ブメリティカプセル 231mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイオジェン・ジャパン株式会社にあり、当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

バイオジェン・ジャパン株式会社

ジロキシメルフマラート

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯図 3

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯図

本剤は、アイルランド Alkermes 社により創製され、米国 Biogen 社により開発された。当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」に示す。

本剤の開発の経緯図を図 1 に示す。なお、本剤における小児開発の経緯について以下に示す。

小児多発性硬化症（MS）（18 歳未満）は MS 罹患患者全体の 1.7～5.6%とされ、平均発症年齢は 13 歳、小児 MS の 10～20%が 10 歳以前に発症する。本邦における MS の推定有病率は小児 10 万人あたり 0.69 人（95% CI、0.58–0.80）である。本邦で小児に対する用法・用量が承認された MS 治療薬が 2025 年 6 月時点ではないため、本邦の臨床現場では小児 MS の治療薬が望まれている。10 歳以上 18 歳未満の MS 小児患者を対象とした国際共同第 III 相試験を 202[redacted] 年末までに開始し、202[redacted] 年中に日本を含めたすべての参加国で当該治験を開始することを計画している。

開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1　開発の経緯の概要

試験項目		試験番号	国内/海外	[redacted]	CTDモジュール
品質に関する試験	原薬	-	海外		3.2.S
	製剤	-	海外		3.2.P

試験項目		試験番号	国内/海外	[redacted]	CTDモジュール
薬理試験	薬効薬理試験及び副次的薬理試験	-	海外		4.2.1.1, 4.2.1.2
	安全性薬理試験	-	海外		4.2.1.3
薬物動態試験	分析法及び吸収	-	海外		4.2.2.1, 4.2.2.2
	分布、代謝及び排泄	-	国内/海外		4.2.2.3, 4.2.2.4, 4.2.2.5
	薬物動態学的薬物相互作用	-	海外		4.2.2.6
	その他の薬物動態試験	-	海外		4.2.2.7
毒性試験	反復投与毒性試験	-	海外		4.2.3.2
	遺伝毒性試験	-	海外		4.2.3.3
	がん原性試験	-	海外		4.2.3.4
	生殖発生毒性試験	-	海外		4.2.3.5
	局所刺激性試験	-	海外		4.2.3.6
	その他の試験	-	海外		4.2.3.7

試験項目	試験番号	国内/海外	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024		CTDモジュール
比較バイオアベイラビリティ(BA)試験及び生物学的同等性(BE)試験	ALK8700-A103	海外														5.3.1.2.1
	ALK8700-A104	海外														5.3.1.2.2
	ALK8700-A109	海外														5.3.1.2.3
	272HV113	海外														5.3.1.2.4
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	ALK8700-001	海外														5.3.3.1.1
	ALK8700-A102	海外														5.3.3.1.2
	ALK8700-A105	海外														5.3.3.1.3
	ALK8700-A106	海外														5.3.3.4.1
	ALK8700-A107	海外														5.3.3.4.2
	ALK8700-A110	海外														5.3.4.1.1
健康被験者/患者におけるPK及び初期忍容性試験	ALK8700-A108	海外														5.3.3.3.1
比較対照試験	ALK8700-A302	海外					●		●							5.3.5.1.1
非対照試験	ALK8700-A301	海外			●						●					5.3.5.2.1
	272MS303	国内/海外									●			●		5.3.5.2.2

ジロキシメルフマラート

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　外国における使用状況 3
2　外国における添付文書 4
2.1　米国添付文書 4
2.2　欧州添付文書 53
2.3　企業中核データシート 130

1　　外国における使用状況

本剤は、2019 年 10 月に米国、2021 年 11 月に欧州で承認され、現在の承認国は 40 ヵ国以上に及ぶ。

2 外国における添付文書

2.1 米国添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VUMERITY® safely and effectively. See full prescribing information for VUMERITY.

VUMERITY® (diroximel fumarate) delayed-release capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2013

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions,
Serious Gastrointestinal Reactions (5.7) 12/2023

INDICATIONS AND USAGE

VUMERITY is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Blood tests are required prior to initiation of VUMERITY (2.1)
- Starting dose: 231 mg twice a day, orally, for 7 days (2.2)
- Maintenance dose after 7 days: 462 mg (administered as two 231 mg capsules) twice a day, orally (2.2)
- Swallow VUMERITY capsules whole and intact. Do not crush, chew, or sprinkle capsule contents on food (2.3)
- Avoid administration of VUMERITY with a high-fat, high-calorie meal/snack (2.3)
- Avoid co-administration of VUMERITY with alcohol (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Delayed-release capsules: 231 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to diroximel fumarate, dimethyl fumarate, or to any of the excipients of VUMERITY (4)
- Co-administration with dimethyl fumarate (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylaxis and Angioedema: Discontinue and do not restart VUMERITY if these occur. (5.1)
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): Withhold VUMERITY at the first sign or symptom suggestive of PML. (5.2)
- Herpes Zoster and Other Serious Opportunistic Infections: Consider withholding VUMERITY in cases of serious infection until the infection has resolved. (5.3)
- Lymphopenia: Obtain a CBC including lymphocyte count before initiating VUMERITY, after 6 months, and every 6 to 12 months thereafter. Consider interruption of VUMERITY if lymphocyte counts $<0.5 \times 10^9$/L persist for more than six months. (5.4)
- Liver Injury: Obtain serum aminotransferase, alkaline phosphatase, and total bilirubin levels before initiating VUMERITY and during treatment, as clinically indicated. Discontinue VUMERITY if clinically significant liver injury induced by VUMERITY is suspected. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence for dimethyl fumarate [which has the same active metabolite as VUMERITY] ≥10% and ≥2% more than placebo) were flushing, abdominal pain, diarrhea, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-800-456-2255 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- VUMERITY is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 09/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Blood Tests Prior to Initiation of VUMERITY
2.2 Dosing Information
2.3 Administration Instructions
2.4 Blood Tests to Assess Safety After Initiation of VUMERITY
2.5 Patients With Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Anaphylaxis and Angioedema
5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy
5.3 Herpes Zoster and Other Serious Opportunistic Infections
5.4 Lymphopenia
5.5 Liver Injury
5.6 Flushing
5.7 Serious Gastrointestinal Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Concomitant Dimethyl Fumarate
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/ STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 5444889

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VUMERITY is indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Blood Tests Prior to Initiation of VUMERITY

Obtain the following prior to treatment with VUMERITY:

- A complete blood cell count (CBC), including lymphocyte count *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Serum aminotransferase, alkaline phosphatase, and total bilirubin levels *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

2.2 Dosing Information

The starting dosage for VUMERITY is 231 mg twice a day orally. After 7 days, the dosage should be increased to the maintenance dosage of 462 mg (administered as two 231 mg capsules) twice a day orally. Temporary dosage reductions to 231 mg twice a day may be considered for individuals who do not tolerate the maintenance dosage. Within 4 weeks, the recommended dosage of 462 mg twice a day should be resumed. Discontinuation of VUMERITY should be considered for patients unable to tolerate return to the maintenance dosage. Administration of non-enteric coated aspirin (up to a dose of 325 mg) 30 minutes prior to VUMERITY dosing may reduce the incidence or severity of flushing *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Administration Instructions

Swallow VUMERITY capsules whole and intact. Do not crush or chew, or sprinkle the capsule contents on food.

If taken with food, avoid a high-fat, high-calorie meal/snack; the meal/snack should contain no more than 700 calories and no more than 30 g fat *[see Warnings and Precautions (5.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Avoid co-administration of VUMERITY with alcohol *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.4 Blood Tests to Assess Safety After Initiation of VUMERITY

Obtain a complete blood cell count (CBC), including lymphocyte count, 6 months after initiation of VUMERITY and then every 6 to 12 months thereafter, as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Reference ID: 5444889

Obtain serum aminotransferase, alkaline phosphatase, and total bilirubin levels during treatment with VUMERITY, as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

2.5 Patients With Renal Impairment

No dosing adjustment is recommended in patients with mild renal impairment.

VUMERITY is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VUMERITY is available as hard, delayed-release capsules containing 231 mg of diroximel fumarate. The capsules have a white cap and a white body, printed with “DRF 231 mg” in black ink on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

VUMERITY is contraindicated in patients

- With known hypersensitivity to diroximel fumarate, dimethyl fumarate, or to any of the excipients of VUMERITY. Reactions may include anaphylaxis and angioedema *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Taking dimethyl fumarate *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis and Angioedema

VUMERITY can cause anaphylaxis and angioedema after the first dose or at any time during treatment. Signs and symptoms in patients taking dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY) have included difficulty breathing, urticaria, and swelling of the throat and tongue. Patients should be instructed to discontinue VUMERITY and seek immediate medical care should they experience signs and symptoms of anaphylaxis or angioedema.

5.2 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has occurred in patients with MS treated with dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY). PML is an opportunistic viral infection of the brain caused by the JC virus (JCV) that typically only occurs in patients who are immunocompromised, and that usually leads to death or severe disability. A fatal case of PML occurred in a patient who received dimethyl fumarate for 4 years while enrolled in a clinical trial. During the clinical trial, the patient experienced prolonged lymphopenia (lymphocyte counts predominantly $<0.5 \times 10^9$/L for 3.5 years) while taking dimethyl fumarate *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. The patient had no other identified systemic medical conditions resulting in compromised immune system function and had not

Reference ID: 5444889

previously been treated with natalizumab, which has a known association with PML. The patient was also not taking any immunosuppressive or immunomodulatory medications concomitantly.

PML has also occurred in patients taking dimethyl fumarate in the postmarketing setting in the presence of lymphopenia ($<0.9 \times 10^9$/L). While the role of lymphopenia in these cases is uncertain, the PML cases have occurred predominantly in patients with lymphocyte counts $<0.8\times10^9$/L persisting for more than 6 months.

At the first sign or symptom suggestive of PML, withhold VUMERITY and perform an appropriate diagnostic evaluation. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

Magnetic resonance imaging (MRI) findings may be apparent before clinical signs or symptoms. Cases of PML diagnosed based on MRI findings and the detection of JCV DNA in the cerebrospinal fluid in the absence of clinical signs or symptoms specific to PML, have been reported in patients treated with other MS medications associated with PML. Many of these patients subsequently became symptomatic with PML. Therefore, monitoring with MRI for signs that may be consistent with PML may be useful, and any suspicious findings should lead to further investigation to allow for an early diagnosis of PML, if present. Lower PML-related mortality and morbidity have been reported following discontinuation of another MS medication associated with PML in patients with PML who were initially asymptomatic compared to patients with PML who had characteristic clinical signs and symptoms at diagnosis. It is not known whether these differences are due to early detection and discontinuation of MS treatment or due to differences in disease in these patients.

5.3 Herpes Zoster and Other Serious Opportunistic Infections

Serious cases of herpes zoster have occurred in patients treated with dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY) including disseminated herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster meningoencephalitis, and herpes zoster meningomyelitis. These events may occur at any time during treatment. Monitor patients on VUMERITY for signs and symptoms of herpes zoster. If herpes zoster occurs, appropriate treatment for herpes zoster should be administered.

Other serious opportunistic infections have occurred with dimethyl fumarate, including cases of serious viral (herpes simplex virus, West Nile virus, cytomegalovirus), fungal (Candida and Aspergillus), and bacterial (Nocardia, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis) infections. These infections have been reported in patients with reduced absolute lymphocyte counts (ALC) as well as in patients with normal ALC. These infections have affected the brain, meninges, spinal cord, gastrointestinal tract, lungs, skin, eye, and ear. Patients with symptoms and signs consistent with any of these infections should undergo prompt diagnostic evaluation and receive appropriate treatment.

Consider withholding VUMERITY treatment in patients with herpes zoster or other serious infections until the infection has resolved *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5.4 Lymphopenia

VUMERITY may decrease lymphocyte counts. In the MS placebo-controlled trials with dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY), mean lymphocyte counts decreased by approximately 30% during the first year of treatment with dimethyl fumarate and then remained stable. Four weeks after stopping dimethyl fumarate, mean lymphocyte counts increased but did not return to baseline. Six percent (6%) of dimethyl fumarate patients and <1% of placebo patients experienced lymphocyte counts $<0.5 \times 10^9$/L (lower limit of normal 0.91×10^9/L). The incidence of infections (60% vs 58%) and serious infections (2% vs 2%) was similar in patients treated with dimethyl fumarate or placebo, respectively. There was no increased incidence of serious infections observed in patients with lymphocyte counts $<0.8 \times 10^9$/L or $\leq 0.5 \times 10^9$/L in controlled trials, although one patient in an extension study developed PML in the setting of prolonged lymphopenia (lymphocyte counts predominantly $<0.5 \times 10^9$/L for 3.5 years) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

In controlled and uncontrolled clinical trials with dimethyl fumarate, 2% of patients experienced prolonged, severe lymphopenia (defined as lymphocyte counts $<0.5 \times 10^9$/L for at least six months); in this group of patients, the majority of lymphocyte counts remained $<0.5 \times 10^9$/L with continued therapy. In these patients with prolonged, severe lymphopenia, the median time for lymphocyte counts to return to normal after discontinuing dimethyl fumarate was 96.0 weeks.

In these controlled and uncontrolled clinical studies, among patients who did not experience prolonged, severe lymphopenia during treatment, the median times for lymphocyte counts to return to normal after discontinuing dimethyl fumarate were as follows:

- 4.3 weeks in patients with mild lymphopenia (lymphocyte count $\geq 0.8 \times 10^9$/L) at discontinuation,
- 10.0 weeks in patients with moderate lymphopenia (lymphocyte count 0.5 to $<0.8 \times 10^9$/L) at discontinuation, and
- 16.7 weeks in patients with severe lymphopenia (lymphocyte count $<0.5 \times 10^9$/L) at discontinuation.

Neither VUMERITY nor dimethyl fumarate have been studied in patients with preexisting low lymphocyte counts.

Obtain a complete blood count (CBC), including lymphocyte count, before initiating treatment with VUMERITY, 6 months after starting treatment, and then every 6 to 12 months thereafter, and as clinically indicated. Consider interruption of VUMERITY in patients with lymphocyte counts less than 0.5×10^9/L persisting for more than six months. Given the potential for delayed recovery of lymphocyte counts, continue to obtain lymphocyte counts until their recovery if VUMERITY is discontinued or interrupted because of lymphopenia. Consider withholding treatment from patients with serious infections until resolution. Decisions about whether or not to restart VUMERITY should be individualized based on clinical circumstances.

5.5 Liver Injury

Clinically significant cases of liver injury have been reported in patients treated with dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY) in the postmarketing setting.

The onset has ranged from a few days to several months after initiation of treatment with dimethyl fumarate. Signs and symptoms of liver injury, including elevation of serum aminotransferases to greater than 5-fold the upper limit of normal and elevation of total bilirubin to greater than 2-fold the upper limit of normal have been observed. These abnormalities resolved upon treatment discontinuation. Some cases required hospitalization. None of the reported cases resulted in liver failure, liver transplant, or death. However, the combination of new serum aminotransferase elevations with increased levels of bilirubin caused by drug-induced hepatocellular injury is an important predictor of serious liver injury that may lead to acute liver failure, liver transplant, or death in some patients.

Elevations of hepatic transaminases (most no greater than 3 times the upper limit of normal) were observed during controlled trials with dimethyl fumarate *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Obtain serum aminotransferase, alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin levels prior to treatment with VUMERITY and during treatment, as clinically indicated. Discontinue VUMERITY if clinically significant liver injury induced by VUMERITY is suspected.

5.6 Flushing

VUMERITY may cause flushing (e.g., warmth, redness, itching, and/or burning sensation). In clinical trials of dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY), 40% of dimethyl fumarate-treated patients experienced flushing. Flushing symptoms generally began soon after initiating dimethyl fumarate and usually improved or resolved over time. In the majority of patients who experienced flushing, it was mild or moderate in severity. Three percent (3%) of patients discontinued dimethyl fumarate for flushing and <1% had serious flushing symptoms that were not life-threatening but led to hospitalization.

Administration of VUMERITY with food may reduce the incidence of flushing *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Studies with dimethyl fumarate show that administration of non-enteric coated aspirin (up to a dose of 325 mg) 30 minutes prior to dosing may reduce the incidence or severity of flushing *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.7 Serious Gastrointestinal Reactions

Serious gastrointestinal reactions, including perforation, ulceration, hemorrhage, and obstruction, some with fatal outcomes, have been reported in the postmarketing setting with the use of fumaric acid esters, including VUMERITY, with or without concomitant aspirin use. The majority of these events have occurred within 6 months of fumaric acid ester treatment initiation. In controlled clinical trials, the incidence of serious gastrointestinal adverse reactions was 1% in patients treated with dimethyl fumarate; these events, none of which were fatal, included vomiting (0.3%) and abdominal pain (0.3%) *[see Adverse Reactions 6.1)]*.

Monitor patients, promptly evaluate, and discontinue VUMERITY for new or worsening severe gastrointestinal signs and symptoms.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Anaphylaxis and Angioedema *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy *[see Warnings and Precautions Section (5.2)]*
- Herpes Zoster and Other Serious Opportunistic Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Lymphopenia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Flushing *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Serious Gastrointestinal Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data described in the following sections were obtained using dimethyl fumarate delayed-release capsules, which has the same active metabolite as VUMERITY.

In placebo controlled and uncontrolled clinical studies of dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY), a total of 2513 patients have been followed for periods up to 13 years with an overall exposure equivalent to 11,318 person-years. A total of 1169 patients have received at least 5 years of treatment with dimethyl fumarate, and 426 patients have received at least 10 years of treatment with dimethyl fumarate.

Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials with Dimethyl Fumarate

In the two well-controlled studies demonstrating effectiveness, 1529 patients received dimethyl fumarate with an overall exposure of 2244 person-years *[see Clinical Studies (14)]*.

The adverse reactions presented in Table 1 below are based on safety information from 769 patients treated with dimethyl fumarate 240 mg twice a day and 771 placebo-treated patients. The most common adverse reactions (incidence ≥10% and ≥2% more than placebo) for dimethyl fumarate were flushing, abdominal pain, diarrhea, and nausea.

Table 1: Adverse Reactions in Study 1 and 2 Reported for Dimethyl Fumarate at ≥2% Higher Incidence than Placebo

Adverse Reactions	Dimethyl Fumarate 240 mg Twice Daily (N=769) %	Placebo (N=771) %
Flushing	40	6
Abdominal pain	18	10
Diarrhea	14	11

Adverse Reactions	Dimethyl Fumarate 240 mg Twice Daily (N=769) %	Placebo (N=771) %
Nausea	12	9
Vomiting	9	5
Pruritus	8	4
Rash	8	3
Albumin urine present	6	4
Erythema	5	1
Dyspepsia	5	3
Aspartate aminotransferase increased	4	2
Lymphopenia	2	<1

Gastrointestinal

Dimethyl fumarate caused GI events (e.g., nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, and dyspepsia). The incidence of GI events was higher early in the course of treatment (primarily in month 1) and usually decreased over time in patients treated with dimethyl fumarate compared with placebo. Four percent (4%) of patients treated with dimethyl fumarate and less than 1% of placebo patients discontinued due to gastrointestinal events. The incidence of serious GI events was 1% in clinical trial patients treated with dimethyl fumarate; these events, none of which were fatal, included vomiting (0.3%) and abdominal pain (0.3%).

Hepatic Transaminases

An increased incidence of elevations of hepatic transaminases in patients treated with dimethyl fumarate was seen primarily during the first six months of treatment, and most patients with elevations had levels <3 times the upper limit of normal (ULN) during controlled trials. Elevations of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase to ≥3 times the ULN occurred in a small number of patients treated with both dimethyl fumarate and placebo and were balanced between groups. There were no elevations in transaminases ≥3 times the ULN with concomitant elevations in total bilirubin >2 times the ULN. Discontinuations due to elevated hepatic transaminases were <1% and were similar in patients treated with dimethyl fumarate or placebo.

Eosinophilia

A transient increase in mean eosinophil counts was seen during the first 2 months of therapy.

Adverse Reactions in Clinical Studies with VUMERITY

In clinical studies assessing safety in patients with RRMS, approximately 700 patients were treated with VUMERITY and approximately 490 patients received more than 1 year of treatment with VUMERITY. The adverse reaction profile of VUMERITY was consistent with the experience in the placebo-controlled clinical trials with dimethyl fumarate.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reaction has been identified during post approval use of dimethyl fumarate. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Gastrointestinal Disorders: Acute pancreatitis; Gastrointestinal perforation, ulceration, obstruction, and hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

Hepatobiliary Disorders: Liver function abnormalities (elevations in transaminases ≥3 times ULN with concomitant elevations in total bilirubin >2 times ULN) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Infections and Infestations: Herpes zoster infection and other serious opportunistic infections *[See Warnings and Precautions* (5.3)*]*.

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: Rhinorrhea

Skin and Subcutaneous: Alopecia

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Dimethyl Fumarate

VUMERITY is contraindicated in patients currently taking dimethyl fumarate, which is also metabolized to monomethyl fumarate. VUMERITY may be initiated the day following discontinuation of dimethyl fumarate *[see Contraindications (4)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to VUMERITY during pregnancy. Encourage patients to enroll by calling 1-833-569-2635 or visiting www.vumeritypregnancyregistry.com.

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of VUMERITY in pregnant women. Available data from a pregnancy registry for dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY), observational studies, and pharmacovigilance pertaining to dimethyl fumarate use in pregnant women have not indicated an increased risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Most of the reported exposures to dimethyl fumarate occurred during the first trimester of pregnancy *(see Data)*. In animal studies, administration of diroximel fumarate during pregnancy or throughout pregnancy and lactation resulted in adverse effects on embryofetal and offspring development

(increased incidences of skeletal abnormalities, increased mortality, decreased body weights, neurobehavioral impairment) at clinically relevant drug exposures *(see Data).*

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Human Data

In a prospective observational pregnancy registry for dimethyl fumarate (2013-2022), the rate of major birth defects among 362 live births and stillbirths from women who were exposed to dimethyl fumarate during pregnancy was 3.6% (95% CI: 1.9-6.1). No specific pattern of major birth defects was identified. Important potential study limitations include exposure misclassification, no adjustment for confounders, and lack of an internal comparator cohort.

Animal Data

Oral administration of diroximel fumarate (0, 40, 100, or 400 mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in a decrease in fetal body weight and an increase in fetal skeletal variations at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. Plasma exposures (AUC) for MMF and HES (the major circulating drug-related compound in humans) at the no-effect dose (100 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development were approximately 2 times those in humans at the recommended human dose (RHD) of 924 mg/day.

Oral administration of diroximel fumarate (0, 50, 150, or 350 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in an increase in fetal skeletal malformations at the mid and high doses and reduced fetal body weight and increases in embryofetal death and fetal skeletal variations at the highest dose tested. The high dose was associated with maternal toxicity. Plasma exposures (AUC) for MMF and HES at the no-effect dose (50 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development were similar to (MMF) or less than (HES) those in humans at the RHD.

Oral administration of diroximel fumarate (0, 40, 100, or 400 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in reduced weight, which persisted into adulthood, and adverse effects on neurobehavioral function in offspring at the highest dose tested. Plasma exposures (AUC) for MMF and HES at the no-effect dose for adverse effects on postnatal development (100 mg/kg/day) were approximately 3 times (MMF) or similar to (HES) those in humans at the RHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of diroximel fumarate or metabolites (MMF, HES) in human milk. The effects on the breastfed infant and on milk production are unknown.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VUMERITY and any potential adverse effects on the breastfed infant from the drug or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

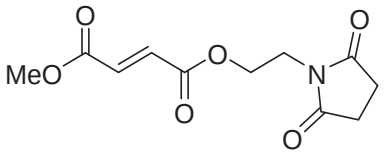
Clinical studies of dimethyl fumarate and VUMERITY did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with mild renal impairment. Because of an increase in the exposure of a major metabolite [2-hydroxyethyl succinimide (HES)], use of VUMERITY is not recommended in patients with moderate or severe renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

VUMERITY contains diroximel fumarate. The chemical name of diroximel fumarate is 2-Butenedioic acid (2E)-, 1-[2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl] 4-methyl ester, which has a molecular formula of $C_{11}H_{13}NO_6$ and molecular weight of 255.22. Diroximel fumarate has the following structure:



Diroximel fumarate is a white to off-white powder that is slightly soluble in water.

VUMERITY is provided as delayed-release capsules for oral administration. Each capsule contains 231 mg of diroximel fumarate and the following inactive ingredients: crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate (non-bovine), methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, microcrystalline cellulose, talc, and triethyl citrate.

The capsule shell contains carrageenan, hypromellose, potassium chloride, and titanium dioxide. It is printed with black ink that contains iron oxide, potassium hydroxide, propylene glycol, and shellac.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism by which diroximel fumarate exerts its therapeutic effect in multiple sclerosis is unknown. MMF, the active metabolite of diroximel fumarate, has been shown to activate the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) pathway *in vitro* and *in vivo* in animals and humans. The Nrf2 pathway is involved in the cellular response to oxidative stress. MMF has been identified as a nicotinic acid receptor agonist *in vitro*.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At a dose 2 times the maximum recommended dose, VUMERITY does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

After oral administration of VUMERITY, diroximel fumarate undergoes rapid presystemic hydrolysis by esterases and is converted to its active metabolite, monomethyl fumarate (MMF). Diroximel fumarate is not quantifiable in plasma following oral administration of VUMERITY. Therefore, all pharmacokinetic analyses related to VUMERITY were performed with plasma MMF concentrations. Pharmacokinetic data were obtained in subjects with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) and healthy volunteers.

Absorption

Following oral administration of VUMERITY, the median t_{max} of MMF is 2.5 to 3 hours. The peak plasma concentration (C_{max}) and overall exposure (AUC) increased dose proportionally in the recommended daily dose range (462 mg to 924 mg). Following administration of VUMERITY 462 mg in patients with MS, the mean C_{max} of MMF was 2.11 mg/L. The mean steady state AUC of MMF was estimated to be 8.32 mg.hr/L following twice daily dosing in patients with MS.

Effect of Food

In an open-label, randomized, balanced, crossover study, co-administration of VUMERITY with a high-fat, high-calorie meal (900-1000 calories, 50% of calories from fat) did not affect the AUC of MMF, but resulted in an approximately 44% reduction in C_{max} compared to fasted state *[see Dosage and Administration (2.3)]*. The MMF C_{max} with low-fat, low-calorie (350 to 400 calories, 10 to 15 g fat) and medium-fat, medium-calorie (650 to 700 calories, 25 to 30 g fat) meals was reduced by approximately 12% and 25%, respectively.

Relative to fasted state, the t_{max} of MMF was delayed from 2.5 hours (fasted state) to 4.5 hours (low-fat, low-calorie meal or a medium-fat, medium-calorie meal) and 7.0 hours (high-fat, high-calorie meal) in the fed state. There was no impact of low, medium, or high-fat meals on the AUC of MMF after administration of VUMERITY.

Distribution

The apparent volume of distribution for MMF is between 72 L and 83 L in healthy subjects after administration of VUMERITY. Human plasma protein binding of MMF is 27-45% and independent of concentration.

Elimination

Metabolism

In humans, diroximel fumarate is extensively metabolized by esterases, which are ubiquitous in the gastrointestinal tract, blood, and tissues, to the major active metabolite, MMF, before it reaches the systemic circulation. Further metabolism of MMF occurs through the tricarboxylic acid (TCA) cycle, with no involvement of the cytochrome P450 (CYP) system. Fumaric and citric acid, and glucose are the major metabolites of MMF in plasma.

Esterase metabolism of diroximel fumarate also produces 2-hydroxyethyl succinimide (HES), an inactive major metabolite.

Excretion

MMF is mainly eliminated as carbon dioxide in the expired air with only trace amounts (less than 0.3% of the total dose) recovered in urine.

The terminal half-life of MMF is approximately 1 hour, and accumulation of MMF does not occur with multiple doses of VUMERITY.

HES is mainly eliminated in urine (58-63% of the dose was excreted as HES in urine).

Specific Populations

Age (18-79 years), sex, and race (White, African American, and Asian) did not have clinically meaningful effects on the pharmacokinetics of MMF after administration of VUMERITY. The effect of hepatic impairment or severe renal impairment (CrCl <30 mL/min, Cockcroft-Gault) requiring hemodialysis on MMF pharmacokinetics is unknown.

Patients with Renal Impairment

A single-dose clinical study investigating the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of diroximel fumarate and its metabolites MMF and HES was conducted. The study included cohorts with mild, moderate, and severe renal impairment and a healthy cohort (8 subjects per cohort) and found no clinically relevant changes in MMF exposure. However, HES exposure increased by 1.3, 1.8, and 2.7-fold with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to the healthy cohort *[see Use in Specific Populations (8.6)]*. There are no data available on long-term use of VUMERITY in patients with moderate or severe renal impairment.

Patients with Hepatic Impairment

No studies have been conducted in subjects with hepatic impairment. However, hepatic impairment would not be expected to affect exposure to MMF and therefore no dosage adjustment is necessary.

Drug Interaction Studies

Diroximel fumarate metabolism does not involve CYP enzymes, therefore, no clinically meaningful interactions are expected when administered with CYP inhibitors or inducers.

In vitro studies found diroximel fumarate and its metabolites did not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 enzymes in human liver microsomes or induce CYP1A2, 2B6, or 3A4/5 in cultured human hepatocytes.

Diroximel fumarate did not inhibit P-gp *in vivo*. The major circulating inactive metabolite of diroximel fumarate, HES, did not inhibit P-gp and was neither a substrate nor an inhibitor of BCRP, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, or OCT2.

Aspirin, when administered approximately 30 minutes before dimethyl fumarate, did not alter the pharmacokinetics of MMF.

Oral Contraceptives

In a study conducted with dimethyl fumarate, no relevant effects of MMF on oral contraceptive exposure were observed when administered with a combined oral contraceptive (norelgestromin and ethinyl estradiol). No interaction studies have been performed with oral contraceptives containing other progestogens.

Alcohol

Administration of VUMERITY at the same time with 5% v/v and 40% v/v ethanol did not alter total MMF exposure relative to administration with water, demonstrating that the coingestion of ethanol does not induce dose dumping. The mean peak plasma MMF concentration for diroximel fumarate was decreased by 9% and 21%, when co-administered with 240 mL of 5% v/v and 40% v/v of ethanol, respectively *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Vaccines

A randomized, open-label study examined the concomitant use of dimethyl fumarate (which has the same active metabolite as VUMERITY) and several non-live vaccines in adults 27-55 years of age with relapsing forms of MS (38 subjects undergoing treatment with dimethyl fumarate at the time of vaccination and 33 subjects undergoing treatment with non-pegylated interferon at the time of vaccination). Concomitant exposure to dimethyl fumarate did not attenuate antibody responses to tetanus toxoid-containing vaccine, pneumococcal polysaccharide, and meningococcal vaccines relative to antibody responses in interferon-treated patients. The impact of these findings on vaccine effectiveness in this patient population is unknown. The safety and effectiveness of live or live-attenuated vaccines administered concomitantly with VUMERITY or dimethyl fumarate have not been assessed.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Oral administration of diroximel fumarate (0, 0, 30, 100, 300 or 1000 [females only] mg/kg/day) for 26 weeks to Tg.rasH2 mice resulted in no drug-related tumors.

Oral administration of diroximel fumarate (0, 0, 15, 50, or 150 mg/kg/day) to male and female rats resulted in an increase in tumors (Leydig cell adenomas of the testes) in males at the highest dose tested. At the higher dose (50 mg/kg/day) not associated with drug-related tumors, plasma exposures for MMF and HES (the major circulating drug-related compound in humans) were similar to (MMF) and less than (HES) those in humans at the recommended human dose (RHD) of 924 mg/day.

Mutagenesis

Diroximel fumarate was negative in the *in vitro* bacterial reverse mutation and *in vivo* rat micronucleus and comet assays. Diroximel fumarate was clastogenic (in the absence and presence of metabolic activation) in the *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes.

Impairment of Fertility

No adverse effects on fertility were observed following oral administration of diroximel fumarate to male rats (0, 40, 120, or 400 mg/kg/day) prior to and during mating with untreated females and, in a separate study, to female rats (0, 40, 120, or 450 mg/kg/day) prior to and during mating with untreated males and continuing to Gestation Day (GD) 7. At the highest doses tested, plasma exposures (AUC) for MMF were approximately 7-9 times that in humans at the RHD. Plasma levels of HES were not quantitated.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Kidney toxicity, including tubular changes (degeneration, necrosis, regeneration, hypertrophy) and/or interstitial fibrosis, were observed following oral administration of diroximel fumarate in rats and monkeys. In the chronic toxicology study in rats (0, 50, 100, or 300 mg/kg/day), adverse renal findings occurred at all doses tested. Plasma exposures (AUC) at the low dose (50 mg/kg/day) were similar to (MMF) or less than (HES) those in humans at the RHD. In the chronic toxicology study in monkeys (0, 15, 50, or 150 mg/kg/day), adverse renal findings occurred at all but the lowest dose tested (15 mg/kg/day), which was associated with plasma MMF and HES exposures (AUC) less than those in humans at the RHD.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of VUMERITY is based upon bioavailability studies in patients with relapsing forms of multiple sclerosis and healthy subjects comparing oral dimethyl fumarate delayed-release capsules to VUMERITY delayed-release capsules *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The clinical studies described below were conducted using dimethyl fumarate.

The efficacy and safety of dimethyl fumarate were demonstrated in two studies (Studies 1 and 2) that evaluated dimethyl fumarate taken either twice or three times a day in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). The starting dose for dimethyl fumarate was 120 mg twice or three times a day for the first 7 days, followed by an increase to 240 mg twice or three times a day. Both studies included patients who had experienced at least 1 relapse over the year preceding the trial or had a brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) scan demonstrating at least one gadolinium-enhancing (Gd+) lesion within 6 weeks of randomization. The Expanded

Disability Status Scale (EDSS) was also assessed and patients could have scores ranging from 0 to 5. Neurological evaluations were performed at baseline, every 3 months, and at the time of suspected relapse. MRI evaluations were performed at baseline, month 6, and year 1 and 2 in a subset of patients (44% in Study 1 and 48% in Study 2).

Study 1: Placebo-Controlled Trial in RRMS

Study 1 was a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study in 1234 patients with RRMS. The primary endpoint was the proportion of patients relapsed at 2 years. Additional endpoints at 2 years included the number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions, number of new T1 hypointense lesions, number of Gd+ lesions, annualized relapse rate (ARR), and time to confirmed disability progression. Confirmed disability progression was defined as at least a 1 point increase from baseline EDSS (1.5 point increase for patients with baseline EDSS of 0) sustained for 12 weeks.

Patients were randomized to receive dimethyl fumarate 240 mg twice a day (n=410), dimethyl fumarate 240 mg three times a day (n=416), or placebo (n=408) for up to 2 years. The median age was 39 years, median time since diagnosis was 4 years, and median EDSS score at baseline was 2. The median time on study drug for all treatment arms was 96 weeks. The percentages of patients who completed 96 weeks on study drug per treatment group were 69% for patients assigned to dimethyl fumarate 240 mg twice a day, 69% for patients assigned to dimethyl fumarate 240 mg three times a day, and 65% for patients assigned to placebo groups.

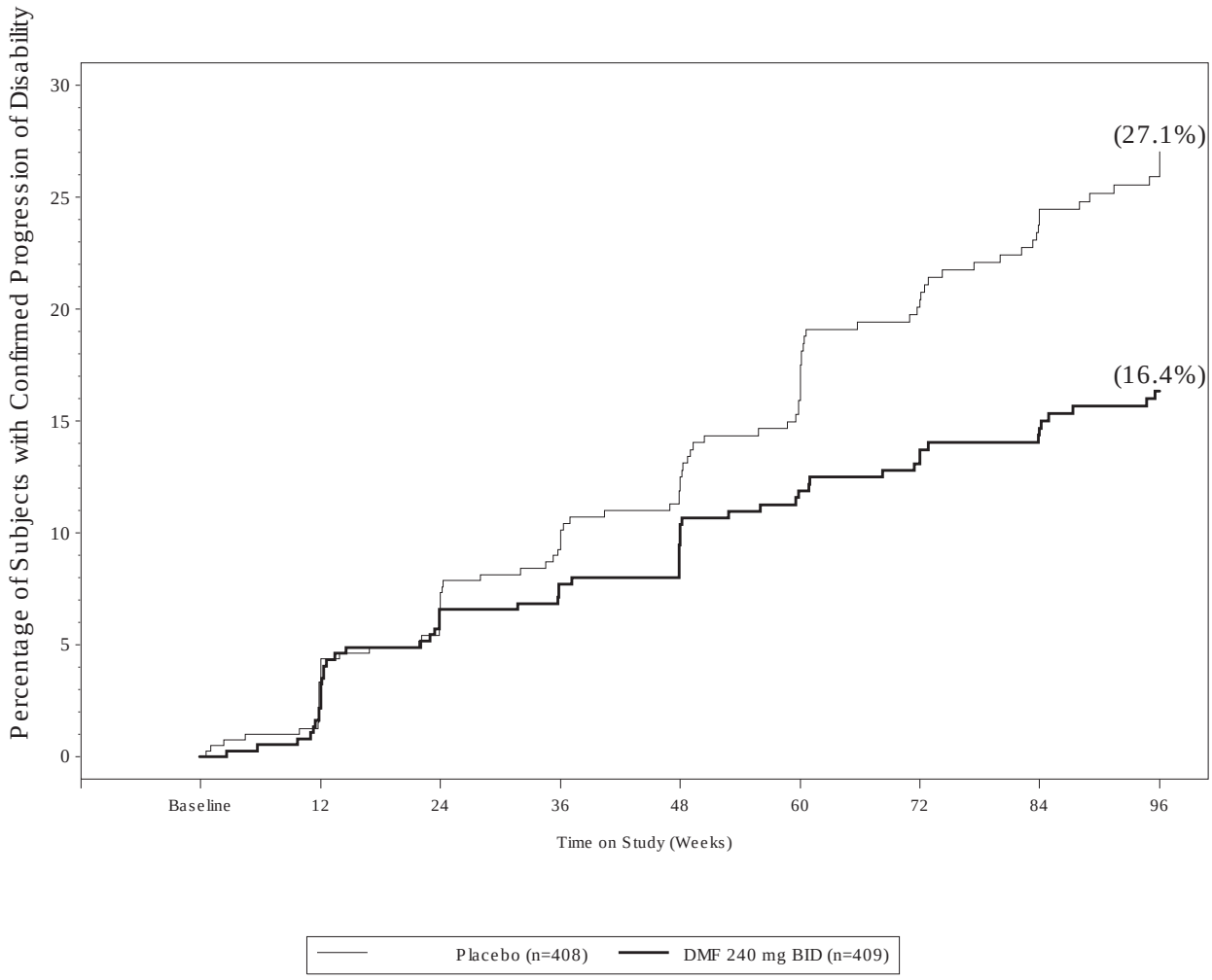
Dimethyl fumarate had a statistically significant effect on all of the endpoints described above and the 240 mg three times daily dose showed no additional benefit over the dimethyl fumarate 240 mg twice daily dose. The results for this study (240 mg twice a day vs. placebo) are shown in Table 2 and Figure 1.

Table 2: Clinical and MRI Results of Study 1

	Dimethyl Fumarate 240 mg BID	**Placebo**	**P-value**
Clinical Endpoints	N=410	N=408	
Proportion relapsing (primary endpoint)	27%	46%	<0.0001
Relative risk reduction	49%		
Annualized relapse rate	0.172	0.364	<0.0001
Relative reduction	53%		
Proportion with disability progression	16%	27%	0.0050
Relative risk reduction	38%		
MRI Endpoints	N=152	N=165	
Mean number of new or newly enlarging T2 lesions over 2 years	2.6	17	<0.0001
Percentage of subjects with no new or newly enlarging lesions	45%	27%	
Number of Gd+ lesions at 2 years Mean (median)	0.1 (0)	1.8 (0)	

	Dimethyl Fumarate 240 mg BID	Placebo	P-value
Percentage of subjects with			
0 lesions	93%	62%	
1 lesion	5%	10%	
2 lesions	<1%	8%	
3 to 4 lesions	0	9%	
5 or more lesions	<1%	11%	
Relative odds reduction (percentage)	90%		<0.0001
Mean number of new T1 hypointense lesions over 2 years	1.5	5.6	<0.0001

Figure 1: Time to 12-Week Confirmed Progression of Disability (Study 1)



NOTE: Confirmed progression of disability is defined as at least 1.0 point increase on the EDSS from a baseline EDSS >=1.0 confirmed for 12 weeks or at least a 1.5 point increase on the EDSS from a baseline EDSS of 0 confirmed for 12 weeks.

Study 2: Placebo-Controlled Trial in RRMS

Study 2 was a 2-year multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study that also included an open-label comparator arm in patients with RRMS. The primary endpoint was the annualized relapse rate at 2 years. Additional endpoints at 2 years included the number of new or newly enlarging T2 hyperintense lesions, number of T1 hypointense lesions, number of Gd+ lesions, proportion of patients relapsed, and time to confirmed disability progression as defined in Study 1.

Patients were randomized to receive dimethyl fumarate 240 mg twice a day (n=359), dimethyl fumarate 240 mg three times a day (n=345), an open-label comparator (n=350), or placebo (n=363) for up to 2 years. The median age was 37 years, median time since diagnosis was 3 years, and median EDSS score at baseline was 2.5. The median time on study drug for all treatment arms was 96 weeks. The percentages of patients who completed 96 weeks on study

Reference ID: 5444889

drug per treatment group were 70% for patients assigned to dimethyl fumarate 240 mg twice a day, 72% for patients assigned to dimethyl fumarate 240 mg three times a day, and 64% for patients assigned to placebo groups.

