2.0)	6 (2.4)	3 (5.8)	9 (8.8)	30 (2.8)	29 (3.5)	130 (7.6)
嘔吐	9 (3.6)	22 (8.8)	1 (1.9)	2 (2.0)	40 (3.8)	38 (4.5)	126 (7.3)
錯感覚	3 (1.2)	4 (1.6)	3 (5.8)	4 (3.9)	48 (4.5)	69 (8.3)	123 (7.2)
四肢痛	2 (0.8)	3 (1.2)	2 (3.8)	2 (2.0)	53 (5.0)	59 (7.1)	120 (7.0)
ほてり	4 (1.6)	2 (0.8)	4 (7.7)	8 (7.8)	10 (0.9)	16 (1.9)	113 (6.6)
うつ病	2 (0.8)	1 (0.4)	0	4 (3.9)	49 (4.6)	67 (8.0)	101 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.5)	9 (3.6)	6 (11.5)	11 (10.8)	59 (5.6)	42 (5.0)	100 (5.8)
紅斑	23 (9.1)	28 (11.2)	3 (5.8)	6 (5.9)	59 (5.6)	10 (1.2)	97 (5.6)
副鼻腔炎	4 (1.6)	0	0	0	65 (6.1)	31 (3.7)	89 (5.2)
気管支炎	0	3 (1.2)	1 (1.9)	2 (2.0)	41 (3.9)	31 (3.7)	86 (5.0)
感覚鈍麻	3 (1.2)	4 (1.6)	1 (1.9)	3 (2.9)	43 (4.1)	55 (6.6)	81 (4.7)
口腔咽頭痛	2 (0.8)	0	5 (9.6)	9 (8.8)	16 (1.5)	33 (3.9)	80 (4.7)
胃腸炎	1 (0.4)	0	3 (5.8)	6 (5.9)	11 (1.0)	30 (3.6)	79 (4.6)
咳嗽	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (1.9)	6 (5.9)	36 (3.4)	38 (4.5)	77 (4.5)
発熱	4 (1.6)	3 (1.2)	8 (15.4)	12 (11.8)	26 (2.5)	40 (4.8)	74 (4.3)
浮動性めまい	5 (2.0)	2 (0.8)	3 (5.8)	5 (4.9)	57 (5.4)	41 (4.9)	72 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.6)	5 (2.0)	3 (5.8)	8 (7.8)	32 (3.0)	18 (2.2)	67 (3.9)
便秘	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (7.7)	5 (4.9)	49 (4.6)	35 (4.2)	55 (3.2)
リンパ球減少症	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (3.8)	5 (4.9)	124 (11.7)	2 (0.2)	39 (2.3)
白血球数減少	0	0	1 (1.9)	6 (5.9)	13 (1.2)	1 (0.1)	29 (1.7)
腹部不快感	3 (1.2)	5 (2.0)	4 (7.7)	9 (8.8)	18 (1.7)	13 (1.6)	38 (2.2)
月経困難症	2 (0.8)	0	3 (5.8)	3 (2.9)	5 (0.5)	9 (1.1)	28 (1.6)
鼻漏	0	3 (1.2)	3 (5.8)	4 (3.9)	11 (1.0)	8 (1.0)	27 (1.6)
体重減少	0	0	0	6 (5.9)	19 (1.8)	3 (0.4)	22 (1.3)
リンパ球数減少	0	0	3 (5.8)	11 (10.8)	46 (4.4)	1 (0.1)	17 (1.0)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)	0	0	9 (0.9)	3 (0.4)	11 (0.6)
好酸球増加症	0	2 (0.8)	3 (5.8)	3 (2.9)	6 (0.6)	1 (0.1)	9 (0.5)
好酸球数増加	0	0	3 (5.8)	3 (2.9)	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.3)
倦怠感	0	0	3 (5.8)	3 (2.9)	1 (<0.1)	1 (0.1)	6 (0.3)
軟便	0	1 (0.4)	4 (7.7)	4 (3.9)	3 (0.3)	0	2 (0.1)
高尿酸血症	0	0	2 (3.8)	6 (5.9)	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
免疫反応	0	0	6 (11.5)	6 (5.9)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (<0.1)
COVID-19	0	0	9 (17.3)	14 (13.7)	0	0	0
肝機能異常	0	0	3 (5.8)	4 (3.9)	0	0	0

発現例数 (%)

機構は、以下のように考える。

MS303 試験における日本人集団の検討例数は限られているものの、日本人集団と全体集団の有害事象の発現状況に明らかに異なる傾向は認められていない。A302 試験における本剤群と DMF 群の有害事象の発現状況についても明らかに異なる傾向は認められていない。試験期間が異なることから比較には限

界があるものの、A302 試験、MS303 試験、A301 試験及び Pool A における個別の有害事象の発現状況について、DMF 投与時と比較して本剤投与時に新たな安全性の懸念は示されておらず、MS303 試験の全体集団の成績に加えて、海外試験の成績も考慮して日本人患者における本剤の安全性を評価するとの申請者の方針は理解できる。

本剤の臨床試験における有害事象の発現状況、DMF の添付文書等における注意喚起等を踏まえ、PML、リンパ球数への影響及び感染症に関連する有害事象、胃腸障害に関連する有害事象、潮紅に関連する有害事象、並びに肝機能障害に関連する有害事象については、7.R.3.2 以降で詳細に検討する（7.R.3.2～7.R.3.6 参照）。上記の事象を除く本剤投与時の有害事象については、臨床試験における発現割合や重症度等を踏まえると、本剤の臨床使用において大きな問題となる懸念は示されていないことから、DMF と同様の安全対策の下で日本人患者における本剤の安全性は管理可能と判断する。

### 7.R.3.2 PML について

PML は、JC ウイルスによる中枢神経感染症であり、亜急性に様々な神経症候を呈し、多くは致死的な転帰をたどる疾患である（進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2023（プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班））。機構は、DMF を含め、MS の治療に用いられる既承認の一部の疾患修飾薬では重大な副作用として PML の発現が報告されていることを踏まえ、本剤投与時の PML の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床試験では本剤投与時に、PML の発現及び PML に関連する有害事象<sup>36)</sup>は報告されていない。