Dimethyl fumarate had a statistically significant effect on the relapse and MRI endpoints described above. There was no statistically significant effect on disability progression. The dimethyl fumarate 240 mg three times daily dose resulted in no additional benefit over the dimethyl fumarate 240 mg twice daily dose. The results for this study (240 mg twice a day vs. placebo) are shown in Table 3.

Table 3: Clinical and MRI Results of Study 2

	Dimethyl Fumarate 240 mg BID	**Placebo**	**P-value**
Clinical Endpoints	N=359	N=363	
Annualized relapse rate	0.224	0.401	<0.0001
Relative reduction	44%		
Proportion relapsing	29%	41%	0.0020
Relative risk reduction	34%		
Proportion with disability progression	13%	17%	0.25
Relative risk reduction	21%		
MRI Endpoints	N=147	N=144	
Mean number of new or newly enlarging T2 lesions over 2 years	5.1	17.4	<0.0001
Percentage of subjects with no new or newly enlarging lesions	27%	12%	
Number of Gd+ lesions at 2 years Mean (median)	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
Percentage of subjects with			
0 lesions	80%	61%	
1 lesion	11%	17%	
2 lesions	3%	6%	
3 to 4 lesions	3%	2%	
5 or more lesions	3%	14%	
Relative odds reduction (percentage)	74%		<0.0001
Mean number of new T1 hypointense lesions over 2 years	3.0	7.0	<0.0001

16 HOW SUPPLIED/ STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

VUMERITY is available as delayed-release capsules for oral administration, containing 231 mg of diroximel fumarate. The 231 mg capsules have a white cap and a white body, printed with "DRF 231 mg" in black ink on the body. VUMERITY is available as follows:

Bottle of 120 capsules, NDC 64406-020-03.

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Dosage and Administration

Inform patients that they will take one capsule twice a day for the first 7 days and then two capsules twice a day thereafter. Advise patients to take VUMERITY as instructed. Inform patients to swallow VUMERITY capsules whole and intact. Inform patients to not crush, chew, or sprinkle capsule contents on food. Inform patients that they should avoid a high-fat, high-calorie meal/snack at the time they take VUMERITY. If taken with food, the meal/snack should contain no more than 700 calories and no more than 30 g fat. Advise patients to avoid co-administration of VUMERITY with alcohol *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Anaphylaxis and Angioedema

Advise patients to discontinue VUMERITY and seek medical care if they develop signs and symptoms of anaphylaxis or angioedema *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Inform patients that progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) has occured in patients who received dimethyl fumarate, and therefore may occur with VUMERITY. Inform the patient that PML is characterized by a progression of deficits and usually leads to death or severe disability over weeks or months. Inform the patient of the importance of contacting their healthcare provider if they develop any symptoms suggestive of PML. Inform the patient that typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Herpes Zoster and Other Serious Opportunistic Infections

Inform patients that herpes zoster and other serious opportunistic infections have occurred in patients who received dimethyl fumarate and therefore may occur with VUMERITY. Instruct the patient of the importance of contacting their doctor if they develop any signs or symptoms

Reference ID: 5444889

associated with herpes zoster or other serious opportunistic infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Lymphocyte Counts

Inform patients that VUMERITY may decrease lymphocyte counts. A blood test should be obtained before they start therapy. Blood tests are also recommended after 6 months of treatment, every 6 to 12 months thereafter, and as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Liver Injury

Inform patients that VUMERITY may cause liver injury. Instruct patients treated with VUMERITY to report promptly to their healthcare provider any symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine, or jaundice. A blood test should be obtained before patients start therapy and during treatment, as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Flushing

Inform patients that flushing is one of the most common reactions, especially at the initiation of therapy, and may decrease over time. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience persistent and/or severe flushing. Advise patients experiencing flushing that taking VUMERITY with food (avoid high-fat, high-calorie meal or snack) or taking a non-enteric coated aspirin prior to taking VUMERITY may help *[see Dosage and Administration (2.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Gastrointestinal (GI) Reactions

Inform patients that GI events (abdominal pain, diarrhea, and nausea) are some of the most common adverse reactions, especially at the initiation of therapy, and may decrease over time. Some patients may experience more severe GI events, Advise patients to immediately contact their healthcare provider and discontinue VUMERITY if they experience gastrointestinal bleeding (e.g., rectal bleeding, bloody diarrhea, hematemesis) or other serious gastrointestinal adverse events (e.g., severe abdominal pain, severe vomiting and/or diarrhea) *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Pregnancy and Pregnancy Registry

Instruct patients that if they are pregnant or plan to become pregnant while taking VUMERITY they should inform their healthcare provider.

Encourage patients to enroll in the VUMERITY Pregnancy Registry if they become pregnant while taking VUMERITY *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

PPI-54499-09

Manufactured for:
Biogen Inc.
Cambridge, MA 02142

VUMERITY is a registered trademark of Biogen.
© Biogen 2019 – 2024

Reference ID: 5444889

Patient Information
VUMERITY (vue mer' i tee)
(diroximel fumarate) delayed-release capsules

What is VUMERITY?

- VUMERITY is a prescription medicine used to treat people with relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease in adults.
- It is not known if VUMERITY is safe and effective in children.

Do not take VUMERITY if you:

- have had an allergic reaction (such as welts, hives, swelling of the face, lips, mouth or tongue, or difficulty breathing) to diroximel fumarate, dimethyl fumarate, or any of the ingredients in VUMERITY. See **"What are the ingredients in VUMERITY?"** below for a complete list of ingredients.
- are taking dimethyl fumarate.

Before taking and while you take VUMERITY, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems.
- have kidney problems.
- have or have had low white blood cell counts or an infection.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if VUMERITY will harm your unborn baby.
  - If you become pregnant while taking VUMERITY, talk to your healthcare provider about enrolling in the VUMERITY Pregnancy Registry. You can enroll in this registry by calling 1-833-569-2635 or visiting www.vumeritypregnancyregistry.com. The purpose of this registry is to monitor the health of you and your baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VUMERITY passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while using VUMERITY.

Tell your doctor about all the medicines you take including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take VUMERITY?

- Take VUMERITY exactly as your doctor tells you to take it.
- The recommended starting dose on days 1 to 7 is one capsule by mouth 2 times a day. After 7 days, the recommended dose is 2 capsules by mouth 2 times a day.
- If taken with food, avoid taking VUMERITY with a high-fat, high-calorie meal or snack.
  - Your meal or snack should contain no more than 700 calories and no more than 30 g of fat.
- Swallow VUMERITY whole. Do not crush, chew, or sprinkle capsule contents on food.
- If you take too much VUMERITY, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking VUMERITY?

- Do not drink alcohol at the time you take a VUMERITY dose.

What are the possible side effects of VUMERITY?
VUMERITY may cause serious side effects including:

- **allergic reaction** (such as welts, hives, swelling of the face, lips, mouth or tongue, or difficulty breathing). Stop taking VUMERITY and get emergency medical help right away if you get any of these symptoms.
- **PML (progressive multifocal leukoencephalopathy)** a rare brain infection that usually leads to death or severe disability over a period of weeks or months. Tell your doctor right away if you get any of these symptoms of PML:
  - weakness on one side of the body that gets worse
  - vision problems
  - confusion
  - clumsiness in your arms or legs
  - changes in thinking and memory
  - personality changes
- **herpes zoster infections (shingles),** including central nervous system infections.
- **other serious infections**
- **decreases in your white blood cell count.** Your doctor should do a blood test to check your white blood cell count before you start treatment with VUMERITY and while you are on therapy. You should have blood tests after 6 months of treatment and every 6 to 12 months after that.
- **liver problems.** Your doctor should do blood tests to check your liver function before you start taking VUMERITY and during treatment if needed. Tell your doctor right away if you get any of these symptoms of a liver problem during treatment.
  - severe tiredness
  - loss of appetite
  - pain on the right side of your stomach
  - have dark or brown (tea color) urine

- yellowing of your skin or the white part of your eyes

- **serious gastrointestinal problems**, including bleeding, ulcers, blockage, and tears (perforation) of the stomach or intestines. Tell your healthcare provider right away if you have any of these symptoms during treatment:
  - Stomach-area pain that does not go away
  - Bright red or black stools (that look like tar)
  - Severe vomiting
  - Severe diarrhea
  - Coughing up blood or blood clots
  - Vomiting blood or your vomit looks like “coffee grounds”

The most common side effects of VUMERITY include:

- flushing, redness, itching, or rash
- nausea, vomiting, diarrhea, stomach pain, or indigestion. These events can be serious in some patients (see “VUMERITY may cause serious side effects including,” above).
- Flushing and stomach problems are the most common reactions, especially at the start of therapy, and may decrease over time. Taking VUMERITY with food (avoid high-fat, high-calorie meal or snack) may help reduce flushing. Call your doctor if you have any of these symptoms and they bother you or do not go away. Ask your doctor if taking aspirin before taking VUMERITY may reduce flushing.

These are not all the possible side effects of VUMERITY. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

For more information go to dailymed.nlm.nih.gov

How should I store VUMERITY?

- Store VUMERITY at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Keep VUMERITY and all medicines out of the reach of children.**

General Information about the safe and effective use of VUMERITY

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in this Patient Information. Do not use VUMERITY for a condition for which it was not prescribed. Do not give VUMERITY to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

If you would like more information, talk to your doctor or pharmacist. You can ask your pharmacist or doctor for information about VUMERITY that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in VUMERITY?

Active ingredient: diroximel fumarate

Inactive ingredients: crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate (non-bovine), methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer, microcrystalline cellulose, talc, and triethyl citrate. **Capsule Shell:** carrageenan, hypromellose, potassium chloride, and titanium dioxide. **Capsule Shell Ink**: iron oxide, potassium hydroxide, propylene glycol, and shellac.

Manufactured for: Biogen Inc., Cambridge, MA 02142, www.VUMERITY.com or call 1-800-456-2255

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 03/2024

PPI-54499-03

添付文書のハイライト
本ハイライトには VUMERITY®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。本剤の添付文書（全文）を参照のこと。

VUMERITY®（ジロキシメルフマラート）腸溶性カプセル、経口投与。米国での初回承認：2013 年

最近の主な変更

警告及び使用上の注意、
重篤な胃腸への作用（5.7 項） 12/2023

効能・効果

VUMERITY は、成人における最初のエピソードからなる症候群、再発寛解型疾患及び活動性の二次進行型疾患を含む再発型多発性硬化症（MS）の治療を適応とする。(1)

用法・用量

- VUMERITY の投与開始前に血液検査を実施する必要がある（2.1 項）。
- 開始用量：231 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与する（2.2 項）
- 7 日経過後の維持量：462 mg（231 mg カプセル 2 個）を 1 日 2 回経口投与する（2.2 項）
- 本剤カプセルをそのまま飲み込む。砕いたり、噛んだり、内容物を食物にかけて服用しないこと（2.3 項）。
- 本剤を高脂肪・高カロリーの食事／軽食と共に服用することは避けること（2.3 項）
- 本剤とアルコールの併用は避けること（2.3 項）。

剤形及び含量

*腸溶性カプセル：*231 mg（3 項）

禁忌

- ジロキシメルフマラート、フマル酸ジメチル、又は本剤の添加物に過敏症を有する患者（4 項）
- フマル酸ジメチルとの併用（4 項）

警告及び使用上の注意

- アナフィラキシー及び血管浮腫：本剤投与を中止し、再開しないこと。(5.1)
- 進行性多巣性白質脳症（PML）：PML の最初の徴候や症状が発現した時点で本剤投与を中止すること。(5.2)
- 帯状疱疹及びその他の重篤な日和見感染：重篤な感染症患者には、感染症が回復するまで投与を控えることを検討すること。(5.3)
- リンパ球減少症：本剤投与開始前、6 ヵ月後、その後は 6～12 ヵ月ごとに全血球計算値（リンパ球数を含む）を確認する。0.5×10^9/L 未満のリンパ球数が 6 ヵ月を超えて持続した場合は、本剤投与の中断を考慮すること。(5.4)
- 肝損傷：本剤の投与開始前及び投与中臨床的に必要と思われる場合に、血清アミノトランスフェラーゼ値、アルカリホスファターゼ値及び総ビリルビン値を確認する。本剤による臨床的意義のある肝損傷が疑われる場合には、本剤の投与を中止すること。(5.5)

副作用

最も多く認められた副作用［フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）群で 10%以上の発現率かつプラセボ群より 2%以上高い］は、潮紅、腹痛、下痢、悪心であった。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Biogen（+1-800-456-2255）、FDA（+1-800-FDA-1088）、www.fda.gov/medwatch のいずれかに報告すること。

特別な集団への投与

- 妊娠：動物データに基づき、胎児に害を及ぼすおそれがある。(8.1)
- 中等度又は重度の腎障害を有する患者に対する本剤の投与は推奨されない。(8.6)

患者カウンセリング情報及び FDA 承認済の患者向医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

改訂：2024 年 9 月

添付文書（全文）*：目次

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 VUMERITY 投与開始前の血液検査
2.2 投与方法
2.3 投与に関する指示
2.4 投与開始後の安全性を評価するための血液検査
2.5 腎障害を有する患者
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 アナフィラキシー及び血管浮腫
5.2 進行性多巣性白質脳症
5.3 帯状疱疹及びその他の重篤な日和見感染
5.4 リンパ球減少症
5.5 肝損傷
5.6 潮紅
5.7 重篤な胃腸への作用
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 フマル酸ジメチルの併用
8 特別な集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎障害
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2 動物での毒性、薬効薬理
14 臨床成績
16 供給／保存及び取り扱い上の注意
16.1 供給
16.2 保存及び取り扱い上の注意
17 患者用情報

*本添付文書（全文）から削除した項目又は小項目は記載していない。

参照 ID：5444889

添付文書（全文）

1　効能・効果

VUMERITY は、成人における最初のエピソードからなる症候群、再発寛解型疾患及び活動性の二次進行型疾患を含む再発型多発性硬化症（MS）の治療を適応とする。

2　用法・用量

2.1　VUMERITY 投与開始前の血液検査

VUMERITY 投与開始前に以下を確認すること：

- 全血球計算値（リンパ球数を含む）［*警告及び使用上の注意（5.4 項）参照*］
- 血清アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン値［*警告及び使用上の注意（5.5 項）参照*］

2.2　投与方法

本剤は 231 mg を 1 日 2 回から開始し、7 日経過後に維持量として 462 mg（231 mg カプセル 2 個）を 1 日 2 回に増量し、経口投与する。維持量に忍容性がない患者には、231 mg 1 日 2 回への一時的な用量減量を検討してもよい。4 週間以内に推奨用量である 462 mg 1 日 2 回の投与を再開する。維持量の投与再開に忍容性がない患者には本剤の中止を検討すること。本剤を投与する 30 分前にアスピリン非腸溶錠（325 mg 以下）を投与すると、潮紅の発現率又は重症度が抑制される可能性がある［*臨床薬理（12.3 項）参照*］。

2.3　投与に関する指示

本剤カプセルをそのまま飲み込む。砕いたり、噛んだり、内容物を食物にかけて服用しないこと。

食事と共に服用する場合は、高脂肪、高カロリーの食事／軽食を避けること。食事／軽食のカロリーは 700 カロリー以下、脂質は 30 g 以下とする［*警告及び使用上の注意（5.6 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照*］。

本剤とアルコールの併用は避けること［*臨床薬理（12.3 項）参照*］。

2.4　投与開始後の安全性を評価するための血液検査

全血球計算値（リンパ球数を含む）を本剤の投与開始 6 ヵ月後、その後は臨床的に必要と思われる場合に 6～12 ヵ月ごとに確認する［*警告及び使用上の注意（5.4 項）参照*］。

参照 ID：5444889

臨床的に必要と思われる場合に、本剤の投与中に血清アミノトランスフェラーゼ値、アルカリホスファターゼ値及び総ビリルビン値を測定する［*警告及び使用上の注意（5.5 項）参照*］。

2.5 腎障害を有する患者

軽度の腎障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない。

中等度又は重度の腎障害を有する患者に対する本剤の投与は推奨されない［*特別な患者集団への投与（8.6 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照*］。

3 剤形及び含量

本剤は、ジロキシメルフマラート 231 mg を含有する硬腸溶性カプセルである。カプセルは、白色のキャップ及び白色のボディで、ボディに黒色インクで「DRF 231 mg」と印字されている。

4 禁忌

本剤は以下の患者に禁忌である。

- ジロキシメルフマラート、フマル酸ジメチル、又は本剤の添加物に過敏症を有する患者。反応にはアナフィラキシー及び血管浮腫等がある［*警告及び使用上の注意（5.1 項）参照*］。
- フマル酸ジメチルを服用している患者［*薬物相互作用（7.1 項）参照*］。

5 警告及び使用上の注意

5.1 アナフィラキシー及び血管浮腫

本剤は初回投与後又は投与期間中にアナフィラキシー及び血管浮腫を引き起こす可能性がある。フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）を服用している患者における徴候や症状には呼吸困難、蕁麻疹及び咽喉／舌の腫脹等がある。アナフィラキシー又は血管浮腫の徴候や症状が認められた場合は、本剤投与を中止し、直ちに医師に相談するよう患者に指導すること。

5.2 進行性多巣性白質脳症

フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）を投与した MS 患者において、進行性多巣性白質脳症（PML）が発現している。PML は JC ウイルス（JCV）が引き起こす脳のウイルス性日和見感染であり、典型的には免疫不全患者で発現するのみであり、通常は死亡や重度障害に至る。臨床試験でフマル酸ジメチルを 4 年間投与した患者 1 例が、PML により死亡した。臨床試験において、フマル酸ジメチル服用中のその患者に、持続的なリンパ球減少症（3 年半の間リンパ球数がほぼ 0.5×10^9/L 未満）が発現した［*警告及び使用上の注意（5.4 項）参照*］。この患者には免疫機能低下を来すその他の全身性疾患はなく、PML との関連が確認されている

参照 ID：5444889

ナタリズマブの投与歴はなかった。また免疫抑制薬や免疫調節薬も併用していなかった。

PML は市販後にフマル酸ジメチルを服用した患者においてもリンパ球減少症（0.9×10^9/L 未満）の存在下で発現している。これらの症例におけるリンパ球減少症の役割は不明であるが、PML 症例は主にリンパ球数が 0.8×10^9/L 未満で 6 ヵ月以上持続する患者に発現している。

PML を示唆する徴候や症状が発現した時点で本剤投与を中止し、適切な診断的評価を行う。PML に伴う定型的症状は多様で、半身の進行性脱力又は四肢の不器用、視力障害、思考／記憶／見当識の変化による錯乱と人格変化等があり、数日から数週間かけて進行する。

臨床徴候又は症状の前に磁気共鳴映像（MRI）所見が明らかになることがある。PML に関連する他の MS 治療薬を投与された患者において、PML に特異的な臨床徴候や症状を伴わずに、MRI 所見及び脳脊髄液中の JCV DNA の検出に基づいて PML と診断された症例が報告されている。これらの患者の多くはその後 PML の症状を呈するようになった。したがって、PML と一致する可能性のある徴候について MRI によるモニタリングを行うことが有用であると考えられ、疑わしい所見が認められた場合は、PML の早期診断を可能にするためにさらなる検査を行う必要がある。診断時に特徴的な臨床徴候及び症状が認められた PML 患者と比較して、最初に症状が認められなかった PML 患者では、PML に関連する別の MS 治療薬の中止後の PML に関連する死亡率及び罹病率が低いことが報告されている。これらの差が早期発見及び MS 治療の中止によるものか、これらの患者の疾患の違いによるもの否かは不明である。

5.3　帯状疱疹及びその他の重篤な日和見感染

フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）を投与された患者において、播種性帯状疱疹、眼帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜脳炎及び帯状疱疹性髄膜脊髄炎を含む重篤な帯状疱疹症例が認められている。これらの事象は投与期間中いつでも発現する可能性がある。帯状疱疹の徴候及び症状について本剤投与患者をモニタリングすること。帯状疱疹が発現した場合には、帯状疱疹に対する適切な処置を行うこと。

フマル酸ジメチルによるその他の重篤な日和見感染が発現しており、重篤なウイルス感染（単純ヘルペスウイルス、ウエストナイルウイルス、サイトメガロウイルス）、真菌感染（カンジダ及びアスペルギルス）及び細菌感染（ノカルジア、リステリア菌、結核菌）の症例が含まれる。これらの感染症は、リンパ球絶対数（ALC）が減少した患者及び ALC が正常な患者で報告されている。これらの感染症は、脳、髄膜、脊髄、消化管、肺、皮膚、眼、耳に影響を及ぼしている。これらの感染症のいずれかに一致する症状及び徴候が認められた場合は、速やかに診断評価を行い、適切な治療を行うこと。

帯状疱疹又はその他の重篤な感染症を有する患者では、感染症が回復するまで、本剤の投与中断を検討すること［*副作用（6.2 項）参照*］。

参照 ID：5444889

5.4　リンパ球減少症

本剤はリンパ球数を減少させる可能性がある。多発性硬化症を対象としたプラセボ対照比較試験で、フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）投与開始後 1 年以内に平均リンパ球数が約 30%減少し、その後安定を保った。フマル酸ジメチル投与中止後 4 週間で平均リンパ球数は増加したが、ベースライン値には回復しなかった。フマル酸ジメチル投与患者の 6%及びプラセボ群の 1%未満で、リンパ球数が 0.5×10^9/L 未満であった（正常値下限 0.91×10^9/L）。フマル酸ジメチル群とプラセボ群では、感染症（60%、58%）及び重篤な感染症（2%、2%）の発現率は類似していた。比較対照試験において、リンパ球数が 0.8×10^9/L 未満又は 0.5×10^9/L 以下の患者では、重篤な感染症の発現率上昇はみられなかったが、継続投与試験において持続的なリンパ球減少症（3 年半の間リンパ球数がほぼ 0.5×10^9/L 未満）の 1 例に PML が発現した［*警告及び使用上の注意（5.2 項）参照*］。

比較対照試験及び非対照試験において、患者の 2%で持続的な重度のリンパ球減少症（0.5×10^9/L 未満のリンパ球数が 6 ヵ月間以上持続と定義）が発現した。これらの患者の大半では投与が継続され、0.5×10^9/L 未満のリンパ球数が持続した。重度のリンパ球減少症が持続したこれらの患者では、フマル酸ジメチルの投与中止後にリンパ球数が正常値に回復するまでの期間の中央値は 96.0 週間であった。

これらの比較対照試験及び非対照試験において、投与期間中に持続的な重度のリンパ球減少症が認められなかった患者では、フマル酸ジメチルの投与中止後にリンパ球数が正常値に回復するまでの期間の中央値は以下のとおりであった。

- 中止時に軽度のリンパ球減少症（リンパ球数が 0.8×10^9/L 以上）が認められた患者では 4.3 週間
- 中止時に中等度のリンパ球減少症（リンパ球数が $0.5\sim0.8\times10^9$/L 未満）が認められた患者では 10.0 週間
- 中止時に重度のリンパ球減少症（リンパ球数が 0.5×10^9/L 未満）が認められた患者では 16.7 週間

リンパ球数減少が既存する患者では、本剤もフマル酸ジメチルも試験されていない。

全血球計算値（リンパ球数等）を本剤投与開始前、投与開始 6 ヵ月後、その後は 6～12 ヵ月ごと、及び臨床的に必要と思われる場合に確認すること。0.5×10^9/L 未満のリンパ球数が 6 ヵ月を超えて持続した場合は、本剤投与の中断を考慮すること。リンパ球数が回復するまでには時間がかかることを考慮し、リンパ球減少症により本剤の投与を中止又は中断した場合は、回復するまでリンパ球数の測定を継続すること。重篤な感染症患者には、感染症が回復するまで投与を控えることを検討すること。本剤を再開するか否かは、臨床状況に基づき個別に判断する。

5.5　肝損傷

市販後にフマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）の投与を受けた患者において、臨床的意義のある肝損傷の症例が報告されている。

発現時期はフマル酸ジメチル投与開始数日から数ヵ月後であった。正常値上限の 5 倍を超える血清アミノトランスフェラーゼの増加及び正常値上限の 2 倍を超える総

参照 ID：5444889

ビリルビンの増加など、肝損傷の徴候及び症状が認められている。これらの異常は投与中止後に回復した。一部の症例は入院治療を必要とした。肝不全、肝移植又は死亡に至った症例は報告されなかった。しかし、薬物性肝細胞損傷によって生じるビリルビン値上昇を伴う新たな血清アミノトランスフェラーゼ増加は、一部の患者で急性肝不全、肝移植又は死亡に至る可能性のある重篤な肝損傷の重要な予測因子である。

フマル酸ジメチルの比較対照試験中に肝トランスアミナーゼ上昇（ほとんどが正常値上限の 3 倍以下）が認められた［*副作用（6.1 項）参照*］。

臨床的に必要と思われる場合に、本剤の投与前及び投与中に血清アミノトランスフェラーゼ値、アルカリホスファターゼ（ALP）値及び総ビリルビン値を測定する。本剤による臨床的意義のある肝損傷が疑われる場合には、本剤の投与を中止すること。

5.6 潮紅

本剤は潮紅（例、温感、発赤、そう痒、灼熱感）を引き起こす可能性がある。臨床試験で、フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）群の 40%に潮紅が発現した。潮紅の症状は、通常フマル酸ジメチル投与開始直後に始まり、経時的に改善又は回復した。潮紅が発現した患者の大半で、症状は軽度又は中等度であった。患者の 3%が潮紅のためフマル酸ジメチル投与を中止し、1%未満に致死的ではないが入院治療を必要とする重篤な潮紅症状がみられた。

本剤を食事と共に服用することで潮紅の発現が抑制される可能性がある。［*用法・用量（2.3 項）参照*］。フマル酸ジメチルの試験では、投与する 30 分前にアスピリン非腸溶錠（325 mg 以下）を投与すると、潮紅の発現率又は重症度が抑制される可能性があることが示されている［*臨床薬理（12.3 項）参照*］。

5.7 重篤な胃腸への作用

市販後において、アスピリンの併用の有無にかかわらず、本剤を含むフマル酸エステルの投与により、穿孔、潰瘍形成、出血及び閉塞を含む重篤な胃腸への作用が報告されており、一部は致死的転帰に至った。これらの事象の大半はフマル酸エステルの投与開始から 6 ヵ月以内に発現している。比較臨床試験において、フマル酸ジメチルの投与を受けた患者における重篤な胃腸への副作用の発現率は 1%であった。これらの事象は嘔吐（0.3%）及び腹痛（0.3%）であったが、いずれも死亡には至らなかった［*副作用（6.1 項）参照*］。

患者 を観察し、重度の胃腸の徴候及び症状の新規発現又は悪化が認められた場合は、速やかに評価し、本剤の投与を中止すること。

6 副作用

以下の重要な副作用は本添付文書の他の項に記している：

- アナフィラキシー及び血管浮腫*［警告及び使用上の注意（5.1 項）］*

参照 ID：5444889

- 進行性多巣性白質脳症 *［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］*
- 帯状疱疹及びその他の重篤な日和見感染 *［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*
- リンパ球減少症 *［警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］*
- 肝損傷 *［警告及び使用上の注意（5.5 項）参照］*
- 潮紅 *［警告及び使用上の注意（5.6 項）参照］*
- 重篤な胃腸への作用 *［警告及び使用上の注意（5.7 項）参照］*

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で広く行われるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率は、その他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することは不可能であり、また臨床診療で観察される発現率を反映しない可能性がある。

以下の項に示すデータは、本剤と同じ活性代謝物を含有するフマル酸ジメチル腸溶性カプセルを用いて得られたものである。

フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）のプラセボ対照及び非対照臨床試験で、患者合計 2,513 例に、全曝露量 11,318 人年の本剤を投与し、最長 13 年間の追跡を行った。合計 1,169 例がフマル酸ジメチルの投与を 5 年以上受け、426 例がフマル酸ジメチルの投与を 10 年以上受けている。

フマル酸ジメチルのプラセボ対照比較試験での副作用

適切な対照を置いた有効性を評価した 2 つの試験で、患者 1,529 例に対し、フマル酸ジメチルの全曝露量 2,244 人年を投与した［*臨床試験（14 項）参照*］。

下記の表 1 に示す副作用は、フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回投与患者 769 例とプラセボ投与患者 771 例の安全性情報に基づいている。フマル酸ジメチルで最も多く認められた副作用（10%以上の発現率かつプラセボ群より 2%以上高い）は、潮紅、腹痛、下痢、悪心であった。

表 1： 試験 1 及び 2 でフマル酸ジメチル群に関してプラセボ群と比較して 2%以上の高発現率が報告された副作用の発現頻度

副作用	フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回 (N=769) %	プラセボ (N=771) %
潮紅	40	6
腹痛	18	10
下痢	14	11

参照 ID：5444889

副作用	フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回 （N=769） %	プラセボ （N=771） %
悪心	12	9
嘔吐	9	5
そう痒症	8	4
発疹	8	3
尿中アルブミン陽性	6	4
紅斑	5	1
消化不良	5	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2
リンパ球減少症	2	<1

胃腸

フマル酸ジメチル投与により胃腸イベント（例、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、消化不良）が発現した。プラセボ群と比較したフマル酸ジメチル投与群の胃腸イベント発現率は、治療期間初期（主に 1 ヵ月以内）により高く、大半の例で経時的に低下した。フマル酸ジメチル投与群の 4%及びプラセボ群の 1%未満が胃腸イベントにより投与を中止した。臨床試験において、フマル酸ジメチル投与群での重篤な胃腸イベント発現率は 1%であった。これらの事象は嘔吐（0.3%）及び腹痛（0.3%）であったが、いずれも死亡には至らなかった。

肝トランスアミナーゼ

フマル酸ジメチル投与群で、主に投与開始後最初の 6 ヵ月間に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率の上昇がみられ、比較試験中に上昇が発現した大部分の患者では、正常値上限の 3 倍未満の上昇であった。フマル酸ジメチル投与群とプラセボ投与群で、少数の患者にアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの正常値上限の 3 倍以上の上昇が発現し、上昇率は両群で同程度であった。総ビリルビンの正常値上限の 2 倍超の上昇と付随するトランスアミナーゼの正常値上限の 3 倍以上の上昇はみられなかった。肝トランスアミナーゼの上昇による投与中止例は 1%未満であり、フマル酸ジメチル群とプラセボ群で類似していた。

好酸球増加症

投与開始後最初の 2 ヵ月間で、平均好酸球数の一時的な上昇がみられた。

本剤の臨床試験での副作用

参照 ID：5444889

RRMS 患者を対象に安全性を評価した臨床試験では、約 700 例が本剤の投与を受け、約 490 例が 1 年を超えて本剤の投与を受けた。本剤の副作用特性は、フマル酸ジメチルのプラセボ対照比較臨床試験の結果と一致していた。

6.2 市販後の使用経験

フマル酸ジメチルの承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されているため、頻度を確実に推定したり、薬物曝露との因果関係を確立することがいつも可能であるとはいえない。

胃腸障害：急性膵炎、消化管穿孔、潰瘍形成、閉塞及び出血［*警告及び使用上の注意（5.7 項）参照*］

肝胆道系障害：肝機能異常（ULN の 3 倍以上のトランスアミナーゼ増加かつ ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加）［*警告及び使用上の注意（5.5 項）参照*］。

感染症および寄生虫症：帯状疱疹及びその他の重篤な日和見感染［*警告及び使用上の注意（5.3 項）参照*］

呼吸器、胸郭および縦隔障害：鼻漏

皮膚および皮下組織障害：脱毛症

7 薬物相互作用

7.1 フマル酸ジメチルの併用

フマル酸ジメチル（フマル酸モノメチルにも代謝される）を現在服用している患者には、本剤は禁忌である。フマル酸ジメチルの投与中止翌日に本剤の投与を開始してもよい［*禁忌（4 項）参照*］。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

妊娠中の曝露登録

妊娠中に本剤に曝露した女性の転帰をモニターする妊娠登録がある。妊婦には電話（+1-833-569-2635）又はウェブサイト（www.vumeritypregnancyregistry.com）からの登録を勧めること。

リスクの概要

妊婦における本剤の使用に伴う発達リスクに関する十分なデータはない。フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）に関する妊娠登録、観察研究、及び妊婦におけるフマル酸ジメチルの使用に関する医薬品安全性監視から得られたデー

参照 ID：5444889

タでは、重大な先天性欠損、流産、その他の有害な母体又は胎児転帰のリスク増加は示されていない。フマル酸ジメチルへの曝露報告のほとんどは妊娠前期に発生した（*データ参照*）。動物試験では、妊娠中又は妊娠及び授乳期間中にジロキシメルフマラートを投与したところ、臨床的意義のある薬物曝露量で胚・胎児及び出生児の発生に対する有害作用（骨格異常の発生率増加、死亡率増加、体重減少、神経行動学的障害）が認められた（*データ参照*）。

対象集団における重大な先天性欠損及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠は、先天性欠損、流産、又はその他の有害転帰の背景リスクを伴う。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

臨床データ

フマル酸ジメチルの前向き観察妊娠登録（2013～2022 年）では、妊娠中にフマル酸ジメチルに曝露した女性からの生児出産及び死産 362 例における重大な先天性欠損の発現率は 3.6%であった（95% CI：1.9-6.1）。重大な先天性欠損の特定のパターンは特定されなかった。試験の重要な潜在的限界は、曝露の誤分類、交絡因子の調整を行っていないこと、及び内部対照コホートを設定しないことである。

動物データ

器官形成期間にジロキシメルフマラートを経口投与（0、40、100、400 mg/kg/日）した妊娠ラットでは、検討した最高用量で胎児体重の減少及び胎児骨格変異の増加が認められ、母体毒性と関連していた。胚・胎児発生に対する無影響量（100 mg/kg/日）における MMF 及び HES（ヒトにおける主要な循環血中薬物関連化合物）の血漿中曝露量（AUC）は、推奨臨床用量（RHD）である 924 mg/日を投与したヒトの約 2 倍であった。

器官形成期間にジロキシメルフマラートを経口投与（0、50、150、350 mg/kg/日）した妊娠ウサギでは、中及び高用量で胎児骨格奇形の増加、検討した最高用量で胎児体重の減少、胚・胎児死亡及び胎児骨格変異の増加が認められた。高用量では母体毒性が認められた。胚・胎児発生に対する無影響量（50 mg/kg/日）における MMF 及び HES の血漿中曝露量（AUC）は、RHD を投与したヒトの曝露量と同程度（MMF）又はそれより少なかった（HES）。

妊娠及び授乳期間にジロキシメルフマラートを経口投与（0、40、100 又は 400 mg/kg/日）したラットでは体重減少が認められ、これは成熟期まで持続し、検討した最高用量では出生児の神経行動学的機能に対する毒性所見が認められた。出生後の発生に対する無影響量（100 mg/kg/日）における MMF 及び HES の血漿中曝露量（AUC）は、RHD を投与したヒトの曝露量の約 3 倍（MMF）又は同程度（HES）であった。

参照 ID：5444889

8.2　授乳

リスクの概要

ヒト乳汁中のジロキシメルフマラート又は代謝物（MMF、HES）の移行に関するデータはない。授乳中の乳児及び乳汁産生に対する影響は不明である。

発達及び健康上の授乳のベネフィットは、母親の本剤に対する臨床的必要性及び薬剤又は母親の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用とともに考慮すること。

8.4　小児等への投与

小児等への投与に関する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

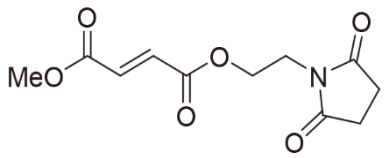
フマル酸ジメチル及び本剤の臨床試験には、高齢患者が若年患者と異なる反応を示すか否かを判断するために十分な例数の 65 歳以上の被験者を組み入れていなかった。

8.6　腎障害

軽度の腎障害を有する患者に対する用量調整は必要としない。主要代謝物［2-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES）］の曝露量が増加するため、中等度又は重度の腎障害を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない［*臨床薬理（12.3 項）参照*］。

11　組成・性状

本剤はジロキシメルフマラートを含有する。ジロキシメルフマラートの化学名は 2-Butenedioic acid (2E)-, 1-[2-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)ethyl] 4-methyl ester であり、分子式は $C^{11}H^{13}NO^6$、分子量は 255.22 である。ジロキシメルフマラートの化学構造を次に示す。



ジロキシメルフマラートは白色ないし微黄白色の粉末であり、水に溶けにくい。

本剤は経口投与用腸溶性カプセルである。カプセル中にジロキシメルフマラート 231 mg 及び添加物としてクロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム（非ウシ）、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー、結晶セルロース、タルク及びクエン酸トリエチルを含有する。

参照 ID：5444889

カプセルシェルは、カラギーナン、ヒプロメロース、塩化カリウム及び二酸化チタンを含有する。酸化鉄、水酸化カリウム、プロピレングリコール及びセラックを含む黒色インクで印字されている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ジロキシメルフマラートが多発性硬化症に対して治療効果を表す作用機序は不明である。ジロキシメルフマラートの活性代謝物である MMF は、動物及びヒトの *in vitro* 及び *in vivo* において核内因子（赤血球由来 2）-like 2（Nrf2）経路を活性化することが示されている。Nrf2 転写経路は、酸化ストレスに対する細胞応答に関連する。MMF は、ニコチン酸受容体アゴニストであることが in vitro で確認されている。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

最大推奨用量の 2 倍の用量では、本剤は臨床的意義のある QT 間隔延長を示さない。

12.3 薬物動態

本剤の経口投与後、ジロキシメルフマラートは全身循環前にエステラーゼにより急速に加水分解され、活性代謝産物であるフマル酸モノメチル（MMF）に転換される。本剤経口投与後の血漿中ジロキシメルフマラートは定量不可である。したがって、本剤に関する薬物動態解析はすべて血漿中フマル酸モノメチル濃度で行った。薬物動態データは、再発型多発性硬化症被験者及び健康被験者から得た。

吸収

本剤を経口投与したときの MMF の t_{max} の中央値は 2.5～3 時間である。最高血漿中濃度（C_{max}）及び全曝露量（AUC）は、推奨 1 日用量範囲（462 mg～924 mg）で用量に比例して増加した。MS 患者に本剤 462 mg を投与したときの MMF の平均 C_{max} は 2.11 mg/L であった。MS 患者に 1 日 2 回投与したときの定常状態における MMF の平均 AUC は 8.32 mg.hr/L と推定された。

食事の影響

非盲検、無作為化、バランス、クロスオーバー試験において、高脂肪・高カロリー食（900～1,000 カロリー、カロリーの 50%が脂肪由来）摂取後に本剤を投与したとき、MMF の AUC には影響しなかったが、空腹時投与と比較して C_{max} を約 44%低下させた［*用法・用量（2.3 項）参照*］。MMF の C_{max} は、低脂肪・低カロリー食（350～400 カロリー、脂肪 10～15 g）及び中脂肪・中カロリー食（650～700 カロリー、脂肪 25～30 g）摂取後にそれぞれ約 12%及び 25%低下した。

参照 ID：5444889

空腹時投与（2.5 時間）と比較して、MMF の t_{max} は食後投与では 4.5 時間（低脂肪・低カロリー食又は中脂肪・中カロリー食）及び 7.0 時間（高脂肪・高カロリー食）遅延した。低脂肪食、中脂肪食又は高脂肪食は、本剤投与後の MMF の AUC に影響を及ぼさなかった。

分布

健康被験者に本剤を投与したときの MMF の見かけの分布容積は 72 L～83 L である。MMF と結合するヒト血漿タンパクは 27%～45%であり、濃度に影響されない。

排泄

代謝

ヒトにおいて、ジロキシメルフマラートは、全身循環前に最初に消化管、血液、組織中に遍在するエステラーゼにより主要活性代謝物である MMF に高度に代謝される。MMF は、トリカルボン酸（TCA）回路を経て、さらに代謝され、チトクローム P450（CYP）系は関与しない。血漿中の MMF の主要代謝物は、フマル酸、クエン酸及びグルコースである。

ジロキシメルフマラートはエステラーゼにより代謝され、不活性な主要代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES）も生成する。

排泄

MMF は、主に呼気中に二酸化炭素として排泄され、尿中にはほとんど回収されない（総投与量の 0.3%未満）。

MMF の終末相半減期は約 1 時間であり、本剤の反復投与による MMF の蓄積は認められない。

HES は主に尿中に排泄される（投与量の 58%～63%が HES として尿中に排泄された）。

特別な集団

年齢（18～79 歳）、性別及び人種（白人、アフリカ系アメリカ人及びアジア人）は、本剤投与後の MMF の薬物動態に臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。肝障害又は血液透析を要する重度の腎障害（CrCl が 30 mL/min 未満、Cockcroft-Gault 式）が MMF の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

腎障害を有する患者

ジロキシメルフマラート、代謝物 MMF 及び HES の薬物動態に及ぼす腎障害の影響を検討する単回投与臨床試験が実施された。本試験には軽度、中等度及び重度の腎障害を有するコホート並びに健康コホート（各コホート 8 例）が含まれたが、MMF 曝露量に臨床的意義のある変化は認められなかった。しかし、HES の曝露量は軽度、中等度及び重度の腎障害で健康コホートと比較してそれぞれ 1.3、1.8 及び 2.7