本剤及び DMF について、国内外の市販後安全性データ<sup>37)</sup>を用いて、20■年■月■日までに集積された国内外の本剤又は DMF が被疑薬である PML に関連する有害事象を検索した。また PML が疑われる症例は、臨床的エビデンスに基づき作成した PML 症例分類基準を用いて、Level 1（PML 確定）から Level 5（除外）のいずれかに分類した。その結果、本剤では、海外で PML に関連する有害事象について 4 例 4 件（進行性多巣性白質脳症 4 件（3 件が Level 3（低い疑い）、1 件が Level 4（判定不能）））の報告が認められ、いずれも重篤であった。転帰が死亡の症例はなかった。DMF では、海外で PML に関連する有害事象について 65 例 65 件（進行性多巣性白質脳症 64 件（14 件が Level 1（PML 確定）、12 件が Level 2（強い疑い）、22 件が Level 3（低い疑い）、16 件が Level 4（判定不能））及び JC ウイルス感染 1 件（Level 4（判定不能）））の報告が認められ、いずれも重篤であった。転帰が死亡であった症例は 8 例であった。本邦では、本剤及び DMF のいずれにおいても PML に関連する有害事象の報告は認められなかった。

以上より、本剤の臨床試験及び国内外市販後安全性データにおいて、現時点では本剤投与時に PML 確定症例は報告されていないものの、DMF 投与例において PML 確定症例が報告されていること、本剤と DMF は主要活性代謝物である MMF の曝露量が同程度であることを踏まえると、本剤投与時にも PML のリスクはあると考える。したがって、本剤投与開始前及び投与中のリンパ球を含む全血球数の定期的な測定を含め、本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に確認し、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害等の症状が現れた場合には MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに投与を中止し、

36) MedDRA PT 「ヒトポリオーマウイルス感染」、「脳脊髄液中 JC ウイルス検査陽性」、「JC ウイルスによる顆粒細胞障害」、「JC ウイルス感染」、「白質脳症」、「進行性多巣性白質脳症」

37) 処方患者数（20■年■月■日付け/20■年■月■日付け、以下同順）は本剤で■■■人/■■■人、DMF で■■■人/■■■人。累積曝露量は、本剤で■■■人年/■■■人年、DMF で■■■人年/■■■人年。

適切な処置を行うこと等、既承認の DMF で実施されている安全対策と同様の安全対策を実施することとする。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では本剤投与時に PML の発現は認められていない一方で、本剤の海外市販後に PML 確定症例ではないものの PML に関連する有害事象が報告されていること、主要活性代謝物が本剤と同一である DMF の投与時に PML の発現が報告され、死亡に至った症例も報告されていることを踏まえると、DMF と同様に、本剤においても PML の発現リスクはある。本剤投与開始前及び投与中のリンパ球を含む全血球数の定期的な測定を含め、本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に確認し、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害等の症状が現れた場合には、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに投与を中止し、適切な処置を行うこと等、既承認の DMF で実施されている安全対策と同様の安全対策を実施する必要がある。以上の安全対策が徹底された下で、本剤投与時の PML のリスクは、一定の管理が可能と判断する。

### 7.R.3.3 リンパ球数への影響及び感染症について

申請者は、本剤投与時のリンパ球数減少及び感染症の発現状況について、以下のように説明している。

DMF 投与時にはリンパ球数の減少が報告されていること（「テクフィデラカプセル 120 mg 他」添付文書）、本剤と DMF は主要活性代謝物である MMF の曝露量が同程度であることから、本剤投与時にも DMF と同様にリンパ球数が減少する可能性があると考え。リンパ球数の減少は日和見感染を含む感染症のリスク因子として知られており、また、PML が報告された DMF 投与例の多くでは、6 カ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されている（「テクフィデラカプセル 120 mg 他」添付文書）。

本剤及び DMF の臨床試験で認められたリンパ球減少に関連する有害事象<sup>38)</sup>は表 38 のとおりであった。

A302 試験において発現したリンパ球減少に関連する有害事象について、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。リンパ球減少が認められた合計期間(平均値±標準偏差)は、本剤群 14.3±10.45 日、DMF 群 13.0±11.53 日であり、リンパ球減少の状態が持続した最長期間(平均値±標準偏差)は、本剤群 14.3±10.45 日、DMF 群 13.0±11.53 日であった。本剤群でリンパ球減少が認められた被験者 18 例のうち、感染症に関連する有害事象は 6 例(33.3%、軽度 4 例(22.2%)、中等度 2 例(11.1%))に認められ、重篤な感染症は認められなかった。

MS303 試験において発現したリンパ球減少に関連する有害事象について、重症度はいずれも軽度であった。全体集団で、本剤の投与中止及び減量に至ったリンパ球減少に関連する有害事象は認められなかった。リンパ球減少が認められた合計期間(平均値±標準偏差)は、全体集団で 87.7±73.92 日、日本人集団で 93.5±72.65 日であった。リンパ球減少が認められた被験者のうち、感染症に関連する有害事象は全体集団で 27 例(61.4%)及び日本人集団で 18 例(64.3%)に認められた。認められた感染症に関連する事象は概ね軽度又は中等度であり、感染症の発現率及び重症度別の発現率は、全体集団と日本人集団のいずれにおいても、リンパ球減少が認められた被験者とリンパ球減少が認められなかった被験者で同

38) MedDRA PT 「リンパ球減少症」、「リンパ球数減少」、「B リンパ球数減少」、「T リンパ球数減少」、「CD4 リンパ球減少」、「CD8 リンパ球減少」、「CD19 リンパ球減少」、「CD4 リンパ球百分率減少」、「CD8 リンパ球百分率減少」、「リンパ球百分率減少」

程度であった。重篤な感染症は、リンパ球減少が認められた日本人被験者 1 例（ブドウ球菌性菌血症）のみに認められ、当該事象は治験薬との因果関係はなしと評価され、転帰は回復であった。

A301 試験において発現したリンパ球減少に関連する有害事象について、多くは軽度又は中等度であり、本剤の投与中止に至った事象はいずれも本剤との因果関係は否定されなかった。リンパ球減少<sup>39)</sup>が認められた合計期間（平均値±標準偏差）は 303.6±234.60 日であり、リンパ球減少の状態が持続した最長期間（平均値±標準偏差）は 264.0±224.70 日であった。リンパ球減少が認められた被験者 464 例のうち、感染症に関連する有害事象<sup>40)</sup>は 257 例（55.4%）に認められた。重症度別の内訳は、軽度 126 例（27.2%）、中等度 127 例（27.4%）、重度 4 例（0.9%）であったが、リンパ球減少が感染症と同時期に発現又は感染症の原因となったかは不明である。治験薬との因果関係が否定されなかった感染症は 52 例（11.2%）に認められた。減量に至った感染症は 1 例（0.2%）に認められた。投与中止に至った感染症は認められなかった。リンパ球減少が認められた被験者の感染症の発現率は、リンパ球減少が認められなかった被験者（257/593 例（43.3%））の発現率を上回ったが、軽度、中等度又は重度の感染症の発現率は、リンパ球減少が認められなかった被験者（135/593 例（22.8%）、115/593 例（19.4%）、7/593 例（1.2%））とリンパ球減少が認められた被験者で同程度であった。重篤な感染症は、リンパ球減少が認められた被験者で 4/464 例（0.9%）、リンパ球減少が認められなかった被験者で 5/593 例（0.8%）に認められ、リンパ球減少の有無で発現率に大きな違いは認められなかった。

一方、Pool A において、リンパ球減少に関連する有害事象の発現割合及びリンパ球数減少が認められた被験者の割合について、プラセボ群と比較して DMF 群で高い傾向が認められた。

表 38 本剤及び DMF の臨床試験におけるリンパ球減少に関連する有害事象の発現状況

	A302 試験		MS303 試験		A301 試験	Pool A	
	本剤群	DMF 群	本剤群		本剤群	プラセボ群	DMF 群
			日本人集団	全体集団			
評価例数	253	251	52	102	1057	836	1720
全ての有害事象	1 (0.4)	3 (1.2)	5 (9.6)	16 (15.7)	163 (15.4)	4 (0.5)	56 (3.3)
因果関係を否定できない有害事象	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (9.6)	15 (14.7)	155 (14.7)	2 (0.2)	46 (2.7)
重度の有害事象	0	0	0	0	5 (0.5)	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	21 (2.0)	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少に関連する個々の有害事象							
リンパ球減少症	1 (0.4)	3 (1.2)	2 (3.8)	5 (4.9)	124 (11.7)	2 (0.2)	39 (2.3)
リンパ球数減少	0	0	3 (5.8)	11 (10.8)	46 (4.4)	1 (0.1)	17 (1.0)
リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1 (<0.1)	1 (0.1)	1 (<0.1)
リンパ球数							
800 以上 910 cells/μL 未満	12 (4.7)	5 (2.0)	8 (15.4)	13 (12.7)	119 (11.3)	14 (1.7)	147 (8.5)
500 以上 800 cells/μL 未満	6 (2.4)	3 (1.2)	15 (28.8)	25 (24.5)	243 (23.0)	18 (2.2)	326 (19.0)
200 以上 500 cells/μL 未満	0	1 (0.4)	5 (9.6)	6 (5.9)	100 (9.5)	4 (0.5)	68 (4.0)
200cells/μL 未満	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (<0.1)
500 cells/μL 未満が 6 カ月以上持続	0	0	0	0	1 (<0.1)	0	17 (1.0)
500~800 cells/μL 未満が 6 カ月以上持続	0	0	0	0	129 (12.2)	0	110 (6.4)

発現例数 (%)

次に、日和見感染<sup>41)</sup>について検討した。

A302 試験では、日和見感染は認められなかった。

39) 試験期間中のいずれかの時点でリンパ球数が  $0.91 \times 10^9/L$  未満

40) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」

41) MedDRA SOC 「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」から特定された 421 の PT（例：抗酸性桿菌感染、アクチノミセス検査陽性、放線菌症）

MS303 試験では、日和見感染は1例（ブドウ球菌性菌血症）に認められたが、治験薬との因果関係はなしと評価され、転帰は回復であった。

A301 試験では、日和見感染は6/1057例（0.6%）に認められ、内訳は口腔カンジダ症2例、外陰部腔カンジダ症2例、口腔カンジダ症・カンジダ感染、食道カンジダ症・カンジダ感染各1例であった。認められた日和見感染はいずれも軽度（4例）又は中等度（2例）であり、非重篤で、リンパ球減少症との関連は認められず、口腔カンジダ症・カンジダ感染1例を除き、治験薬との因果関係はなしと評価された。カンジダ感染1件を除き、いずれも転帰は回復であった。

なお、Pool Aにおいては、日和見感染は認められなかった。

以上より、本剤投与時にはDMFと同様にリンパ球数減少やリンパ球減少症が認められている。現時点では本剤投与によるリンパ球数減少と重篤な感染症又は日和見感染との明らかな関連は示されていないが、PMLが報告されたDMF投与例の多くは6か月以上継続するリンパ球数の減少が報告されていること（「テクフィデラカプセル120mg他」添付文書）、DMFの臨床試験（109MS303試験）では重度のリンパ球数減少（500/mm<sup>3</sup>未満）が長期間継続後、PMLが発現した症例が1例報告されていること（「テクフィデラカプセル120mg他」医薬品リスク管理計画書）を踏まえると、本剤投与時にはDMF投与時と同様に、リンパ球数の減少について注意する必要がある。現在DMFにおいて実施中のリンパ球数減少に係る添付文書での注意喚起について、本剤でも同様に実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤投与時にはリンパ球数の減少が認められていることから、本剤の投与にあたっては、DMF投与時と同様にリンパ球数の減少に注意する必要がある。DMFと同様に、添付文書においてリンパ球数減少のリスクについて注意喚起した上で、本剤投与中は定期的にリンパ球数を含む全血球数をモニタリングし、リンパ球数が継続して減少している場合には、本剤の投与中止を含めて投与継続の可否を判断するよう注意喚起することが重要と判断する。

#### 7.R.3.4 胃腸障害について

申請者は、本剤はDMFの胃腸障害に関連する有害事象の低減を目的に開発されたことを踏まえ、胃腸障害に関連する有害事象<sup>42)</sup>について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験で認められた胃腸障害に関連する有害事象の発現状況は表39のとおりであった。

A302試験における胃腸障害に関連する有害事象、投与中止に至った事象の発現割合は、DMFと比較して本剤で低い傾向が認められた。認められた事象の多くは軽度142例（本剤群68例、DMF群74例）又は中等度60例（本剤群17例、DMF群43例）であり、重度の事象は9例（本剤群3例：悪心、腹部痛、嘔吐各1例、DMF群6例：腹部痛2例、腹部痛・下痢、下痢、上腹部痛、嘔吐各1例）に認められた。重篤な事象は認められなかった。胃腸障害に関連する有害事象が認められた被験者のうち、本剤群70/88例（79.5%）、DMF群100/123例（81.3%）が試験終了時までには回復した。投与中止に至った事象は14例（本剤群2例：下痢、嘔吐各1例、DMF群：12例、上腹部痛4例、腹痛3例、下痢・悪心・上腹部痛・嘔吐、下痢・嘔吐、下痢、腹部膨満、消化器痛各1例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。減量に至った事象は本剤群1例（腹部痛）に認められた。投与中断に至った

42) MedDRA SOC「胃腸障害」

事象は本剤群 1 例 (0.4%、悪心・嘔吐)、DMF 群 8 例 (3.2%、悪心・上腹部痛・下痢・嘔吐、悪心・下痢・嘔吐、下痢・悪心、腹痛・嘔吐、下痢・嘔吐、悪心、下痢、嘔吐各 1 例) に認められた。