参照 ID：5444889

倍増加した［*特別な患者集団への投与（8.6 項）参照*］。中等度又は重度の腎障害を有する患者に本剤を長期投与したデータは得られていない。

肝障害を有する患者

肝障害を有する被験者を対象とした試験は実施していない。しかし、肝障害は MMF の曝露量に影響を及ぼさないと考えられるため、用量調節は必要としない。

薬物相互作用試験

ジロキシメルフマラートの代謝には CYP 酵素が関与しないため、CYP 阻害薬又は誘導薬と併用投与しても臨床的意義のある相互作用は生じないと考えられる。

In vitro 試験において、ジロキシメルフマラート及びその代謝物は、ヒト肝ミクロソームにおいて CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 酵素を阻害せず、培養ヒト肝細胞において CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 を誘導しなかった。

ジロキシメルフマラートは *in vivo* で P-gp を阻害しなかった。ジロキシメルフマラートの主要な循環不活性代謝物である HES は P-gp を阻害せず、BCRP、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質でも阻害物質でもなかった。

フマル酸ジメチル投与の約 30 分前にアスピリンを投与しても MMF の薬物動態は変化しなかった。

経口避妊薬

フマル酸ジメチルを用いて実施した試験では、混合型経口避妊薬（ノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオール）と併用投与したとき、経口避妊薬の曝露量に対する MMF の意義のある影響は認められなかった。他のプロゲストゲンを含有する経口避妊薬との相互作用試験は実施されていない。

アルコール

本剤を 5% v/v 及び 40% v/v エタノールと同時に投与したとき、MMF の総曝露量は水との併用投与と比較して変化しなかったことから、エタノールとの同時摂取は用量ダンピングを誘発しないことが示された。5% v/v エタノール及び 40% v/v エタノール 240 mL と併用投与したとき、ジロキシメルフマラートの MMF 平均最高血漿中濃度はそれぞれ 9%及び 21%低下した［*用法・用量（2.3 項）参照*］。

ワクチン

無作為化非盲検試験では、再発型 MS を有する 27～55 歳の成人患者（ワクチン接種時にフマル酸ジメチルの投与を受けていた 38 例及びワクチン接種時に非ペグ化インターフェロンの投与を受けていた 33 例）を対象に、フマル酸ジメチル（本剤と同じ活性代謝物を含有する）と複数の非生ワクチンの併用を検討した。インターフェロン投与患者における抗体反応と比較して、フマル酸ジメチルへの同時曝露は、破傷風トキソイド含有ワクチン、肺炎球菌多糖体ワクチン及び髄膜炎菌ワクチンに対する抗体反応を減弱させなかった。これらの所見が本患者集団におけるワクチンの有効性に及ぼす影響は不明である。生ワクチン又は弱毒生ワクチンを本剤又はフマル酸ジメチルと併用投与したときの安全性及び有効性は評価されていない。

参照 ID：5444889

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性

Tg.rasH2 マウスにジロキシメルフマラート［0、0、30、100、300 又は 1,000（雌のみ）mg/kg/日］を 26 週間経口投与した結果、薬剤関連の腫瘍は認められなかった。

雌雄ラットにジロキシメルフマラート（0、0、15、50 又は 150 mg/kg/日）を経口投与したところ、検討した最高用量群の雄で腫瘍（精巣のライディッヒ細胞腺腫）の増加が認められた。薬剤関連の腫瘍と関連しない高用量（50 mg/kg/日）では、MMF 及び HES（ヒトにおける主要な循環血中薬物関連化合物）の血漿中曝露量は、推奨臨床用量（RHD）である 924 mg/日を投与したヒトの曝露量と同程度（MMF）又はそれより少なかった（HES）。

変異原性

細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験及びコメットアッセイにおいて、ジロキシメルフマラートは陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、ジロキシメルフマラートは染色体異常誘発性であった（代謝活性化系の非存在下及び存在下）。

受胎能障害

無処置雌ラットとの交配前及び交配期間中にジロキシメルフマラートを雄ラット（0、40、120 又は 400 mg/kg/日）に経口投与しても受胎能に対する毒性所見は認められず、別の試験では、無処置雄ラットとの交配前及び交配期間中から妊娠日齢（GD）7 日までジロキシメルフマラートを雌ラット（0、40、120 又は 450 mg/kg/日）に経口投与しても受胎能に対する毒性所見は認められなかった。検討した最高用量における MMF の血漿中曝露量（AUC）は、RHD を投与したヒトの約 7～9 倍であった。HES の血漿中濃度は定量しなかった。

13.2　動物での毒性、薬効薬理

ジロキシメルフマラートをラット及びサルに経口投与したとき、尿細管の変化（変性、壊死、再生、肥大）及び／又は間質の線維化を含む腎毒性が認められた。ラットを用いた慢性毒性試験（0、50、100 又は 300 mg/kg/日）では、検討したすべての用量で腎臓の毒性所見が認められた。低用量（50 mg/kg/日）での血漿中曝露量（AUC）は、RHD を投与したヒトの曝露量と同程度（MMF）又はそれより少なかった（HES）。サルを用いた慢性毒性試験（0、15、50 又は 150 mg/kg/日）では、検討した最低用量（15 mg/kg/日）を除くすべての用量で腎臓の毒性所見が認められ、この用量での MMF 及び HES の血漿中曝露量（AUC）は、RHD を投与したヒトの曝露量よりも少なかった。

参照 ID：5444889

14　臨床成績

本剤の有効性は、再発型多発性硬化症患者及び健康被験者を対象に、経口フマル酸ジメチル腸溶性カプセルと Vumerity 腸溶性カプセルを比較したバイオアベイラビリティ試験に基づいている［*臨床薬理（12.3 項）参照*］。

以下の臨床試験はフマル酸ジメチルを用いて実施した。

再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象に、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与でのフマル酸ジメチルを評価した 2 つの試験（試験 1 及び 2）でフマル酸ジメチルの有効性及び安全性が示された。フマル酸ジメチルは開始用量として 120 mg を 1 日 2 回又は 3 回 7 日間投与し、その後 1 日 2 回又は 3 回 240 mg に増量する。両試験とも、試験開始以前 1 年間に 1 回以上の再発があった患者、又は無作為化後 6 週間以内に脳の磁気共鳴映像（MRI）検査でガドリニウム増強（Gd+）病変が 1 ヵ所以上認められた患者を組み入れた。また、EDSS（総合障害度評価尺度）を用いて評価し、患者をスコア 0～5 に分類した。神経学的診察は、ベースライン、3 ヵ月ごと、再発が疑われた時点で行った。MRI 評価は、患者のサブセット（試験 1 で 44%、試験 2 で 48%）で、ベースライン、6 ヵ月、1 年、2 年の時点で行った。

試験 1：再発寛解型多発性硬化症を対象としたプラセボ対照比較試験

試験 1 は再発寛解型多発性硬化症患者 1,234 例を対象とした 2 年間の無作為化 2 重盲検プラセボ対照比較試験である。主要評価項目は、2 年時点での再発患者の割合とした。2 年時点での副次評価項目は、新規に発現又は拡大した T2 高信号病変数、新規の T1 低信号病変数、Gd+病変数、年率変換再発率、障害の進行確認までの時間などとした。障害の進行確認の定義は、ベースラインでの EDSS から 1 ポイント以上の上昇（ベースラインの EDSS が 0 ポイントである患者では 1.5 ポイントの上昇）の 12 週間継続とした。

患者を、フマル酸ジメチル 1 日 2 回 240 mg 投与群（410 例）、フマル酸ジメチル 1 日 3 回 240 mg 投与群（416 例）又はプラセボ群（408 例）のいずれかに最長 2 年間無作為に割り付けた。年齢中央値は 39 歳、診断からの期間中央値は 4 年、ベースラインでの EDSS の中央値は 2 ポイントであった。全投与群での試験薬投与期間中央値は 96 週であった。試験薬を 96 週投与した患者の投与群別の割合は、1 日 2 回 240 mg 投与群で 69%、1 日 3 回 240mg 投与群で 69%、プラセボ群で 65%であった。

フマル酸ジメチルは、上記の評価項目すべてに統計的に有意な影響を及ぼし、1 日 3 回 240 mg 投与の 1 日 2 回 240 mg 投与に対する優位な追加的ベネフィットは示されなかった。本試験結果（1 日 2 回 240 mg とプラセボとの比較）を表 2 及び図 1 に示す。

表 2：　試験 1 の臨床結果及び MRI の結果

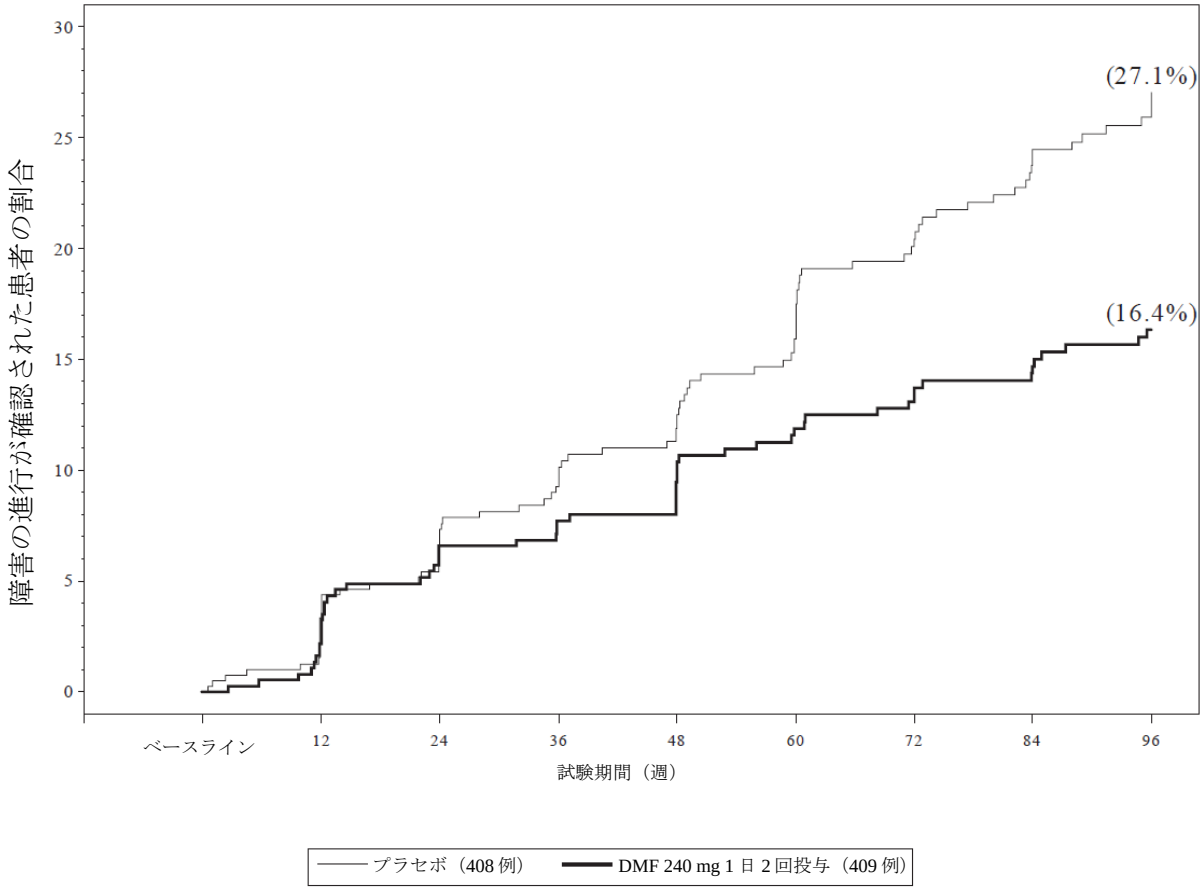
	フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回投与	**プラセボ**	**P 値**
臨床評価項目	N=410	N=408	
再発率（主要評価項目） 　相対的リスク低下率	27% 49%	46%	<0.0001

参照 ID：5444889

	フマル酸ジメチル **240 mg 1 日 2 回投与**	プラセボ	**P 値**
年率換算再発率 　相対的低下率	0.172 53%	0.364	<0.0001
障害進行の割合 　相対的リスク低下率	16% 38%	27%	0.0050
MRI 評価項目	N=152	N=165	
2 年間で新規に発現又は新規に拡大した T2 病変数の平均値	2.6	17	<0.0001
新規に発現又は新規に拡大した病変がみられなかった患者の割合	45%	27%	
2 年時点で患者が有する Gd+病変数の割合の平均値（中央値）	0.1 (0)	1.8 (0)	
病変数別の患者の割合			
病変数 0	93%	62%	
病変数 1	5%	10%	
病変数 2	<1%	8%	
病変数 3～4	0	9%	
病変数 5 以上	<1%	11%	
比較オッズ低下率（割合）	90%		<0.0001
2 年間の新規 T1 低信号病変数の平均値	1.5	5.6	<0.0001

参照 ID：5444889

図 1：　　12 週間継続する障害の進行確認までの時間（試験 1）



注意： 障害の進行確認の定義は、EDSS のベースライン値（1.0 以上）から 1.0 ポイント以上の上昇が 12 週間継続、又は EDSS のベースライン値（0）から 1.5 ポイント以上の上昇が 12 週間継続の確認とする。

試験 2：再発寛解型多発性硬化症を対象としたプラセボ対照比較試験

試験 2 は 2 年間の多施設共同無作為化 2 重盲検プラセボ対照比較試験であり、再発寛解型多発性硬化症の患者の非盲検比較群も組み入れた。主要評価項目は、2 年時点での年率換算再発率であった。2 年時点での副次評価項目には、新規に発現又は拡大した T2 高信号病変数、T1 低信号病変数、Gd+病変数、再発した患者の割合、試験 1 で定義した障害の進行確認までの時間を含めた。

患者を、フマル酸ジメチル 1 日 2 回 240 mg 投与群（359 例）、フマル酸ジメチル 1 日 3 回 240 mg 投与群（345 例）、非盲検比較群（350 例）、プラセボ群（363 例）のいずれかに最長 2 年間無作為に割り付けた。年齢中央値は 37 歳、診断からの期間中央値は 3 年、ベースラインでの EDSS の中央値は 2.5 ポイントであった。全投与群での試験薬投与期間中央値は 96 週であった。試験薬を 96 週投与した患者の投与群別の割合は、1 日 2 回 240 mg 投与群で 70%、1 日 3 回 240mg 投与群で 72%、プラセボ群で 64%であった。

参照 ID：5444889

フマル酸ジメチルは、上記の再発率及び MRI 評価項目に対し、統計的に有意な影響が認められた。障害進行に対する統計的に有意な影響は認められなかった。フマル酸ジメチル 1 日 3 回 240 mg 投与には、1 日 2 回 240 mg 投与を超えるベネフィットはなかった。本試験結果（1 日 2 回 240 mg とプラセボとの比較）を表 3 に示す。

表 3：　試験 2 の臨床結果及び MRI の結果

	フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回投与	**プラセボ**	**P 値**
臨床評価項目	N=359	N=363	
年率換算再発率 相対的低下率	0.224 44%	0.401	<0.0001
再発の割合 相対的リスク低下率	29% 34%	41%	0.0020
障害進行の割合 相対的リスク低下率	13% 21%	17%	0.25
MRI 評価項目	N=147	N=144	
2 年間で新規に発現又は新規に拡大した T2 病変数の平均値	5.1	17.4	<0.0001
新規に発現又は新規に拡大した病変がみられなかった患者の割合	27%	12%	
2 年時点で患者が有する Gd+病変数の割合の平均値（中央値）	0.5 (0.0)	2.0 (0.0)	
病変数別の患者の割合			
病変数 0	80%	61%	
病変数 1	11%	17%	
病変数 2	3%	6%	
病変数 3～4	3%	2%	
病変数 5 以上	3%	14%	
比較オッズ低下率（割合）	74%		<0.0001
2 年間の新規 T1 低信号病変数の平均値	3.0	7.0	<0.0001

参照 ID：5444889

16　供給／保存及び取り扱い上の注意

16.1　供給

本剤は、ジロキシメルフマラート 231 mg を含有する経口投与用腸溶性カプセルである。231 mg カプセルは、白色のキャップ及び白色のボディで、ボディに黒色インクで「DRF 231 mg」と印字されている。以下の製品が販売されている。

カプセル 120 個入りボトル、NDC 64406-020-03

16.2　保存及び取り扱い上の注意

20°C～25°C（68°F～77°F）で保管すること。許容される温度逸脱は 15°C～30°C（59°F～86°F）である。

17　患者用情報

患者に FDA 承認患者用添付文書（患者用情報）を読むよう助言すること。

用法・用量

最初の 7 日間はカプセル 1 個を 1 日 2 回、その後はカプセル 2 個を 1 日 2 回服用するよう患者に伝えること。指示通りに本剤を服用するよう患者に助言すること。カプセルはそのまま服用するよう患者に伝えること。砕いたり、噛んだり、カプセルの内容物を食物にふりかけて服用しないよう患者に伝えること。本剤服用時は高脂肪・高カロリーの食事／軽食を避けるよう患者に説明すること。食事とともに服用する場合、食事／軽食のカロリーは 700 カロリー以下、脂質は 30 g 以下とする。本剤とアルコールの併用は避けるよう患者に助言すること［*用法・用量（2.2 項）参照*］。

アナフィラキシー及び血管浮腫

アナフィラキシー又は血管浮腫の徴候や症状が認められた場合は、本剤投与を中止し、医師に相談するよう患者に助言すること［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］。

進行性多巣性白質脳症

フマル酸ジメチルを投与した患者に進行性多巣性白質脳症（PML）が発現しているため、本剤の投与により進行性多巣性白質脳症が発現する可能性があることを患者に説明すること。PML の特徴は障害の進行であり、通常は数週から数ヵ月かけて死亡又は重度障害に至ることを患者に伝えること。PML を示唆する症状が発現した場合、かかりつけの医療機関に連絡することが重要であることを患者に説明すること。PML に伴う定型的症状は多様で、半身の進行性脱力又は四肢の不器用、視力障害、思考／記憶／見当識の変化による錯乱と人格変化等があり、数日から数週間かけて進行することを患者に伝えること。［*警告及び使用上の注意（5.2 項）参照*］。

帯状疱疹及びその他の重篤な日和見感染

フマル酸ジメチルの投与を受けた患者で帯状疱疹及びその他の重篤な日和見感染が発現しているため、本剤の投与により発現する可能性があることを患者に説明する

参照 ID：5444889

こと。帯状疱疹又はその他の重篤な日和見感染に関連する徴候又は症状が発現した場合、医師への相談が重要であることを患者に説明すること［*警告及び使用上の注意（5.3 項）参照*］。

リンパ球数

本剤はリンパ球数を減少させる可能性があることを患者に伝えること。投与を開始する前に血液検査結果を確認すること。血液検査は投与 6 ヵ月後、その後は 6～12 ヵ月ごと、及び臨床的に必要と思われる場合に確認すること［*警告及び使用上の注意（5.4 項）*、*副作用（6.1 項）参照*］。

肝損傷

本剤は肝損傷を引き起こす可能性があることを患者に伝えること。疲労、食欲不振、右上腹部不快感、暗色尿、黄疸など、肝損傷を示す可能性のある症状が認められた場合は、速やかにかかりつけの医療機関に報告するよう、本剤の投与を受けている患者を指導すること。投与開始前、投与中、及び臨床的に必要と思われる場合に血液検査を実施すること［*警告及び使用上の注意（5.5 項）参照*］。

潮紅

潮紅は、最も多く認められた副作用であり、特に投与開始時に多く、経時的に減少すると考えられることを患者に伝えること。持続性及び／又は重篤な潮紅が発現した場合は、かかりつけの医療機関に連絡するよう患者に助言すること。潮紅が発現した患者には、本剤を食事と共に服用する（高脂肪、高カロリーの食事や軽食を避ける）又は本剤投与前にアスピリン非腸溶錠を投与することによる改善の可能性を助言すること［*用法・用量（2.2 項）及び副作用（6.1 項）参照*］。

胃腸への作用

胃腸イベント（腹痛、下痢、悪心）は、最も多く認められた副作用であり、特に投与開始時に多く、経時的に減少すると考えられることを患者に伝えること。一部の患者では、より重度の胃腸イベントが発現する可能性がある。胃腸出血（例：直腸出血、血性下痢、吐血）又はその他の重篤な胃腸への副作用（例：重度の腹痛、重度の嘔吐及び／又は下痢）が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療機関に連絡し、本剤の投与を中止するよう患者に助言すること［*警告及び使用上の注意（5.7 項）参照*］。

妊娠及び妊娠登録

本剤服用中に妊娠した場合又は妊娠を計画する場合は、かかりつけの医療機関に報告するよう患者を指導すること。

本剤服用中に妊娠した場合は VUMERITY 妊娠登録に登録するよう勧めること［*特別な集団への投与（8.1 項）参照*］。

PPI-54499-09

参照 ID：5444889

製造元：
Biogen Inc.
Cambridge, MA 02142

VUMERITY は Biogen の登録商標である。
© Biogen 2019 – 2024

参照 ID：5444889

患者用情報
VUMERITY（vue mer' i tee）
（ジロキシメルフマラート）腸溶性カプセル

VUMERITY とは?
- VUMERITY は、成人における最初のエピソードからなる症候群、再発寛解型疾患及び活動性の二次進行型疾患を含む再発型多発性硬化症（MS）の治療に使用される処方薬である。
- 小児における VUMERITY の安全性及び有効性は不明である。

以下の場合 Vumerity を服用しないこと：
- ジロキシメルフマラート、フマル酸ジメチル又は VUMERITY の成分のいずれかに対してアレルギー反応（みみず腫れ、じんましん、顔、唇、口、舌の腫れ、呼吸困難など）を起こしたことがある。全成分については下記の「**VUMERITY の成分**」を参照のこと。
- フマル酸ジメチルを服用している。

VUMERITY の服用前及び服用中は、以下を含むあなたの病状をすべて担当医師に伝えること。
- 肝障害がある。
- 腎障害がある。
- 白血球数が低値又は感染症にかかっている、又はかかったことがある。
- 妊娠している、又は妊娠を計画している。VUMERITY が胎児に害を及ぼすか否かは不明である。
  - VUMERITY 服用中に妊娠した場合は、VUMERITY 妊娠登録への登録についてかかりつけの医療機関に相談すること。電話（+1-833-569-2635）又はウェブサイト（www.vumeritypregnancyregistry.com）から登録することができる。この登録の目的は、あなたと新生児の健康状態を観察することである。
- 授乳中又は授乳を予定している。VUMERITY が母乳に移行するか否かは不明である。VUMERITY 使用中の最善の授乳方法については、かかりつけの医療機関に相談すること。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントを含め、**使用しているすべての薬について担当医師に知らせること**。

VUMERITY の服用方法
- 担当医師の指示どおりに VUMERITY を服用すること。
- 1～7 日目の推奨開始用量は、カプセル 1 個を 1 日 2 回服用である。7 日目以降の推奨用量は、カプセル 2 個を 1 日 2 回服用である。
- 食事と共に服用する場合は、高脂肪・高カロリーの食事や軽食と一緒の服用は避けること。
  - 食事又は軽食のカロリーは 700 カロリー以下、脂質は 30 g 以下とする。
- Vumerity をそのまま飲み込むこと。砕いたり、噛んだり、内容物を食物にかけて服用しないこと。
- VUMERITY を過剰に服用した場合は、直ちに担当医師に連絡するか、最寄りの病院の救急外来を受診すること。

VUMERITY 服用中に避けるべきこと
- VUMERITY を服用する際は、アルコールを摂取しないこと。

VUMERITY の予想される副作用 VUMERITY は以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性がある。
- **アレルギー反応**（みみず腫れ、じんましん、顔、唇、口、舌の腫れ、呼吸困難など）。これらの症状のいずれかが現れた場合は、VUMERITY の服用を中止し、直ちに救急外来を受診すること。
- **PML（進行性多巣性白質脳症）**は、通常は数週間から数ヵ月の間に死亡や重度障害に至るまれな脳感染症である。以下の PML の症状のいずれかがみられた場合は、すぐに担当医師に知らせること。
  - 体の片側の脱力の悪化
  - 視覚障害
  - 錯乱
  - 腕又は脚の不器用
  - 思考及び記憶の変化
  - 人格変化
- **帯状疱疹感染（帯状疱疹）**（中枢神経系の感染症を含む）
- **その他の重篤な感染症**
- **白血球数の減少。**担当医師が、VUMERITY の投与開始前と投与中に血液検査を実施して白血球数を確認する。投与 6 ヵ月後、その後は 6～12 ヵ月ごとに血液検査を受けること。
- **肝障害。**担当医師が、必要に応じて、VUMERITY の服用を開始する前と投与中に血液検査を実施して肝機能を確認する。投与中に肝障害の以下の症状のいずれかがみられた場合は、すぐに担当医師に知らせること。
  - 重度の疲労
  - 食欲不振
  - 胃の右側の痛み
  - 濃い又は茶色（紅茶色）の尿が出る

参照 ID：5444889

- ○ 皮膚又は白目の部分が黄色くなる
- 胃又は腸の出血、潰瘍、閉塞、裂傷（穿孔）などの**重篤な胃腸障害**。投与中に以下の症状のいずれかが認められた場合は、直ちにかかりつけの医療機関に知らせること。
  - ○ 消失しない胃部痛
  - ○ 真っ赤な又は黒色の便（タールのような便）
  - ○ 重度の嘔吐
  - ○ 重度の下痢
  - ○ 血や血の塊が出る
  - ○ 吐血又は「コーヒーかす」のような嘔吐物

VUMERITY で最も多く認められた副作用は以下のとおりである。

- 潮紅、発赤、かゆみ、発疹
- 悪心、嘔吐、下痢、胃痛、消化不良。これらの事象は一部の患者で重篤になる可能性がある（上記の「VUMERITY は以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性がある」を参照）。
- 潮紅及び胃の不調は、最も多く認められた副作用であり、特に投与開始時に多く、経時的に減少すると考えられる。食事と共に VUMERITY を服用すると（高脂肪、高カロリーの食事や軽食を避ける）、潮紅が軽減することがある。これらの症状に悩まされたり、消失しない場合は、担当医師に連絡すること。
  VUMERITY の服用前にアスピリンを服用すると潮紅が軽減する可能性がある場合は、担当医師に相談すること。

これらは、VUMERITY で予想されるすべての副作用ではない。副作用に関する医学的な助言が必要な場合は、担当医師に連絡すること。副作用を FDA（+1-800-FDA-1088）に報告することができる。
詳細については、dailymed.nlm.nih.gov を参照のこと。

VUMERITY の保管方法

- VUMERITY は 68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管すること。
- **VUMERITY 及びすべての薬剤を小児の手の届かないところに保管すること。**

VUMERITY の安全かつ有効な使用に関する一般情報

この患者用情報に記載されている以外の目的で薬が処方されることもある。処方されていない症状に VUMERITY を使用しないこと。害を及ぼす可能性があるため、たとえあなたと同じ症状であっても、他の人に Vumerity を提供しないこと。
さらに詳しい情報を希望する場合は、担当医師又は薬剤師に相談すること。医療従事者向けに書かれた VUMERITY に関する情報については、担当薬剤師又は医師に尋ねることができる。

VUMERITY の成分有効成分：ジロキシメルフマラート
添加物：クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム（非ウシ）、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー、結晶セルロース、タルク及びクエン酸トリエチル。**カプセルシェル**：カラギーナン、ヒプロメロース、塩化カリウム及び二酸化チタン。**カプセルシェルインク**：酸化鉄、水酸化カリウム、プロピレングリコール及びセラック。

製造元：Biogen Inc., Cambridge, MA 02142, www.VUMERITY.com 又は電話 +1-800-456-2255

この患者用情報は、米国食品医薬品局によって承認されている。　　改訂：2024 年 3 月
PPI-54499-03

参照 ID：5444889

2.2 欧州添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vumerity 231 mg gastro-resistant hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each gastro-resistant hard capsule contains 231 mg diroximel fumarate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Gastro-resistant hard capsule

White capsule, size 0 (approximately 22 mm in length), printed with 'DRF 231 mg' in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vumerity is indicated for the treatment of adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (see section 5.1 for important information on the populations for which efficacy has been established).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under supervision of a physician experienced in the treatment of multiple sclerosis.

Posology

The starting dose is 231 mg twice a day. After 7 days, the dose should be increased to the recommended maintenance dose of 462 mg twice a day (see section 4.4).

Temporary dose reductions to 231 mg twice a day may reduce the occurrence of flushing and gastrointestinal adverse reactions. Within 1 month, the recommended dose of 462 mg twice a day should be resumed.

If a patient misses a dose, a double dose should not be taken. The patient may take the missed dose only if they leave 4 hours between doses. Otherwise, the patient should wait until the next scheduled dose.

Special populations

Elderly

Based on uncontrolled study data, the safety profile of diroximel fumarate in patients ≥55 years of age seems to be comparable to patients <55 years of age. Clinical studies with diroximel fumarate had limited exposure to patients aged 65 years and above and did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and above to determine whether they respond differently than younger patients (see section 5.2). Based on the mechanism of action of the active substance there are no theoretical reasons for any requirement for dose adjustments in the elderly.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment (see section 5.2). Long-term safety of diroximel fumarate has not been studied in patients with moderate or severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). Diroximel fumarate has not been studied in patients with hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of Vumerity in children and adolescents aged 10 to less than 18 years have not yet been established.

There is no relevant use of Vumerity in children aged less than 10 years for the indication of relapsing remitting multiple sclerosis.

Method of administration

For oral use.

Vumerity should be swallowed whole and intact. The capsules should not be crushed or chewed and the contents should not be sprinkled on food because the enteric-coating of the capsule contents prevents irritant effects on the gut.

Vumerity can be taken with or without food (see section 5.2). For those patients who may experience flushing or gastrointestinal adverse reactions, taking with food may improve tolerability (see sections 4.4 and 4.8).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1 or other fumaric acid esters (see section 4.5).
Suspected or confirmed Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML).

4.4 Special warnings and precautions for use

Diroximel fumarate and dimethyl fumarate are metabolised to monomethyl fumarate upon oral administration (see section 5.2). The risks associated with diroximel fumarate are expected to be similar to those reported for dimethyl fumarate even though not all the risks listed below have been observed specifically for diroximel fumarate.

Blood/laboratory tests

Changes in renal laboratory tests have been seen in clinical trials in patients treated with dimethyl fumarate (see section 4.8). The clinical implications of these changes are unknown. Assessment of renal function (e.g. creatinine, blood urea nitrogen and urinalysis) is recommended prior to treatment initiation with Vumerity, after 3 and 6 months of treatment, every 6 to 12 months thereafter and as clinically indicated.

Drug-induced liver injury, including liver enzyme increase (≥ 3 x upper limit of normal (ULN)) and elevation of total bilirubin levels (≥ 2 x ULN) can result from treatment with dimethyl fumarate. The time to onset can be directly, several weeks or longer. Resolution of the adverse reactions has been observed after treatment was discontinued. Assessment of serum aminotransferases (e.g. alanine

aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)) and total bilirubin levels are recommended prior to treatment initiation and during treatment as clinically indicated.

Patients treated with diroximel fumarate may develop lymphopenia (see section 4.8). Prior to initiating treatment, a current complete blood count, including lymphocytes, must be performed. If the lymphocyte count is found to be below the normal range, a thorough assessment of possible causes should be completed prior to initiation of treatment. Vumerity has not been studied in patients with pre-existing low lymphocyte counts and caution should be exercised when treating these patients. Treatment should not be initiated in patients with severe lymphopenia (lymphocyte counts $<0.5 \times 10^9$/L).

After starting therapy, complete blood counts, including lymphocytes, must be performed every 3 months.

Enhanced vigilance due to an increased risk for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) is recommended in patients with lymphopenia as follows:

- Treatment should be discontinued in patients with prolonged severe lymphopenia (lymphocyte counts $< 0.5 \times 10^9$/L) persisting for more than 6 months.
- In patients with sustained moderate reductions of absolute lymphocyte counts $\geq 0.5 \times 10^9$/L to $< 0.8 \times 10^9$/L for more than 6 months, the benefit/risk of treatment should be re-assessed.
- In patients with lymphocyte counts below LLN, as defined by local laboratory reference range, regular monitoring of absolute lymphocyte counts is recommended. Additional factors that might further augment the individual PML risk should be considered (see subsection on PML).

Lymphocyte counts should be followed until recovery (see section 5.1). Upon recovery and in the absence of alternative treatment options, decisions about whether or not to restart Vumerity after treatment discontinuation should be based on clinical judgement.

Magnetic resonance imaging (MRI)

Before initiating treatment, a baseline MRI should be available (usually within 3 months) as a reference. The need for further MRI scanning should be considered in accordance with national and local recommendations. MRI imaging may be considered as part of increased vigilance in patients considered at increased risk of PML. In case of clinical suspicion of PML, MRI should be performed immediately for diagnostic purposes.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

PML has been reported in patients treated with dimethyl fumarate (see section 4.8). PML is an opportunistic infection caused by John Cunningham virus (JCV), which may be fatal or result in severe disability.

PML cases have occurred with dimethyl fumarate and other medicinal products containing fumarates in the setting of lymphopenia (lymphocyte counts below lower limit of normal [LLN]). Prolonged moderate to severe lymphopenia appears to increase the risk of PML with dimethyl fumarate, however, risk cannot be excluded in patients with mild lymphopenia.

Additional factors that might contribute to an increased risk for PML in the setting of lymphopenia are:

- duration of Vumerity therapy. Cases of PML have occurred after approximately 1 to 5 years of dimethyl fumarate treatment, although the exact relationship with duration of treatment is unknown.
- profound decreases in CD4+ and especially in CD8+ T cell counts, which are important for immunological defense (see section 4.8), and
- prior immunosuppressive or immunomodulatory therapy (see below).

Physicians should evaluate their patients to determine if the symptoms are indicative of neurological dysfunction and, if so, whether these symptoms are typical of MS or possibly suggestive of PML.

At the first sign or symptom suggestive of PML, Vumerity should be withheld and appropriate diagnostic evaluations, including determination of JCV DNA in cerebrospinal fluid (CSF) by quantitative polymerase chain reaction (PCR) methodology, need to be performed. The symptoms of PML may be similar to an MS relapse. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes. Physicians should be particularly alert to symptoms suggestive of PML that the patient may not notice. Patients should also be advised to inform their partner or caregivers about their treatment, since they may notice symptoms that the patient is not aware of.

PML can only occur in the presence of a JCV infection. It should be considered that the influence of lymphopenia on the accuracy of serum anti-JCV antibody testing has not been studied in dimethyl fumarate or Vumerity treated patients. It should also be noted that a negative anti-JCV antibody test (in the presence of normal lymphocyte counts) does not preclude the possibility of subsequent JCV infection.

If a patient develops PML, Vumerity must be permanently discontinued.

Prior treatment with immunosuppressive or immunomodulating therapies

No studies have been performed evaluating the efficacy and safety of diroximel fumarate when switching patients from other disease modifying therapies. The contribution of prior immunosuppressive therapy to the development of PML is possible.

PML cases have occurred in patients who had previously been treated with natalizumab, for which PML is an established risk. Physicians should be aware that cases of PML occurring following recent discontinuation of natalizumab may not have lymphopenia.

In addition, a majority of confirmed PML cases with dimethyl fumarate occurred in patients with prior immunomodulatory treatment.

When switching patients from another disease modifying therapy to Vumerity, the half-life and mechanism of action of the other therapy should be considered in order to avoid an additive immune effect while at the same time, reducing the risk of reactivation of MS. A complete blood count is recommended prior to treatment initiation and regularly during treatment (see Blood/laboratory tests above).

Severe renal impairment

The long-term safety of diroximel fumarate has not been studied in patients with moderate or severe renal impairment. Therefore, caution should be used when considering treatment in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Severe hepatic impairment

Diroximel fumarate has not been studied in patients with severe hepatic impairment. Therefore, caution should be used when considering treatment in these patients (see sections 4.2 and 5.2).

Severe active gastrointestinal disease

Diroximel fumarate has not been studied in patients with severe active gastrointestinal disease. Therefore, caution should be used when considering treatment in these patients.

Flushing

In dimethyl fumarate pivotal clinical trials, 3 patients out of a total of 2,560 patients treated with dimethyl fumarate experienced serious flushing symptoms that were probable hypersensitivity or anaphylactoid reactions. These adverse reactions were not life-threatening but led to hospitalisation. Prescribers and patients should be alert to this possibility in the event of severe flushing reactions with Vumerity (see sections 4.2, 4.5 and 4.8).

Data from healthy volunteer studies suggest that dimethyl fumarate-associated flushing is likely to be prostaglandin mediated. A short course of treatment with 75 mg non-enteric coated acetylsalicylic acid may be beneficial in patients affected by intolerable flushing (see section 4.5). In two healthy volunteer studies, the occurrence and severity of flushing over the dosing period was reduced.

Anaphylactic reactions

Cases of anaphylaxis/anaphylactoid reaction have been reported following dimethyl fumarate administration in the post-marketing setting. Symptoms may include dyspnoea, hypoxia, hypotension, angioedema, rash or urticaria. The mechanism of dimethyl fumarate induced anaphylaxis is unknown. Reactions generally occur after the first dose, but may also occur at any time during treatment, and may be serious and life threatening. Patients should be instructed to discontinue Vumerity and seek immediate medical care if they experience signs or symptoms of anaphylaxis. Treatment should not be restarted (see section 4.8).

Infections

In the phase 3 placebo-controlled studies with dimethyl fumarate, the incidence of infections (60% versus 58%) and serious infections (2% versus 2%) was similar in patients treated with dimethyl fumarate or placebo, respectively.

Diroximel fumarate exerts immunomodulatory properties (see section 5.1).

Patients receiving Vumerity should be instructed to report symptoms of infections to a physician. If a patient develops a serious infection, suspending treatment should be considered and the benefits and risks should be reassessed prior to re-initiation of therapy. Patients with serious infections should not start treatment until the infection(s) is resolved.

There was no increased incidence of serious infections observed in patients treated with dimethyl fumarate with lymphocyte counts $< 0.8 \times 10^9$/L or $< 0.5 \times 10^9$/L. If Vumerity therapy is continued in the presence of moderate to severe prolonged lymphopenia, the risk of an opportunistic infection, including PML, cannot be ruled out (see subsection on PML).

Herpes zoster infections

Cases of herpes zoster have occurred with diroximel fumarate and dimethyl fumarate. The majority of cases with dimethyl fumarate were non-serious, however, serious cases, including disseminated herpes zoster, herpes zoster ophthalmicus, herpes zoster oticus, herpes zoster infection neurological, herpes zoster meningoencephalitis and herpes zoster meningomyelitis have been reported. These events may occur at any time during treatment. Patients should be monitored for signs and symptoms of herpes zoster especially when concurrent lymphocytopenia is reported. If herpes zoster occurs, appropriate treatment for herpes zoster should be administered. Withholding treatment should be considered in patients with serious infections until the infection has resolved (see section 4.8).

Treatment initiation

Treatment should be started gradually to reduce the occurrence of flushing and gastrointestinal adverse reactions (see section 4.2).

Fanconi syndrome

Cases of Fanconi syndrome have been reported for a medicinal product containing dimethyl fumarate in combination with other fumaric acid esters. Early diagnosis of Fanconi syndrome and discontinuation of Vumerity treatment are important to prevent the onset of renal impairment and osteomalacia, as the syndrome is usually reversible. The most important signs are proteinuria, glucosuria (with normal blood sugar levels), hyperaminoaciduria and phosphaturia (possibly concurrent with hypophosphatemia). Progression might involve symptoms such as polyuria, polydipsia and proximal muscle weakness. In rare cases hypophosphataemic osteomalacia with non-localised bone pain, elevated alkaline phosphatase in serum and stress fractures may occur. Importantly, Fanconi syndrome can occur without elevated creatinine levels or low glomerular filtration rate. In case of unclear symptoms Fanconi syndrome should be considered and appropriate examinations should be performed.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

During treatment, simultaneous use of other fumaric acid esters (topical or systemic) should be avoided.

Vumerity should not be administered concomitantly with dimethyl fumarate.

Potential interaction risks were not identified from *in vitro* and/or *in vivo* inhibition studies of transporters, from *in vitro* CYP-inhibition and induction studies, or studies of the protein binding of diroximel fumarate and its major metabolites, active metabolite monomethyl fumarate (MMF) and inactive metabolite 2-hydroxyethyl succinimide (HES).

Although not studied with diroximel fumarate, *in vitro* CYP induction studies did not demonstrate an interaction between dimethyl fumarate and oral contraceptives. In an *in vivo* study, co-administration of dimethyl fumarate with a combined oral contraceptive (norgestimate and ethinyl estradiol) did not elicit any relevant change in oral contraceptive exposure. No interaction studies have been performed with oral contraceptives containing other progestogens, however an effect of diroximel fumarate on their exposure is not expected.

Diroximel fumarate has not been studied in combination with anti-neoplastic or immunosuppressive therapies and caution should, therefore, be used during concomitant administration. In MS clinical studies, the concomitant treatment of relapses with a short course of intravenous corticosteroids was not associated with a clinically relevant increase of infection.

Concomitant administration of non-live vaccines according to national vaccination schedules may be considered during Vumerity therapy. In a clinical study involving a total of 71 patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), patients on dimethyl fumarate 240 mg twice daily for at least 6 months (n=38) or non-pegylated interferon for at least 3 months (n=33), mounted a comparable immune response (defined as ≥ 2-fold increase from pre- to post-vaccination titre) to tetanus toxoid (recall antigen) and a conjugated meningococcal C polysaccharide vaccine (neoantigen), while the immune response to different serotypes of an unconjugated 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (T-cell independent antigen) varied in both treatment groups. A positive immune response defined as a ≥ 4-fold increase in antibody titre to the three vaccines, was achieved by fewer patients in both treatment groups. Small numerical differences in the response to tetanus toxoid and pneumococcal serotype 3 polysaccharide were noted in favour of non-pegylated interferon.

No clinical data are available on the efficacy and safety of live attenuated vaccines in patients taking Vumerity. Live vaccines might carry an increased risk of clinical infection and should not be given to patients unless, in exceptional cases, this potential risk is considered to be outweighed by the risk to the individual of not vaccinating.

Evidence from healthy volunteer studies suggests that dimethyl fumarate-associated flushing is likely to be prostaglandin mediated. In two healthy volunteer studies with dimethyl fumarate, the

administration of 325 mg (or equivalent) non enteric coated acetylsalicylic acid, 30 minutes prior to dimethyl fumarate, dosing over 4 days and over 4 weeks, respectively, did not alter the pharmacokinetic profile of dimethyl fumarate. Potential risks associated with acetylsalicylic acid therapy should be considered prior to co-administration with Vumerity in patients with relapsing remitting MS. Long term (> 4 weeks) continuous use of acetylsalicylic acid has not been studied (see sections 4.4 and 4.8).

Concurrent therapy with nephrotoxic medicinal products (such as aminoglycosides, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs or lithium) may increase the potential of renal adverse reactions (e.g. proteinuria see section 4.8) in patients taking Vumerity (see section 4.4).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of diroximel fumarate in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Vumerity is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using appropriate contraception (see section 4.5). Vumerity should be used during pregnancy only if clearly needed and if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether diroximel fumarate or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Vumerity therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effects of Vumerity on human fertility. Data from animal studies with diroximel fumarate showed no impairment of male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vumerity has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Upon oral administration, diroximel fumarate and dimethyl fumarate are rapidly metabolised to monomethyl fumarate before they reach the systemic circulation, adverse reactions are similar once metabolised.

The most common adverse reactions for dimethyl fumarate were flushing (35%) and gastrointestinal events (i.e. diarrhoea 14%, nausea 12%, abdominal pain 10% and abdominal pain upper 10%). The most commonly reported adverse reactions leading to discontinuation in patients treated with dimethyl fumarate were flushing (3%) and gastrointestinal events (4%).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions which were more frequently reported in dimethyl fumarate-treated patients as compared to placebo-treated patients from two pivotal phase 3 placebo controlled clinical trials and post marketing experience are presented in Table 1.

The adverse reactions are presented as MedDRA preferred terms under the MedDRA system organ class (SOC). The incidence of the adverse reactions below is expressed according to the following categories: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions

MedDRA System Organ Class	**Adverse reaction**	**Frequency category**
Infections and infestations	Gastroenteritis	Common
	Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)[1]	Not known
	Herpes zoster[1]	Not known
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia[1, 2]	Common
	Leukopenia	Common
	Thrombocytopenia	Uncommon
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
	Anaphylaxis	Not known
	Dyspnoea	Not known
	Hypoxia	Not known
	Hypotension	Not known
	Angioedema	Not known
Nervous system disorders	Burning sensation	Common
Vascular disorders	Flushing[1]	Very common
	Hot flush	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Rhinorrhoea	Not known
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common
	Nausea	Very common
	Abdominal pain upper	Very common
	Abdominal pain	Very common
	Vomiting	Common
	Dyspepsia	Common
	Gastritis	Common
	Gastrointestinal disorder	Common
Hepatobiliary disorders	Aspartate aminotransferase increased[1]	Common
	Alanine aminotransferase increased[1]	Common
	Drug-induced liver injury	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	Common
	Rash	Common
	Erythema	Common
	Alopecia	Common
Renal and urinary disorders	Proteinuria	Common
General disorders and administration site conditions	Feeling hot	Common

MedDRA System Organ Class	Adverse reaction	Frequency category
Investigations	Ketones measured in urine	Very common
	Albumin urine present	Common
	White blood cell count decreased	Common

[1] See 'Description of selected adverse reactions' for further information

[2] Lymphopenia was reported with the frequency "very common" in a phase 3, open-label, uncontrolled study with diroximel fumarate

Description of selected adverse reactions

Flushing

In the placebo-controlled dimethyl fumarate studies, the incidence of flushing (34% versus 5%) and hot flush (7% versus 2%) was increased in patients treated with dimethyl fumarate 240 mg twice daily compared to placebo, respectively. Flushing is usually described as flushing or hot flush, but can include other events (e.g. warmth, redness, itching, and burning sensation). Flushing events tend to begin early in the course of treatment (primarily during the first month) and in patients who experience flushing, these events may continue to occur intermittently throughout treatment with dimethyl fumarate. In patients with flushing, the majority had flushing events that were mild or moderate in severity. Overall, 3% of patients treated with dimethyl fumarate discontinued due to flushing. The incidence of serious flushing, which may be characterised by generalised erythema, rash and/or pruritus, was seen in less than 1% of patients treated with dimethyl fumarate (see sections 4.2, 4.4 and 4.5).

In the diroximel fumarate phase 3 double-blind trial (see section 5.1), flushing and hot flush were reported in 32.8% and 1.6% of diroximel fumarate-treated patients and in 40.6% and 0.8% of dimethyl fumarate-treated patients. There were no serious events of flushing or discontinuations due to flushing.

Gastrointestinal

The incidence of gastrointestinal events (e.g. diarrhoea [14% versus 10%], nausea [12% versus 9%], upper abdominal pain [10% versus 6%], abdominal pain [9% versus 4%], vomiting [8% versus 5%] and dyspepsia [5% versus 3%]) was increased in patients treated with dimethyl fumarate compared to placebo, respectively. Gastrointestinal events tend to begin early in the course of treatment (primarily during the first month) and in patients who experience gastrointestinal events, these events may continue to occur intermittently throughout treatment with dimethyl fumarate. In the majority of patients who experienced gastrointestinal events, it was mild or moderate in severity. Four per cent (4%) of patients treated with dimethyl fumarate discontinued due to gastrointestinal events. The incidence of serious gastrointestinal events, including gastroenteritis and gastritis, was seen in 1% of patients treated with dimethyl fumarate (see section 4.4).

Gastrointestinal adverse reactions reported in the clinical study with diroximel fumarate and dimethyl fumarate are presented in section 5.1.

Hepatic function

Based on data from placebo-controlled studies with dimethyl fumarate, the majority of patients with elevations had hepatic transaminases that were < 3 times the upper limit of normal (ULN). The increased incidence of elevations of hepatic transaminases in patients treated with dimethyl fumarate relative to placebo was primarily seen during the first 6 months of treatment. Elevations of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase ≥ 3 x ULN, respectively, were seen in 5% and 2% of patients treated with placebo and 6% and 2% of patients treated with dimethyl fumarate. Discontinuations due to elevated hepatic transaminases were < 1% and similar in patients treated with dimethyl fumarate or placebo. Elevations in transaminases ≥ 3 x ULN with concomitant elevations in total bilirubin > 2 x ULN indicative of drug-induced liver injury were not observed during placebo-controlled studies, but have been reported in post marketing experience following dimethyl fumarate administration, which resolved upon treatment discontinuation.

Lymphopenia

In the diroximel fumarate phase 3, open-label, uncontrolled trial, treatment was discontinued in patients with confirmed lymphocyte counts < 0.5 x 10^9/L which persisted for ≥ 4 weeks.

In the placebo-controlled studies for dimethyl fumarate, most patients (> 98%) had normal lymphocyte values prior to initiating treatment. Upon treatment with dimethyl fumarate, mean lymphocyte counts decreased over the first year with a subsequent plateau. On average, lymphocyte counts decreased by approximately 30% of baseline value. Mean and median lymphocyte counts remained within normal limits. Lymphocyte counts < 0.5 x 10^9/L were observed in < 1% of patients treated with placebo and 6% of patients treated with dimethyl fumarate. A lymphocyte count < 0.2 x 10^9/L was observed in 1 patient treated with dimethyl fumarate and in no patients treated with placebo.

In clinical studies (both controlled and uncontrolled), 41% of patients treated with dimethyl fumarate had lymphopenia (defined in these studies as < 0.91 x 10^9/L). Mild lymphopenia (counts ≥ 0.8 x 10^9/L to < 0.91 x 10^9/L) was observed in 28% of patients; moderate lymphopenia (counts ≥ 0.5 x 10^9/L to < 0.8 x 10^9/L) persisting for at least six months was observed in 11% of patients; severe lymphopenia (counts < 0.5 x 10^9/L) persisting for at least six months was observed in 2% of patients. In the group with severe lymphopenia, the majority of lymphocyte counts remained < 0.5 x 10^9/L with continued therapy.

In addition, in an uncontrolled, prospective, post-marketing study, at week 48 of treatment with dimethyl fumarate (n=185) CD4+ T cells were moderately (counts ≥ 0.2 x 10^9/L to < 0.4 x 10^9/L) or severely (< 0.2 x 10^9/L) decreased in up to 37% or 6% of patients, respectively, while CD8+ T cells were more frequently reduced with up to 59% of patients at counts < 0.2 x 10^9/L and 25% of patients at counts < 0.1 x 10^9/L.

In controlled and uncontrolled clinical studies, patients who discontinued dimethyl fumarate therapy with lymphocyte counts below the lower limit of normal (LLN) were monitored for recovery of lymphocyte count to the LLN (see section 5.1).

Infections, including PML and opportunistic infections

Cases of infections with JCV causing PML have been reported with dimethyl fumarate (see section 4.4). PML may be fatal or result in severe disability. In one of the clinical trials, one patient taking dimethyl fumarate developed PML in the setting of prolonged severe lymphopenia (lymphocyte counts predominantly < 0.5 x 10^9/L for 3.5 years), with a fatal outcome. In the post-marketing setting, PML has also occurred in the presence of moderate and mild lymphopenia (> 0.5 x 10^9/L to <LLN, as defined by local laboratory reference range).

In several PML cases with determination of T cell subsets at the time of diagnosis of PML, CD8+ T cell counts were found to be decreased to < 0.1 x 10^9/L, whereas reductions in CD4+ T cells counts were variable (ranging from < 0.05 to 0.5 x 10^9/L) and correlated more with the overall severity of lymphopenia (< 0.5 x 10^9/L to <LLN). Consequently, the CD4+/CD8+ ratio was increased in these patients.

Prolonged moderate to severe lymphopenia appears to increase the risk of PML with dimethyl fumarate and likewise diroximel fumarate, however, PML also occurred in patients treated with dimethyl fumarate with mild lymphopenia. Additionally, the majority of PML cases in the post-marketing setting have occurred in patients > 50 years.

Herpes zoster infections have been reported with dimethyl fumarate use. In the long-term extension study, in which 1,736 MS patients were treated with dimethyl fumarate, 5% experienced one or more events of herpes zoster, the majority of which were mild to moderate in severity. Most patients, including those who experienced a serious herpes zoster infection, had lymphocyte counts above the lower limit of normal. In a majority of patients with concurrent lymphocyte counts below the LLN,

lymphopenia was rated moderate or severe. In the post-marketing setting most cases of herpes zoster infection were non-serious and resolved with treatment. Limited data is available on absolute lymphocyte count (ALC) in patients with herpes zoster infection in the post-marketing setting. However, when reported, most patients experienced moderate ($\geq 0.5 \times 10^9$/L to $< 0.8 \times 10^9$/L) or severe ($< 0.5 \times 10^9$/L to 0.2×10^9/L) lymphopenia (see section 4.4).

Laboratory abnormalities

In the placebo-controlled studies for dimethyl fumarate, measurement of urinary ketones (1+ or greater) was higher in patients treated with dimethyl fumarate (45%) compared to placebo (10%). No untoward clinical consequences were observed in clinical trials.

Levels of 1,25-dihydroxyvitamin D decreased in dimethyl fumarate treated patients relative to placebo (median percentage decrease from baseline at 2 years of 25% versus 15%, respectively) and levels of parathyroid hormone (PTH) increased in dimethyl fumarate treated patients relative to placebo (median percentage increase from baseline at 2 years of 29% versus 15%, respectively). Mean values for both parameters remained within normal range.

A transient increase in mean eosinophil counts was seen during the first 2 months of dimethyl fumarate therapy.

Paediatric population

The safety of Vumerity in paediatric patients has not yet been established.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In reported cases of overdose, the symptoms described were consistent with the known adverse reaction profile of the product. There are no known therapeutic interventions to enhance elimination of diroximel fumarate nor is there a known antidote. In the event of overdose, it is recommended that symptomatic supportive treatment be initiated as clinically indicated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, other immunosuppressants. ATC code: L04AX09

Mechanism of action

The mechanism by which diroximel fumarate exerts therapeutic effects in MS is not fully understood. Diroximel fumarate acts via the major active metabolite, monomethyl fumarate. Preclinical studies indicate that the pharmacodynamic responses of monomethyl fumarate appears to be mediated, at least in part, through activation of the Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) transcriptional pathway. Dimethyl fumarate has been shown to up regulate Nrf2-dependent antioxidant genes in patients.

Pharmacodynamic effects

Effects on Immune System

In clinical studies, dimethyl fumarate demonstrated anti-inflammatory and immunomodulatory properties. Dimethyl fumarate and monomethyl fumarate (the active metabolite of diroximel fumarate and dimethyl fumarate) significantly reduce immune cell activation and subsequent release of pro-inflammatory cytokines in response to inflammatory stimuli and moreover affect lymphocyte phenotypes through a down-regulation of pro-inflammatory cytokine profiles (T_H1, T_H17), and biased towards anti-inflammatory production (T_H2). In phase 3 studies in MS patients (DEFINE, CONFIRM and ENDORSE), upon treatment with dimethyl fumarate mean lymphocyte counts decreased on average by approximately 30% of their baseline value over the first year with a subsequent plateau. In these studies, patients who discontinued dimethyl fumarate therapy with lymphocyte counts below the lower limit of normal (LLN, 910 cells/mm^3) were monitored for recovery of lymphocyte counts to the LLN.

Figure 1 shows the proportion of patients estimated to reach the LLN based on the Kaplan-Meier method without prolonged severe lymphopenia. The recovery baseline (RBL) was defined as the last on-treatment ALC prior to dimethyl fumarate discontinuation. The estimated proportion of patients recovering to LLN (ALC $\geq 0.9 \times 10^9$/L) at Week 12 and Week 24, who had mild, moderate, or severe lymphopenia at RBL are presented in Table 2, Table 3, and Table 4 with 95% pointwise confidence intervals. The standard error of the Kaplan-Meier estimator of the survival function is computed using Greenwood's formula.

Figure 1: Kaplan-Meier Method; Proportion of Patients with Recovery to ≥ 910 cells/mm^3 LLN from the Recovery Baseline (RBL)

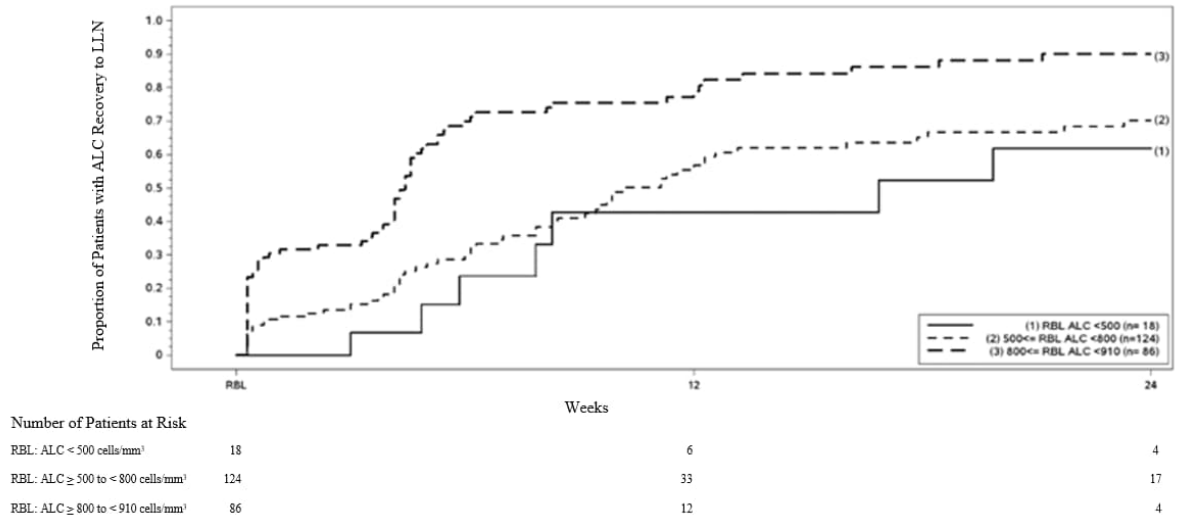


Table 2: Kaplan-Meier Method; Proportion of patients estimated to reach LLN, mild lymphopenia at the recovery baseline (RBL), excluding patients with prolonged severe lymphopenia

Number of patients with mild lymphopenia[a] at risk	**Baseline N=86**	**Week 12 N=12**	**Week 24 N=4**
Proportion reaching LLN (95% CI)		0.81 (0.71, 0.89)	0.90 (0.81, 0.96)

[a] Patients with ALC < 910 and ≥ 800 cells/mm^3 at RBL, excluding patients with prolonged severe lymphopenia.

Table 3: Kaplan-Meier Method; Proportion of patients estimated to reach LLN, moderate lymphopenia at the recovery baseline (RBL), excluding patients with prolonged severe lymphopenia

Number of patients with moderate lymphopenia[a] at risk	**Baseline N=124**	**Week 12 N=33**	**Week 24 N=17**
Proportion reaching LLN (95% CI)		0.57 (0.46, 0.67)	0.70 (0.60, 0.80)

[a] Patients with ALC < 800 and ≥ 500 cells/mm^3 at RBL, excluding patients with prolonged severe lymphopenia.

Table 4: Kaplan-Meier Method; Proportion of patients estimated to reach LLN, severe lymphopenia at the recovery baseline (RBL), excluding patients with prolonged severe lymphopenia

Number of patients with severe lymphopenia[a] at risk	**Baseline N=18**	**Week 12 N=6**	**Week 24 N=4**
Proportion reaching LLN (95% CI)		0.43 (0.20, 0.75)	0.62 (0.35, 0.88)

[a] Patients with ALC < 500 cells/mm^3 at RBL, excluding patients with prolonged severe lymphopenia.

Clinical efficacy and safety

Diroximel fumarate and dimethyl fumarate are rapidly metabolised by esterases before they reach the systemic circulation to the same active metabolite, monomethyl fumarate, upon oral administration. The PK comparability of diroximel fumarate to dimethyl fumarate through the analysis of monomethyl fumarate exposure has been demonstrated (see section 5.2), thus efficacy profiles are expected to be similar.

Clinical studies with dimethyl fumarate

Two, 2-year, randomised, double-blind, placebo-controlled studies (DEFINE with 1,234 patients and CONFIRM with 1,417 patients) of patients with RRMS were performed. Patients with progressive forms of MS were not included in these studies.

Efficacy (see table below) and safety were demonstrated in patients with Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores ranging from 0 to 5 inclusive, who had experienced at least 1 relapse during the year prior to randomisation, or, in the 6 weeks before randomisation had a brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) demonstrating at least one gadolinium-enhancing (Gd+) lesion. Study CONFIRM contained a rater-blinded (i.e. study physician/ investigator assessing the response to study treatment was blinded) reference comparator of glatiramer acetate.

In DEFINE, patients had the following median baseline characteristics: age 39 years, disease duration 7.0 years, EDSS score 2.0. In addition, 16% of patients had an EDSS score > 3.5, 28% had ≥ 2 relapses in the prior year and 42% had previously received other approved MS treatments. In the MRI cohort 36% of patients entering the study had Gd+ lesions at baseline (mean number of Gd+ lesions 1.4).

In CONFIRM, patients had the following median baseline characteristics: age 37 years, disease duration 6.0 years, EDSS score 2.5. In addition, 17% of patients had an EDSS score > 3.5, 32% had ≥ 2 relapses in the prior year and 30% had previously received other approved MS treatments. In the MRI cohort 45% of patients entering the study had Gd+ lesions at baseline (mean number of Gd+ lesions 2.4).

Compared to placebo, patients treated with dimethyl fumarate had a clinically meaningful and statistically significant reduction on the primary endpoint in study DEFINE, proportion of patients

relapsed at 2 years; and the primary endpoint in study CONFIRM, annualised relapse rate (ARR) at 2 years.

The ARR for glatiramer acetate and placebo was 0.286 and 0.401 respectively in study CONFIRM, corresponding to a reduction of 29% (p=0.013).

	DEFINE		**CONFIRM**		
	Placebo	**dimethyl fumarate 240 mg twice a day**	**Placebo**	**dimethyl fumarate 240 mg twice a day**	**Glatiramer acetate**
Clinical Endpoints[a]					
No. patients	408	410	363	359	350
Annualised relapse rate	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
Rate ratio (95% CI)		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
Proportion relapsed	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
Hazard ratio (95% CI)		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
Proportion with 12-week confirmed disability progression	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0.156#
Hazard ratio (95% CI)		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
Proportion with 24 week confirmed disability progression	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
Hazard ratio (95% CI)		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
MRI Endpoints[b]					
No. patients	165	152	144	147	161
Mean (median) number of new or newly enlarging T2 lesions over 2 years	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
Lesion mean ratio (95% CI)		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
Mean (median) number of Gd lesions at 2 years	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
Odds ratio (95% CI)		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
Mean (median) number of new T1 hypointense lesions over 2 years	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
Lesion mean ratio (95% CI)		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

[a]All analyses of clinical endpoints were intent-to-treat; [b]MRI analysis used MRI cohort
*P-value < 0.05; **P-value < 0.01; ***P-value < 0.0001; #not statistically significant

An open non-controlled 8-year extension study (ENDORSE) enrolled 1,736 eligible RRMS patients from the pivotal studies (DEFINE and CONFIRM). The primary objective of the study was to assess the long-term safety of dimethyl fumarate in patients with RRMS. Of the 1,736 patients, approximately half (909, 52%) were treated for 6 years or longer. 501 patients were continuously treated with dimethyl fumarate 240 mg twice daily across all 3 studies and 249 patients who were previously treated with placebo in studies DEFINE and CONFIRM received treatment 240 mg twice daily in study ENDORSE. Patients who received treatment twice daily continuously were treated for up to 12 years.

During study ENDORSE, more than half of all patients treated with dimethyl fumarate 240 mg twice daily did not have a relapse. For patients continuously treated twice daily across all 3 studies, the adjusted ARR was 0.187 (95% CI: 0.156, 0.224) in studies DEFINE and CONFIRM and 0.141 (95% CI: 0.119, 0.167) in study ENDORSE. For patients previously treated with placebo, the adjusted ARR decreased from 0.330 (95% CI: 0.266, 0.408) in studies DEFINE and CONFIRM to 0.149 (95% CI: 0.116, 0.190) in study ENDORSE.

In study ENDORSE, the majority of patients (> 75%) did not have confirmed disability progression (measured as 6-month sustained disability progression). Pooled results from the three studies demonstrated dimethyl fumarate treated patients had consistent and low rates of confirmed disability progression with slight increase in mean EDSS scores across ENDORSE. MRI assessments (up to year 6, including 752 patients who had previously been included in the MRI cohort of studies DEFINE and CONFIRM showed that the majority of patients (approximately 90%) had no Gd-enhancing lesions. Over the 6 years, the annual adjusted mean number of new or newly enlarging T2 and new T1 lesions remained low.

Efficacy in patients with high disease activity:
In Studies DEFINE and CONFIRM, consistent treatment effect on relapses in a subgroup of patients with high disease activity was observed, whilst the effect on time to 3-month sustained disability progression was not clearly established. Due to the design of the studies, high disease activity was defined as follows:

- Patients with 2 or more relapses in one year, and with one or more Gd-enhancing lesions on brain MRI (n=42 in DEFINE; n=51 in CONFIRM) or,
- Patients who have failed to respond to a full and adequate course (at least one year of treatment) of beta-interferon, having had at least 1 relapse in the previous year while on therapy, and at least 9 T2-hyperintense lesions in cranial MRI or at least 1 Gd-enhancing lesion, or patients having an unchanged or increased relapse rate in the prior year as compared to the previous 2 years (n=177 in DEFINE; n=141 in CONFIRM).

Clinical studies with Vumerity

The gastrointestinal tolerability of diroximel fumarate was evaluated in a randomised, multi-centre, phase 3 study (EVOLVE-MS-2) in 504 adult patients with RRMS. The study included a 5-week, double-blind treatment period with two treatment arms. Patients had a 1-week titration period and were randomised (1:1) to receive diroximel fumarate 462 mg twice daily (n=253) or dimethyl fumarate 240 mg twice daily (n=251). Patients had the following median baseline characteristics: age 44 years, disease duration 6.0 years and EDSS score 2.5. In this study, GI tolerability was investigated using the Individual GI Symptom and Impact Scale (IGISIS), which evaluated the incidence, intensity, onset, duration, and functional impact of five individual GI symptoms: nausea, vomiting, upper abdominal pain, lower abdominal pain, and diarrhoea.

Overall gastrointestinal adverse reactions were observed in 34.8% of diroximel fumarate-treated patients and in 49.0% of dimethyl fumarate-treated patients. Treatment discontinuations were in total 1.6% and 6.0%, for diroximel fumarate and dimethyl fumarate, respectively. The discontinuations for gastrointestinal tolerability reasons were 0.8% and 4.8%, for diroximel fumarate and dimethyl fumarate, respectively. Treatment-emergent gastrointestinal adverse reactions of ≥ 5% for diroximel fumarate and dimethyl fumarate, respectively, were diarrhoea (15.4% and 22.3%), nausea (14.6% and 20.7%), upper abdominal pain (6.7% and 15.5%), abdominal pain (6.3% and 9.6%), lower abdominal pain (5.9% and 6.8%), and vomiting (3.6% and 8.8%).

Paediatric population

The efficacy of Vumerity in paediatric patients has not been established.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Vumerity in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of MS (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Orally administered diroximel fumarate undergoes rapid presystemic hydrolysis by esterases and is primarily converted to the active metabolite, monomethyl fumarate, and the major inactive metabolite HES. Diroximel fumarate is not quantifiable in plasma following oral administration. Therefore, all pharmacokinetic analyses related to diroximel fumarate were performed with plasma monomethyl fumarate concentrations. Pharmacokinetic data were obtained from 10 clinical studies with healthy volunteers, 2 studies with MS patients and population PK analyses. Pharmacokinetic assessment has demonstrated that the exposure of monomethyl fumarate after oral administration of 462 mg diroximel fumarate and 240 mg dimethyl fumarate in adults is bioequivalent; therefore, diroximel fumarate is expected to provide a similar overall efficacy and safety profile to dimethyl fumarate.

Absorption

The median T_{max} of monomethyl fumarate is 2.5 to 3 hours. The peak plasma concentration (C_{max}) and overall exposure (AUC) increased dose proportionally in the dose range studied (49 mg to 980 mg). Following administration of diroximel fumarate 462 mg twice a day in MS patients in EVOLVE-MS-1, the mean C_{max} of monomethyl fumarate was 2.11 mg/L. The mean AUC_{last} after a morning dose was 4.15 mg.h/L. The mean steady state daily AUC (AUC_{ss}) of monomethyl fumarate was estimated to be 8.32 mg.h/L in MS patients.

Co-administration of diroximel fumarate with a high-fat, high-calorie meal did not affect the AUC of monomethyl fumarate but resulted in an approximately 44% reduction in C_{max} compared to fasted state. The monomethyl fumarate C_{max} with low-fat and medium-fat meals was reduced by approximately 12% and 25%, respectively.

Food does not have a clinically significant effect on exposure of monomethyl fumarate. Therefore, Vumerity may be taken with or without food (see section 4.2).

Distribution

The apparent volume of distribution (V_d) for monomethyl fumarate is between 72 L and 83 L in healthy subjects after administration of diroximel fumarate. Human plasma protein binding of monomethyl fumarate was less than 25% and was not concentration dependent.

Biotransformation

In humans, diroximel fumarate is extensively metabolised by esterases, which are ubiquitous in the gastrointestinal tract, blood, and tissues, before it reaches the systemic circulation. Esterase metabolism of diroximel fumarate produces predominantly both monomethyl fumarate, the active metabolite, and HES, an inactive metabolite.

Further metabolism of monomethyl fumarate occurs through esterases followed by the tricarboxylic acid (TCA) cycle, with no involvement of the cytochrome P450 (CYP) system. Fumaric and citric acid, and glucose are the resulting metabolites of monomethyl fumarate in plasma.

Elimination

Monomethyl fumarate is mainly eliminated as carbon dioxide in the expired air with only trace amounts recovered in urine. The terminal half-life ($t_{1/2}$) of monomethyl fumarate is approximately 1 hour, and no accumulation in monomethyl fumarate plasma exposures occurred with multiple doses of diroximel fumarate. In a study with dimethyl fumarate, exhalation of CO_2 was determined to be the primary route of elimination accounting for approximately 60% of the dose. Renal and faecal

elimination are secondary routes of elimination, accounting for 15.5% and 0.9% of the dose, respectively.

HES is eliminated from plasma with a $t_{1/2}$ of 10.7 hours to 14.8 hours. HES is mainly eliminated in urine.

Linearity

Monomethyl fumarate exposure increases in an approximately dose proportional manner with single and multiple doses in the 49 to 980 mg dose range studied.

Pharmacokinetics in special patient groups

Body weight is the main covariate with monomethyl fumarate exposure increasing in C_{max} and AUC in participants with lower body weight after administration of diroximel fumarate. No effect was seen on safety and efficacy measures evaluated in the clinical studies. Therefore, no dose adjustments based on body weight are required.

Gender and age did not have a statistically significant impact on C_{max} and AUC of diroximel fumarate. The pharmacokinetics in patients aged 65 and over has not been studied.

Paediatric population

The pharmacokinetic profile of monomethyl fumarate after administration of diroximel fumarate has not been studied. The pharmacokinetic parameters of monomethyl fumarate after administration of diroximel fumarate are correlated to body weight. Therefore, it is anticipated that the same dose leads to a higher exposure in paediatric patients with lower body weight compared to adults. The pharmacokinetic profile of 240 mg dimethyl fumarate twice a day was evaluated in a small, open-label, uncontrolled study in patients with RRMS aged 13 to 17 years (n=21). The pharmacokinetics of dimethyl fumarate in these adolescent patients was similar with that previously observed in adult patients.

Race and ethnicity

Race and ethnicity have no effect on the pharmacokinetic profile of monomethyl fumarate or HES after administration of diroximel fumarate.

Renal impairment

In a study investigating the effect of renal impairment on the pharmacokinetic profile of diroximel fumarate, participants with mild (eGFR 60-89 mL/min/1.73 m^2), moderate renal impairment (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2) or severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) had no clinically relevant changes in MMF exposure. However, HES exposure increased by 1.3-, 1.8-, and 2.7-fold with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively (see section 4.8). There are no data available on long-term use of diroximel fumarate in patients with moderate or severe renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

As diroximel fumarate and monomethyl fumarate are metabolised by esterases, without the involvement of the CYP450 system, evaluation of pharmacokinetics in individuals with hepatic impairment was not conducted (see section 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

Toxicology

Kidney toxicity in rats and monkeys included tubular degeneration/necrosis with regeneration, tubular hypertrophy and/or interstitial fibrosis, increased kidney weights, and changes in clinical pathology parameters (urine volume, specific gravity, and biomarkers of kidney injury). In chronic toxicology studies, adverse renal findings occurred at monomethyl fumarate exposure that equalled the AUC at the maximum recommended human dose (MRHD) of diroximel fumarate.

Gastrointestinal toxicity in mice and rats consisted of mucosal hyperplasia and hyperkeratosis in the non-glandular stomach (forestomach) and duodenum. In monkeys, the poor gastrointestinal tolerability was characterised by dose-dependent emesis/vomitus, stomach irritation, haemorrhage and inflammation as well as diarrhoea. These findings developed at monomethyl fumarate exposure at least 2× the AUC at the MRHD of diroximel fumarate.

Cardiac inflammation and necrosis was seen in three male rats in the 91-day toxicity study at monomethyl fumarate exposure that was 4× the AUC at the MRHD of diroximel fumarate. These cardiac findings were also detected in other toxicity studies in rats including untreated controls, but not in monkeys. These cardiac inflammations therefore likely represent the exacerbation of common background lesions in rats without human relevance.

Partially-reversible physeal dysplasia of proximal and distal femur and proximal tibia was seen in monkeys in the 91-day toxicity study at monomethyl fumarate exposure that was 15× the AUC at the MRHD of diroximel fumarate. Bone toxicity might be related to the pre-pupertal age of the monkeys, because bone development was also impaired in juvenile rats (see below), but not affected at lower doses in the chronic monkey study or in mature adult rats. The bone findings are of limited relevance for adult patients at the therapeutic dose.

Testicular toxicity consisting of minimal germinal epithelial degeneration, increased incidence of giant spermatids, slight decrease in spermatids in the tubular epithelium, and decrease in testes weight was observed in wild type littermates of *ras*H2 mice. These findings occurred at monomethyl fumarate exposure that was 15× the AUC at the MRHD of diroximel fumarate, indicating limited human relevance at the therapeutic dose.

Genotoxicity

In vitro and *in vivo* studies with diroximel fumarate did not provide evidence for a clinically relevant genotoxic potential.

Carcinogenesis

Diroximel fumarate was tested in a transgenic bioassay in transgenic *ras*H2 mice and a 2 year bioassay in rats. Diroximel fumarate was not carcinogenic in transgenic mice and in female rats, but increased the incidence of testicular Leydig cell adenomas at 150 mg/kg/day in male rats (monomethyl fumarate exposure was approximately 2× higher than the AUC at the MRHD). The relevance of these findings to human risk is unknown.

Reproduction and developmental toxicity

Diroximel fumarate did not impair male or female fertility in rats at monomethyl fumarate exposure that was approximately 7× the AUC at the MRHD of diroximel fumarate.

In rats administered diroximel fumarate orally during the period of organogenesis at doses of 40, 100 and 400 mg/kg/day lower fetal body weights and fetal skeletal ossification variations were observed at

a maternally toxic diroximel fumarate dose of 400 mg/kg/day. The exposure at the NOAEL was approximately 2× the AUC of monomethyl fumarate at the MRHD of diroximel fumarate.

In rabbits administered diroximel fumarate orally throughout organogenesis at doses of 50, 150 and 350 mg/kg/day, increases in skeletal malformations (vertebral centra anomaly, severely malaligned sternebra[e] and vertebral anomaly with associated rib anomaly) were observed at ≥ 150 mg/kg/day. At 350 mg/kg/day, increases in skeletal variations, abortions, higher post-implantation loss and corresponding decreases in fetal viability also occurred, possibly associated with maternal toxicity . The exposure at the NOAEL was approximately 2× the AUC of monomethyl fumarate at the MRHD of diroximel fumarate. The relevance of the skeletal malformations for humans is currently unknown.

In a pre- and post-natal development study in pregnant rats administered diroximel fumarate at oral doses of 40, 100, or 400 mg/kg/day during gestation through delivery and lactation reduced maternal body weight/weight gains and food consumption associated with reduced pup birth weights and body weight/weight gains were observed. The exposure at the NOAEL was approximately 3× the AUC of monomethyl fumarate at the MRHD of diroximel fumarate.

Toxicity in juvenile animals

In a juvenile rat toxicity study, diroximel fumarate was administered orally from postnatal day (PND) 25 through PND 63, equivalent to approximately 2-3 years old through to puberty in humans. In addition to the target organ toxicities in the kidney and non-glandular stomach, adverse effects in the bone were observed including decreased femur size, mass and density and changes in bone geometry. A relation of the bone effects to lower body weight is possible, but the involvement of a direct effect cannot be excluded. The exposure at the NOAEL was approximately 1.4× the AUC of monomethyl fumarate at the MRHD for adult patients of diroximel fumarate. The bone findings are of limited relevance for adult patients. The relevance for paediatric patients is not known.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1: 1) type A
Crospovidone type A
Cellulose, microcrystalline
Silica, colloidal anhydrous
Triethyl citrate
Talc
Magnesium stearate

Capsule shell

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Potassium chloride
Carrageenan

Capsule print (black ink)

Shellac
Potassium hydroxide
Black iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

32 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

Store in the original bottle in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottle with a polypropylene child-resistant closure and a silica gel desiccant.
Pack size:
Packs of 120 (1 bottle) or 360 (3 bottles) gastro-resistant hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 November 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Ireland
D04 C5Y6

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vumerity 231 mg gastro-resistant hard capsules
diroximel fumarate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 231 mg of diroximel fumarate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

120 gastro-resistant hard capsules
360 gastro-resistant hard capsules (3x120)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.
Do not crush or chew.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 25 °C.
Store in the original bottle in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1585/001 120 gastro-resistant hard capsules
EU/1/21/1585/002 360 gastro-resistant hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Vumerity

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vumerity 231 mg gastro-resistant hard capsules
diroximel fumarate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each capsule contains 231 mg of diroximel fumarate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

120 gastro-resistant hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Read the package leaflet before use.
Do not crush or chew.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store below 25 °C.
Store in the original bottle in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1585/001 120 gastro-resistant hard capsules
EU/1/21/1585/002 360 gastro-resistant hard capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Vumerity 231 mg gastro-resistant hard capsules
diroximel fumarate

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Vumerity is and what it is used for
2. What you need to know before you take Vumerity
3. How to take Vumerity
4. Possible side effects
5. How to store Vumerity
6. Contents of the pack and other information

1. What Vumerity is and what it is used for

What Vumerity is

Vumerity contains the active substance diroximel fumarate.

What Vumerity is used for

Vumerity is used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) in adult patients.
MS is a long-term condition in which the immune system (the body's natural defences) malfunctions and attacks parts of the central nervous system (the brain, spinal cord and the optic nerve of the eye) causing inflammation that damages the nerves and the insulation around them. Relapsing-remitting MS is characterised by repeated attacks (relapses) on the nervous system. Symptoms vary from patient to patient, but typically include walking difficulties, feeling off balance and visual difficulties (e.g. blurred or double vision). These symptoms may disappear completely when the relapse is over, but some problems may remain.

How Vumerity works

The medicine is thought to work by increasing the action of a protein called 'Nrf2' which regulates certain genes that produce 'antioxidants' involved in protecting cells from damage. This helps control the activity of the immune system and reduce damage to the brain and spinal cord.

2. What you need to know before you take Vumerity

Do not take Vumerity

- **if you are allergic to diroximel fumarate, related substances (called fumarates or fumaric acid esters)** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **if you are suspected to suffer from a rare brain infection called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) or if PML has been confirmed.**

Warnings and precautions

Vumerity may affect your **white blood cell counts**, your **kidneys** and **liver**. Before you start Vumerity, your doctor will do a blood test to count your white blood cells and will check that your kidneys and liver are working properly. Your doctor will test these periodically during treatment. If your white blood cells decrease during treatment, your doctor may consider additional tests or stop your treatment.

If you believe your MS is getting worse (e.g. weakness or visual changes) or if you notice any new symptoms, talk to your doctor straight away because these may be the symptoms of a rare brain infection called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). PML is a serious condition that may lead to severe disability or death. Read the information about 'PML and lower lymphocyte counts' in section 4 of this leaflet.

Talk to your doctor before taking Vumerity if you have:
- a serious **infection** (such as pneumonia)
- severe **kidney** disease
- severe **liver** disease
- a disease of the **stomach** or **bowel**

Flushing (reddening of the face and body) is a common side effect. Serious flushing with additional symptoms can be a sign of a severe allergic reaction and has been seen in a small number of patients – see 'Severe allergic reactions' in section 4 of this leaflet. Talk to your doctor if flushing is causing you problems, as your doctor may be able to give you medicine to treat this.

Vumerity can cause a serious allergic reaction known as a hypersensitivity reaction. You need to know about all of the important signs and symptoms to look out for while you are taking Vumerity. Read the information about 'Severe allergic reactions' in section 4 of this leaflet.

Shingles (*herpes zoster*) may occur with Vumerity treatment. In some cases, serious complications have occurred. **You should inform your doctor** immediately if you suspect you have any symptoms of shingles. These are listed in section 4 of this leaflet.

A rare but serious kidney disorder (Fanconi syndrome) has been reported for a medicine containing related active substances (dimethyl fumarate, in combination with other fumaric acid esters). If you notice you are passing more urine, are more thirsty and drinking more than normal, or if your muscles seem weaker, you break a bone, or just have aches and pains, talk to your doctor as soon as possible so that this can be investigated further.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children and adolescents because there is limited experience to know how safe and effective Vumerity is in this population.

Other medicines and Vumerity

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
In particular:
- medicines that contain **fumaric acid esters** (fumarates)
- **medicines that affect the body's immune system** including **chemotherapy**, **immunosuppressants** or **other medicines used to treat MS**
- **medicines that affect the kidneys including** some **antibiotics** (such as *aminoglycosides* used to treat infections), "**water tablets**" (*diuretics*), **certain types of painkillers** (such as ibuprofen and other similar anti-inflammatories and medicines purchased without a doctor's prescription) and medicines that contain **lithium**

- Taking Vumerity with certain types of vaccines (*live vaccines*) may cause you to get an infection and should, therefore, be avoided. Your doctor will advise whether other types of vaccines (non-live vaccines) should be given.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Pregnancy

Do not use Vumerity if you are pregnant unless you have discussed this with your doctor. This is because Vumerity could harm your unborn baby. If you are able to get pregnant, you should use reliable contraception.