MS303 試験において、認められた胃腸障害に関連する有害事象の重症度は軽度 (45 例) 又は中等度 (6 例) であり、重度又は重篤な事象は認められなかった。減量又は投与中断に至った事象は 5 例 (下痢・腹痛・悪心・上腹部痛、腹部不快感・下痢、腹痛・下痢、下痢、悪心各 1 例) に認められ、投与中止に至った事象は認められなかった。

A301 試験において認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象は 19 例 (1.8%、下痢 3 例、腹痛 2 例、下痢・下腹部痛・嘔吐、腹痛・悪心、消化性潰瘍・胃炎、便秘・齲歯、便意切迫・肛門失禁、慢性胃炎・好酸球性食道炎、口腔腫脹・嘔吐、機械的イレウス、消化不良、嘔吐、虚血性大腸炎、下腹部痛、便秘、悪心各 1 例) に認められた。重篤な事象は 10 例 (0.9%) に認められ、その内訳は腹痛、兎径ヘルニア各 2 例、胃炎・慢性胃炎・好酸球性食道炎、腹痛・嘔吐、虚血性大腸炎、機械的イレウス、消化性潰瘍、胃炎各 1 例であった。投与中止に至った事象は 7 例 (0.7%、下痢 3 例、肛門失禁、消化不良、過敏性腸症候群、消化性潰瘍各 1 例) に認められた。減量又は投与中断に至った事象は 19 例 (悪心 3 例、下痢 2 例、胃炎・慢性胃炎・好酸球性食道炎、下痢・嘔吐、腹部不快感・下痢、腹痛・下痢、腹痛、嘔吐、虚血性大腸炎、消化不良、胃食道逆流性疾患、不正咬合、機械的イレウス、慢性胃炎、口腔内不快感、舌腫脹各 1 例) であった。A301 試験で認められた胃腸障害に関連する有害事象の発現状況は、A302 試験の本剤群と概ね同様の傾向であった。

表 39 本剤の臨床試験で認められた胃腸障害に関連する有害事象の発現状況

	A302 試験		MS303 試験		A301 試験	Pool A	
	本剤群	DMF 群	本剤群		本剤群	プラセボ群	DMF 群
			日本人集団	全体集団			
評価例数	253	251	52	102	1057	836	1720
全ての胃腸障害に関連する有害事象	88 (34.8)	123 (49.0)	32 (61.5)	51 (50.0)	337 (31.9)	303 (36.2)	828 (48.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	10 (0.9)	5 (0.6)	19 (1.1)
重度の有害事象	3 (1.2)	6 (2.4)	0	0	19 (1.8)	15 (1.8)	64 (3.7)
投与中止に至った有害事象	2 (0.8)	12 (4.8)	0	0	7 (0.7)	7 (0.8)	80 (4.7)
いずれかの群で 5%以上の被験者で発現した有害事象							
下痢	39 (15.4)	56 (22.3)	19 (36.5)	23 (22.5)	109 (10.3)	86 (10.3)	253 (14.7)
悪心	37 (14.6)	52 (20.7)	5 (9.6)	8 (7.8)	72 (6.8)	72 (8.6)	218 (12.7)
便秘	3 (1.2)	2 (0.8)	4 (7.7)	5 (4.9)	49 (4.6)	35 (4.2)	55 (3.2)
上腹部痛	17 (6.7)	39 (15.5)	6 (11.5)	8 (7.8)	40 (3.8)	47 (5.6)	179 (10.4)
腹痛	16 (6.3)	24 (9.6)	4 (7.7)	6 (5.9)	36 (3.4)	37 (4.4)	146 (8.5)
下腹部痛	15 (5.9)	17 (6.8)	0	0	9 (0.9)	3 (0.4)	11 (0.6)
嘔吐	9 (3.6)	22 (8.8)	1 (1.9)	2 (2.0)	40 (3.8)	38 (4.5)	126 (7.3)
腹部不快感	3 (1.2)	5 (2.0)	4 (7.7)	9 (8.8)	18 (1.7)	13 (1.6)	38 (2.2)
軟便	0	1 (0.4)	4 (7.7)	4 (3.9)	3 (0.3)	0	2 (0.1)

発現例数 (%)

さらに申請者は、本剤投与時の消化器症状について、A302 試験成績から以下のとおり説明している。

A302 試験では、消化器症状を評価するスコアである IGISIS 又は GGISIS を用いて、本剤と DMF 投与時の消化器症状の程度を検討した。本剤及び DMF について、IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数、及び GGISIS の症状程度スコアが 1 以上であった日数はそれぞれ表 31 及び表 40 のとおりであり、本剤は DMF と比較して、IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数、及び GGISIS の症状程度スコアが 1 以上であった日数が少なかった。これらの結果は、胃腸障害に関連する有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が DMF 群と比較して本剤群で低かったことと一貫しており、DMF と比較して本剤の消化器症状に関する忍容性の改善傾向が認められたと考える。

表 40 パート A 及びパート B の投与日数に対する GGISIS の症状程度スコアが 1 以上であった日数の比 (A302 試験、FAS)

	評価 例数	GGISIS の症状程度スコアが 1 以上であった日数		DMF 群との比 <sup>a)</sup> [95%CI]
		平均値±標準偏差 中央値 (最小値、最大値)	投与日数に対する比 [95%CI] <sup>a)</sup>	
本剤群	252	2.1 ± 4.43 0 (0, 35)	0.06 [0.05, 0.08]	0.70 [0.50, 0.97]
DMF 群	247	2.8 ± 5.19 1.0 (0, 34)	0.09 [0.07, 0.11]	

a) 試験パート (A 及び B)、地域 (米国及び米国以外)、年齢、及び BMI を共変量とし、対数変換した投与日数をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出。

次に申請者は、胃腸障害に関連する有害事象のうち、最も発現例数の多かった事象である下痢について、以下のとおり説明している。

A302 試験では本剤群 39 例 (15.4%)、DMF 群 56 例 (22.3%) に下痢が認められた。認められた事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の下痢 2 例はいずれも DMF 群であった。重篤な下痢は認められず、多くの被験者では転帰は回復であり (84/95 例)、併用薬による治療を必要としなかった (89/95 例)。投与期間中の下痢の発現までの期間 (中央値) 及び下痢の持続期間 (中央値) は、それぞれ本剤群 14.0 日及び 2.0 日、DMF 群 13.5 日及び 3.3 日であり、本剤と DMF で同程度であった。

MS303 試験では全体集団において 23 例 (22.5%) に下痢が認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な下痢は認められなかった。多くの被験者では転帰は回復であり (21/23 例)、11 例は併用薬による治療を必要としなかった。下痢は投与開始後 4 週間に最も多く発現した。日本人集団においては 19 例 (36.5%) に下痢が認められ、そのうち 17 例の転帰は回復であり、10 例は併用薬による治療を必要としなかった。大部分の下痢 (16 例) は投与開始後 4 週間に発現し、下痢の持続期間 (中央値) は 1.64 週間であった。日本人集団における下痢の発現状況は、全体集団での発現状況と大きな違いは認められなかった。

A301 試験では 109 例 (10.3%) に下痢が認められ、重症度別では軽度 67 例、中等度 38 例、重度 4 例であり、大部分は軽度又は中等度であった。重篤な下痢は認められなかった。下痢を発現した 109 例中 105 例の転帰は回復であった。新規被験者及び移行被験者共に、下痢の発現率は投与開始後 4 週間で最も高く、経時的に低下した。下痢の発現率は新規被験者でより高く、投与開始後 4 週間に多く発現した。下痢の持続期間 (中央値) は、A302 試験の本剤群の移行被験者 (3.5 日) 及び A302 試験の DMF 群からの移行被験者 (4.5 日) と比較して、新規被験者 (8.5 日) で長かった。

また、申請者は、日本人における本剤投与時の胃腸障害に関連する有害事象について、以下のよう説明している。

日本人における胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を検討するために、MS303 試験の日本人被験者 52 例における本剤 48 週間投与時の安全性データと、A301 試験における外国人新規被験者 (593 例)、及び DMF の第Ⅲ相試験である 109MS305 試験パート 2 のプラセボ/DMF 群の日本人被験者 53 例における DMF 48 週間投与時の安全性データを間接的に比較した。

MS303 試験の日本人集団で認められた胃腸障害に関連する有害事象の多くは軽度であり、重度、重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。MS303 試験の日本人集団では下痢の発現率が高かったが、重症度はほとんどが軽度 (18/19 例) であり、11/19 例は併用薬による治療を必要せず、日本人集団における消化管症状の忍容性は全体集団と同様に概ね良好であった。また、下痢の発現割合は、109MS305 試験パート 2 の日本人集団 (9.4%) と比較して MS303 試験の日本人集団 (36.5%) で高かった。しかし

ながら、MS303 試験の日本人集団では、重度、重篤及び投与中止に至った胃腸障害に関連する有害事象は認められなかった一方で、109MS305 試験パート 2 の日本人集団では重度、重篤及び投与中止に至った胃腸障害に関連する有害事象がそれぞれ 3 例 (5.7%)、2 例 (3.8%) 及び 1 例 (1.9%) に認められた。胃腸障害に関連する有害事象全体の発現状況に加え、重度、重篤及び投与中止に至った胃腸障害に関連する有害事象の発現状況を考慮すると、MS303 試験の日本人集団で示された本剤の消化管症状の忍容性は、109MS305 試験での DMF の消化管症状の忍容性よりも明らかに劣るとは言えないと考える。

以上より、胃腸障害に関する有害事象の発現割合は DMF と比較して本剤で低い傾向が認められたことから、本剤の消化管症状の忍容性は DMF よりも良好であると考えられる。しかしながら、本剤投与時には胃腸障害に関連する有害事象の発現が認められていることを踏まえると、既承認の DMF と同様に、本剤投与により胃腸障害に関連する事象が認められる可能性があることに注意する必要があるとあり、添付文書等において、本剤投与時の胃腸障害の発現リスクについて注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

A302 試験における胃腸障害に関する有害事象の発現割合について、全ての胃腸障害に関する有害事象及び投与中止に至った事象の発現割合は DMF と比較して本剤で低い傾向が認められ、A301 試験においても A302 試験の本剤投与群と概ね同様の傾向が認められている。また、認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、投与中止に至った事象の発現率は限られている。加えて、申請者の説明のとおり、本剤と DMF の消化器症状を評価した A302 試験において、DMF と比較して本剤で IGISIS の個々の症状程度スコアが 2 以上であった日数が少なく、また、GGISIS の症状程度スコアについても DMF と比較して本剤で小さい傾向が示された。

一方、日本人を含むアジア人を対象とした MS303 試験と、A301 試験、A302 試験及び Pool A との比較において、試験間比較であることから結果の解釈に留意する必要があるものの、MS303 試験での本剤群の全ての胃腸障害に関する有害事象の発現割合は、A301 試験及び A302 試験の本剤群よりも高く、Pool A 及び A302 試験の DMF 群と明らかな違いは認められなかった。また、MS303 試験における日本人集団では、全体集団と比較して、全ての胃腸障害に関連する有害事象及び下痢の発現割合が多い傾向が認められている。

以上より、胃腸障害に関連する有害事象の発現割合は DMF と比較して本剤で低い可能性はあるものの、本剤投与時には下痢をはじめとした胃腸障害が認められていることから、DMF と同様に、添付文書等において胃腸障害の発現リスクについて注意喚起することが重要と判断した。

#### 7.R.3.5 潮紅について

申請者は、潮紅に関連する有害事象<sup>43)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

A302 試験では、潮紅に関連する事象は全体集団で 50.4% (254/504 例) に認められ、発現割合は DMF 群 138 例 (55.0%) と比較して本剤群 116 例 (45.8%) で低かった。大部分の潮紅に関連する事象が軽度又は中等度であり、重度の事象 5 例はいずれも DMF 群の被験者に発現し、3 例が試験終了時まで回復し、投与量の変更が必要となった事象は認められなかった。重篤、投与中止及び試験中止に至った事象

43) MedDRA PT 「潮紅」、「ほてり」、「紅斑」、「全身紅斑」、「灼熱感」、「皮膚灼熱感」、「熱感」、「そう痒症」、「全身性そう痒症」、「発疹」、「そう痒性皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「斑状皮疹」、「丘疹性皮疹」

は認められず、潮紅に関連する事象が発現した被験者 254 例のうち 145 例（本剤群 68 例、DMF 群 77 例）の転帰は回復であった。

MS303 試験では、潮紅に関連する事象は全体集団で 37.3% (38/102 例) に認められた。被験者の 5%超に認められた事象は、潮紅 26 例 (25.5%)、ほてり 8 例 (7.8%) 及び紅斑 6 例 (5.9%) であり、1 例 (1.0%) に発現した中等度の紅斑を除き、いずれも軽度であった。12 例の事象（潮紅 8 例、ほてり 3 例、紅斑 1 例）を除き、いずれも転帰は回復であった。重篤、投与中止及び試験中止に至った事象は認められなかった。潮紅に関連する事象は、投与開始後 4 週間までに最も多く発現した。日本人集団では潮紅に関連する事象は 46.2% (24/52 例) に認められ、被験者の 5%超に発現した事象は、潮紅 17 例 (32.7%)、ほてり 4 例 (7.7%) 及び紅斑 3 例 (5.8%) であり、発現した事象はいずれも軽度であった。9 例の事象（潮紅 6 例、ほてり 3 例）を除き、いずれも転帰は回復であった。重篤、投与中止及び試験中止に至った事象は認められなかった。潮紅により治験薬を減量又は中断した被験者は 1 例 (1.9%) であった。