Breast-feeding

It is not known whether diroximel fumarate or its metabolites pass into breast milk. Your doctor will help you decide whether you should stop breast-feeding or stop using Vumerity. This involves balancing the benefit of breast-feeding for your child, and the benefit of therapy for you.

Driving and using machines

Vumerity is not expected to affect your ability to drive and use machines.

3. How to take Vumerity

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

Starting dose

The recommended starting dose is 231 mg (one capsule) twice a day.
Take this starting dose for the first 7 days, then take the maintenance dose.

Maintenance dose

The recommended maintenance dose is 462 mg (two capsules) twice a day.

Vumerity is for oral use.

Swallow each capsule whole, with some water. Do not crush or chew or sprinkle the capsule contents on food as this may increase some side effects.

You can take Vumerity with a meal or on an empty stomach. If you have side effects such as flushing or stomach problems, taking it with food may reduce these symptoms.

If you take more Vumerity than you should

If you have taken too many capsules, **talk to your doctor straight away**. You may experience side effects similar to those described below in section 4.

If you forget to take Vumerity

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If there are still at least 4 hours until your next planned dose, you can take the missed dose. Otherwise skip the missed dose and take your next planned dose at the normal time.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious effects

PML and lower lymphocyte counts

The frequency of PML cannot be estimated from the available data (not known).

Vumerity may lower lymphocyte counts (a type of white blood cell). Having a low white blood cell count can increase your risk of infection, including the risk of a rare brain infection called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). PML may lead to severe disability or death. PML has occurred after 1 to 5 years of treatment with the related medicine dimethyl fumarate and so your physician should continue to monitor your white blood cells throughout your treatment, and you should remain observant of any potential symptoms of PML as described below. The risk of PML may be higher if you have previously taken a medicine that suppresses your body's immune system.

The symptoms of PML may be similar to an MS relapse. Symptoms may include new or worsening weakness on one side of the body, clumsiness, changes in vision, thinking, or memory, or confusion or personality changes, or speech and communication difficulties lasting for more than several days. Therefore, if you believe your MS is getting worse or if you notice any new symptoms while you are on Vumerity treatment, it is very important that you speak to your doctor as soon as possible. Also speak with your partner or caregivers and tell them about your treatment. Symptoms might develop that you do not notice yourself.

→ Call your doctor straight away if you experience any of these symptoms

Severe allergic reactions

The frequency of severe allergic reactions cannot be estimated from the available data (not known).

Flushing is a very common side effect. However, should flushing be accompanied by a red rash or hives **and** you get any of these symptoms:

- swelling of the face, lips, mouth or tongue *(angioedema)*
- wheezing, difficulty breathing or shortness of breath *(dyspnoea, hypoxia)*
- dizziness or loss of consciousness *(hypotension)*

then this may represent a severe allergic reaction *(anaphylaxis)*

→ Stop taking Vumerity and call a doctor straight away

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- reddening of the face or body feeling warm, hot, burning or itchy *(flushing)*
- loose stools *(diarrhoea)*
- feeling sick *(nausea)*
- stomach pain or stomach cramps

Side effects which may show up in your blood or urine tests
- substances called ketones, which are naturally produced in the body, very commonly show up in urine tests while taking Vumerity.
- low levels of white blood cells (*lymphopenia, leukopenia*) in the blood. Reduced white blood cells could mean your body is less able to fight an infection. If you have a serious infection (such as pneumonia), talk to your doctor immediately

Talk to your doctor about how to manage these side effects. Your doctor may reduce your dose. Do not reduce your dose unless your doctor tells you to.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- inflammation of the lining of the intestines (*gastroenteritis*)
- being sick *(vomiting)*
- indigestion (*dyspepsia*)
- inflammation of the lining of the stomach (*gastritis*)
- digestive system problems *(gastrointestinal disorder)*
- burning sensation
- hot flush, feeling hot
- itchy skin (*pruritus*)
- rash
- pink or red blotches on the skin (*erythema*)
- hair loss (*alopecia*)

Side effects which may show up in your blood or urine tests
- proteins (*albumin*) in urine (*proteinuria*)
- increase in levels of liver enzymes (*ALT, AST*) in the blood

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Allergic reactions (*hypersensitivity*)
- reduction in blood platelets

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- liver injury due to medication and increase in levels of liver enzymes measured in blood tests (*ALT or AST in combination with bilirubin*)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- shingles (*herpes zoster*) with symptoms such as blisters, burning, itching or pain of the skin, typically on one side of the upper body or the face, and other symptoms, like fever and weakness in the early stages of infection, followed by numbness, itching or red patches with severe pain
- runny nose (*rhinorrhoea*)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Vumerity

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle and the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Store below 25ºC.
Store in the original bottle in order to protect from moisture.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Vumerity contains

The active substance is diroximel fumarate.

Each capsule contains 231 mg of diroximel fumarate.

The other ingredients are: capsule contents: methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) type A; crospovidone type A; cellulose, microcrystalline; silica, colloidal anhydrous; triethyl citrate; talc; magnesium stearate; capsule shell: hypromellose; titanium dioxide (E171); potassium chloride; carrageenan; capsule print: black iron oxide (E172), shellac, potassium hydroxide.

What Vumerity looks like and contents of the pack

Vumerity 231 mg gastro-resistant hard capsules are white and printed with 'DRF 231 mg' in black ink.
Vumerity is available in packs containing 120 or 360 (3x120) capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

Manufacturer

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Ireland
D04 C5Y6

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta
Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România
Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

別紙 I

製品特性概要

1. 医薬品の名称

Vumerity 231 mg 腸溶性硬カプセル

2. 成分・含量

各腸溶性硬カプセルに 231 mg のジロキシメルフマラートを含有する。

添加物の全リストについては 6.1 項参照。

3. 剤形・性状

腸溶性硬カプセル

サイズ 0（長さ約 22 mm）の白色のカプセルに黒色インクで「DRF 231 mg」と印字されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Vumerity は、再発寛解型多発性硬化症の成人患者の治療を適応とする（有効性が確立されている集団に関する重要情報については 5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

多発性硬化症について治療経験が豊富な医師の下で治療を開始すること。

用量

本剤は 231 mg を 1 日 2 回から開始し、7 日経過後に推奨維持量である 462 mg 1 日 2 回に増量する（4.4 項参照）。

一時的に 231 mg 1 日 2 回投与に減量することで、潮紅及び胃腸への副作用の発現が抑えられる可能性がある。1 ヵ月以内に 462 mg 1 日 2 回の推奨用量に戻すこと。

患者が服用を忘れた場合、2 回分を服用しないこと。飲み忘れた分は、次回服用まで 4 時間空く場合に限り服用してよい。それ以外の場合は、予定されている次回服用まで待つこと。

特別な集団

高齢者

非対照試験データに基づくと、55 歳以上の患者におけるジロキシメルフマラートの安全性プロファイルは 55 歳未満の患者と同様であると考えられる。ジロキシメルフマラートの臨床試験は 65 歳以上の投与患者が極めて少なく、また高齢患者が若年患者と異なる反応を示すか否かを判断するために十分な例数の 65 歳以上の患者を組み入れていなかった（5.2 項参照）。有効成分の作用機序に基づき、高齢者に対して用量調整が必要とされる理論的理由はない。

腎障害

腎障害を有する患者に対する用量調整は必要としない（5.2 項参照）。中等度又は重度の腎障害を有する患者を対象としたジロキシメルフマラートの長期安全性の試験は実施していない（4.4 項及び 5.2 項参照）。

肝障害

肝障害を有する患者に対する用量調整は必要としない（4.4 項及び 5.2 項参照）。肝障害を有する患者を対象としたジロキシメルフマラートの試験は実施していない。

小児集団

10 歳以上 18 歳未満の小児及び青年期患者における Vumerity の安全性及び有効性は確立されていない。

再発寛解型多発性硬化症の効能・効果において、10 歳未満の小児患者への投与は行われていない。

用法

経口投与。

本剤をそのまま飲み込むこと。カプセルの腸溶コーティングには胃腸への刺激に対する保護効果があるため、カプセルを砕いたり、噛んだり、内容物を食物にかけて服用しないこと。

本剤は食事の有無を問わず服用してよい（5.2 項参照）。潮紅又は胃腸への副作用を生じる可能性のある患者は、本剤を食事と共に服用することで忍容性が改善する場合がある（4.4 項及び 4.8 項参照）。

4.3　禁忌

本剤の有効成分、6.1 項に記載のいずれかの添加物又はその他のフマル酸エステルに対して過敏症を有する患者（4.5 項参照）。
進行性多巣性白質脳症（PML）が疑われる又は確認されている患者。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

ジロキシメルフマラート及びフマル酸ジメチルは経口投与によりフマル酸モノメチルに代謝される（5.2 項参照）。以下に示すすべてのリスクがジロキシメルフマラートに特異的に認められているわけではないが、ジロキシメルフマラートに関連するリスクはフマル酸ジメチルで報告されているものと同様であると予想される。

血液／臨床検査

臨床試験において、フマル酸ジメチルを投与された患者に腎臓の臨床検査値の変化が認められた（4.8 項参照）が、臨床的意義は不明である。腎機能評価（クレアチニン、血中尿素窒素、尿検査など）は、本剤投与開始前、投与開始後 3 及び 6 ヵ月の時点、それ以降は 6～12 ヵ月ごと、また臨床的に必要と思われる場合に行うことが望ましい。

フマル酸ジメチルの投与により、肝酵素上昇［正常値上限（ULN）の 3 倍以上］及び総ビリルビン値上昇（ULN の 2 倍以上）などの薬物性肝障害が生じる可能性がある。発現までの時間は直後の場合もあれば、数週間、あるいはそれ以上の場合もある。投与中止後に副作用の回復が認められている。投与開始前及び投与中臨床的に必要と思われる場合に、血清アミノト

ランスフェラーゼ［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）など］及び総ビリルビン値を評価することが推奨される。

ジロキシメルフマラートを投与した患者にリンパ球減少症が発現する可能性がある（4.8 項参照）。本剤投与開始前に、最近の全血球計算値（リンパ球を含む）を確認すること。リンパ球数が正常範囲を下回っていることが判明した場合は、投与開始前に、考えられる原因の詳細な評価を完了すること。本剤では、リンパ球減少の既往を有する患者を対象とした試験を実施していない。リンパ球減少の既往を有する患者へ投与する場合は注意が必要である。重度のリンパ球減少症（リンパ球数が $0.5x10^9$/L 未満）を有する患者には投与を開始してはならない。

投与開始後は、全血球計算値（リンパ球を含む）を 3 ヵ月ごとに測定する必要がある。

リンパ球減少症を有する患者では、進行性多巣性白質脳症（PML）のリスクが上昇するため、以下のように警戒を強化することが推奨される。

- 重度のリンパ球減少症（リンパ球数が $0.5x10^9$/L 未満）が 6 ヵ月を超えて持続する患者では投与を中止すること。
- リンパ球絶対数の中等度の減少（$0.5x10^9$/L 以上から $0.8x10^9$/L 未満）が 6 ヵ月を超えて持続した患者では、投与のベネフィット／リスクを再評価すること。
- リンパ球数が LLN 未満（実施医療機関の検査室の基準範囲で定義）の患者では、リンパ球絶対数を定期的にモニタリングすることが推奨される。個々の PML リスクをさらに増大させる可能性のあるその他の因子を考慮すること（PML に関する小項目を参照）。

リンパ球数は回復するまで追跡検査すること（5.1 項参照）。回復後、代替の治療選択肢がない場合、投与中止後に本剤の投与を再開するか否かは臨床的判断に基づいて決定すること。

<u>磁気共鳴映像（MRI）検査</u>

投与開始前に、参考としてベースライン時の MRI 画像を入手しておくこと（通常 3 ヵ月以内）。各国及び各地域の推奨事項に従って、追加の MRI スキャンの必要性を検討すべきである。PML のリスクが高いと考えられる患者では、警戒強化の一環として MRI 検査を検討する。臨床的に PML が疑われる場合は、診断のために直ちに MRI を実施すること。

<u>進行性多巣性白質脳症（PML）</u>

フマル酸ジメチルを投与した患者で PML が報告されている（4.8 項参照）。PML は、JC ウイルス（JCV）が引き起こす日和見感染であり、死亡や重度障害に至ることがある。

フマル酸ジメチル及びフマル酸を含有する他の医薬品では、リンパ球減少症［リンパ球数が正常値下限（LLN）未満］の発現時に PML が認められている。中等度から重度のリンパ球減少症が持続すると、フマル酸ジメチルによる PML のリスクが増加すると考えられるが、軽度のリンパ球減少症を有する患者ではリスクを除外することはできない。

リンパ球減少症発現時の PML リスク増加に寄与する可能性のあるその他の因子は以下のとおりである。

- 本剤の投与期間。フマル酸ジメチルを約 1～5 年間投与した後に PML が発現しているが、投与期間との正確な関連性は不明である。
- 免疫防御に重要な CD4 陽性、特に CD8 陽性 T 細胞数の大幅な減少（4.8 項参照）
- 免疫抑制薬又は免疫調節薬による前治療歴（下記参照）

医師は、症状が神経機能障害を示すものであるか否かを判断するために患者を評価し、神経機能障害を示す場合は、これらの症状が MS に典型的なものであるか、PML を示唆する可能性があるか否かを判断する必要がある。

PML を示唆する徴候又は症状が発現した時点で、本剤投与を中断し、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法による脳脊髄液（CSF）中の JCV DNA の測定を含む適切な診断的評価を行う必要がある。PML の症状は MS の再発に似ている場合がある。PML に伴う定型的症状は多様で、半身の進行性脱力又は四肢の不器用、視力障害、思考／記憶／見当識の変化による錯乱と人格変化等があり、数日から数週間かけて進行する。医師は、患者が気づかない、PML を示唆する症状に特に注意する必要がある。また、パートナーや介護者は患者が気づいていない症状に気づく可能性があるため、パートナーや介護者に治療について説明するよう患者に助言すること。

PML は JCV 感染の存在下でのみ発現する可能性がある。フマル酸ジメチル投与患者及び本剤投与患者における血清中抗 JCV 抗体検査の真度に対するリンパ球減少症の影響の試験は実施していないことを考慮すべきである。また、抗 JCV 抗体検査が陰性であっても（リンパ球数が正常な場合）、その後の JCV 感染の可能性を除外するものではないことに注意する必要がある。

PML が発現した場合は、本剤の投与を中止しなければならない。

<u>免疫抑制薬又は免疫調節薬による前治療歴</u>

他の疾患修飾薬からの切り替え時のジロキシメルフマラートの有効性及び安全性を検討した試験は実施していない。免疫抑制薬による前治療歴が PML の発現に寄与する可能性がある。

PML が確立されたリスクであるナタリズマブの投与歴を有する患者で PML が発現している。医師は、ナタリズマブの最近の中止後に発現した PML 症例はリンパ球減少症ではない可能性があることに注意すべきである。

また、フマル酸ジメチルによる PML 確認例の大多数は、免疫調節薬による前治療歴のある患者で認められた。

他の疾患修飾薬から本剤に切り替える場合は、相加的な免疫作用を回避すると同時に、MS の再活性化リスクを低減するために、他の治療薬の半減期及び作用機序を考慮すること。投与開始前及び投与中は定期的に全血球計算値を測定することが推奨される（上記の血液／臨床検査を参照）。

<u>重度の腎障害</u>

中等度又は重度の腎障害を有する患者を対象としたジロキシメルフマラートの長期安全性の試験は実施していない。したがって、これらの患者に投与を検討する際は注意すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

<u>重度の肝障害</u>

重度の肝障害を有する患者を対象としたジロキシメルフマラートの試験は実施していない。したがって、これらの患者に投与を検討する際は注意すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

<u>重度の活動性胃腸疾患</u>

重度の活動性胃腸疾患を有する患者を対象としたジロキシメルフマラートの試験は実施していない。したがって、これらの患者に投与を検討する際は注意が必要である。

潮紅

フマル酸ジメチルの重要な臨床試験で、フマル酸ジメチル群の合計 2,560 例中 3 例に重度の潮紅症状が発現し、過敏症又はアナフィラキシー様反応が考えられた。重度の潮紅症状は致死的ではないが入院治療を必要としたため、処方者及び患者に対し、重度の潮紅反応が生じた場合、このような可能性があることを注意喚起する必要がある（4.2 項、4.5 項及び 4.8 項参照）。

健康被験者を対象とした試験のデータから、フマル酸ジメチルに関連する潮紅はプロスタグランジンを介したものである可能性が高いことが示唆されている。忍容できない潮紅が発現した患者には、アセチルサリチル酸非腸溶錠 75 mg の短期投与が有益である可能性がある（4.5 項参照）。健康被験者を対象とした 2 試験では、投与期間中の潮紅の発現頻度及び重症度が低下した。

アナフィラキシー反応

市販後にフマル酸ジメチル投与後のアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応の症例が報告されている。症状には、呼吸困難、低酸素症、低血圧、血管浮腫、発疹、蕁麻疹などがある。フマル酸ジメチル誘発性アナフィラキシーの機序は不明である。副作用は通常初回投与後に発現するが、投与期間中いつでも発現する可能性があり、重篤で生命を脅かす可能性もある。アナフィラキシーの徴候又は症状が認められた場合は、本剤投与を中止し、直ちに医師に相談するよう患者に指導すること。投与を再開しないこと（4.8 項参照）。

感染症

第 III 相プラセボ対照比較試験のフマル酸ジメチル群とプラセボ群では、感染症（60%、58%）及び重篤な感染症（2%、2%）の発現率は類似していた。

ジロキシメルフマラートは免疫調節作用を示す（5.1 項参照）。

本剤の投与患者に対し、感染症の症状を認めたときは医師に報告するよう指導すること。重篤な感染症が発現した患者には治療を控えることを検討し、リスク／ベネフィットを再評価してから再開すること。重篤な感染症患者には、感染症が回復するまで投与を開始してはならない。

リンパ球数が $0.8x10^9$/L 未満又は $0.5x10^9$/L 未満の患者では、重篤な感染症の発現率上昇はみられなかった。中等度から重度のリンパ球減少症が持続している状態で本剤の投与を継続すると、PML を含む日和見感染のリスクが否定できない（PML に関する小項目を参照）。

帯状疱疹感染

ジロキシメルフマラート及びフマル酸ジメチルで帯状疱疹の症例が認められている。フマル酸ジメチルの症例の大多数は非重篤であったが、播種性帯状疱疹、眼帯状疱疹、耳帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、帯状疱疹性髄膜脳炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎などの重篤な症例が報告されている。これらの事象は投与期間中いつでも発現する可能性がある。特にリンパ球減少症の併発が報告された場合は、帯状疱疹の徴候及び症状について患者をモニタリングすること。帯状疱疹が発現した場合には、帯状疱疹に対する適切な処置を行うこと。重篤な感染症患者には、感染症が回復するまで投与を控えることを検討すること（4.8 項参照）。

投与開始

潮紅及び胃腸への副作用の発現を減らすため、投与開始は徐々に行うこと（4.2 項参照）。

ファンコニー症候群

フマル酸ジメチルと他のフマル酸エステルを配合した医薬品でファンコニー症候群の症例が報告されている。ファンコニー症候群は通常可逆的であるため、腎障害及び骨軟化症の発現を予防するためには、早期に診断し、本剤の投与を中止することが重要である。最も重要な徴候は、蛋白尿、糖尿（血糖値は正常）、高アミノ酸尿症及びリン酸尿症（低リン酸血症と併発する可能性がある）である。進行には、多尿、多飲症、近位筋力低下などの症状が含まれる可能性がある。まれに、非限局性の骨痛を伴う低リン血症性骨軟化症、血清中アルカリホスファターゼ増加及び疲労骨折が発現することがある。重要な点として、ファンコニー症候群はクレアチニン値の上昇又は糸球体濾過率の低下を伴わずに発現する可能性がある。症状が不明瞭な場合はファンコニー症候群を考慮し、適切な検査を実施すること。

4.5　その他の製剤との相互作用及びその他の相互作用

本剤投与中は、その他のフマル酸エステルの局所投与又は全身投与の併用は避けるべきである。

本剤はフマル酸ジメチルと併用投与しないこと。

トランスポーターの *in vitro* 及び／又は *in vivo* 阻害試験、*in vitro* CYP 阻害及び誘導試験、並びにジロキシメルフマラート及びその主要代謝物である活性代謝物フマル酸モノメチル（MMF）及び不活性代謝物 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES）のタンパク結合試験から、潜在的な相互作用のリスクは特定されなかった。

ジロキシメルフマラートでの試験は実施していないが、フマル酸ジメチルを用いた *in vitro* CYP 誘導試験では、経口避妊薬との相互作用は認められなかった。*In vivo* 試験において、フマル酸ジメチルを経口避妊薬（ノルゲスチメート及びエチニルエストラジオール）と併用投与しても、経口避妊薬の曝露量に意義のある変化は認められなかった。他のプロゲストゲンを含有する経口避妊薬との相互作用試験は実施されていないが、これらの曝露量に対するジロキシメルフマラートの影響は予想されない。

ジロキシメルフマラートと抗腫瘍薬又は免疫抑制薬を併用した試験は実施していない。併用投与を行う場合は注意が必要である。多発性硬化症を対象とした臨床試験で、再発した患者にコルチコステロイド静脈内投与を短期間併用したところ、感染症の臨床的意義のある増加は認められなかった。

本剤投与中は、国のワクチン接種スケジュールに従って非生ワクチンの同時接種を検討してもよい。合計 71 例の再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者を対象とした臨床試験では、フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回を 6 ヵ月以上（38 例）又は非ペグ化インターフェロンを 3 ヵ月以上（33 例）投与した患者において、破傷風トキソイド（リコール抗原）及び結合型 C 群髄膜炎菌多糖体ワクチン（ネオ抗原）に対する免疫応答は同程度（ワクチン接種前と接種後の抗体価が 2 倍以上に増加した場合と定義）であったが、非結合型 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン（T 細胞非依存性抗原）の異なる血清型に対する免疫応答は両投与群で異なっていた。3 つのワクチンに対する抗体価の 4 倍以上の上昇と定義される陽性免疫応答を達成した患者は、いずれの投与群でも少なかった。破傷風トキソイド及び肺炎球菌血清型 3 多糖体に対する反応には、非ペグ化インターフェロンで良好な数値的な差がわずかに認められた。

本剤投与中の患者における弱毒生ワクチンの有効性及び安全性に関する臨床データは得られていない。生ワクチンは臨床感染症のリスクを増加させる可能性があるため、本剤と併用すべきではないが、ワクチン接種を行わないリスクがこの潜在的なリスクを上回るまれなケースは例外とする。

健康被験者を対象とした試験のエビデンスから、フマル酸ジメチルに関連する潮紅はプロスタグランジンを介したものである可能性が高いことが示唆されている。健康被験者を対象とした 2 試験で、フマル酸ジメチルの投与前 30 分の時点での腸溶コーティングされていないアセチルサリチル酸 325 mg（又は同等量）のそれぞれ 4 日間及び 4 週間投与により、フマル酸ジメチルの薬物動態プロファイルは変化しなかった。再発寛解型多発性硬化症患者では、アセチルサリチル酸を本剤と併用する前に、アセチルサリチル酸投与に伴うリスクの可能性について検討すべきである。アセチルサリチル酸の長期（4 週間超）継続投与の試験は実施していない（4.4 項及び 4.8 項参照）。

アミノグリコシド、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、リチウムなどの腎毒性を有する医薬品との併用によって、本剤投与患者に腎臓への副作用（蛋白尿など、4.8 項参照）の可能性が高まることがある（4.4 項参照）。

小児集団

薬物相互作用試験は成人以外では実施していない。

4.6　受胎能、妊婦及び授乳婦の投与

妊婦

妊婦にジロキシメルフマラートを投与したデータはほとんどない。動物試験では、生殖毒性が認められた（5.3 項参照）。妊娠中の女性及び適切な避妊をしていない妊娠可能な女性においては、本剤の投与は推奨されない（4.5 項参照）。妊娠中の投与は、明らかに必要な場合、及び母親に考えられるベネフィットが胎児に考えられるリスクを上回る場合にのみ行うこと。

授乳婦

ジロキシメルフマラート又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。新生児／乳児へのリスクの可能性は除外できない。授乳を中止するか、又は本剤を中止するかを判断する必要がある。乳幼児にとっての授乳のベネフィット、及び母親にとっての本剤投与のベネフィットを考慮すること。

受胎能

本剤がヒト受胎能に与える影響に関するデータはない。動物試験のデータでは、ジロキシメルフマラートによる雄雌の受胎能低下は示されなかった（5.3 項参照）。

4.7　自動車の運転及び機械操作に対する影響

本剤は自動車の運転及び機械操作にはほとんど影響しない。

4.8　副作用

安全性プロファイルの概要

経口投与後、ジロキシメルフマラート及びフマル酸ジメチルは全身循環に達する前に速やかにフマル酸モノメチルに代謝され、代謝後の副作用は類似している。

フマル酸ジメチルで最も多く認められた副作用は潮紅（35%）及び胃腸事象（下痢 14%、悪心 12%、腹痛 10%、上腹部痛 10%）であった。フマル酸ジメチル投与患者に最も多く認められた投与中止に至った副作用は、潮紅（3%）及び胃腸事象（4%）であった。

副作用の概要表

重要な 2 つの第 III 相二重盲検プラセボ対照比較試験及び市販後の使用経験から、プラセボ投与患者と比較してフマル酸ジメチル投与患者で高頻度に報告された副作用を表 1 に示す。

副作用を国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類（SOC）の基本語（PT）別に、また発現率を以下の頻度分類別に示す：非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、不明（入手可能なデータからは推定不可）。

表 1： 副作用

MedDRA 器官別大分類	**副作用**	**頻度分類**
感染症および寄生虫症	胃腸炎	高頻度
	進行性多巣性白質脳症（PML）[1]	不明
	帯状疱疹 [1]	不明
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症 [1, 2]	高頻度
	白血球減少症	高頻度
	血小板減少症	低頻度
免疫系障害	過敏症	低頻度
	アナフィラキシー	不明
	呼吸困難	不明
	低酸素症	不明
	低血圧	不明
	血管浮腫	不明
神経系障害	灼熱感	高頻度
血管障害	潮紅 [1]	非常に高頻度
	ほてり	高頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	不明
胃腸障害	下痢	非常に高頻度
	悪心	非常に高頻度
	上腹部痛	非常に高頻度
	腹痛	非常に高頻度
	嘔吐	高頻度
	消化不良	高頻度
	胃炎	高頻度
	胃腸障害	高頻度
肝胆道系障害	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [1]	高頻度
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [1]	高頻度
	薬物性肝障害	まれ
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	高頻度
	発疹	高頻度
	紅斑	高頻度
	脱毛症	高頻度
腎および尿路障害	蛋白尿	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	熱感	高頻度

MedDRA 器官別大分類	副作用	頻度分類
臨床検査	尿中ケトン体陽性	非常に高頻度
	尿中アルブミン陽性	高頻度
	白血球数減少	高頻度

[1] 詳細については、「選択された副作用の叙述」を参照のこと。

[2] ジロキシメルフマラートの第 III 相非盲検非対照試験において報告されたリンパ球減少症の発現頻度は「非常に高頻度」であった。

選択された副作用の叙述

潮紅

プラセボ対照比較試験において、フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群と比較して潮紅の発現率（34%、5%）及びほてりの発現率（7%、2%）が高かった。潮紅は通常、潮紅又はほてりとして表記されるが、温感、発赤、そう痒感、灼熱感などのその他の事象を含むこともある。潮紅事象は、治療期間初期（主に 1 ヵ月以内）に発病する傾向があり、これらの患者は投与期間を通じて間欠的な発現を繰り返すと考えられる。潮紅事象が発現した患者の大半で、症状は軽度又は中等度であった。全体で患者の 3%が潮紅のためフマル酸ジメチル投与を中止した。全身紅斑、発疹又はそう痒症をときに特徴とする重篤な潮紅の発現率は、フマル酸ジメチル投与患者の 1%未満であった（4.2 項、4.4 項及び 4.5 項参照）。

ジロキシメルフマラートの第 III 相二重盲検試験（5.1 項参照）では、潮紅及びほてりが、ジロキシメルフマラート投与患者では 32.8%及び 1.6%、フマル酸ジメチル投与患者では 40.6%及び 0.8%でそれぞれ報告された。重篤な潮紅事象又は潮紅による投与中止は認められなかった。

胃腸への作用

フマル酸ジメチル群はプラセボ群と比較して胃腸事象の発現率［下痢（14%、10%）、悪心（12%、9%）、上腹部痛（10%、6%）、腹痛（9%、4%）、嘔吐（8%、5%）、消化不良（5%、3%）］が高かった。胃腸事象は、治療期間初期（主に 1 ヵ月以内）に発病する傾向があり、これらの患者は投与期間を通じて間欠的な発現を繰り返すと考えられる。胃腸事象が発現した患者の大半で、症状は軽度又は中等度であった。患者の 4%が胃腸事象のためフマル酸ジメチル投与を中止した。胃腸炎及び胃炎を含む重篤な胃腸事象の発現率は、フマル酸ジメチル投与患者の 1%であった（4.4 項参照）。

ジロキシメルフマラート及びフマル酸ジメチルの臨床試験で報告された胃腸への副作用は 5.1 項に示す。

肝機能

フマル酸ジメチルを用いたプラセボ対照試験のデータに基づくと、肝トランスアミナーゼ上昇が発現した大部分の患者では、正常値上限（ULN）の 3 倍未満の上昇であった。フマル酸ジメチル群をプラセボ群と比較した場合、主に投与開始後最初の 6 ヵ月間に肝トランスアミナーゼ上昇の発現率の上昇がみられた。アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの ULN の 3 倍以上の上昇が発現し、それぞれフマル酸ジメチル群の 6%及び 2%、プラセボ群の 5%及び 2%にみられた。肝トランスアミナーゼの上昇による投与中止例は 1%未満であり、フマル酸ジメチル群とプラセボ群で類似していた。薬物性肝障害を示す、総ビリルビンの ULN の 2 倍超の上昇と付随する、トランスアミナーゼの ULN の 3 倍以上の上昇は、プラセボ対照試験では認められなかったが、市販後のフマル酸ジメチル投与後に報告されており、これは投与中止後に回復した。

リンパ球減少症

ジロキシメルフマラートの第 III 相、非盲検、非対照試験では、リンパ球数の $0.5x10^9$/L 未満への減少が確認され、4 週間以上持続した患者で投与を中止した。

フマル酸ジメチルのプラセボ対照試験において、大部分の患者（98%超）は投与開始前のリンパ球数が正常であったが、本剤投与開始後 1 年以内に平均リンパ球数が減少し、その後一定の値で推移した。リンパ球数は平均でベースライン値の約 30%減少した。リンパ球数の平均値及び中央値は正常範囲内を維持した。フマル酸ジメチル投与患者の 6%及びプラセボ群の 1%未満で、リンパ球数が $0.5x10^9$/L 未満であった。フマル酸ジメチル投与患者 1 例で、リンパ球数が $0.2x10^9$/L 未満となったが、プラセボ群にはそのような患者はみられなかった。

臨床試験（対照試験及び非対照試験）では、フマル酸ジメチル投与患者の 41%にリンパ球減少症（$0.91x10^9$/L 未満と定義）が認められた。軽度のリンパ球減少症（リンパ球数が $0.8x10^9$/L 以上 $0.91x10^9$/L 未満）が患者の 28%に認められた。6 ヵ月以上持続する中等度のリンパ球減少症（リンパ球数が $0.5x10^9$/L 以上 $0.8x10^9$/L 未満）が患者の 11%に認められた。6 ヵ月以上持続する重度のリンパ球減少症（リンパ球数が $0.5x10^9$/L 未満）が患者の 2%に認められた。重度のリンパ球減少症が発現した群の大部分では、投与を継続してもリンパ球数が $0.5x10^9$/L 未満のままであった。

また、非対照、前向き、市販後試験では、フマル酸ジメチルの投与 Week 48（185 例）に、CD4 陽性 T 細胞が中等度（細胞数が $0.2x10^9$/L 以上 $0.4x10^9$/L 未満）又は重度（$0.2x10^9$/L 未満）に減少した患者の割合はそれぞれ最大 37%又は 6%であったが、CD8 陽性 T 細胞はより高頻度に減少し、細胞数が $0.2x10^9$/L 未満に減少した患者の割合は最大 59%、細胞数が $0.1x10^9$/L 未満に減少した患者の割合は 25%であった。

対照試験及び非対照臨床試験において、リンパ球数が正常値下限（LLN）未満でフマル酸ジメチルの投与を中止した患者では、リンパ球数の LLN への回復をモニタリングした（5.1 項参照）。

PML 及び日和見感染を含む感染症

フマル酸ジメチルでは、PML を引き起こす JCV 感染の症例が報告されている（4.4 項参照）。PML は死に至ることもあれば、重度障害に至ることもある。臨床試験の 1 試験において、フマル酸ジメチル服用中の患者 1 例が重度のリンパ球減少症が持続していた状況（3 年半の間リンパ球数がほぼ $0.5x10^9$/L 未満）で PML を発症し、死亡に至った。市販後では、中等度及び軽度のリンパ球減少症を伴う PML も認められている［$0.5x10^9$/L 超～LLN 未満（実施医療機関の検査室の基準範囲で定義）］。

PML の診断時に T 細胞サブセットを測定した数例では、CD8 陽性 T 細胞数が $0.1x10^9$/L 未満に減少していたが、CD4 陽性 T 細胞数の減少にはばらつきがあり（$0.05x10^9$/L 未満～$0.5x10^9$/L）、リンパ球減少症（$0.5x10^9$/L 未満～LLN 未満）の全体的な重症度との相関性が高かった。その結果、これらの患者では CD4 陽性/CD8 陽性比が増加した。

中等度から重度のリンパ球減少症が持続すると、フマル酸ジメチル及び同様にジロキシメルフマラートによる PML のリスクが増加すると考えられるが、軽度のリンパ球減少症を有するフマル酸ジメチル投与患者でも PML が発現した。また、市販後の PML 症例の大半は 50 歳を超える患者に発現している。

フマル酸ジメチルの投与時に帯状疱疹感染が報告されている。MS 患者 1,736 例にフマル酸ジメチルを投与した長期継続投与試験では、5%に帯状疱疹が 1 回以上発現したが、大部分が軽度～中等度であった。重篤な帯状疱疹を発現した患者を含め、大部分の患者でリンパ球数が正常値下限を超えていた。リンパ球数が LLN 未満であった患者の大半では、リンパ球

減少症は中等度又は重度と評価された。市販後では、帯状疱疹感染症例の大部分が非重篤であり、治療により回復した。帯状疱疹患者における市販後のリンパ球絶対数（ALC）に関するデータは限られている。しかし、リンパ球減少症が報告された場合、大部分の患者で中等度（$0.5x10^9$/L 以上 $0.8x10^9$/L 未満）又は重度（$0.5x10^9$/L 未満～$0.2x10^9$/L）であった（4.4 項参照）。

臨床検査値異常

プラセボ対照比較試験において、フマル酸ジメチル群はプラセボ群と比較して尿中ケトン体陽性（1+以上）の発現率（45%、10%）が高かった。臨床試験では、有害な臨床転帰は観察されなかった。

フマル酸ジメチル群はプラセボ群に比して 1,25-ジヒドロキシビタミン D のレベルが低下し（2 年時点でのベースライン値からの低下率の中央値 25%、15%）、副甲状腺ホルモン（PTH）のレベルが上昇した（2 年時点でのベースライン値からの上昇率の中央値 29%、15%）。いずれのパラメータも平均値は正常範囲内を維持した。

フマル酸ジメチル投与開始後最初の 2 ヵ月間で、平均好酸球数の一時的な上昇がみられた。

小児集団

小児患者に対する本剤の安全性は確立していない。

副作用疑いの報告

医薬品の承認後、副作用疑いの報告は重要であり、医薬品のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングに欠かせない。医療従事者に対し、副作用の疑いがあれば国内の報告システム（付録 V を参照）を通して報告するよう指導すること。

4.9 過量投与

報告された過量投与の症例で、報告された症状は、本剤の既知の副作用プロファイルと一致していた。ジロキシメルフマラートの排泄を促進する既知の治療的介入はなく、既知の解毒剤もない。過量投与が生じた場合は、臨床的に必要であれば対症療法を開始することが推奨される。

5. 薬効薬理に関する項目

5.1 薬効薬理

薬効分類群：免疫抑制剤、その他の免疫抑制剤。ATC コード：L04AX09

作用機序

ジロキシメルフマラートが多発性硬化症に対して治療効果を発揮する作用機序は十分に明らかにされていない。ジロキシメルフマラートは、主要活性代謝物であるフマル酸モノメチルを介して作用する。非臨床試験結果から、フマル酸モノメチルの薬理学的反応は、少なくとも部分的には nuclear factor (erythroid-derived2)-like 2（Nrf2）転写経路の活性化によって媒介されることが示されている。患者では、フマル酸ジメチルは、Nrf2 依存性の抗酸化遺伝子発現を増加させることが示されている。

薬理作用

免疫系に及ぼす影響

臨床試験で、フマル酸ジメチルは抗炎症作用及び免疫調節作用を示した。フマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチル（ジロキシメルフマラート及びフマル酸ジメチルの活性代謝物）は、炎症性刺激に対する免疫細胞活性化とそれに続く炎症性サイトカイン産生を大きく抑制し、さらにサイトカイン発現プロファイルを炎症性（T_H1、T_H17）から抗炎症性（T_H2）に偏位させ、リンパ球表現型を変化させた。MS 患者を対象とした第 III 相試験（DEFINE、CONFIRM 及び ENDORSE）では、フマル酸ジメチル投与開始後 1 年以内に平均リンパ球数が約 30%減少し、その後一定の値で推移した。これらの試験において、リンパ球数が正常値下限（LLN、910 cells/mm^3）未満でフマル酸ジメチルの投与を中止した患者では、リンパ球数の LLN への回復をモニタリングした。

重度のリンパ球減少症が遷延することなく、Kaplan-Meier 法に基づき LLN に達すると推定された患者の割合を図 1 に示す。回復ベースライン（RBL）は、フマル酸ジメチル中止前の投与期間中の最終 ALC と定義した。RBL 時に軽度、中等度又は重度のリンパ球減少症が認められ、Week 12 及び Week 24 に LLN（ALC が 0.9x10^9/L 以上）に回復した患者の推定割合を、95%点別信頼区間と共に表 2、表 3 及び表 4 に示す。生存関数の Kaplan-Meier 推定量の標準誤差は Greenwood の式を用いて算出する。

図 1： Kaplan-Meier 法、回復ベースライン（RBL）から 910 cells/mm^3 以上の LLN に回復した患者の割合

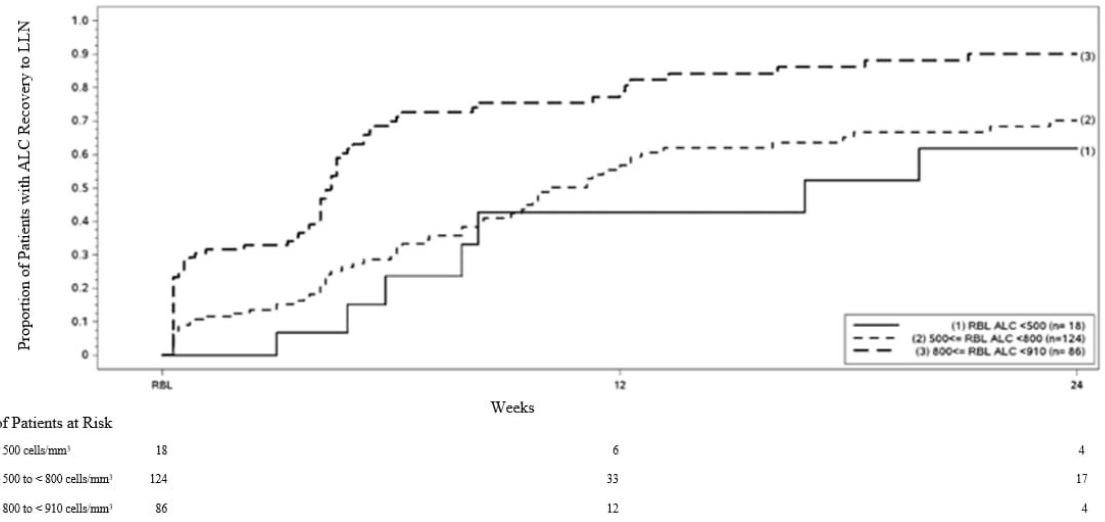


表 2： Kaplan-Meier 法、回復ベースライン時に軽度のリンパ球減少症であった患者が LLN に到達した割合（重度のリンパ球減少症が持続した患者を除く）

軽度のリンパ球減少症 [a] を発現するリスクのある患者数	**ベースライン N=86**	**Week 12 N=12**	**Week 24 N=4**
LLN に達した割合（95% CI）		0.81 (0.71, 0.89)	0.90 (0.81, 0.96)

[a] RBL 時の ALC が 910 cells/mm^3 未満かつ 800 cells/mm^3 以上の患者（重度のリンパ球減少症が持続した患者を除く）

表 3： Kaplan-Meier 法、回復ベースライン時に中等度のリンパ球減少症であった患者が LLN に到達した割合（重度のリンパ球減少症が持続した患者を除く）

中等度のリンパ球減少症[a]を発現するリスクのある患者数	ベースライン N=124	Week 12 N=33	Week 24 N=17
LLN に達した割合（95% CI）		0.57 (0.46, 0.67)	0.70 (0.60, 0.80)