A301 試験において、潮紅に関連する有害事象の発現率は 37.3% (394/1057 例) であり、A302 試験からの移行被験者（本剤群 22.2% (53/239 例)、DMF 群 21.8% (49/225 例)）と比較して、新規被験者 (49.2% (292/593 例)) で発現率が高かった。潮紅に関連する有害事象は、通常、投与開始直後に発現し、投与開始後 1 カ月までに最も多く発現することから、この差は移行被験者が先行試験である A302 試験で本剤又は DMF を 5 週間投与されていたことに起因する可能性が高い。認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の事象は 6 例 (0.6%) であった。重篤な事象は新規被験者の 1 例（潮紅）で認められ、本剤との因果関係は否定されず、治験薬の投与は一時中断後に減量することなく再開された。潮紅により治験薬を減量又は中断した被験者は 6 例 (0.6%) であり、いずれも新規被験者であった。治験薬の投与を中止した被験者は 5 例 (0.5%) であった。潮紅に関連する事象が認められた被験者のほとんど (317/394 例) の転帰は回復であった。潮紅に関連する事象は投与開始後 4 週間までに最も多く認められ、経時的に減少し、持続期間の中央値は 13.0 日であった。

以上より、臨床試験において認められた事象はほとんどが軽度又は中等度であり、本剤投与中断又は減量が必要であった事象は限られていることから、本剤投与による潮紅に関連する有害事象について臨床上的大きな懸念は示されていないと考える。しかしながら、臨床試験において潮紅に関連する有害事象の発現が認められていることを踏まえると、本剤投与により潮紅に関連する事象が認められる可能性があることに注意する必要があるとあり、既承認の DMF と同様に、本剤投与時の潮紅の発現状況について添付文書等で注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において潮紅に関連する有害事象の発現が認められていることを踏まえると、本剤投与により潮紅に関連する事象が認められる可能性があることに注意する必要があるとあり、既承認の DMF と同様に、本剤投与時の潮紅の発現状況について添付文書等で注意喚起することが重要である。また、臨床試験で認められた潮紅に関連する事象の多くは軽度又は中等度であり、本剤の投与中断又は減量することなく回復していることを踏まえると、現時点では潮紅に関連する有害事象が本剤の臨床使用において大きな問題となる可能性は低いと判断する。

### 7.R.3.6 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害に関連する有害事象<sup>44)</sup>の発現状況について、以下のように説明している。

A302 試験では、肝機能障害に関連する有害事象は認められなかった。基準値上限の3倍以上のALT及びASTは、本剤群でそれぞれ1.2% (3/249例) 及び0.8% (2/250例)、DMF群でそれぞれ2.1% (5/243例) 及び1.6% (4/243例) に認められ、基準値上限の3倍以上のALP及び基準値上限の2倍以上の総ビリルビンがDMF群0.4% (1/243例) に認められた。Hy's Lawの基準<sup>45)</sup>に該当した被験者は認められなかった。

MS303 試験では、肝機能障害に関連する有害事象が6.9% (7/102例) に認められ、その内訳は、肝機能異常4例、肝病変、肝不全、低蛋白血症各1例であった。肝機能障害に該当する有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象は4.9% (5/102例) に認められた。重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は1.0% (1/102例) に認められ、減量に至った有害事象は認められなかった。基準値上限の3倍以上のALT及びASTは、それぞれ10.8% (11/102例) 及び2.0% (2/102例) に認められ、基準値上限の5倍超のALTは1.0% (1/102例) に認められた。基準値上限の1.5倍超の総ビリルビンは1.0% (1/102例)、基準値上限の3倍以上のγ-グルタミルトランスフェラーゼが5.9% (6/102例) に認められたが、Hy's Lawの基準に該当した被験者は認められなかった。

A301 試験では肝機能障害に関連する有害事象が0.5% (5/1057例) に認められ、その内訳は、肝嚢胞2例、脂肪肝・肝脾腫大、胆汁うっ滞性肝損傷、高トランスアミナーゼ血症各1例であり、いずれの事象も軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は1例(胆汁うっ滞性肝損傷)に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った事象及び減量に至った事象は認められなかった。基準値上限の3倍超のALT及びASTはそれぞれ2.1% (22/1057例) 及び1.2% (13/1057例) に認められ、これらのうち、基準値上限の5倍超のALT及びASTはそれぞれ9例及び6例、基準値上限の10倍超のALT及びASTはそれぞれ2例に認められた。Hy's Lawの基準に該当した被験者は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において肝機能障害に関連する有害事象の発現が認められていることを踏まえると、本剤投与により肝機能障害に関連する事象が認められる可能性があることに注意する必要がある。既承認のDMFと同様に、本剤投与時には定期的に肝機能検査を行うよう添付文書等で注意喚起することが重要である。なお、臨床試験では、Hy's Lawの基準に該当する症例は認められておらず、また認められた肝機能障害に関連する事象の多くは本剤の投与中止又は減量に至っていないことを踏まえると、本剤投与による肝機能障害に関連する有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断する。

### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は以下のように説明した。

MSの治療目標は、発症初期から脳や脊髄の組織を保護し、生涯にわたって脳の機能を最大限に維持することである(Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016; 9: S5-48)。国内診療ガイドラインにおいて

44) MedDRA HLT「胆汁うっ滞および黄疸」、「肝および肝胆道系障害 NEC」、「肝酵素および肝機能障害」、「肝不全およびその関連疾患」、「肝線維症および肝硬変」、「肝代謝性障害」、「肝血管障害」、「肝胆道系徴候および症状」、「肝細胞障害および肝炎 NEC」

45) ALT又はASTが基準値上限(ULN)の3倍以上かつ総ビリルビンがULNの2倍以上に上昇

RRMS に対する治療は、再発頻度、MRI 活動性、予後不良因子の有無、患者背景等を考慮して、個々の患者に応じて選択することとされているが、本邦で MS に係る効能・効果で承認されている経口治療薬の治療選択肢は限られている（多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023、日本神経学会）。