[a] RBL 時の ALC が 800 cells/mm^3 未満かつ 500 cells/mm^3 以上の患者（重度のリンパ球減少症が持続した患者を除く）

表 4： Kaplan-Meier 法、回復ベースライン時に重度のリンパ球減少症であった患者が LLN に到達した割合（重度のリンパ球減少症が持続した患者を除く）

重度のリンパ球減少症[a]を発現するリスクのある患者数	ベースライン N=18	Week 12 N=6	Week 24 N=4
LLN に達した割合（95% CI）		0.43 (0.20, 0.75)	0.62 (0.35, 0.88)

[a] RBL 時の ALC が 500 cells/mm^3 未満の患者（重度のリンパ球減少症が持続した患者を除く）

臨床的有効性及び安全性

経口投与後、ジロキシメルフマラート及びフマル酸ジメチルは全身循環に達する前にエステラーゼにより速やかに代謝され、同じ活性代謝物であるフマル酸モノメチルに変換される。フマル酸モノメチルの曝露量の解析により、ジロキシメルフマラートの PK のフマル酸ジメチルとの同等性が示されており（5.2 項参照）、有効性プロファイルは同様であると予想される。

フマル酸ジメチルの臨床試験

2 つの 2 年間の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施されており、DEFINE は再発寛解型多発性硬化症患者 1,234 例を対象とした試験、及び CONFIRM は再発寛解型多発性硬化症患者 1,417 例を対象とした試験であった。進行型多発性硬化症の患者は含まれていなかった。

総合障害度評価尺度（EDSS）でスコア 0～5 に分類された患者、無作為化前 1 年間に 1 回以上の再発があった患者、又は無作為化前 6 週間以内に脳の磁気共鳴映像（MRI）検査でガドリニウム増強（Gd+）病変が 1 ヵ所以上認められた患者において、有効性（下記の表を参照）及び安全性が示された。CONFIRM 試験には評価者（治験薬への反応を評価する治験分担医師／治験責任医師）を盲検化したグラチラマー酢酸塩の実薬対照群が含まれた。

DEFINE 試験の患者のベースラインの特性は、年齢中央値 39 歳、罹病期間中央値 7.0 年、及び EDSS 中央値 2.0 であった。また、患者の 16%が EDSS スコア 3.5 を上回り、28%が前年に 2 回以上の再発を認め、42%が過去にその他の既承認多発性硬化症治療薬を使用していた。MRI のコホートでは試験に組み入れられた患者の 36%がベースライン時に Gd+病変（平均病変数 1.4）を示した。

CONFIRM 試験の患者のベースラインの特性は、年齢中央値 37 歳、罹病期間中央値 6.0 年、及び EDSS 中央値 2.5 であった。また、患者の 17%が EDSS スコア 3.5 を上回り、32%が前年に 2 回以上の再発を認め、30%が過去にその他の既承認多発性硬化症治療薬を使用していた。MRI のコホートでは試験に組み入れられた患者の 45%がベースライン時に Gd+病変（平均病変数 2.4）を示した。

フマル酸ジメチル群はプラセボ群と比較して、DEFINE 試験の主要評価項目「2 年時点での再発患者の割合」、及び CONFIRM 試験の主要評価項目「2 年時点での年率換算再発率（ARR）」がそれぞれ臨床的意義のある、かつ統計的に有意な減少を示した。

CONFIRM 試験のグラチラマー酢酸塩群及びプラセボ群における年率換算再発率はそれぞれ 0.286 及び 0.401 であり、グラチラマー酢酸塩群で 29%減少している（p=0.013）。

	DEFINE		**CONFIRM**		
	プラセボ	**フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回**	**プラセボ**	**フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回**	**グラチラマー酢酸塩**
臨床評価項目 [a]					
患者数	408	410	363	359	350
年率換算再発率	0.364	0.172***	0.401	0.224***	0.286*
再発率比（95% CI）		0.47 (0.37, 0.61)		0.56 (0.42, 0.74)	0.71 (0.55, 0.93)
再発の割合	0.461	0.270***	0.410	0.291**	0.321**
ハザード比（95% CI）		0.51 (0.40, 0.66)		0.66 (0.51, 0.86)	0.71 (0.55, 0.92)
12 週間継続する障害の進行を確認した割合	0.271	0.164**	0.169	0.128#	0.156#
ハザード比（95% CI）		0.62 (0.44, 0.87)		0.79 (0.52, 1.19)	0.93 (0.63, 1.37)
24 週間継続する障害の進行を確認した割合	0.169	0.128#	0.125	0.078#	0.108#
ハザード比（95% CI）		0.77 (0.52, 1.14)		0.62 (0.37, 1.03)	0.87 (0.55, 1.38)
MRI 評価項目 [b]					
患者数	165	152	144	147	161
2 年間で新規に発現又は新規に拡大した T2 病変数の平均値（中央値）	16.5 (7.0)	3.2 (1.0)***	19.9 (11.0)	5.7 (2.0)***	9.6 (3.0)***
病変の平均比（95% CI）		0.15 (0.10, 0.23)		0.29 (0.21, 0.41)	0.46 (0.33, 0.63)
2 年時点で患者が有する Gd+病変数の平均値（中央値）	1.8 (0)	0.1 (0)***	2.0 (0.0)	0.5 (0.0)***	0.7 (0.0)**
オッズ比（95% CI）		0.10 (0.05, 0.22)		0.26 (0.15, 0.46)	0.39 (0.24, 0.65)
2 年間の新規 T1 低信号病変数の平均値（中央値）	5.7 (2.0)	2.0 (1.0)***	8.1 (4.0)	3.8 (1.0)***	4.5 (2.0)**
病変の平均比（95% CI）		0.28 (0.20, 0.39)		0.43 (0.30, 0.61)	0.59 (0.42, 0.82)

[a] 臨床評価項目はすべて intent-to-treat 解析。[b]MRI 解析は MRI コホートを対象とした。
* P 値<0.05、**P 値<0.01、***P 値<0.0001、#統計的に有意でない

8 年間の非盲検非対照継続投与試験（ENDORSE）では、重要な試験（DEFINE 試験及び CONFIRM 試験）から適格な RRMS 患者 1,736 例を組み入れた。本試験の主要目的は、RRMS 患者におけるフマル酸ジメチルの長期安全性を評価することであった。1,736 例中約半数（909 例、52%）が 6 年以上投与を受けた。3 試験全体で 501 例がフマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回の投与を継続し、DEFINE 試験及び CONFIRM 試験でプラセボの投与を受けていた 249 例が ENDORSE 試験で 240 mg 1 日 2 回の投与を受けた。1 日 2 回の投与を継続した患者は最長 12 年間投与を受けた。

ENDORSE 試験では、フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回の投与を受けた全患者の半数以上に再発は認められなかった。3 試験全体で 1 日 2 回継続投与を受けた患者の補正 ARR は、DEFINE 試験及び CONFIRM 試験で 0.187（95% CI：0.156, 0.224）、ENDORSE 試験で 0.141（95% CI：0.119, 0.167）であった。プラセボ投与歴のある患者では、補正 ARR が DEFINE 試験及び CONFIRM 試験の 0.330（95% CI：0.266, 0.408）から ENDORSE 試験では 0.149（95% CI：0.116, 0.190）に減少した。

ENDORSE 試験では、患者の大多数（75%超）で障害の進行（6 ヵ月間継続する障害の進行として評価）が確認されなかった。3 試験の併合結果から、フマル酸ジメチル投与患者では障害の進行を確認した割合が一貫して低く、ENDORSE 試験全体で平均 EDSS スコアの軽微な増加が示された。MRI 評価（DEFINE 試験及び CONFIRM 試験の MRI コホートに組み入れられた患者 752 例を含む 6 年後まで）では、患者の大多数（約 90%）に Gd+病変は認められなかった。6 年間で新規に発現又は新規に拡大した T2 及び新規 T1 病変の年間補正平均数は低いままであった。

疾患活動性の高い患者における有効性：
DEFINE 試験及び CONFIRM 試験では、疾患活動性の高い患者のサブグループにおける再発に対する治療効果は一貫していたが、3 ヵ月間継続する障害の進行確認までの時間への効果ははっきりとは確立されていない。これらの試験デザインに基づき、疾患活動性の高い患者を以下のとおり定義した。

- 1 年間に 2 回以上の再発があった患者、及び脳の MRI 検査で Gd+病変が 1 ヵ所以上認められた患者（DEFINE 42 例、CONFIRM 51 例）又は
- インターフェロンベータによる適切な治療を全期間（1 年以上）実施したが反応を示さず、かつ前年に治療を受けながら 1 回以上の再発があり、かつ頭部の MRI 検査で T2 高信号病変が 9 ヵ所以上又は Gd+病変が 1 ヵ所以上認められた患者、若しくは前年の再発率が過去 2 年間と比較して未変化であるか又は増加した患者（DEFINE 177 例、CONFIRM 141 例）

Vumerity の臨床試験

成人 RRMS 患者 504 例を対象とした無作為化多施設共同第 III 相試験（EVOLVE-MS-2）において、ジロキシメルフマラートの胃腸に対する忍容性を評価した。本試験では、2 つの投与群による 5 週間の二重盲検投与期間を設けた。1 週間の漸増期間を設け、ジロキシメルフマラート 462 mg 1 日 2 回投与（253 例）又はフマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回投与（251 例）に 1:1 の比で患者を無作為に割り付けた。患者のベースラインの特性は、年齢中央値 44 歳、罹病期間中央値 6.0 年、及び EDSS 中央値 2.5 であった。本試験では、Individual GI Symptom and Impact Scale（IGISIS）を用いて胃腸の忍容性を検討した。IGISIS では、5 つの胃腸症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛及び下痢）の発現率、重症度、発現時期、持続期間及び機能的影響を評価した。

全体的に、胃腸への副作用は、ジロキシメルフマラート群で 34.8%、フマル酸ジメチル群で 49.0%に認められた。投与中止例の割合は、ジロキシメルフマラート群で 1.6%、フマル酸ジメチル群で 6.0%であった。胃腸の忍容性の理由による中止率は、ジロキシメルフマラート群で 0.8%、フマル酸ジメチル群で 4.8%であった。ジロキシメルフマラート及びフマル酸ジメチルの投与中にそれぞれ 5%以上で発現した胃腸への副作用は、下痢（15.4%及び 22.3%）、悪心（14.6%及び 20.7%）、上腹部痛（6.7%及び 15.5%）、腹痛（6.3%及び 9.6%）、下腹部痛（5.9%及び 6.8%）及び嘔吐（3.6%及び 8.8%）であった。

<u>小児集団</u>

小児患者に対する本剤の有効性は確立していない。

欧州医薬品庁（EMA）では、多発性硬化症の小児患者の 1 つ以上のサブセットを対象とした本剤の試験結果について、その提出義務を保留している（4.2 項の小児集団に関する情報参照）。

5.2　薬物動態に関する項目

本剤の経口投与後、ジロキシメルフマラートは、全身循環前にエステラーゼにより急速に加水分解され、一次活性代謝物であるフマル酸モノメチル及び主要な不活性代謝物である HES に変換される。本剤経口投与後の血漿中ジロキシメルフマラートは定量不可である。したがって、ジロキシメルフマラートに関する薬物動態解析はすべて血漿中フマル酸モノメチル濃度を用いて行った。薬物動態データは、健康被験者を対象とした臨床試験 10 試験、多発性硬化症患者を対象とした 2 試験及び母集団 PK 解析から得た。薬物動態評価では、成人にジロキシメルフマラート 462 mg 及びフマル酸ジメチル 240 mg を経口投与したときのフマル酸モノメチルの曝露量は生物学的に同等であることが示されている。したがって、ジロキシメルフマラートの全体的な有効性及び安全性プロファイルはフマル酸ジメチルと同様であると考えられる。

吸収

フマル酸モノメチルの T_{max} の中央値は 2.5～3 時間である。最高血漿中濃度（C_{max}）及び全曝露量（AUC）は、試験用量範囲（49 mg～980 mg）で用量に比例して増加した。EVOLVE-MS-1 試験において、MS 患者にジロキシメルフマラート 462 mg を 1 日 2 回投与したときのフマル酸モノメチルの平均 C_{max} は 2.11 mg/L であった。朝投与後の平均 AUC_{last} は 4.15 mg.h/L であった。MS 患者におけるフマル酸モノメチルの定常状態における 1 日平均 AUC（AUC_{ss}）は 8.32 mg.h/L と推定された。

高脂肪・高カロリー食摂取と同時にジロキシメルフマラートを投与したとき、フマル酸モノメチルの AUC は影響を受けなかったが、空腹時投与と比較して C_{max} が約 44%低下した。低脂肪食及び中脂肪食摂取後のフマル酸モノメチルの C_{max} は、それぞれ約 12%及び 25%低下した。

食事はフマル酸モノメチルの曝露量に対し、臨床的意義のある影響を及ぼさない。したがって、本剤は食事の有無を問わず服用してよい（4.2 項参照）。

分布

健康被験者にジロキシメルフマラートを投与したときのフマル酸モノメチルの見かけの分布容積（V_d）は 72 L～83 L である。フマル酸モノメチルのヒト血漿タンパク結合率は 25%未満であり、濃度依存性は認められなかった。

生体内変化

ヒトでは、ジロキシメルフマラートは、全身循環前に最初に消化管、血液、組織中に遍在するエステラーゼにより高度に代謝される。ジロキシメルフマラートのエステラーゼ代謝により、主に活性代謝物であるフマル酸モノメチル及び不活性代謝物である HES が生成される。

フマル酸モノメチルのさらなる代謝はエステラーゼとそれに続くトリカルボン酸（TCA）サイクルを介して起こり、チトクローム P450（CYP）系は関与しない。血漿中のフマル酸モノメチルの代謝物は、フマル酸、クエン酸及びグルコースである。

排泄

フマル酸モノメチルは、主に呼気中に二酸化炭素として排泄され、尿中にはほとんど回収されない。フマル酸モノメチルの終末相半減期（$t_{1/2}$）は約 1 時間であり、ジロキシメルフマラ

ートの反復投与による血漿中フマル酸モノメチル曝露量の蓄積は認められなかった。フマル酸ジメチルを用いた試験では、CO_2の呼出はフマル酸ジメチルの主要な排泄経路であり、フマル酸ジメチル投与量の約 60%を占める。腎及び糞中排泄は副次的な経路であり、それぞれ用量の 15.5%及び 0.9%を占める。

HES は血漿から消失し、$t_{1/2}$は 10.7～14.8 時間である。HES は主に尿中に排泄される。

線形性

フマル酸モノメチルの曝露量は、試験用量範囲（49～980 mg の単回及び反復投与）で、用量にほぼ比例して増加した。

特別な患者集団の薬物動態

体重が主要な共変量であり、低体重の被験者ではジロキシメルフマラート投与後にフマル酸モノメチルの曝露量（C_{max}及び AUC）が増加する。臨床試験で評価された安全性及び有効性評価項目への影響はなかった。したがって、体重に基づく用量調節は不要である。

性別及び年齢は、ジロキシメルフマラートの C_{max}及び AUC に統計的に有意な影響を及ぼさなかった。65 歳以上の患者における薬物動態の試験は実施していない。

小児集団

ジロキシメルフマラート投与後のフマル酸モノメチルの薬物動態プロファイルの試験は実施していない。ジロキシメルフマラート投与後のフマル酸モノメチルの薬物動態パラメータは体重と相関する。したがって、低体重の小児患者では、同じ用量で投与した場合、成人と比較して曝露量が高くなると予想される。13 歳から 17 歳の RRMS 患者（21 例）を対象とした小規模な非盲検非対照試験において、フマル酸ジメチル 240 mg 1 日 2 回の薬物動態プロファイルを評価した。これらの青年期患者におけるフマル酸ジメチルの薬物動態は、これまでに成人患者で認められたものと同様であった。

人種及び民族

人種及び民族は、ジロキシメルフマラート投与後のフマル酸モノメチル又は HES の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさない。

腎障害

ジロキシメルフマラートの薬物動態プロファイルに対する腎障害の影響を検討した試験では、軽度（eGFR が 60～89 mL/min/1.73 m^2）、中等度（eGFR が 30～59 mL/min/1.73 m^2）又は重度（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2未満）の腎障害を有する被験者では、MMF 曝露量に臨床的意義のある変化は認められなかった。しかし、HES の曝露量は軽度、中等度及び重度の腎障害でそれぞれ 1.3、1.8 及び 2.7 倍増加した（4.8 項参照）。中等度又は重度の腎障害を有する患者にジロキシメルフマラートを長期投与したデータは得られていない（4.2 項及び 4.4 項参照）。

肝障害

ジロキシメルフマラート及びフマル酸モノメチルはエステラーゼによって代謝され、CYP450 は代謝に関与しないことから、肝障害を有する患者を対象とした薬物動態試験は実施していない（4.2 項及び 4.4 項参照）。

5.3　非臨床安全性データ

毒性

ラット及びサルにおける腎毒性として、再生を伴う尿細管変性／壊死、尿細管肥大及び／又は間質線維化、腎臓重量増加、並びに臨床病理パラメータの変化（尿量、比重及び腎障害のバイオマーカー）が認められた。慢性毒性試験では、ジロキシメルフマラートの最大臨床推奨用量（MRHD）における AUC と同程度のフマル酸モノメチル曝露量で腎臓の毒性所見が認められた。

マウス及びラットにおける胃腸毒性として、無腺胃（前胃）の及び十二指腸の粘膜過形成及び過角化が認められた。サルで認められた胃腸の忍容性不良の特徴は、用量依存的な嘔吐、胃刺激、出血及び炎症並びに下痢であった。これらの所見は、ジロキシメルフマラートの MRHD における AUC の 2 倍以上のフマル酸モノメチル曝露量で発現した。

91 日間毒性試験において、ジロキシメルフマラートの MRHD における AUC の 4 倍以上のフマル酸モノメチル曝露量で雄ラット 3 匹に心臓の炎症及び壊死が認められた。これらの心臓の所見は、無処置対照を含むラットを用いた他の毒性試験でも認められたが、サルでは認められなかった。したがって、これらの心臓の炎症はラットでよくみられる背景病変の増悪であり、ヒトへの関連性はないと考えられる。

サルを用いた 91 日間毒性試験において、ジロキシメルフマラートの MRHD における AUC の 15 倍のフマル酸モノメチル曝露量で、近位大腿骨及び遠位大腿骨並びに近位脛骨の部分的に可逆的な骨端軟骨異形成が認められた。幼若ラットでは骨形成の障害も認められたが（下記参照）、サルを用いた慢性毒性試験の低用量及び成熟ラットでは影響が認められなかったため、骨毒性はサルの思春期前の年齢に関連している可能性がある。成人患者に治療用量を投与したときの骨所見の意義は限定的である。

rasH2 マウスの野生型同腹仔において、精巣毒性（軽微な胚上皮変性、巨大精子細胞の発現頻度増加、尿細管上皮における精子細胞の軽微な減少及び精巣重量の減少）が認められた。これらの所見は、ジロキシメルフマラートの MRHD における AUC の 15 倍のフマル酸モノメチル曝露量で発現したことから、治療用量でのヒトへの関連性は低いことが示された。

遺伝毒性

ジロキシメルフマラートの *in vitro* 及び *in vivo* 試験では、臨床的意義のある遺伝毒性のエビデンスは得られなかった。

がん原性

ジロキシメルフマラートについて、トランスジェニック *rasH2* マウスを用いたトランスジェニックバイオアッセイ及びラットを用いた 2 年間バイオアッセイで検討した。ジロキシメルフマラートは、トランスジェニックマウス及び雌ラットにおいてがん原性を示さなかったが、雄ラットでは 150 mg/kg/日で精巣ライディッヒ細胞腺腫の発現頻度を増加させた（フマル酸モノメチルの曝露量は MRHD における AUC の約 2 倍超に相当）。ヒトでのリスクに対するこれらの所見の関連性は不明である。

生殖発生毒性

ジロキシメルフマラートは、MRHD における AUC の約 7 倍のフマル酸モノメチル曝露量で、ラットにおいて雌雄の受胎能に影響を及ぼさなかった。

ラットの器官形成期にジロキシメルフマラート 40、100 及び 400 mg/kg/日の用量で経口投与したところ、母体毒性を示すジロキシメルフマラート 400 mg/kg/日の用量で胎児の低体重及

び骨格骨化が認められた。NOAEL における曝露量は、ジロキシメルフマラートの MRHD におけるフマル酸モノメチルの AUC の約 2 倍であった。

ウサギに器官形成期を通じてジロキシメルフマラート 50、150 及び 350 mg/kg/日で経口投与した結果、150 mg/kg/日以上で骨格奇形［脊椎中心異常（vertebral centra anomaly）、重度の配列異常を伴う胸骨分節及び肋骨異常を伴う椎骨異常］の増加が認められた。350 mg/kg/日では、骨格変異の増加、流産、着床後胚損失の増加及びそれに伴う胎児生存率の低下も認められ、これらは母体毒性に関連している可能性がある。NOAEL における曝露量は、ジロキシメルフマラートの MRHD におけるフマル酸モノメチルの AUC の約 2 倍であった。これらの骨格奇形のヒトへの関連性は現時点で不明である。

妊娠ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠から分娩及び授乳期間中にジロキシメルフマラート 40、100 及び 400 mg/kg/日を経口投与した結果、母動物の体重／体重増加量並びに摂餌量の減少が認められ、それに伴い出生児の出生時体重及び体重／体重増加量の減少が認められた。NOAEL における曝露量は、ジロキシメルフマラートの MRHD におけるフマル酸モノメチルの AUC の約 3 倍であった。

幼若動物における毒性

幼若ラットを用いた毒性試験において、ヒトでは約 2～3 歳から思春期までに相当する生後（PND）25 日から PND 63 日まで、ジロキシメルフマラートを経口投与した。腎臓及び無腺胃における標的器官毒性に加えて、大腿骨の大きさ、質量及び密度の減少並びに骨形状の変化を含む骨の毒性所見が認められた。骨への影響が低体重と関連している可能性はあるが、直接的な影響の関与を否定することはできない。NOAEL における曝露量は、成人患者に対するジロキシメルフマラートの MRHD におけるフマル酸モノメチルの AUC の約 1.4 倍であった。成人患者に投与したときの骨所見の意義は限定的である。小児患者に対する関連性は不明である。

6. 製剤的特性

6.1 添加物の一覧

カプセル内容物

メタクリル酸-メチルメタクリル酸コポリマー（1:1）A 型
クロスポビドン A 型
結晶セルロース
シリカ、コロイド状無水
クエン酸トリエチル
タルク
ステアリン酸マグネシウム

カプセルシェル

ヒプロメロース
二酸化チタン（E171）
塩化カリウム
カラギーナン

カプセルの印字（黒色インク）

セラック
水酸化カリウム
黒色酸化鉄（E172）

6.2　配合禁忌

該当なし。

6.3　有効期間

32 ヵ月

6.4　保存上の特別な注意

25°C 以下で保存すること。

湿気を避けるため、本来のボトルに入れて保存すること。

6.5　容器の種類と内容物

ポリプロピレン製チャイルドレジスタント栓及びシリカゲル乾燥剤入り HDPE ボトル。
包装サイズ：
120 個（1 ボトル）又は 360 個（3 ボトル）入り腸溶性硬カプセル。

販売されていない包装サイズもある。

6.6　廃棄に関する注意事項

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

7.　製造・販売業者

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

8.　製造承認番号

EU/1/21/1585/001
EU/1/21/1585/002

9.　初回製造承認日・製造承認更新日

初回製造承認日：2021 年 11 月 15 日

10.　本文の改訂日

本剤の詳細は欧州医薬品庁のウェブサイトで入手できる。https://www.ema.europa.eu.

別紙 II

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認のその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

ロット出荷に責任を有する製造業者の名称及び所在地

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Ireland
D04 C5Y6

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

医薬品の添付文書には、当該ロット出荷に責任を有する製造業者の名称及び所在地を記載しなければならない。

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

処方制限の対象となる医薬品（別紙 I：製品特性概要の 4.2 項を参照）。

C. 製造販売承認のその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSUR）**

本医薬品の PSUR の提出要件は、指令 2001/83/EC の第 107c 条(7)に基づいて規定される欧州参照日リスト（EURD リスト）及び欧州医薬品庁のウェブポータルで公開されるその後の更新情報に記載されている。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

- **医薬品リスク管理計画（RMP）**

製造・販売業者（MAH）は、製造販売承認のモジュール 1.8.2 に示す合意済みの RMP 及びその後に合意された RMP の改訂版に詳述されている、必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

更新した RMP を以下の時点で提出する。

- 欧州医薬品庁の要請時
- 特にベネフィット／リスクプロファイルに重大な変更をもたらす可能性のある新たな情報を入手した結果として、又は重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達した結果として、リスクマネジメントシステムに変更が加えられた場合

別紙 III

ラベル表示及び添付文書

A. ラベル表示

外装及び直接包装に表示する事項

外箱

1. 医薬品の名称

Vumerity 231 mg 腸溶性硬カプセル　ジロキシメルフマラート

2. 有効成分の表示

各カプセルに 231 mg のジロキシメルフマラートを含有する。

3. 添加物の一覧

4. 剤形及び含量

腸溶性硬カプセル 120 個
腸溶性硬カプセル 360 個（3x120）

5. 投与方法及び投与経路

経口投与。
使用前に添付文書を読むこと。
砕いたり噛んだりしないこと。

6. 医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管しなければならないという特別な警告

小児の目につかず、手の届かないところに保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

乾燥剤を飲み込まないこと。

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保管条件

25°C 以下で保存すること。
湿気を避けるため、本来のボトルに入れて保存すること。

10. 未使用の医薬品又は医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意（該当する場合）

11. 製造・販売業者の名称及び所在地

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

12. 製造承認番号

EU/1/21/1585/001 腸溶性硬カプセル 120 個
EU/1/21/1585/002 腸溶性硬カプセル 360 個

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用上の注意

16. 点字情報

Vumerity

17. 固有の識別子－2 次元バーコード

固有の識別子が記載された 2 次元バーコード。

18. 固有の識別子－人間が判読可能なデータ

PC
SN
NN

外装及び直接包装に表示する事項

ボトルラベル

1. 医薬品の名称

Vumerity 231 mg 腸溶性硬カプセル　ジロキシメルフマラート

2. 有効成分の表示

各カプセルに 231 mg のジロキシメルフマラートを含有する。

3. 添加物の一覧

4. 剤形及び含量

腸溶性硬カプセル 120 個

5. 投与方法及び投与経路

経口投与。
使用前に添付文書を読むこと。
砕いたり噛んだりしないこと。

6. 医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管しなければならないという特別な警告

小児の目につかず、手の届かないところに保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

乾燥剤を飲み込まないこと。

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保管条件

25°C 以下で保存すること。
湿気を避けるため、本来のボトルに入れて保存すること。

10.　未使用の医薬品又は医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意（該当する場合）

11.　製造・販売業者の名称及び所在地

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

12.　製造承認番号

EU/1/21/1585/001 腸溶性硬カプセル 120 個
EU/1/21/1585/002 腸溶性硬カプセル 360 個

13.　ロット番号

ロット

14.　供給に関する一般分類

15.　使用上の注意

16.　点字情報

17.　固有の識別子－2 次元バーコード

18.　固有の識別子－人間が判読可能なデータ

B. 添付文書

添付文書：患者向け情報

Vumerity 231 mg 腸溶性硬カプセル
ジロキシメルフマラート

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されているため、この薬の服用を開始する前に最後までよく読むこと。
- もう一度読む必要があるかもしれないので、この添付文書は保管すること。
- 不明な点は、担当医師又は薬剤師に尋ねること。
- この薬はあなた専用に処方されたものである。他の人に渡さないこと。病気の徴候があなたと同じであっても、害を及ぼす可能性がある。
- 副作用が現れた場合は、担当医師又は薬剤師に相談すること。この添付文書に記載されていない副作用が起こる可能性もある。4 項を参照すること。

添付文書の内容

1. Vumerity の説明及び使用目的
2. Vumerity を服用する前に知っておくべきこと
3. Vumerity の服用方法
4. 予想される副作用
5. Vumerity の保存方法
6. 包装の内容及びその他の情報

1. Vumerity の説明及び使用目的

Vumerity の説明

Vumerity は有効成分であるジロキシメルフマラートを含有する。

Vumerity の使用目的

Vumerity は再発寛解型多発性硬化症（MS）の成人患者の治療に用いられている。
多発性硬化症は、免疫系（身体本来の防衛力）が機能不全を起こして中枢神経系の一部（脳、脊髄及び眼の視神経）を攻撃し、神経やその周囲の絶縁体に損傷を与える炎症を引き起こす長期的な疾患である。再発寛解型多発性硬化症は、神経系の発作を繰り返す（再発）のが特徴である。症状は患者によって異なるが、一般的には歩行困難、平衡感覚障害、視覚障害などがある（例：霧視又は複視）。これらの症状は、再発が終われば完全に消失することもあるが、問題が残ることもある。

Vumerity の作用機序

本剤は、細胞を損傷から保護することに関与する「抗酸化物質」を産生する特定の遺伝子を調節する「Nrf2」と呼ばれるタンパク質の作用を増強することにより作用すると考えられている。これは免疫系の活性を制御し、脳と脊髄の損傷を軽減するのに役立つ。

2. Vumerity を服用する前に知っておくべきこと

以下の場合 Vumerity を服用しないこと

- **ジロキシメルフマラート、関連物質（フマル酸又はフマル酸エステルと呼ばれる）、**又は本剤の他の成分（6 項に記載）のいずれかに**アレルギーがある場合。**
- **進行性多巣性白質脳症（PML）と呼ばれるまれな脳の感染症にかかっている疑いがある場合、又は PML が確認された場合。**

警告及び使用上の注意

Vumerity は、**白血球数、腎臓**及び**肝臓**に影響を及ぼす可能性がある。Vumerity の投与を開始する前に、担当医師が血液検査を行って白血球数を数え、腎臓と肝臓が正常に機能していることを確認する。担当医師が、治療中にこれらを定期的に検査する。治療中に白血球が減少した場合、担当医師が追加の検査を検討したり、治療を中止することがある。

MS が悪化している（脱力又は視覚変化など）と感じた場合や新たな症状に気づいた場合は、進行性多巣性白質脳症（PML）と呼ばれるまれな脳の感染症の症状である可能性があるため、すぐに担当医師に相談すること。PML は、重度の障害や死亡に至る可能性のある重篤な疾患である。この添付文書の 4 項の「PML 及びリンパ球数減少」に関する情報を読むこと。

以下に該当する場合は、Vumerity を服用する前に**担当医師に相談すること**。
- 重篤な**感染症**（肺炎など）
- 重度の**腎**疾患
- 重度の**肝**疾患
- **胃**又は**腸**の疾患

高頻度の副作用は潮紅（顔や体が赤くなること）である。他の症状を伴う重篤な潮紅は重度のアレルギー反応の徴候である可能性があり、少数の患者で認められている。この添付文書の 4 項の「重度のアレルギー反応」を参照すること。潮紅によって問題が生じている場合は、担当医師に相談すること。担当医師がこれを治療する薬を処方できる場合がある。

Vumerity は、過敏症反応として知られる重篤なアレルギー反応を引き起こす可能性がある。Vumerity の服用中に注意すべき重要な徴候及び症状についてすべて知っておく必要がある。この添付文書の 4 項の「重度のアレルギー反応」に関する情報を読むこと。

Vumerity の投与中に帯状疱疹（*帯状疱疹*）が現れることがある。一部の症例では、重篤な合併症が発現している。帯状疱疹の症状が疑われる場合は、直ちに**担当医師に知らせること**。これらはこの添付文書の 4 項に記載されている。

関連する有効成分（フマル酸ジメチル、他のフマル酸エステルとの併用）を含有する医薬品で、まれではあるが、重篤な腎障害（ファンコニー症候群）が報告されている。尿量が増えた、のどが渇いて水を飲む回数が増えた、筋力が低下した、骨折した、あるいは痛みがあると感じた場合は、すぐに担当医師に相談して詳しい検査を受けること。

小児及び青年

小児及び青年における Vumerity の安全性及び有効性に関する経験は限られているため、小児及び青年には本剤を投与しないこと。

他の医薬品及び Vumerity

他の薬を使用している、最近使用した、又は使用する可能性がある場合は、**担当医師又は薬剤師に伝えること**。
特に以下の薬：
- **フマル酸エステル**（フマル酸）を含有する医薬品
- **体の免疫系に影響を及ぼす薬**（**化学療法、免疫抑制剤、MS の治療に使用されるその他の薬**など）
- 一部の**抗生物質**（感染症の治療に使用される*アミノグリコシド系薬*など）、「**水の錠剤**」（*利尿薬*）、**特定の種類の鎮痛剤**（イブプロフェンや同様の抗炎症剤、医師の処方箋なしで購入する薬など）、**リチウム**を含有する薬など、**腎臓に影響を及ぼす薬**

- 特定の種類のワクチン（*生ワクチン*）と同時に Vumerity を服用すると感染症にかかる可能性があるため、避ける必要がある。他の種類のワクチン（生ワクチン以外のワクチン）を接種すべきかどうかについては、担当医師が説明する。

妊娠及び授乳

妊娠中又は授乳中の場合、妊娠している可能性がある場合、又は妊娠を計画している場合は、本剤を服用する前に担当医師又は薬剤師に相談すること。

妊婦

妊娠している場合は、担当医師に相談しない限り、Vumerity を使用しないこと。これは、Vumerity が胎児に悪影響を及ぼす可能性があるためである。妊娠可能な女性は、信頼できる避妊法を使用すること。

授乳婦

ジロキシメルフマラート又はその代謝物が乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳を中止すべきかどうか、又は Vumerity の使用を中止すべきかどうかについては、担当医師が助言する。これには、お子さんにとっての授乳の利益と、あなたにとっての治療の利益のバランスを取ることが含まれる。

自動車の運転及び機械の操作

Vumerity は自動車の運転や機械の操作には影響しないと考えられる。

3. Vumerity の服用方法

本剤は必ず担当医師の指示どおりに服用すること。わからない場合は担当医師に確認すること。

開始用量

推奨開始用量は 231 mg（カプセル 1 個）を 1 日 2 回である。
7 日間はこの開始量を服用し、その後は維持量を服用する。

維持量

推奨維持量は 462 mg（カプセル 2 個）を 1 日 2 回である。

Vumerity は経口投与する。

各カプセルは水と共にそのまま飲み込むこと。カプセルを砕いたり、噛んだり、内容物を食物にかけて服用しないこと。副作用が増強するおそれがある。

Vumerity は食事と共に又は空腹時に服用することができる。潮紅や胃の不調などの副作用がある場合は、食事と共に服用することでこれらの症状が軽減される可能性がある。

必要量を超えて Vumerity を服用した場合

カプセルを過剰に服用した場合は、**すぐに担当医師に相談すること**。以下の 4 項に記載したものと同様の副作用が生じる可能性がある。

Vumerity を飲み忘れた場合

飲み忘れた分を補うために **2 回分を一度に服用しないこと**。

次の服用予定時刻までに 4 時間以上ある場合は、飲み忘れた分を服用することができる。それ以外の場合は、飲み忘れた分は服用せず、次回予定されている分を通常の時刻に服用すること。

本剤の使用に関して不明な点は、担当医師又は薬剤師に尋ねること。

4. 予想される副作用

すべての薬と同様に、本剤は副作用を引き起こす可能性があるが、すべての人に起こるわけではない。

重篤な作用

PML 及びリンパ球数減少

PML の発現頻度は現在得られているデータからは推定できない（不明）。

Vumerity によってリンパ球（白血球の一種）数が減少することがある。白血球数が少ないと、進行性多巣性白質脳症（PML）と呼ばれるまれな脳の感染症のリスクを含め、感染症のリスクが増加する可能性がある。PML は重度の障害や死亡に至る可能性がある。PML は、類縁薬であるフマル酸ジメチルを 1～5 年間投与した後に発現しているため、あなたの担当医師が投与期間中は白血球数を継続的にモニタリングする。あなたは、以下に示す PML の症状が現れていないかどうか、よく気をつけていること。体の免疫系を抑制する薬を過去に使用したことがある場合、PML のリスクが高くなる可能性がある。

PML の症状は MS の再発に似ている場合がある。症状には、体の片側の脱力の新たな発現又は悪化、不器用、視覚、思考又は記憶の変化、錯乱又は人格変化、数日間以上持続する会話及びコミュニケーション障害などがある。したがって、Vumerity の投与中に MS が悪化していると感じた場合や、新たな症状に気づいた場合は、できるだけ早く担当医師に相談することが非常に重要である。また、あなたのパートナーや介護者とも話し合い、あなたの治療について伝えること。自分では気がつかない症状が現れることもある。

→これらの症状が現れた場合は、すぐに担当医師に連絡すること。

重度のアレルギー反応

重度のアレルギー反応の発現頻度は現在得られているデータからは推定できない（不明）。

潮紅は非常に高頻度の副作用である。ただし、潮紅に伴って赤い発疹や蕁麻疹が認められ、**かつ**以下のいずれかの症状が生じる場合：

- 顔、唇、口又は舌の腫れ（*血管浮腫*）
- 喘鳴、呼吸困難又は息切れ（*呼吸困難*、*低酸素症*）
- 浮動性めまい又は意識消失（*低血圧*）

重度のアレルギー反応（*アナフィラキシー*）の可能性がある

→Vumerity の服用を中止し、すぐに担当医師に連絡すること。

その他の副作用

非常に高頻度（10 例中 1 例超に発現する可能性がある）
- 顔や体が赤くなり、熱感、灼熱感、かゆみを感じる（*潮紅*）
- 軟便（*下痢*）
- 吐き気（*悪心*）
- 胃痛又は胃痙攣

血液検査又は尿検査で認められる可能性がある副作用
- Vumerity を服用中の尿検査で、体内で自然に生成されるケトン体と呼ばれる物質が非常に高頻度にみられている。
- 血液中の白血球数の減少（*リンパ球減少症*、*白血球減少症*）白血球が減少すると、体が感染症と闘う能力が低下する可能性がある。重篤な感染症（肺炎など）にかかっている場合は、すぐに担当医師に相談すること。

これらの副作用の管理方法については、**担当医師に相談すること**。担当医師が用量を減らすことがある。担当医師から指示がない限り、用量を減量しないこと。

高頻度（10 例中 1 例以下に発現する可能性がある）
- 腸粘膜の炎症（*胃腸炎*）
- 吐き気（*嘔吐*）
- 消化障害（*消化不良*）
- 胃粘膜の炎症（*胃炎*）
- 消化器系障害（*胃腸障害*）
- 灼熱感
- ほてり、熱感
- 皮膚のかゆみ（*そう痒症*）
- 発疹
- 皮膚のピンク色又は赤色の斑点（*紅斑*）
- 脱毛（*脱毛症*）

血液検査又は尿検査で認められる可能性がある副作用
- 尿中の蛋白（*アルブミン*）（*蛋白尿*）
- 血液中の肝酵素（*ALT*、*AST*）の増加

低頻度（100 例中 1 例以下に発現する可能性がある）
- アレルギー反応（*過敏症*）
- 血小板数の減少

まれ（1,000 例中 1 例以下に発現する可能性がある）
- 薬物療法による肝障害及び血液検査で測定される肝酵素値の上昇（*ビリルビンを伴う ALT 又は AST*）

不明（現在得られているデータから頻度を推定できない）
- 帯状疱疹（*帯状疱疹*）：通常、上半身又は顔面の片側に生じる皮膚の水疱、灼熱感、かゆみ、痛みなどの症状、及びその他に感染初期の発熱や脱力などの症状を伴い、その後、重度の痛みを伴うしびれ感、かゆみ、又は赤い斑点が現れる。
- 鼻水（*鼻漏*）

副作用の報告
副作用が現れた場合は、担当医師又は薬剤師に相談すること。この添付文書に記載されていない副作用が起こる可能性もある。また、付録Ⅴに記載されている国の報告システムを介して副作用を直接報告することもできる。副作用を報告することで、本剤の安全性に関する詳細な情報を提供することができる。

5. Vumerity の保存方法

本剤は小児の目につかず、手の届かないところに保管すること。

ボトル及び外箱の「EXP」の後に記載されている使用期限を過ぎた薬剤は使用しないこと。使用期限はその月の最終日である。

25°C 以下で保存すること。
湿気を避けるため、本来のボトルに入れて保存すること。

薬剤を廃水や家庭ごみとして捨てないこと。不要になった薬の廃棄方法については、薬剤師に質問すること。これらの対策は環境保護に役立つ。

6. 包装の内容及びその他の情報

Vumerity の含有物

有効成分はジロキシメルフマラートである。

各カプセルに 231 mg のジロキシメルフマラートを含有する。

その他の成分：カプセル内容物：メタクリル酸-メチルメタクリル酸コポリマー（1:1）A 型、クロスポビドン A 型、結晶セルロース、シリカ、コロイド状無水、クエン酸トリエチル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カプセルシェル：ヒプロメロース、二酸化チタン（E171）、塩化カリウム、カラギーナン、カプセル印字：黒色酸化鉄（E172）、セラック、水酸化カリウム。

Vumerity の外観及び包装の内容

Vumerity 231 mg 腸溶性硬カプセルは白色で、黒色インクで「DRF 231 mg」と印字されている。
Vumerity はカプセル 120 個又は 360 個（3x120）入りの包装で提供される。

販売されていない包装サイズもある。

製造・販売業者及び製造業者

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
The Netherlands

製造業者

Alkermes Pharma Ireland Limited
Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4
Ireland
D04 C5Y6

本剤に関する情報は、製造・販売業者の各国代理店に問い合わせること。

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 5849901

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22765715

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel: + 36 1 899 9883

Malta
Pharma. MT Ltd.
Tel: +356 21337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade
Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România
Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

本添付文書の最終改訂日

他の情報源

本剤の詳細は欧州医薬品庁のウェブサイトで入手できる。https://www.ema.europa.eu.