本剤は、本邦で承認されている DMF と主要活性代謝物の曝露量が同程度となるよう開発された治療薬である。RRMS 患者を対象に実施された臨床試験において、DMF と同様の有効性が認められ（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。以上より、本剤は RRMS 患者に対する新たな治療選択肢の一つになりうると考えられる。

なお、A302 試験において胃腸障害に関連する有害事象の発現割合は DMF よりも本剤で低い傾向が認められたものの、A301 試験、A302 試験及び MS303 試験において本剤投与時には重篤な事象を含めて胃腸障害に関連する有害事象の発現は認められていることから、胃腸障害に関する有害事象の発現状況を含め、現在 DMF で実施中の添付文書等での注意喚起及び安全対策は、本剤でも引き続き実施する予定である（7.R.3.4 参照）。

機構は、以下のように考える。

7.R.1～7.R.3 における検討及び RRMS に対する治療体系を踏まえると、本剤は、RRMS 患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得る。胃腸障害に関する有害事象の発現割合は、A302 試験において DMF と比較して本剤で低い傾向は示されたものの、本剤投与時にも DMF 投与時と同様に胃腸障害に関する有害事象の発現に注意する必要があるとあり、胃腸障害に関する有害事象の発現状況を含め、現在 DMF で実施中の添付文書等での注意喚起及び安全対策を本剤でも引き続き実施することが重要である。

#### 7.R.5 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験である A301 試験及び A302 試験は、RRMS 患者を対象として実施した。MS303 試験は、米国における複数の MS 治療薬の承認効能・効果等を考慮して、RRMS 患者と活動性 SPMS の両方を含む広義の RMS 患者を対象として実施することとしたものの、結果として RRMS 患者のみが試験に組み入れられた。これら A302 試験、A301 試験及び MS303 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

なお、本邦における DMF の承認効能・効果は「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」であり、効能又は効果に関連する注意において「進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない」旨が注意喚起されている。本邦における MS を承認効能・効果とする既承認薬では、主に RRMS 患者を対象とした臨床試験成績に基づき、DMF を含めて効能又は効果で病型を限定せずに承認されている。これら既承認薬の一部では、承認後に行われた臨床試験において SPMS 又は PPMS に対する有効性が示されなかったとの報告があること、また、国内外の MS の診療ガイドラインにおいて病型ごとに推奨されている薬物治療は異なっている（*Neurology* 2018; 90: 777-88、*Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: 96-120）こと等から、近年承認された MS 治療薬は、臨床試験の対象患者及び試験成績に基づき、病型を限定した効能・効果が設定されている。

以上より、本剤の効能・効果は DMF を含めた既承認薬の承認効能・効果も参考に、RRMS の再発予防及び身体的障害の進行抑制とすることとした。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性及び安全性が確認された A302 試験、A301 試験及び MS303 試験の対象患者等を踏まえると、本剤の効能・効果を申請のとおり、RRMS の再発予防及び身体的障害の進行抑制とすることは適切と判断する。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (ALK8700-001 試験) における結果から、本剤 462 mg 投与時の MMF 曝露量と DMF 240 mg 投与時の MMF 曝露量が近似すると示唆されたことから、ALK8700-A103 試験、ALK8700-104 試験及び ALK8700-109 試験では、本剤 462 mg と DMF 240mg 投与時の MMF 曝露量を比較することとした。その結果、本剤 462 mg 単回投与時と DMF 240 mg 単回投与時の MMF 曝露量は同程度であった (6.1.2 参照)。これらのこと等から、第 III 相試験である A302 試験、A301 試験及び MS303 試験では、本剤 462 mg を 1 日 2 回経口投与することとし、当該試験で本剤の有効性及び安全性が確認された (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

また、DMF の承認用法・用量と同様に、A301 試験及び MS303 試験では忍容性が認められない場合に、患者の状態に応じて最長 1 カ月間本剤 231 mg の 1 日 2 回投与への減量が可能とされた。減量に至った有害事象は A301 試験で 18 例 (1.7%)、MS303 試験で 6 例 (5.9%) に認められ、減量した 24 例中 17 例 (A301 試験 : 12/18 例、MS303 試験 : 5/6 例) は 1 カ月以内に本剤 462 mg の 1 日 2 回投与へ再増量して試験を完了し、一時的な減量により被験者の投与継続が可能であった。

以上より、本剤の用法・用量は臨床試験における規定を踏まえ、本剤 1 回 231 mg の 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 462mg の 1 日 2 回投与へ増量することとした上で、副作用等が認められた場合には患者の状態を観察しながら本剤 231 mg の 1 日 2 回投与へ減量することができる旨を添付文書等で注意喚起することとした。

機構は、A302 試験、A301 試験及び MS303 試験における本剤の用法・用量の規定、並びに得られた有効性及び安全性の成績を踏まえると、本剤の用法・用量を、本剤 1 回 231 mg の 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 462mg の 1 日 2 回投与へ増量すると設定し、副作用等発現時には患者の状態を観察しながら 1 回 231mg の 1 日 2 回投与へ減量することができる旨を添付文書にて注意喚起することは適切と判断する。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.3 のとおり、活性代謝物が同一である既承認薬の DMF と同様に、本剤の投与にあたっては、PML、リンパ球数減少、感染症、胃腸障害、潮紅及び肝機能障害の発現には特に注意を要する。しかしながら、現時点で得られている臨床試験成績等からは、本剤投与時に既承認である DMF 投与時の安全性リスクを上回る新たな懸念は認められていない。したがって、日本人 RRMS 患者に対する本剤の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、本剤投与にあたって、既承認の DMF 投与時と同様に、PML、リンパ球数減少、感染症、胃腸障害、潮紅及び肝機能障害の発現には特に注意を要するものの、現時点で得られている臨床試験成績等からは、RRMS 患者に対する本剤の投与において、既承認の DMF の安全性リスクを上回る新たな懸念は認められていない。日本人 RRMS 患者に対する本剤の安全性等については、通常の医薬品安全性監視活動において収集することとし、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討する方針に特段の問題はないと判断する。

#### 7.R.8 小児開発について

申請者は、本剤の小児開発について、10 歳以上 18 歳未満の MS 患者を対象とした国際共同臨床試験に日本からも参加することを計画中である。

機構は、小児における MS の罹患状況及び治療選択肢を踏まえると、本剤について小児の MS 患者を対象とした開発を行う必要性はあると判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」(令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号)に基づき、本剤の小児の MS 患者に対する開発計画を確認した。

### 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

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。

#### 8.2 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 5.3.5.2-2) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

### 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、本品目の再発寛解型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考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本剤は、RRMS に対する治療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。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 12 日