2.3 企業中核データシート

Core Data Sheet

VUMERITY (diroximel fumarate)

Version [redacted], [redacted] 20[redacted]

CONFIDENTIAL

132～166頁削除

ジロキシメルフマラート

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧

＊最新の添付文書を参照すること

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1 同種同効品一覧 3
1.1 同種同効品一覧表 3

1 同種同効品一覧

本剤の同種同効品として、テクフィデラカプセル 120mg，同 240mg の概要を本剤と対比して同種同効品一覧表に示す。

1.1 同種同効品一覧表 最新の添付文書を参照すること

販売名	ブメリティカプセル 231mg	テクフィデラカプセル 120mg，同 240mg
一般的名称	ジロキシメルフマラート	フマル酸ジメチル
会社名	バイオジェン・ジャパン株式会社	バイオジェン・ジャパン株式会社
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	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
添付文書改訂日	－	2021 年 11 月（第 2 版）

ジロキシメルフマラート

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　添付文書（案）..... 3
2　効能・効果の設定根拠..... 9
3　用法・用量の設定根拠.....11
4　使用上の注意の設定根拠.....12

1　　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

添付文書(案)

2026 年 XX 月作成（第 1 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：30 ヵ月

日本標準商品分類番号
87119

承認番号	XXXXXXXXXX
販売開始	20XX 年 XX 月

多発性硬化症治療剤
ジロキシメルフマラート

ブメリティ®カプセル 231mg
Vumerity® capsules

規制区分：処方箋医薬品[注)]
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又はフマル酸ジメチルの成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ブメリティ®カプセル 231mg
有効成分	1 カプセル中、ジロキシメルフマラート 231mg
添加剤	内容物：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、ステアリン酸マグネシウム カプセル：ヒプロメロース、酸化チタン、塩化カリウム、カラギーナン

3.2 製剤の性状

剤形	白色の硬カプセル
内容物	白色～類白色のミニタブレット
外形	
号数	0
識別コード	DRF 231 mg

4. 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

6. 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 231mg 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 462mg 1 日 2 回に増量する。

7. 用法・用量に関連する注意
潮紅、消化器系副作用等が認められた場合には、患者の状態を慎重に観察しながら 1 ヵ月程度の期間 1 回 231mg 1 日 2 回投与に減量することができる。
なお、1 回 462mg 1 日 2 回投与への再増量に対して忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の投与によりリンパ球数が減少することがある。また、活性代謝物が同一である他の製剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれ、重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること。[9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
8.1.1 活性代謝物が同一である他の製剤の投与後に PML が報告された症例の多くでは、6 ヵ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されている。本剤投与開始前及び本剤投与中は少なくとも 3 ヵ月に 1 回、リンパ球を含む全血球数の測定を行うこと。
8.1.2 リンパ球数が 6 ヵ月以上継続して 500/mm^3 未満である場合は、本剤の投与中止を考慮すること。また、リンパ球数が 6 ヵ月以上継続して 800/mm^3 未満である場合には、治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して投与継続の可否を判断すること。
8.1.3 本剤の投与を中止したときは、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察すること。
8.2 腎機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に腎機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。[11.1.4 参照]
8.3 活性代謝物が同一である他の製剤投与後に嘔吐、下痢等を発現して脱水状態となった患者において、急性腎障害に至った例が報告されているので、嘔吐又は下痢がみられた場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。[11.1.4 参照]
8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.5 参照]
8.5 本剤投与に関連したアナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹及び喉・舌の腫脹等）があらわれることがある。また、本剤投与時には潮紅が高頻度で認められるため、潮紅があらわれた場合は、アナフィラキシーとの鑑別を慎重に行うこと。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 リンパ球減少のある患者
リンパ球減少がさらに悪化するおそれがある。リンパ球数の減少が 6 ヵ月以上継続した患者では、進行性多巣性白質脳症(PML)の発症リスクが高まる可能性がある。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]
9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者
感染症が増悪するおそれがある。[11.1.3参照]
9.1.3 易感染性の状態にある患者
感染症が誘発されるおそれがある。[11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者
本剤の不活性主要代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの血中濃度が上昇する。eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者は、臨床試験では除外されている。

9.4 生殖能を有する者
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よう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児発生毒性試験において、胎児に骨格奇形（椎体異常）の増加、着床後胚死亡の増加及び生存胎

児数の減少が認められた。本剤の主要活性代謝物であるフマル酸モノメチル及び不活性主要代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの、本剤のヒト臨床推奨最大用量投与時における血漿中濃度（AUC）に対する安全域は 2 倍及び 0.7 倍であった。［2.2、9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

臨床試験において除外され、十分なデータがない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗腫瘍剤、免疫抑制剤	免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大する可能性がある。	本剤は免疫系に抑制的に作用する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 リンパ球減少症(10.5%)、**白血球減少症**(2.6%)［8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の症状があらわれた場合は、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。［8.1、9.1.1 参照］

11.1.3 感染症（頻度不明）

日和見感染症（重篤なサイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染等）を含む感染症があらわれることがある。重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。［9.1.2、9.1.3 参照］

11.1.4 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害があらわれることがある。［8.2、8.3 参照］

11.1.5 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）［8.5 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上 10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		上咽頭炎、上気道感染、尿路感染	胃腸炎
血液およびリンパ系障害		好中球減少症	
神経系障害		灼熱感、浮動性めまい、頭痛、錯感覚	
血管障害	潮紅（31.9%）	ほてり	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻漏、呼吸困難
胃腸障害	下痢	腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、便秘、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	胃炎、胃腸障害
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、紅斑、そう痒症、発疹、皮膚灼熱感	蕁麻疹、血管性浮腫
腎および尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、熱感	
臨床検査		AST 増加、ALT 増加、尿中 β2 ミクログロブリン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リンパ球数減少、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、体重増加、白血球数減少	血中ビリルビン増加、尿中アルブミン陽性

13. 過量投与

過量投与時に潮紅、悪心、腹痛が起こるおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

14.1.2 カプセル内容物に腸溶性コーティングを施しているため、服用時にはカプセルを開けたり、内容物を噛んだり、砕いたり、すりつぶしたりしないよう指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

幼若ラットの 6 週間反復投与毒性試験で骨量及び骨密度減少、大腿骨の骨長及び皮質厚減少が認められ、このときのフマル酸モノメチル及び2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの血漿中濃度（AUC）は、本剤のヒト臨床推奨最大用量投与時の各曝露量（AUC）の 7 倍及び 6 倍であった。

16. 薬物動態

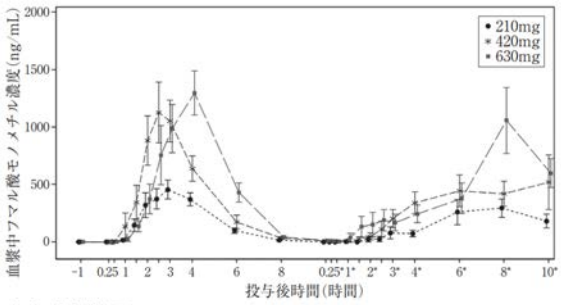
16.1 血中濃度

経口投与後、ジロキシメルフマラートは全身循環に到達する前にエステラーゼにより速やかに加水分解され、主な活性代謝物であるフマル酸モノメチル及び主な不活性代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドに代謝される。

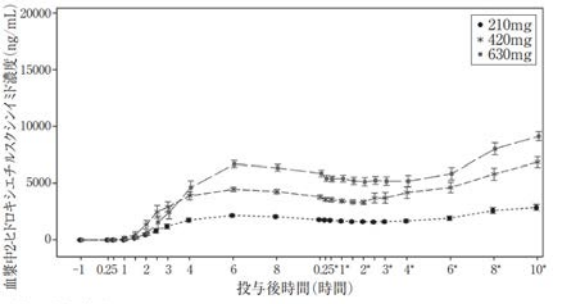
16.1.1 健康成人（反復投与）[1)]

健康成人男性 60 例に本剤 210mg、420mg 又は 630mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与[注)] したときの、血漿中フマル酸モノメチル及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの濃度推移及び薬物動態パラメータは、図 16-1 及び表 16-1 のとおりであった（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはジロキシメルフマラートとして 1 回 231mg 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 462mg 1 日 2 回に増量する。」である。



*夕方の投与後時間



*夕方の投与後時間

図 16-1　本剤 1 日 2 回投与時の 1 日目の血漿中フマル酸モノメチル及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド濃度推移（平均値±標準誤差）

表 16-1　本剤を 1 日 2 回反復投与時の血漿中フマル酸モノメチル及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの薬物動態パラメータ

評価時点	本剤投与量(mg)	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
フマル酸モノメチル						
1日目	210	15	0.71±0.33	3.00 [1.5, 4.0]	1.49±0.55	1.28±1.31 注1)
	420	15	1.74±0.83	3.00 [2.0, 4.0]	3.42±0.85	0.82±0.36 注2)
	630	15	1.76±0.85	4.00 [2.5, 6.0]	4.21±1.39	1.04±0.28 注3)
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.l]	3.20±1.06	－
	630	15	1.93±0.82	3.00 [2.0, 6.0]	4.32±1.35	－
2-ヒドロキシエチルスクシンイミド						
1日目	210	15	2.25±0.49	3.50 [1.5, 5.5]	14.33±3.10	21.58±10.94 注1)
	420	15	4.95±0.58	2.50 [1.0, 7.4]	31.13±5.21	12.08±1.21 注4)
	630	15	6.90±1.30	4.00 [2.5, 6.5]	41.34±8.99	7.20, 31.55 注5)
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_{max}は中央値［範囲］

注 1）4 例、注 2）8 例、注 3）6 例、注 4）7 例、注 5）2 例の個別値

16.1.2 多発性硬化症（反復投与） [2)]

再発型多発性硬化症患者（102 例、うち日本人患者 52 例）に本剤 231 mg を 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 462mg を 1 日 2 回に増量して 48 週間反復投与したときの 29 及び 57 日目における平均血漿中フマル酸モノメチル及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの濃度推移は、表 16-2 のとおりであった。

表 16-2　血漿中フマル酸モノメチル及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド濃度(mg/L)

評価時点		フマル酸モノメチル				2-ヒドロキシエチルスクシンイミド			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
		評価例数	血漿中濃度	評価例数	血漿中濃度	評価例数	血漿中濃度	評価例数	血漿中濃度
29日目	投与前	87	0.04±0.10	44	0.03±0.06	87	8.5±2.39	44	8.5±2.29
	投与 2～3 時間後	87	1.45±1.35	44	1.57±1.31	87	10.0±3.52	44	9.7±3.44
57日目	投与前	92	0.04±0.08	47	0.05±0.09	92	8.9±3.01	47	9.0±3.46
	投与 2～3 時間後	93	1.28±1.26	47	1.31±1.39	93	10.1±3.14	47	10.1±3.44

平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響 [1)]

健康成人（16 例）に本剤 420mg を空腹時及び高脂肪高カロリー食後に単回経口投与[注)]したとき、フマル酸モノメチルの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（食後／空腹時）とその 90%信頼区間は、0.56［0.39, 0.79］及び 0.89［0.69, 1.15］であった（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはジロキシメルフマラートとして 1 回 231mg 1 日 2 回から投与を開始し、1 週間後に 1 回 462mg 1 日 2 回に増量する。」である。

16.3 分布

健康成人に本剤投与後、フマル酸モノメチルの見かけの分布容積（Vd）は、72～83L であった。フマル酸モノメチルのヒト血漿タンパク結合率は 25%以下であり、濃度に依存しなかった（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は、全身循環に到達する前に、消化管、血液及び組織に広く存在するエステラーゼにより代謝され、活性代謝物のフマル酸モノメチル及び不活性代謝物の 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドが生成される（外国人データ）。

フマル酸モノメチルの代謝は、さらに TCA 回路を介して行われ、CYP 分子種は関与しない。血漿中フマル酸モノメチルの主な代謝物は、フマル酸、クエン酸、グルコースであった。2-ヒドロキシエチルスクシンイミドは生体内においてほとんど代謝されない。

16.5 排泄

フマル酸モノメチルは、主に呼気中に CO_2 として排泄され、尿中に回収されたのはわずかな量（総投与量の 0.3%未満）であった。フマル酸モノメチルの $t_{1/2}$ は約 1 時間であり、本剤の反復投与により、フマル酸モノメチルの蓄積はなかった。

2-ヒドロキシエチルスクシンイミドは、主に尿中に排泄された（投与量の 58～63%が 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドとして尿中に排泄）（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害 [3)]

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者（軽度：eGFR 60～89mL/min/1.73 m^2、中等度： eGFR 30～59mL/min/1.73 m^2、重度：eGFR 30mL/min/1.73 m^2 未満）各 8 例に本剤 462mg を単回経口投与したとき、フマル酸モノメチルの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比とその 90%信頼区間は、軽度/健康成人で 1.62［0.97, 2.69］及び 1.13［0.91, 1.41］、中等度/健康成人で 2.54［1.10, 5.86］及び 1.39［0.83, 2.33］、重度/健康成人で 1.31［0.69, 2.51］及

び 1.37［0.86, 2.18］であった。2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比とその90%信頼区間は、軽度/健康成人で 1.00［0.87, 1.15］及び 1.25［1.04, 1.50］、中等度/健康成人で 1.00［0.81, 1.24］及び 1.70［1.26, 2.29］、重度/健康成人で 0.95［0.79, 1.15］及び 2.62［2.12, 3.24］であった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 アルコール [4)]

5%（v/v）及び40%（v/v）エタノール摂取と同時に本剤を投与したとき、水だけで投与したときと比べて、フマル酸モノメチルの総曝露量に影響せず、アルコールとの同時摂取は過量放出（dose-dumping）を引き起こさなかった。5%（v/v）及び40%（v/v）エタノール240mLを本剤と共に投与したとき、血漿中フマル酸モノメチルのC_{max}は、それぞれ9%及び21%低下した（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（SPIRE［272MS303］試験）（jRCT2051210115）[2)]

再発型多発性硬化症患者(102例、うち日本人患者52例)を対象とした多施設共同非盲検非対照試験において、本剤1回231mg を1日2回から開始し、1週間後から1回462mg 1日2回に増量、計48週間投与した。

全被験者の年間再発率は表17-1のとおりであった。

表17-1　48週投与時の年間再発率

	日本人	全被験者
評価例数	52	102
ベースライン時の年間再発率（平均値±標準偏差）	0.6±0.69	0.7±0.75
48週投与時の調整した年間再発率 ［95% CI］注1)	0.18 [0.09, 0.38]	0.19 [0.11, 0.33]
総再発回数	9	18
総観察期間（人・年）	47.1	90.3

注1)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。

本剤を投与された102例中72例（70.6%）に副作用が認められた。主な副作用は潮紅（24.5%）、下痢（18.6%）、リンパ球数減少(9.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(7.8%)、ほてり、腹部不快感、そう痒症、及び発疹（各6.9%）、白血球数減少、上腹部痛、悪心、及び上気道感染（各5.9%）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験（ALK8700-A301 試験）（NCT02634307）[5)]

再発寛解型多発性硬化症患者（593 例）を対象に多施設共同非盲検非対照試験において、本剤1回231mg 1日2回から開始し、1週間後から1回462mg 1日2回に増量、最長96週間投与した。

本剤を投与された1057例中655例（62.0%）に副作用が認められた。主な副作用は潮紅（26.9%）、リンパ球減少症（11.2%）、下痢（7.5%）、そう痒症（5.0%）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（ALK8700-A302 試験）（NCT03093324）[6)]

再発寛解型多発性硬化症患者を対象とした多施設共同実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤又はフマル酸ジメチルを、それぞれ1回231mg 又は120mgを1日2回から開始し、1週間後から、それぞれ1回462mg又は240mg 1日2回に増量、計5週間投与した。主要評価項目である消化管忍容性に関するIGISIS（5つの消化管症状〔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、及び機能的影響を評価する指標）におけるいずれかの個々の症状程度スコアが2以上であった日数の投与日数に対する比は、表17-2のとおりであった。

表17-2 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

	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		フマル酸ジメチル群との比［95%CI］注1)
		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］注1)	
本剤群	253	1.5 ± 2.85 0 (0, 19)	0.04 [0.03, 0.05]	0.54 [0.39, 0.75]
フマル酸ジメチル群	249	2.5 ± 4.68 1.0 (0, 34)	0.08 [0.06, 0.10]	

注1)： 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。

本剤を投与された165例中65.2例（65.2%）に副作用が認められた。主な副作用は潮紅（32.8%）、下痢（13.8%）、悪心（13.4%）、紅斑（7.9%）、そう痒症（6.7%）、上腹部痛（6.3%）、下腹部痛（5.9%）、腹痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各5.5%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ジロキシメルフマラートは全身循環に入る前にエステラーゼにより速やかに加水分解され、主活性代謝物であるフマル酸モノメチルに変換されて薬理作用を発揮すると考えられているが、その作用機序は十分に解明されていない。非臨床試験では、ジロキシメルフマラート、フマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチルのようなフマル酸エステルが細胞の抗酸化応答を制御するマスター転写因子である nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2)転写経路を活性化することにより免疫系を調節する可能性が示されており、これにより多数の炎症性メディエーターの発現が抑制され、炎症性傷害及び代謝ストレスに対する細胞保護作用を示すものと考えられている[7)]。

18.2 実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルに対する作用

多発性硬化症の標準的なモデルであるラットEAEモデルにおいて、ジロキシメルフマラートは神経症状スコアを減少させ、その作用はフマル酸ジメチル及びフマル酸モノメチルで認められた作用と同様であった[8)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ジロキシメルフマラート
Diroximel Fumarate〔JAN〕

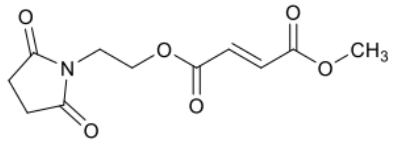
化学名：2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl methyl (2*E*)-but-2-enedioate

分子式：$C_{11}H_{13}NO_6$

分子量：255.22

性状：白色～類白色の粉末である。
本品はエタノール及び水に溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

56 カプセル〔8 カプセル（PTP）×7〕

23. 主要文献

1）社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験成績（ALK8700-A102 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5.3.3.1.2）
2）社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（272MS303 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5.3.5.2.2）
3）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験成績（ALK8700-A108 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5.3.3.3.1）
4）社内資料：アルコールとの同時摂取における薬物動態試験成績（ALK8700-A106 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5.3.3.4.1）
5）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験成績（ALK8700-A301 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5.3.5.2.1）
6）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験成績（ALK8700-A302 試験）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5.3.5.1.1）
7）社内資料：Nrf2 経路の活性化（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2）
8）社内資料 :EAE 発症に対する作用（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

バイオジェン・ジャパン株式会社　くすり相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目 4 番 1 号
電話：0120-560-086
受付時間　9：00～17：00
（祝祭日、会社休日を除く月曜日から金曜日まで）



ホームページ：www.biogen.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイオジェン・ジャパン株式会社
〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目 4 番 1 号

2　　効能・効果の設定根拠

効能・効果（案）

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

ジロキシメルフマラート（DRF）は本邦で承認されているフマル酸ジメチル（DMF）と活性代謝物であるフマル酸モノメチル（MMF）の曝露量が同程度であることから有効性が同様であることが期待された。

ALK8700-A301 試験で外国人再発寛解型多発性硬化症（RRMS）患者に DRF を投与したとき、期待されたとおり、臨床評価項目及び核磁気共鳴画像法（MRI）評価項目で DMF のデータと一貫した治療効果が示された。

外国人 RRMS 患者で DRF と DMF の消化管忍容性を比較した ALK8700-A302 試験で、被験者報告に基づく消化管症状の持続時間及び程度は、主要評価項目（パート A 及びパート B［併合］の投与日数に対するいずれかの Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale（IGISIS）症状程度スコアが 2 以上であった日数の比）で DMF 群と比較して DRF 群で統計学的に有意に低かった。また、大部分の副次評価項目及び消化管忍容性関連の探索的評価項目で、DMF 群と比較して DRF 群で良好な結果が得られた。さらに、消化管関連事象及び投与中止に至った消化管関連事象の発現率は DMF 群と比較して DRF 群で低く、有効性評価項目でみられた差と一貫していた。これらの結果から、DRF の消化管忍容性が DMF と比較して改善されていることが示された。要約すると、被験者報告に基づく IGISIS 症状程度スコア及び Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale 症状程度スコア、消化管関連事象及び投与中止、消化管症状に対する治療薬の併用、並びに生活の質（QoL］及び日常活動への影響を含む評価結果全体で一貫して認められた DRF による消化管忍容性の改善から、DMF と比較して DRF は消化管症状の改善の点で臨床的に意味のある選択肢を患者に提供すると考えられる。

272MS303 試験では、東アジアの再発型多発性硬化症患者を対象として臨床評価項目及び MRI 評価項目を用いて DRF の有効性を探索的に評価した。272MS303 試験の日本人被験者の結果は、A301 試験の結果とおおむね一貫しており、DMF の 109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験パート 2 で得られた全体集団の結果、並びに DMF の 109MS305 試験パート 2 で得られた日本人被験者の結果とも一貫していた。このことは、海外と同じ DRF の推奨用法・用量（最初の 7 日間は 231 mg 1 日 2 回（BID）投与、その後は 462 mg BID 投与）を日本人患者でも推奨できることが支持されたものである。

DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を経口投与したときの MMF 曝露量が同程度であることに基づき、DMF の臨床試験（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験）も DRF の有効性を裏付ける試験として用いた。

C-1900 試験の結果から、DMF の第 III 相臨床試験で DMF 240 mg を継続して検討することが支持された。第 III 相臨床試験の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の結果から、RRMS 患者に DMF 240 mg を BID 投与したときに、臨床評価項目及び MRI 評価項目で一貫してプラセボ投与と比較

して統計学的に有意な改善が認められ、また既承認の一次治療薬であるグラチラマー酢酸塩を上回る有効性が示された。この結果は 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析結果からも確認された。

継続投与試験である 109MS303 試験で、DMF 240 mg BID 投与の治療効果が持続することが確認され、最長 10 年間（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合）にわたって再発率及び障害進行の発現率が低く維持され、良好な有効性プロファイルが維持されることが示された。

109MS305 試験で、日本人被験者で認められた DMF の有効性は、外国人 RRMS 患者を対象とした先行試験（C-1900 試験、109MS301 試験、及び 109MS302 試験）の結果と一貫していた。

DRF のデータを総合的に評価した結果、DRF は DMF と同様の有効性プロファイルを有し、DMF よりも良好な消化管忍容性を示すと考えられた。

したがって、申請効能・効果（案）は「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」とした。

3　　用法・用量の設定根拠

用法・用量（案）

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。

DRF 462 mg 及び DMF 240 mg では、MMF の曝露量は同程度であるため（ALK8700-A103 試験）、全般的な安全性及び有効性プロファイルは同様であると予想される。DRF では、物理化学的特性に基づくと、胃腸障害への忍容性プロファイルが改善されることが期待される。

DRF の曝露量に対する食事の影響は、ALK8700-A102（A102）（食事の影響）試験、ALK8700-A104（A104）（相対的バイオアベイラビリティ）試験、及び ALK8700-A109（A109）（生物学的同等性）試験の 3 試験で評価した。いずれの試験でも、DRF は食後 30 分以内に投与され、食事は一晩絶食した後に提供された。高脂肪高カロリー食、中脂肪中カロリー食、及び低脂肪低カロリー食のいずれでも、MMF の AUC、不活性代謝物 2-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES）の C_{max} 及び AUC への影響は認められなかった（A102 試験、A104 試験、及び A109 試験）。

日本人での MMF 及び HES の PK プロファイルは非アジア人と一致していることから、米国及び欧州での承認用法・用量に基づき設定された 272MS303 試験の用法・用量は適切であったと判断した。

272MS303 試験（DRF 投与における食事規定の設定なし）のデータを含む母集団 PK 解析に基づくと、MMF の C_{max} 及び AUC の予測値は食事の影響を評価した試験で認められた結果と一致し、AUC への影響は認められなかった。HES の C_{max} 及び AUC の変化はわずかであり、臨床的に重要ではないと判断された。これら MMF 及び HES の結果は、食事の影響が臨床的に重要ではないことを示す。

結論として、上述の臨床薬理学的知見は、日本人成人の DRF の推奨申請用法・用量は本薬の CDS 及びが海外（米国及び欧州）で承認されている用法・用量と同じであることを支持している。更に日本でも CDS 及び欧州添付文書と同様に食事制限がないという推奨用法・用量と一致している。

4　　使用上の注意の設定根拠

DRF は本邦で承認されている DMF と活性代謝物である MMF の曝露量が同程度であることから、DRF の安全性プロファイルは DMF と同様であると予想されることを踏まえて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分又はフマル酸ジメチルの成分に対して過敏症の既往歴のある患者 2.2　妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]	2.1 本剤の成分又はフマル酸ジメチルの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症の発現の可能性は否定できないことから設定した。 2.2 本剤の動物試験結果により設定した。
7. 用法・用量に関連する注意 潮紅、消化器系副作用等が認められた場合には、患者の状態を慎重に観察しながら 1 ヵ月程度の期間 1 回 231mg 1 日 2 回投与に減量することができる。 なお、1回462mg 1日2回投与への再増量に対して忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。	本剤の臨床試験成績に基づき設定をした。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与によりリンパ球数が減少することがある。また、活性代謝物が同一である他の製剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれ、重度の障害に至った例が報告されているため、本剤の投与開始前、投与中及び投与中止後は以下の点に注意すること。［9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照］ 8.1.1 活性代謝物が同一である他の製剤の投与後にPMLが報告された症例の多くでは、6ヵ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されている。本剤投与開始前及び本剤投与中は少なくとも3ヵ月に1回、リンパ球を含む全血球数の測定を行うこと。 8.1.2 リンパ球数が6ヵ月以上継続して500/mm^{3}未満である場合は、本剤の投与中止を考慮すること。また、リンパ球数が6ヵ月以上継続して800/mm^{3}未満である場合には、治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して投与継続の可否を判断すること。 8.1.3 本剤の投与を中止したときは、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察すること。 8.2 腎機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に	8. 重要な基本的注意 8.1　本剤の臨床試験及び海外市販後に PML の発現はなかったが、本剤と DMF の安全性プロファイルは同様であると考え、PML を本剤の重大な副作用とした。また、本剤においても副作用としてリンパ球減少が発現していることを踏まえて、DMF 同様に 8.1.1~8.1.3 を記載し注意喚起することが適切と考えた。 8.2~8.5　本剤と DMF の安全

腎機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行うこと。［11.1.4 参照］ 8.3 活性代謝物が同一である他の製剤投与後に嘔吐、下痢等を発現して脱水状態となった患者において、急性腎不全に至った例が報告されているので、嘔吐又は下痢がみられた場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。［11.1.4 参照］ 8.4 肝機能異常があらわれることがあるので、本剤投与開始前に肝機能検査を行うとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。［11.1.5 参照］ 8.5 本剤投与に関連したアナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹及び喉・舌の腫脹等）があらわれることがある。また、本剤投与時には潮紅が高頻度で認められるため、潮紅があらわれた場合は、アナフィラキシーとの鑑別を慎重に行うこと。［11.1.6 参照］	性プロファイルは同様であると考え、DMF と同様な注意喚起が適切と考えた。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 リンパ球減少のある患者 リンパ球減少がさらに悪化するおそれがある。リンパ球数の減少が6ヵ月以上継続した患者では、進行性多巣性白質脳症（PML）の発症リスクが高まる可能性がある。［8.1、11.1.1、11.1.2 参照］ 9.1.2 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者 感染症が増悪するおそれがある。［11.1.3参照］ 9.1.3 易感染性の状態にある患者 感染症が誘発されるおそれがある。［11.1.3参照］ 9.2 腎機能障害患者 本剤の不活性主要代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの血中濃度が上昇する。eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満の患者は、臨床試験では除外されている。 9.4 生殖能を有する者 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よう指導すること。[9.5参照］ 9.5 妊婦	9.1.1~9.1.3　本剤と DMF の安全性プロファイルは同様であると考え、DMF と同様な注意喚起が適切と考えた。 9.2 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、腎機能障害を有する被験者で増加がみられたことから設定した。 9.4～9.5　本剤の動物試験結果により設定した。

<table>
<tr>
<td>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギの胚・胎児発生毒性試験おいて、胎児に骨格奇形（椎体異常）の増加、着床後胚死亡の増加及び生存胎児数の減少が認められた。本剤の主要活性代謝物であるフマル酸モノメチル及び不活性主要代謝物である 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの、本剤のヒト臨床推奨最大用量投与時における血漿中濃度（AUC）に対する安全域はそれぞれ 2 倍及び 0. 7 倍であった。［2.2、9.4 参照］

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等
臨床試験において除外され、十分なデータがない。</td>
<td>9.6　本剤をヒトの授乳中に使用したデータはなく、ヒト母乳中への移行も不明であるため。

9.7 本剤による小児データは得られていない。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗腫瘍剤、免疫抑制剤</td><td>免疫系の相加的な抑制作用により、感染症等のリスクが増大する可能性がある。</td><td>本剤は免疫系に抑制的に作用する可能性がある。</td></tr></table></td>
<td>本剤の重大な副作用にリンパ球減少があり、抗がん剤又は免疫抑制剤との併用により免疫系への相加的な抑制作用が考えられるため、DMF に準じて設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 リンパ球減少症（10.5%）、白血球減少症（2.6%）［8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：本剤の投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等の症状があらわれた場合は、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。［8.1、9.1.1</td>
<td>11.1 本剤は DMF と同一の有効成分を有することから、DMF と同様の安全性プロファイルを示すと予想して重大な副作用を設定した。
11.1.1 日本及び海外の主要な臨床試験（ALK8700-A301 試験、ALK8700-A302 試験、272MS303 試験）の統合データを用いて発現頻度を算出した。
11.1.2 本剤の臨床試験及び海外市販後に PML の発現は認められていない。DMF の海外市販後において PML の発現が報告されていることから発</td>
</tr>
</table>

参照］ 11.1.3 感染症（頻度不明）：日和見感染症（重篤なサイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染等）を含む感染症があらわれることがある。重篤な感染症が認められた場合には本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。［9.1.2、9.1.3参照］	現頻度を頻度不明とした。 11.1.3 本剤によるプラセボ対照試験は実施されていない。本剤の臨床試験において本剤投与によるリンパ球減少と重篤な感染症又は日和見感染症と明らかな関連は示されていない。DMF の重大な副作用として設定されている感染症を頻度不明な副作用とした。
11.1.4 急性腎障害（頻度不明）：急性腎障害があらわれることがある。［8.2、8.3参照］	11.1.4 本剤の臨床試験において急性腎障害は発現していない。DMF の重大な副作用として設定されている急性腎障害を頻度不明な副作用とした。
11.1.5 肝機能障害（頻度不明）：AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.4参照］	11.1.5 本剤の臨床試験において Hy’s Law の基準に該当した事象は認められなかった。DMF の重大な副作用として設定されている肝機能障害を頻度不明な副作用とした。
11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明） ［8.5 参照］	11.1.6 本剤の臨床試験においてアナフィラキシーは発現していない。DMF の重大な副作用として設定されているアナフィラキシーを頻度不明な副作用とした。

11.2 その他の副作用 （下表）	11.2 日本及び海外の主要な臨床試験（ALK8700-A301 試験、ALK8700-A302 試験、272MS303 試験）の統合データにおいて、治験医師により本剤との因果関係が否定されなかった事象の発現頻度 1%以上に認められた事象を設定した。本剤は DMF と同一の有効成分を有することから、DMF で認められた副作用を頻度不明として設定した。
13. 過量投与 活性代謝物が同一である他の製剤での過量投与時に発現した症状は、潮紅、悪心、腹痛である。	DMF の記載に基づき設定した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更	一般的な注意事項として、類薬の添付文書の記載に基づき設定した。

	10%以上	1%以上10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		上咽頭炎、上気道感染、尿路感染	胃腸炎
血液およびリンパ系障害		好中球減少症	
神経系障害		灼熱感、浮動性めまい、頭痛、錯感覚	
血管障害	潮紅（31.9%）	ほてり	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻漏、呼吸困難
胃腸障害	下痢	腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、便秘、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐	胃炎、胃腸障害
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、紅斑、そう痒症、 発疹、皮膚灼熱感	蕁麻疹、血管性浮腫
腎および尿路障害		蛋白尿	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労、熱感	
臨床検査		AST増加、ALT増加、尿中β2ミクログロブリン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リンパ球数減少、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、体重増加、白血球数減少	血中ビリルビン増加、尿中アルブミン陽性

には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。 14.1.2 カプセル内容物に腸溶性コーティングを施しているため、服用時にはカプセルを開けたり、内容物を噛んだり、砕いたり、すりつぶしたりしないよう指導すること。	
15. その他 15.2 非臨床試験に基づく情報 幼若ラットの 6 週間反復投与毒性試験で骨量及び骨密度減少、大腿骨の骨長及び皮質厚減少が認められ、このときのフマル酸モノメチル及び 2-ヒドロキシエチルスクシンイミドの血漿中濃度（AUC）は、本剤のヒト臨床推奨最大用量投与時の各曝露量（AUC）の 7 倍及び 6 倍であった。	本剤の動物試験結果により設定した。

ジロキシメルフマラート

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　国内の一般的名称（JAN） 3
2　国際一般的名称（INN） 6

1　　国内の一般的名称（JAN）

令和 6 年 3 月 11 日付医薬薬審発 0311 第 1 号により通知された。

JAN：
（日本名）ジロキシメルフマラート
（英　名）Diroximel Fumarate

医薬薬審発 0311 第 1 号
令 和 6 年 3 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

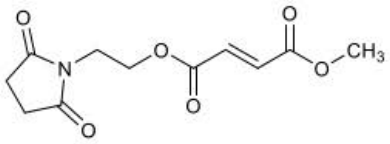
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（中略）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 305-1-B13
JAN（日本名）：ジロキシメルフマラート
JAN（英　名）：Diroximel Fumarate



$C_{11}H_{13}NO_6$

(2*E*)-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

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

（後略）

2　　国際一般的名称（INN）

Recommended INN: List 77
diroximel fumarate

（r-INN, List 77 (p 86-87), WHO Drug Information 2017; Vol. 31, No. 1 より）

ジロキシメルフマラート

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

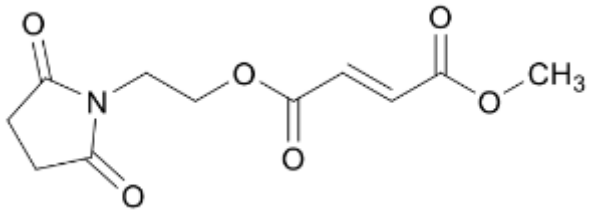
バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

1　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ 3

1 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2*E*)-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
構造式	分子式：$C_{11}H_{13}NO_6$ 
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
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 231mg 1 日 2 回から投与を開始し、 1 週間後に 1 回 462mg 1 日 2 回に増量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原薬：ジロキシメルフマラート 製剤：ブメリティカプセル 231mg

毒性

急性毒性試験

動物種	投与経路	投与量	概略の致死量
カニクイザル ♂ ♀	経口	100、300、1000 mg/kg	>1000 mg/kg > 1000 mg/kg

反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	14日間	経口	60、150、600 mg/kg/日	600 mg/kg/日	毒性は認められなかった。
ラット	91日間	経口	60、150、450 mg/kg/日	150 mg/kg/日	450 mg/kg 群の雄 3 例が心臓の炎症／壊死により死亡し、尿細管変性／再生の病理組織学的所見、それに関連した尿量増加及び尿比重低下、対照群と比較して平均体重減少が認められた。これらは毒性所見と判断された。
ラット	26週間	経口	50、100、300 mg/kg/日	50 mg/kg/日	100 及び 300 mg/kg 群の臨床検査及び病理組織学的検査で毒性所見が認められ、腎損傷及び／又は腎機能変化を示し、病理組織的に腎尿細管壊死／変性、肥大、再生及び／又はタンパク様物質と関連した。これらの影響のうち、雌の血清カリウム及びリン並びに雄の尿量／比重及び KIM-1/クレアチニン比の変化は休薬期間後も持続した（300 mg/kg）。100 及び 300 mg/kg 群の雄の赤血球量の減少を伴う網状赤血球の増加（300 mg/kg 群の雄のみ）並びに血液塗抹標本の顕微鏡検査における球状赤血球の出現は、網状赤血球の増加を除き、休薬期間後も持続し、赤血球溶血と関連した。

<table>
<tr><td>毒性
（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>14日間</td><td>経口</td><td>25、75、400 mg/kg/日</td><td>75 mg/kg/日</td><td>400 mg/kg 群で一般状態変化として活動性低下、円背位、嘔吐及び食欲不振が認められ、毒性と判断された。</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>91日間</td><td>経口</td><td>25、75、250 mg/kg/日</td><td>75 mg/kg/日</td><td>250 mg/kg 群の血液生化学的検査並びに腎臓及び骨の病理組織学的検査で毒性所見がみられ、病理組織学的所見は休薬期間後も認められた。</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>39週間</td><td>経口</td><td>15、50、150 mg/kg/日</td><td>15 mg/kg/日</td><td>50 mg/kg 以上の雌及び 150 mg/kg 群の雌雄の血液生化学的パラメータに影響がみられ、50 mg/kg 以上の投与群及び回復群の腎臓に病理組織学的所見が認められた。</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率 72 例/102 例（70.6%）
272MS303 試験
（臨床検査値異常を含む）
副作用の種類
潮紅（25 例、24.5%）
下痢（19 例、18.6%）
リンパ球数減少（10 例、9.8%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8 例、7.8%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8 例、7.8%）
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>Biogen Inc.
製剤輸入：バイオジェン・ジャパン株式会社</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	Specifications	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	Specification	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	Container Closure System	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	—	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1	該当なし	—	—	—	—	—	—
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2	該当なし	—	—	—	—	—	—
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3	該当なし	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R	該当なし	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献							

第3部（モジュール3）添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
3.3	該当なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	LSC[redacted]-069	Effects of DMF, MMF and RDC-5108 on EAE Development in Lewis Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-2	RSCH-20[redacted]-018	Pharmacodynamic response induced by PO administration of diroximel fumarate in C57BL/6 mice	[redacted]	20[redacted]	Biogen Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	RSCH-1881-120	Non-GLP Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Dimethyl Fumarate in Cynomolgus Macaques Following Intraduodenal Administration	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2-1	AT-5108-01	In Vitro Pharmacology Study of RDC-5108	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	AT-6567-01	In Vitro Pharmacology Study of RDC-6567	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] France	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-3	ALK003-02-b-00001-000-00	BioMAP® Diversity PLUS Data Report	[redacted]	20[redacted]	DiscoverX Corporation, 42501 Albrae Street, Suite 100, Fremont, CA 94538	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	AT-5108-02	Effect of RDC-5108 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	AT-6567-02	Effect of RDC-6567 [N-(2-hydroxyethyl) succinimide] on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	AT-5108-08	Cardiovascular Safety Pharmacology and Toxicokinetic Evaluation of Orally Administered RDC-5108 in Male Telemetered Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-4	AT-5108-10	Neurobehavioral Safety Pharmacology Evaluation of Orally Administered RDC-5108 in Male Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-5	AT-5108-09	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation with Toxicokinetics of Orally Administered RDC-5108 in Male Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
該当資料なし								
4.2.2 薬物動態試験								

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1	AV-5108-07	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-5108, RDC-8439 and MMF in Acidified K_2EDTA CD-1 Mouse Plasma and Partial Validation in Acidified K_2EDTA CByB6F1 Mouse Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	AV-6567-05	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-6567 in Acidified K_2EDTA CD-1 Mouse Plasma and Partial Validation in Acidified K_2EDTA CByB6F1 Mouse Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	AT-5108-37	RDC-5108: A Sigle-Dose Oral Gavage Study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type [rasH2] Mice to Evaluate Incurred Sample Reanalysis of RDC-5108 and its Metabolites in Plasma	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-4	AV-5108-10	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of RDC-5108, RDC-8439 and Monomethyl Fumarate from Acidified Rat K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	AV-6567-01	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-6567 in acidified K_2EDTA rat plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	AV14-RDC5108-02	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of RDC-5108, RDC-8439, and MMF, in Acidified Rabbit Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	AV-6567-03	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-6567 in acidified K_2EDTA rabbit plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	AV-5108-11	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of RDC-5108, RDC-8439 and Monomethyl Fumarate from Acidified Monkey K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	AV-6567-02	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-6567 in Acidified K_2EDTA Monkey Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	XT[redacted]8097	Bidirectional Permeability of RDC-5108, RDC-6567 and RDC-8439 across Caco-2 Cells and Inhibition of Digoxin Transport across Caco-2 Cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	LSC17-033	5-Day Repeat-Dose Toxicokinetic Study of ALKS 8700, Dimethyl Fumarate and Monomethyl Fumarate in Female Lewis Rats	[redacted]	20[redacted]	Alkermes, Inc., 852 Winter Street, Waltham, MA 02451	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	AT-5108-27	RDC-5108: A 5-Day Oral Gavage Pharmacokinetic Study in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.2.2-4	AT-5108-28	RDC-5108: A 5-Day Oral Gavage Pharmacokinetic Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3-1	RPT03551	Comparative Tissue Distribution of [^{14}C]ALKS 8700-Derived Radioactivity Following a Single Oral Gavage Administration of [^{14}C]ALKS 8700 Labeled in Two Different Positions to Male Long-Evans Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	RPT3644	Protein Binding of Mono-Methyl Fumarate (MMF) and RDC-6567 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey and Human Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	XS-0516	In vitro assessment of RDC-5108 and RDC-8439 protein binding in human plasma, human serum albumin, and α-1 acid glycoprotein	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted], JAPAN	国内	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4-1	XT[redacted]4113	In Vitro Metabolism of RDC-5108	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	RPT03503	A Plasma Metabolite Identification of MMF-labeled [^{14}C]ALKS 8700 in Male Long Evans Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄								
4.2.2.5-1	032357	Single-Dose Oral ADME and Metabolite Profiling Study of [^{14}C]RDC-5108 in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
4.2.2.6-1	XT[redacted]A014	CYP Inhibition Screening of RDC-6567 and RDC-8439	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-2	XT[redacted]3079	In Vitro Evaluation of RDC-5108, RDC-8439 and RDC-6567 as an Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-3	Alkermes-01-[redacted]20[redacted]	ALKS 8700 (RDC-5108) and Its Metabolites (RDC-6567 and RDC-8439): a Non-GLP in Vitro Interaction Studies with Human BCRP Efflux (ABC) Transporter and with Human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted] HUNGARY	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.2.6-4	XT[redacted]5135	In Vitro Evaluation of RDC-5108 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.6-5	[redacted]ALKRP1R3	ALKS 8700 (RDC-5108) and Its Metabolites (RDC-6567 and RDC-8439): a Non-GLP in Vitro Study of P-Glycoprotein (P-gp) Induction Potential in LS-180 Cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
4.2.2.7-1	RPT03573	Human Dosimetry Prediction for Oral [^{14}C]ALKS 8700, Two Label Positions	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-1	AT-5108-29	Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Mice with a Preliminary 5-Day Range-finding Phase	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	AT-5108-04	A Five-Day Oral Dose Range-finding Toxicity Study of RDC-5108 in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	AT-5108-05	A 2-Week Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study of RDC-5108 in Rats with a 2-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	AT-5108-13	A 91-Day Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study of RDC-5108 in Rats with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	AT-5108-15	A 26-Week Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study of RDC-5108 in Rats with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	AT-5108-06	An Oral Dose Range-finding Toxicity Study of RDC-5108 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	AT-5108-07	A 2-Week Oral Dose Toxicity and Toxicokinetics Study of RDC-5108 in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	AT-5108-14	A 91-Day Oral Dose Toxicity and Toxicokinetic Study of RDC-5108 in Monkeys with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.3.2-9	AT-5108-16	A 39-Week Oral Dose Toxicity and Toxicokinetic Study of RDC-5108 in Monkeys with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro試験								
4.2.3.3.1-1	AT-5108-11	Bacterial Reverse Mutation Assay with RDC-5108	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	P098-20-01	RDC-6567 (2-hydroxyethyl succinimide): Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	AT-5108-12	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Assay of RDC-5108 in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-4	P098-20-02	In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験								
4.2.3.3.2-1	AT-5108-23	In Vivo Micronucleus and Comet Assay in Rats with RDC-5108	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
4.2.3.4.1-1	AT-5108-26	RDC-5108: A 104-Week Oral Carcinogenicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
4.2.3.4.2-1	AT-5108-31	RDC-5108: 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study in Tg.rasH2 Mice	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.3 その他の試験								
該当資料なし								
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1-1	AT-5108-19	Evaluation of Orally (by Gavage) Administered RDC-5108 on Fertility and Reproduction in Male Rats	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	AT-5108-20	Evaluation of Orally (by Gavage) Administered RDC-5108 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2-1	AT-5108-17	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of RDC-5108 on Embryo/Fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20	[redacted]	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.3.5.2-2	AT-5108-21	An Oral (Gavage) Study of the Effects of RDC-5108 on Embryo/Fetal Development in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	AT-5108-18	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of the Effects of RDC-5108 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	AT-5108-22	An Oral (Gavage) Study of the Effects of RDC-5108 on Embryo/Fetal Development in Rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								
4.2.3.5.3-1	AT-5108-30	An Oral (Gavage) Study of the Effects of RDC-5108 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
4.2.3.5.4-1	AT-5108-38	RDC-5108 (ALKS 8700): A 6-Week Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study in Sprague Dawley Rats with a 6-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験								
4.2.3.6-1	AT-5108-24	A 2-Week Local Tolerance Study with an RDC-5108 Extended Release Formulation in Monkeys with a 2-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
4.2.3.7.3-1	P00012-15-05	Dimethyl Fumarate and Hydroxyurea: A 3-Month Oral (Nasogastric) Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.3-2	PD15-73	Hemotoxicity Study of Two Compounds ([redacted] and [redacted]) on T CFC Cells Derived from Both Human and Non-Human Primate Bone Marrow and Peripheral Blood MNCs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-3	RSCH-2018-30	In Vitro Transcriptional Profiling Feasibility Pilot Study to Determine The Mechanism of Action for Lymphopenia in Dimethyl Fumarate-Treated Patients	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	Biogen Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.4 依存性試験								
4.2.3.7.4-1	P00012-13-04	A Dose Range-Finding Study Following Intravenous Administration of Dimethyl Fumarate in the Rat	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
該当資料なし								
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
該当資料なし								
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.2.3.7.6-1	AT-5108-25	28-Day Oral Toxicity Study in Rats Evaluating RDC-5108 and RDC-5108 Containing *Impurity C Impurity	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7-1	702-08693	Ultra Violet and Visible range absorption of Diroximel Fumarate and its metabolites	[redacted]	20[redacted]	Alkermes Pharma Ireland Ltd. Monksland, Athlone, Co Westmeath, Ireland, N37 EA09	海外	社内資料	参考
4.3 参考文献								
4.3-1	-	Radiological Protection in Biomedical Research.	International Commission on Radiological Protection (ICRP)	-	-	海外	Ann ICRP. 1991;22(3):1-28, v-xxiv.	参考
4.3-2	-	Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test.	Ames BN, Mccann J, Yamasaki E.	-	-	海外	Mutat Res. 1975;31(6):347-63. doi: 10.1016/0165-1161(75)90046-1.	参考
4.3-3	-	QT PRODACT: in vivo QT assay with a conscious monkey for assessment of the potential for drug-induced QT interval prolongation.	Ando K, Hombo T, Kanno A, et al.	-	-	海外	J Pharmacol Sci. 2005;99(5):487-500. doi: 10.1254/jphs.qt-a4.	参考
4.3-4	-	Fumarate esters as angiogenesis inhibitors: key to action in psoriasis?	Arbiser JL.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 2011;131(6):1189-91. doi: 10.1038/jid.2011.45.	参考
4.3-5	-	The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective.	Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, et al.	-	-	海外	Drug Metab Dispos. 2003;31(7):815-32. doi: 10.1124/dmd.31.7.815.	参考
4.3-6	-	Chemical proteomic map of dimethyl fumarate-sensitive cysteines in primary human T cells.	Blewett MM, Xie J, Zaro BW, et al.	-	-	海外	Sci Signal. 2016;9(445):rs10. doi: 10.1126/scisignal.aaf7694.	参考
4.3-7	-	Dimethyl fumarate and monoethyl fumarate exhibit differential effects on KEAP1, NRF2 activation, and glutathione depletion in vitro.	Brennan MS, Matos MF, Li B, et al.	-	-	海外	PLoS One. 2015;10(3):e0120254. doi: 10.1371/journal.pone.0120254. eCollection 2015.	参考
4.3-8	-	The NRF2 transcriptional target, *OSGIN1* , contributes to monomethyl fumarate-mediated cytoprotection in human astrocytes.	Brennan MS, Matos MF, Richter KE, et al.	-	-	海外	Sci Rep. 2017;7:42054. doi: 10.1038/srep42054.	参考
4.3-9	-	Therapeutic efficacy of dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis associates with ROS pathway in monocytes.	Carlström KE, Ewing E, Granqvist M, et al.	-	-	海外	Nat Commun. 2019;10(1):3081. doi: 10.1038/s41467-019-11139-3.	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-10	-	Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease.	Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, et al.	-	-	海外	PLoS One. 2011;6(1):e16172. doi: 10.1371/journal.pone.0016172.	参考
4.3-11	-	Repeat analysis and incurred sample reanalysis: recommendation for best practices and harmonization from the global bioanalysis consortium harmonization team.	Fluhler E, Vazvaei F, Singhal P, et al.	-	-	海外	AAPS J. 2014;16(6):1167-74. doi: 10.1208/s12248-014-9644-1. Epub 2014 Aug 19.	参考
4.3-12	-	Drug-induced Physeal Abnormalities in Preclinical Toxicity Studies.	Frazier KS.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2017;45(7):869-75. doi: 10.1177/0192623317713319. Epub 2017 Jun 23.	参考
4.3-13	-	Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system.	Frazier KS, Seely JC, Hard GC, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2012;40(4 Suppl):14S-86S. doi: 10.1177/0192623312438736.	参考
4.3-14	-	Cytotoxicity and chromosome aberrations in vitro: experience in industry and the case for an upper limit on toxicity in the aberration assay.	Galloway SM.	-	-	海外	Environ Mol Mutagen. 2000;35(3):191-201.	参考
4.3-15	-	Dimethylfumarate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo: a possible role for its antipsoriatic effect?	García-Caballero M, Marí-Beffa M, Medina M Á, et al.	-	-	海外	J Invest Dermatol. 2011;131(6):1347-55. doi: 10.1038/jid.2010.416. Epub 2011 Feb 3.	参考
4.3-16	-	Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells.	Ghoreschi K, Brück J, Kellerer C, et al.	-	-	海外	J Exp Med. 2011;208(11):2291-303. doi: 10.1084/jem.20100977. Epub 2011 Oct 10.	参考
4.3-17	-	DMF, but not other fumarates, inhibits NF-κB activity in vitro in an Nrf2-independent manner.	Gillard GO, Collette B, Anderson J, et al.	-	-	海外	J Neuroimmunol. 2015;283:74-85. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.04.006. Epub 2015 Apr 23.	参考
4.3-18	-	Evidence of activation of the Nrf2 pathway in multiple sclerosis patients treated with delayed-release dimethyl fumarate in the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies.	Gopal S, Mikulskis A, Gold R, et al.	-	-	海外	Mult Scler. 2017;23(14):1875-83. doi: 10.1177/1352458517690617. Epub 2017 Feb 3.	参考
4.3-19	-	Undernutrition impairs the quality of growth plate and trabecular and cortical bones in growing rats.	Guedes PMSG, Zamarioli A, Botega II, et al.	-	-	海外	Acta Cir Bras. 2019;34(3):e201900301. doi: 10.1590/s0102-86502019003000001.	参考
4.3-20	-	Expert report on histopathological re-evaluation of rat and mouse kidney from carcinogenicity studies with Orally administered BG00012 (dimethyl fumarate).	Hard GC.	-	-	海外	社内資料 2012	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-21	-	Association of advanced chronic progressive nephropathy (CPN) with renal tubule tumors and precursor hyperplasia in control F344 rats from two-year carcinogenicity studies.	Hard GC, Betz LJ, Seely JC.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2012a;40(3):473-81. doi: 10.1177/0192623311431948. Epub 2012 Jan 31.	参考
4.3-22	-	Chromosome aberrations in vitro related to cytotoxicity of nonmutagenic chemicals and metabolic poisons.	Hilliard CA, Armstrong MJ, Bradt CI, et al.	-	-	海外	Environ Mol Mutagen. 1998;31(4):316-26.	参考
4.3-23	-	Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals.	Kararli TT.	-	-	海外	Biopharm Drug Dispos. 1995;16(5):351-80. doi: 10.1002/bdd.2510160502.	参考
4.3-24	-	Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds.	Kirkland DJ, Müller L.	-	-	海外	Mutat Res. 2000;464(1):137-47. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00175-8.	参考
4.3-25	-	Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity.	Kornberg MD, Bhargava P, Kim PM, et al.	-	-	海外	Science. 2018;360(6387):449-53. doi: 10.1126/science.aan4665. Epub 2018 Mar 29.	参考
4.3-26	-	Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway.	Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al.	-	-	海外	Brain. 2011;134(Pt 3):678-92. doi: 10.1093/brain/awq386.	参考
4.3-27	-	Dimethyl fumarate: a review of preclinical efficacy in models of neurodegenerative diseases.	Majkutewicz I	-	-	海外	Eur J Pharmacol. 2022;926:175025. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175025. Epub 2022 May 13.	参考
4.3-28	-	Revised methods for the Salmonella mutagenicity test.	Maron DM, Ames BN.	-	-	海外	Mutat Res. 1983;113(3-4):173-215. doi: 10.1016/0165-1161(83)90010-9.	参考
4.3-29	-	Effect of dimethyl fumarate on lymphocytes in RRMS: Implications for clinical practice.	Mehta D, Miller C, Arnold DL, et al.	-	-	海外	Neurology. 2019;92(15):e1724-38. doi: 10.1212/WNL.0000000000007262. Epub 2019 Mar 27.	参考
4.3-30	-	Nonclinical safety evaluation of sunitinib: a potent inhibitor of VEGF, PDGF, KIT, FLT3, and RET receptors.	Patyna S, Arrigoni C, Terron A, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 2008;36(7):905-16. doi: 10.1177/0192623308326151. Epub 2008 Nov 3.	参考

第4部（モジュール4）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別
4.3-31	-	Dimethyl fumarate alters microglia phenotype and protects neurons against proinflammatory toxic microenvironments.	Peng H, Li H, Sheehy A, et al.	-	-	海外	J Neuroimmunol. 2016;299:35-44. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.006. Epub 2016 Aug 5.	参考
4.3-32	-	Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody.	Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, et al.	-	-	海外	Toxicol Pathol. 1999;27(1):78-86. doi: 10.1177/019262339902700115.	参考
4.3-33	-	Human Relevance of Rodent Leydig Cell Tumors.	Steinbach TJ, Maronpot RR, Hardisty JF.	-	-	海外	In: Harbison RD, Bourgeois MM, Johnson GT, editors. Hamilton and Hardy's Industrial Toxicology, 6th Edition, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2015, p1191-8.	参考
4.3-34	-	Radiological Protection Ordinance.	The Swiss Federal Council.	-	-	海外	Radiological Protection Act 1994;814.501.	参考
4.3-35	-	Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters.	Werdenberg D, Joshi R, Wolffram S, et al.	-	-	海外	Biopharm Drug Dispos. 2003;24(6):259-73. doi: 10.1002/bdd.364.	参考

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.2 臨床試験一覧表									
5.2.1	—	Listing of All Clinical Studies	—	—	—	—	—	—	—
5.3 試験報告書及び関連情報									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2.1	ALK8700-A103	A Phase 1 Study to Determine the Relative Bioavailability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Subjects	[redacted]	[redacted]20 20	United States	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2.2	ALK8700-A104	A Phase 1 Study To Assess The Comparative Bioavailability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Subjects Under Fed Conditions	[redacted]	[redacted] 20 20	United States	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2.3	ALK8700-A109	A Phase 1 Study to Assess the Comparative Bioavailability, Safety and Tolerability of Monomethyl Fumarate Following Administration of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate in Healthy Subjects When Taken with Meals of Varying Fat and Caloric Content	[redacted]	[redacted]20 20	United States	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2.4	272HV113	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Crossover Study to Evaluate the Bioequivalence of Diroximel Fumarate (DRF, BIIB098) Manufactured at [redacted] in Healthy Adult	[redacted]	[redacted]20 20	United States	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連性を検討した試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	AV[redacted]-RDC5108-01 (AV-5108-03)	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of RDC-5108, RDC-8439 and Monomethyl Fumarate from Human K2EDTAPlasma Containing 10 mM Citric Acid and 1% Formic Acid	[redacted]	[redacted]20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	XBL[redacted]040	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-5108, RDC-8439 and MMF in Acidified K2EDTA Human Plasma	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	XBL[redacted]027	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC -6567 in acidified K2EDTA human plasma	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	XBL[redacted]045	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of MMF in Human Urine	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	XBL[redacted]044	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-6567 in Human Urine	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	XBL[redacted]125	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of MMF in K2EDTA Human Plasma	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	XBL[redacted]126	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of RDC-6567 in K2EDTA Human Plasma	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	XBL[redacted]051	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Moxifloxacin in K3EDTA Human Plasma	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	XBL[redacted]049	Method Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Digoxin in K2EDTA Human Plasma	[redacted]	[redacted], 20	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	ALK8700-001	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral ALKS 8700 in Healthy Adults	[redacted]	[redacted] July 2014 [redacted] 2014	United States	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1.2	ALK8700-A102	A Phase 1 Study to Determine the Effect of Food on Single Doses of ALKS 8700 and to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ALKS 8700 in Healthy Volunteers	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.1.3	ALK8700-A105	A Single-Center, Open-Label, Fixed-Sequence, 2-Period Study to Evaluate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Single Doses of Unlabeled ALKS 8700 With and Without Promoiety-Labeled [^{14}C]-ALKS 8700 in Healthy Male Subjects	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.4	109HV106	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BG00012 Administered With and Without 325 mg Aspirin in Healthy Adult Volunteer	[redacted]	[redacted] 2011 [redacted] March 2011	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.5	109HV102	An Open-Label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Single Oral Doses of ^{14}C-BG00012 in Healthy Male Subjects	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	109MS101	24-Hour Pharmacokinetic Determination of BG00012 after Single-Day Oral Administration in Subjects with Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] 2009 [redacted] October 2009	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	ALK8700-A108	A Phase 1 Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Subjects with Renal Impairment This is a multicenter, open-label study in subjects with renal impairment versus healthy subjects.	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.3.2	109HV108	An Open-Label, Parallel-Group, Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of BG00012 in Chinese, Japanese, and Caucasian Adult Healthy Volunteers.	[redacted]	[redacted] 2012	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	ALK8700-A106	A Phase 1 Study to Determine the Influence of Co-Ingestion of Alcohol on the Pharmacokinetics of ALKS 8700 in Healthy Subjects	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.2	ALK8700-A107	A Phase 1 Study to Investigate the Effect of ALKS 8700 on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.3	109HV113	A Randomized, Two-Way Crossover Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of BG00012 on the Pharmacokinetics of Ortho Cyclen®in Healthy Female Subjects	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	ALK201706	Population Pharmacokinetic Analysis for Monomethyl Fumarate Following Administration ofALKS 8700	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5.2	CPP-[redacted]-002-BIIB098	Development of a Population Pharmacokinetic Model for BIIB098 Metabolites, Monomethyl Fumarate (MMF) and 2-Hydroxyethylsuccinimide (HES), following Oral Administration of BIIB098 in Healthy Subjects and Patients with Multiple Sclero (MS)	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	—	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5.3	CPP-[redacted]-002-BIIB098	Population Pharmacokinetics Analysis of Effects of Chinese or Japanese Ethnicity on Monomethyl Fumarate (MMF) and 2-Hydroxyethylsuccinimide (HES) Exposures Following Oral Administration of Diroximel Fumarate (DRF) in Adult Participants Who are Healthy or with Multiple Sclerosis (MS)	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	—	国内/海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1.1	ALK8700-A110	A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of ALKS 8700 on the QTc Interval in Healthy Volunteers	[redacted]	[redacted] 20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	有

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.3.4.1.2	109HV101	A Single-Center, Randomized, Blinded, Placebo- and Active-Controlled Study to Evaluate the QTc Interval Prolongation Potential of BG00012 When Administered to Healthy Volunteers	[redacted]	20[redacted] 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.1.3	Cardiac Safety Report [Studies 001 and A102]	Cardiac Safety Repor: Study ALK8700-001 and ALK8700-A102:	[redacted]	[redacted], 20[redacted]	United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	ALK8700-A302	A Phase 3 Study in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate	[redacted]	15 March 2017 [redacted] 2019	United States, Germany, Poland	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	C-1900	Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] 2004 31 March 2006	Czech Republic, Germany, Hungary, Poland, Turkey, The Netherlands, Sweden, Switzerland, and the United Kingdom	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.3	109MS301	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] 20[redacted] February 2011	Australia, Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Canada, Croatia, Czech Republic, France, Germany, Greece, Guatemala, India, Israel, Italy, Mexico, Moldova, Netherlands, New Zealand, Poland, FYR Macedonia, Romania, Serbia, Slovakia, South Africa, Switzerland, Ukraine, the United Kingdom, and the United States	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.4	109MS302	A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] 2007 August 2011	Belarus, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Canada, Costa Rica, Croatia, Czech Republic, Estonia, France, Germany, Greece, India, Ireland, Israel, Latvia, Mexico, Moldova, New Zealand, Poland, Puerto Rico, FYR Macedonia, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Ukraine, and the US	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.5	109MS305 (Part 1)	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of DMF in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] March 2013 16 June 2015	Japan, Republic of Korea, Taiwan, Czech Republic, and Poland	国内/海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.6	ALK8700-A302 (Part A)	A Phase 3 Study in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis to Evaluate the Tolerability of ALKS 8700 and Dimethyl Fumarate	[redacted]	15 March 2017 [redacted] 20[redacted]	United States, Poland	海外	社内資料	評価	無

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	ALK8700-A301	A Phase 3 Open Label Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of ALKS 8700 in Adults with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] December 2015 11 November 2021	US, Poland, Ukraine, Bulgaria, Germany, Serbia, Belgium, Canada, Russia, and Spain	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	272MS303	An Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability, and Pharmacokinetics of Diroximel Fumarate (BIIB098) in Adult Participants From the Asia Pacific Region With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] 2021 11 September 2024	Japan and China	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.3	109MS303	A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safetyand Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	03 February2009 08 November 2019	Australia, Austria, Belarus, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Canada, Croatia, Czech Republic, Estonia, France, Germany, Greece, Guatemala, India, Ireland,Israel, Italy, Latvia, Mexico, theNetherlands, New Zealand, Poland, Republic of Moldova, Republic of North Macedonia(Macedonia, the Former Yugoslavia), Romania, Serbia, Slovakia, South Africa, Spain, Switzerland, Ukraine, the UK, and the US (including Puerto Rico)	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.4	109MS305-Part 2	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of DMF in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis	[redacted]	[redacted] March 2013 04 September 2018	Japan, Republic of Korea, Taiwan, Czech Republic, and Poland	国内/海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	Statistical Process A302	Adaptive nature of the Study A302 design_M5.3.5.3.1	—	—	—	—	—	—	無
5.3.5.3.2	Appendix 1	2.7.3 臨床的有効性 Appendix – DMF Tables and Figures	—	—	—	—	—	—	無
5.3.5.3.3	Appendix 2	2.7.4 臨床的安全性Appendix – DMF Tables and Figures	—	—	—	—	—	—	無
5.3.5.3.4	Appendix 3	2.7.4 臨床的安全性Appendix – DRF DMF 比較Tables All Subjects	—	—	—	—	—	—	無
5.3.5.3.5	Appendix 4	2.7.4 臨床的安全性Appendix – DRF DMF 比較Tables Japanese Subjects	—	—	—	—	—	—	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.3.6.1	109MS401	A Multicenter, Global, Observational Study to Collect Information on Safety and to Document the Drug Utilization of Tecfidera™ (Dimethyl Fumarate) When Used in Routine Medical Practice in the Treatment of Multiple Sclerosis (ESTEEM)	[redacted]	[redacted] 20[redacted]	Argentina, Australia, Austria, Belarus, Bosnia, Bulgaria, Canada, Costa Rica, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, France, Germany, Greece, Herzegovina, Hungary, India, Ireland, Israel, Italy, Latvia, Macedonia, Mexico, Moldova, Netherlands, New Zealand, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Switzerland, Ukraine, United Kingdom, United States (including Puerto Rico)	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.2	109MS402	Biogen Multiple Sclerosis Pregnancy Exposure Registry (EUPAS3976)	[redacted],	[redacted] 20[redacted]	US, Canada, Poland, Germany, Ireland, UK, Italy, France, Spain and Australia	海外	社内資料	参考	無
5.3.6.3	PSUR_vumerity_no3_26Mar2024	Periodic safety update report for Active substance: Diroximel fumarate Interval covered by this report: 27 Mar 2023 to 26 Mar 2024	Biogen	22 May 2024		海外	社内資料	参考	無
5.3.6.4	PSUR_Tecfidera_no13_26Mar2024	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for ACTIVE SUBSTANCE: Dimethyl fumarate INTERVAL COVERED BY THIS REPORT: 27 Mar 2023 to 26 Mar 2024	Biogen	23 May 2024		海外	社内資料	参考	無
5.3.6.5	DSUR_Tecfidera_27 Mar 2022 – 26 Mar 2023	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT NO. 13 Tecfidera (dimethyl fumarate) PERIOD COVERED BY THIS REPORT 27 Mar 2022 – 26 Mar 2023	Biogen	11 May 2023		海外	社内資料	参考	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.2	—	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.3	—	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7.4	—	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Tecfidera Summary of Product Characteristics, EU package Insert	Biogen	—	—	—	2024	—	—
5.4.2	—	テクフィデラ添付文書　2021	Biogen	—	—	—	2021	—	—
5.4.3	—	Tecfidera US Package insert	Biogen	—	—	—	2023	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.4	—	Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management?	Agarwal R	—	—	—	Am J Kidney Dis. 2002;39(6):1190-1195.	—	—
5.4.5	—	A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis.	Ammon Avalos L	—	—	—	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94(6):417-23.	—	—
5.4.6	—	Cognitive and neurobehavioral features in multiple sclerosis.	Arnett PA	—	—	—	Expert Rev Neurother. 2011;11(3):411-24.	—	—
5.4.7	—	Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study	Arnold DL	—	—	—	J Neurol. 2014;261(9):1794-1802. Epub 2014/07/03.	—	—
5.4.8	—	Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials.	Barkhof F,	—	—	—	Nat Rev Neurol. 2009;5(5):256-66. Epub 2009/06/03	—	—
5.4.9	—	Delayed neutrophil and platelet engraftments following autologous transplantation in non-Hodgkins lymphoma patients previously treated with rituximab.	Blum KA	—	—	—	Blood. 2002;100(11):643a, #2531	—	—
5.4.10	—	Does the presence of multiple sclerosis impact on symptom profile in depressed patients?	Boeschoten RE	—	—	—	J Psychosom Res. 2017;103:70-76.	—	—
5.4.11	—	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.	Bray F	—	—	—	CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.	—	—
5.4.12	—	Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide - a cohort study.	Brenner P	—	—	—	Eur J Neurol. 2016;23(8):1329-36.	—	—
5.4.13	—	Survival and mortality rates among Danes with MS.	Brønnum-Hansen H	—	—	—	Int MS J. 2006;13(2):66-71.	—	—
5.4.14	—	Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity	Browne P	—	—	—	Neurology. 2014;83(11):1022-4	—	—
5.4.15	—	Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology.	Brück W	—	—	—	Ann Neurol. 1997;42(5):783-93	—	—
5.4.16	—	Lymphocytes Increase and Disease Activity Remains Stable in Patients Who Discontinue Dimethyl Fumarate With Lymphopenia.	Chan A	—	—	—	Presented at the 35th Congress of the European Committee for Treatment & Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS (2019); Stockholm, Sweden.	—	—
5.4.17	—	Adaptive design methods in clinical trials - a review	Chow SC	—	—	—	Orphanet J Rare Dis. 2008;3:11. Epub 2008/05/02.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.18	—	Modification of sample size in group sequential clinical trials	Cui L	—	—	—	Biometrics. 1999;55(3):853-857	—	—
5.4.19	—	Anxiety and depression in multiple sclerosis. A comparative population-based study in Nord-Trøndelag County, Norway.	Dahl O	—	—	—	Mult Scler. 2009;15(12):1495-501.	—	—
5.4.20	—	The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis.	Dörr J	—	—	—	Curr Treat Options Neurol. 2015;17(6):354.	—	—
5.4.21	—	Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review	Evans C	—	—	—	Neuroepidemiology. 2013;40(3):195-210	—	—
5.4.22	—	Multiple sclerosis and depression.	Feinstein A	—	—	—	Mult Scler. 2011;17(11):1276-81.	—	—
5.4.23	—	The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment.	Fischer JS	—	—	—	Mult Scler. 1999;5(4):244-50	—	—
5.4.24	—	National MS Registries	Flachenecker P	—	—	—	J Neurol. 2008;255(Suppl 6):102-8. Epub 2009/03/28.	—	—
5.4.25	—	Multiple Sclerosis Registry in Germany	Flachenecker P,	—	—	—	Dtsch Arztebl Int. 2008;10(7):113-119.	—	—
5.4.26	—	Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics: Guidance for Industry	Food and Drug	—	—	—	November 2019	—	—
5.4.27	—	Gastrointestinal Tolerability of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in a Multicenter, Open-Label Study of Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MANAGE)	Fox EJ	—	—	—	Int J MS Care. 2016;18(1):9-18	—	—
5.4.28	—	Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis	Fox RJ	—	—	—	N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Oct 25;367(17):1673.	—	—
5.4.29	—	Personalised medicine for multiple sclerosis care	Gafson A	—	—	—	Mult Scler. 2017;23(3):362-369.	—	—
5.4.30	—	Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop?	Gajofatto A	—	—	—	World journal of clinical cases. 2015;3(7):545-55	—	—
5.4.31	—	Risk factors in miscarriage: a review.	Garcia-Enguidanos A	—	—	—	Eur J Obstet Gynecol. 2002;102(2):111-9.	—	—
5.4.32	—	Brain health: time matters in multiple sclerosis	Giovannoni G	—	—	—	Mult Scler Relat Disord. 2016;9 Suppl 1:S5-S48	—	—
5.4.33	—	Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease?	Glassock RJ	—	—	—	Curr Hypertens Rep. 2010;12(5):364-8.	—	—
5.4.34	—	Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis.	Gold R	—	—	—	N Engl J Med. 2012;367(12):1098-107	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.35	—	Efficacy of Delayed-release Dimethyl Fumarate in Newly Diagnosed Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Eight-Year Follow-up of an Integrated Analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE	Gold R	—	—	—	American Academy of Neurology 2017 - 69th Annual Meeting I April 22-28, 2017 I Boston, MA	—	—
5.4.36	—	Incidence and mitigation of gastrointestinal events in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving delayed-release dimethyl fumarate: a German phase IV study (TOLERATE)	Gold R	—	—	—	Ther Adv Neurol Disord 2018; 11: 1756286418768775	—	—
5.4.37	—	Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015	Group GNDC	—	—	—	Lancet Neurol. 2017;16(11):877-97. Epub 2017/09/17.	—	—
5.4.38	—	Oxidative damage in multiple sclerosis lesions.	Haider L	—	—	—	Brain. 2011;134(Pt 7):1914-24	—	—
5.4.39	—	Sex and gender issues in multiple sclerosis.	Harbo HF	—	—	—	Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(4):237-248.	—	—
5.4.40	—	Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis.	Havla J	—	—	—	Dtsch Arztebl Int. 2016;113(51-52):879-886.	—	—
5.4.41	—	Effect of delayed-release dimethyl fumarate on no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase III DEFINE and CONFIRM studies.	Havrdova E	—	—	—	Eur J Neurol. 2017 Mar 22;24(5):726–733. doi: 10.1111/ene.13272	—	—
5.4.42	—	Evidence-based basic guidelines for treatment of cerebrospinal diseases. Tokyo: Medical View; 2004. p 276-9.	Horiuchi I	—	—	—	Medical View; 2004. p 276-9.	—	—
5.4.43	—	The prevalence and incidence of multiple sclerosis over the past 20 years in northern Japan.	Houzen H	—	—	—	Mult Scler Relat Disord. 2023;73:104696. Epub 20230402.	—	—
5.4.44	—	The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes.	Hurwitz BJ	—	—	—	Ann Indian Acad Neurol. 2009;12(4):226-230.	—	—
5.4.45	—	Remyelination protects axons from demyelination-associated axon degeneration.	Irvine KA	—	—	—	Brain. 2008;131(Pt 6):1464-77.	—	—
5.4.46	—	Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients.	Isaac C	—	—	—	Neurology. 1988;38(10):1511-1515.	—	—
5.4.47	—	Multiple sclerosis.	Jakimovski D	—	—	—	Lancet. 2024;403(10422):183-202. Epub 20231107.	—	—
5.4.48	—	Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group.	Johnson KP	—	—	—	Neurology. 1995;45(7):1268-76.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.49	—	Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis.	Kappos L	—	—	—	Mult Scler. 2015a., 1–9 DOI: 10.1177/1352458515616701	—	—
5.4.50	—	Time course of clinical and neuroradiological effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis.	Kappos L	—	—	—	Eur J Neurol. 2015b;22(4):664-71. Epub 2015/01/02.	—	—
5.4.51	—	Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study	Kappos L	—	—	—	Lancet. 2008;372(9648):1463-72.	—	—
5.4.52	—	Survival in commercially insured multiple sclerosis patients and comparator subjects in the U.S.	Kaufman DW	—	—	—	Mult Scler Relat Disord. 2014;3(3):364-71. Epub 2013/12/25.	—	—
5.4.53	—	MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice.	Kaunzner UW	—	—	—	Ther Adv Neurol Disord. 2017;10(6):247-61	—	—
5.4.54	—	Emergence of biomarkers in nephropharmacology.	Khan E	—	—	—	Biomark Med. 2010;4(6):805-14.	—	—
5.4.55	—	Latitude has more significant impact on prevalence of multiple sclerosis than ultraviolet level or sunshine duration in Japanese population.	Kinoshita M	—	—	—	Neurol Sci. 2015;36(7):1147-51.	—	—
5.4.56	—	Multiple sclerosis in the Japanese population	Kira J	—	—	—	Lancet Neurol. 2003;2(2):117-27	—	—
5.4.57	—	Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe.	Kobelt G	—	—	—	A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). 2009.	—	—
5.4.58	—	Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).	Kurtzke JF	—	—	—	Neurology. 1983;33(11):1444-52. Epub 1983 Nov 01.	—	—
5.4.59	—	Population-based epidemiological study of neurological diseases in Taiwan: I. Creutzfeldt-Jakob disease and multiple sclerosis.	Lai CH	—	—	—	Neuroepidemiology. 2009;33(3):247-53. Epub 2009/07/27.	—	—
5.4.60	—	Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination.	Lappe-Siefke C	—	—	—	Nat Genet. 2003;33(3):366-74	—	—
5.4.61	—	The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis.	Lassmann H	—	—	—	FEBS Lett. 2011;585(23):3715-3723.	—	—
5.4.62	—	2014 prescription medications in the United States: tremendous growth, specialty/orphan drug expansion, and dispensed prescriptions continue to increase.	Lindsley CW	—	—	—	ACS Chem Neurosci. 2015;6(6):811-812.	—	—
5.4.63	—	MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: A systematic review.	Makhani N	—	—	—	Mult Scler Relat Disord. 2014;3(1):48-60.	—	—

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.64	—	Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis.	McDonald WI	—	—	—	Ann Neurol. 2001;50(1):121-127.	—	—
5.4.65	—	Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study.	Miller DH	—	—	—	Neurology. 2015;84(11):1145-1152.	—	—
5.4.66	—	2024 Revisions of the McDonald Criteria	Montalban X	—	—	—	Presented at the ECTRIMS Congress 2024; Copenhagen, Denmark.	—	—
5.4.67	—	Sample size re-estimation in group-sequential response-adaptive clinical trials.	Morgan CC	—	—	—	Stat Med. 2003;22(24):3843-57.	—	—
5.4.68	—	Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study	Naismith RT	—	—	—	CNS Drugs. 2020;34(2):185-196.	—	—
5.4.69	—	SEER Cancer Statistics Review 1975-2016	National Cancer Institute.	—	—	—	https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.	—	—
5.4.70	—	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, 2010.	National Institutes of Health	—	—	—	CTCAE Version 4.0, 2010. 09-5410. 4.03.	—	—
5.4.71	—	Validation of a questionnaire to assess niacin-induced cutaneous flushing	Norquist JM,	—	—	—	Curr Med Res Opin. 2007;23(7):1549-60.	—	—
5.4.72	—	Relapse efficacy endpoints for the evaluation of disease-modifying therapies in clinical studies of multiple sclerosis [poster].	O'Neill G	—	—	—	Presented at the 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 28-May 5; 2007, Boston, MA.	—	—
5.4.73	—	Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years.	Osoegawa M	—	—	—	Mult Scler. 2009;15(2):159-173.	—	—
5.4.74	—	Improving the Gastrointestinal Tolerability of Fumaric Acid Esters: Early Findings on Gastrointestinal Events with Diroximel Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis from the Phase 3, Open-Label EVOLVE-MS-1 Study.	Palte MJ	—	—	—	Adv Ther. 2019 Epub 2019/09/19.	—	—
5.4.75	—	Measuring flushing symptoms with extended-release niacin using the flushing symptom questionnaire: results from a randomised placebo-controlled clinical trial.	Paolini JF	—	—	—	Int J Clin Pract. 2008;62(6):896-904.	—	—
5.4.76	—	Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective.	Patten SB	—	—	—	Neurology. 2003;61(11):1524-7.	—	—
5.4.77	—	Differentiation of glomerular, tubular, and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of beta-2-macroglobulin, albumin, and total protein.	Peterson PA	—	—	—	J Clin Invest. 1969;48(7):1189-98.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.78	—	BG-12 in multiple sclerosis.	Phillips JT	—	—	—	Semin Neurol. 2013;33(1):56-65. Epub 2013/05/25.	—	—
5.4.79	—	Dimethyl Fumarate A Review of Efficacy and Practical Management Strategies for Common Adverse Events in Patients with Multiple Sclerosis.	Phillips JT	—	—	—	Int J MS care. 2017;19:74-83	—	—
5.4.80	—	Safety and Tolerability of BG-12 (Dimethyl Fumarate) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Intergrated Analysis of Phase 2 and 3 Placebo-Controlled Studies (S30.003).	Phillips JT	—	—	—	Neurology. 2013:80:S30.	—	—
5.4.81	—	Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.	Polman CH	—	—	—	Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.	—	—
5.4.82	—	Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"	Polman CH	—	—	—	Ann Neurol. 2005;58(6):840-6. Epub 2005/11/12.	—	—
5.4.83	—	Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature.	Pompili M,	—	—	—	J Psychosom Res. 2012;73(6):411-7.	—	—
5.4.84	—	Pathology of multiple sclerosis: where do we stand?	Popescu BF	—	—	—	Continuum (Minneap Minn). 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.	—	—
5.4.85	—	Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study.	Ron MA	—	—	—	Psychological Medicine. 1991;21(1):59-68.	—	—
5.4.86	—	The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update.	Rosati G	—	—	—	Neurol Sci. 2001;22(2):117-39.	—	—
5.4.87	—	Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics.	Sadovnick AD	—	—	—	Neurology. 1991;41(8):1193-6.	—	—
5.4.88	—	Patient perspectives on switching disease-modifying therapies in the NARCOMS registry.	Salter AR	—	—	—	Patient Prefer Adherence. 2014;8:971-9. Epub 2014/07/04.	—	—
5.4.89	—	Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain.	Schmierer K	—	—	—	Ann Neurol. 2004;56(3):407-15. Epub 2004/09/07.	—	—
5.4.90	—	Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis.	Smith SM,	—	—	—	Neuroimage. 2002;17(1):479-89	—	—
5.4.91	—	Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation.	Stenager EN	—	—	—	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55(7):542-5.	—	—
5.4.92	—	Multiple sclerosis.	Thompson AJ	—	—	—	Lancet. 2018b;391(10130):1622-36. Epub 2018/03/23.	—	—

第5部（モジュール5）添付資料一覧

添付資料番号	Study No./ Report No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌/その他	評価/参考の別	申請電子データ有無
5.4.93	—	Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.	Thompson AJ	—	—	—	Lancet Neurol. 2018a;17(2):162-173. Epub 2017/12/21.	—	—
5.4.94	—	Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis.	Thompson AJ,	—	—	—	Annals of Neurology. 1991;29(1):53-62	—	—
5.4.95	—	Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration	Thompson AJ,	—	—	—	Neurology. 1992;42(1):60-63.	—	—
5.4.96	—	New perspectives in the natural history of multiple sclerosis	Tremlett H	—	—	—	Neurology. 2010;74(24):2004-15	—	—
5.4.97	—	Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression.	van Horssen J,	—	—	—	Free Radic Biol Med. 2008;45(12):1729-37	—	—
5.4.98	—	Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis	van Munster CE	—	—	—	CNS Drugs. 2017;31(3):217-236.	—	—
5.4.99	—	Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury.	Waring WS	—	—	—	Clin Toxicol (Phila). 2011;49(8):720-8.	—	—
5.4.100	—	Prevalence of, and Disability Due to, Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Japan by the Fifth Nationwide Survey.	Watanabe M	—	—	—	Neurology. 2024;103:e209992.	—	—
5.4.101	—	The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course.	Weinshenker B	—	—	—	Brain. 1989;112(Pt 6):1419-28.	—	—
5.4.102	—	The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study	Weinshenker B,	—	—	—	Brain. 1989;112:133-146.	—	—
5.4.103	—	Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis.	Witte ME	—	—	—	Trends Mol Med. 2014;20(3):179-187. Epub 2013 Dec 24.	—	—
5.4.104	—	Improved gastrointestinal profile with diroximel fumarate is associated with a positive impact on quality of life compared with dimethyl fumarate: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study.	Wundes A	—	—	—	Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2021;14:17562864219 93999.	—	—
5.4.105	—	Predictors of Disease Activity and Worsening in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.	Zhang Y	—	—	—	Neurology: Clinical Practice. 2022 Aug;12(4):e58-65	—	—
5.4.106	—	Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis.	Zivadinov R	—	—	—	Neurology. 2008;71(2):136-44. Epub 2008/07/09	—	—
5.4.107	—	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	—	—	—	医学書院	—	—