## 申請品目

[販 売 名]	ブメリティカプセル 231 mg
[一 般 名]	ジロキシメルフマラート
[申 請 者]	バイオジェン・ジャパン株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 6 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の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「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

## 1.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への注意喚起について

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び妊娠可能な女性への注意喚起について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び妊娠可能な女性への注意喚起について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 妊婦に対する堅牢な臨床試験成績が得難い状況下であることは理解する。しかしながら、提示された本剤の海外市販後安全性情報は自発報告を含むデータであり、得られている情報はエビデンスとして限りがあると考え、観察レジストリ (109MS402 試験) の結果は本剤ではなく DMF 曝露時の結果であり、また、妊婦への曝露期間が妊娠早期に限られたものであることを踏まえると、現時点で提出されたこれらの海外安全性データは、ウサギの胚・胎児発生毒性試験で示された本薬の胚・胎児への影響に関する懸念を払拭できる情報とまでは言えず、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与に安全性上の問題はないと断定することはできない。
- 本薬のウサギの胚・胎児発生毒性試験において、DMF の非臨床試験では認められなかった骨格奇形が認められ、MMF の臨床曝露量に対する安全域が 2 倍であった点は重要視すべきである。MS は妊娠可能年齢に好発するからこそ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本薬を投与しないよう、添付文書等で注意喚起することが適切と考える。また、妊娠する可能性のある女性に対して本剤を投与する場合には適切な期間避妊を行うよう、添付文書等で注意喚起することが適切である。

機構は、審査報告(1)の「5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び妊娠可能な女性への注意喚起について」の項に示した検討及び専門協議での議論を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと、また、妊娠する可能性のある女性には本剤投与中は適切な避妊を行うことについて添付文書等で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

## 1.2 有効性について

本剤の開発計画及び有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.1 本剤の開発計画の妥当性について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤と DMF は主要活性代謝物である MMF の曝露量が同程度であることを踏まえると、本剤を用いた対照群を設定した検証的試験の実施を必須とせず、DMF で既に得られている有効性及び安全性のエビデンスも考慮した上で、MS303 試験、A301 試験及び A302 試験の結果を踏まえて日本人 RRMS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価した方針は問題ない。
- 本剤と DMF は主要活性代謝物である MMF の曝露量が同程度であることから、本剤投与時には DMF 投与時と同程度の有効性は期待できると考えられる。A301 試験及び MS303 試験における有効性の評価は探索的な位置付けではあるものの、実施したこれらの試験成績からも、本剤で DMF と同程度の有効性が示されていると考える。したがって、本剤は DMF と同程度の有効性が期待できる。

## 1.3 安全性、臨床的位置付けについて

本剤の安全性及び臨床的位置付けについて、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付けについて」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- DMF と本剤の有害事象の発現状況に明らかな違いは認められていない。胃腸障害に関連する有害事象を含めて、本剤の投与時には DMF と同様の有害事象の発現に注意する必要があるとあり、現在 DMF で行われている添付文書等での注意喚起及び安全対策を本剤でも同様に実施することが重要である。
- 本剤は DMF の副作用として知られている消化管忍容性の改善を期待して開発された薬剤であり、A302 試験ではその傾向が認められているものの、A302 試験、MS303 試験及び A301 試験では本剤投与時に胃腸障害に関連する有害事象が多く認められている。本剤が DMF の消化管症状の忍容性改善を期待して開発された点については、臨床現場に過度な期待を与えないよう、臨床試験成績に基づいて適切な情報提供が行われることが重要である。

以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

## 1.4 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項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、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表41に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表42に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表41 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"> <li>・PML</li> <li>・白血球及びリンパ球減少</li> <li>・PML以外の感染症</li> <li>・急性腎障害</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・アナフィラキシー</li> <li>・潮紅</li> <li>・消化器症状(下痢、悪心等)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・抗悪性腫瘍剤又は免疫抑制剤との併用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>		

表42 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追加の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"> <li>・市販直後調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供</li> <li>・患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年と判断する。

### [効能又は効果]

再発寛解型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、成人にはジロキシメルフマラートとして1回231mg1日2回から投与を開始し、1週間後に1回462mg1日2回に増量する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
Akr1b8	Aldo-keto reductase family 1 member B8	アルドーケト還元酵素 1B8 (マウス)
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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 concentration time curve	濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-24h</sub>	Area under the concentration time curve from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの濃度時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to t	0 時間から t 時間までの濃度時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時間までの濃度時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under the concentration-time curve within a dosing interval	投与間隔における濃度時間曲線下面積
A301 試験	—	ALK8700-A301 試験
A302 試験	—	ALK8700-A302 試験
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BLQ	Below the limit of quantitation	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
Caco-2 細胞	Human colon adenocarcinoma cells	ヒト結腸癌由来細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance/apparent total body clearance	見かけのクリアランス
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum observed concentration	最高濃度
CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attributes	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度スケール
eGFR	estimated Glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGISIS	Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale	—
HEK293	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293

HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HES	2-hydroxyethyl succinimide	2-ヒドロキシエチルスクシンイミド
HLT	High Level Term	高位語
Hmox1	Heme oxygenase 1	ヘムオキシゲナーゼ 1
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
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)
IGISIS	Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale	—
IL	Interleukin	インターロイキン
IR	Infrared Spectroscopy	赤外吸収スペクトル測定法
Ka	Absorption rate	吸収速度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MATE	Multidrug and toxin extrusion transporter	多剤・毒性排出トランスポーター
MBP	Myelin basic protein	ミエリン塩基性タンパク質
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎臓
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMF	Monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mRNA	messenger Ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
MS303 試験	—	272MS303 試験
NA	Not applicable	該当せず
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴スペクトル測定法
NQO1	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate dehydrogenase (quinone 1)	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(リン酸)デヒドロゲナーゼ(キノン1)
Nrf2	Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2	—
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
Osgin1	Oxidative stress induced growth inhibitor 1	酸化ストレス誘導成長阻害因子 1
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	Population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—

qRT-PCR	quantitative Reverse transcription polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula/Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 補正 QT 間隔
$\Delta$ QTcF	Change from baseline QTcF	QTcF のベースライン時からの変化
$\Delta\Delta$ QTcF	Placebo-corrected $\Delta$ QTcF	プラセボで補正した $\Delta$ QTcF
RH	Relative humidity	相対湿度
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発型多発性硬化症
RRMS	Relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症
SD	Sprague Dawley	—
SOC	System organ class	器官別大分類
SPMS	Secondary-progressive multiple sclerosis	二次性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
Tg	Transgenic	トランスジェニック
$t_{max}$	Time to reach maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$	腫瘍壊死因子 $\alpha$
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ブメリティカプセル 231 mg
本薬	—	ジロキシメルフマラート