ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.2 緒言

バイオジェン・ジャパン株式会社

1 緒言

フマル酸ジメチル（DMF 又はテクフィデラ®）は多発性硬化症（MS）の第一選択の経口治療薬であり［Dörr and Paul 2015］、その有効性及び全般的に良好な安全性プロファイルにより［Gold 2012; Phillips and Fox 2013］、再発型 MS（RMS）の治療薬として最も一般的に処方される薬剤の一つとなっている［Lindsley 2015］。しかし、国内の治療ガイドライン［日本神経免疫学会 2023］に記載されているように DMF の副作用のひとつとして消化管症状が高頻度（10%以上）で報告され、特に悪心・嘔吐・下痢・上腹部痛・消化不良などの上部消化管症状が多く発現することが明らかとなっている。そのため、有効性は DMF と同等であっても、消化管症状の副作用を軽減できる薬剤は、消化管症状のために DMF に忍容性を示さない可能性がある患者のアンメットクリニカルニーズに対処できると考えられた。

DMF はフマル酸エステル製剤であり、大容量エステラーゼ酵素系により速やかに主要活性代謝物フマル酸モノメチル（MMF）に代謝される［TECFIDERA® USPI 2024］。

ジロキシメルフマラート（DRF、BIIB098、ALKS 8700、又は RDC-5108）は、DMF を消化管症状の副作用の改善を目的とした RMS に対する新規放出制御経口治療薬として開発された。DRF は MMF のアミノエチルエステルであり、DMF の代謝と同じエステラーゼ酵素系を介して、全身循環前に活性代謝物 MMF 及び不活性主要代謝物 2-hydroxyethyl succinimide（HES）に加水分解される。DRF 462 mg を 1 日 2 回（BID）投与したときの MMF 曝露量は、現在承認されている DMF 240 mg を BID 投与したときと同程度である。したがって、DRF 及び DMF の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 の製造販売承認申請では、DRF 及び代謝物に関する薬理、安全性薬理、薬物乱用の可能性、毒性及び薬物動態（PK）／トキシコキネティクス（TK）の包括的な非臨床試験評価結果を示す。DRF の製造販売承認申請は、既承認医薬品である DMF の薬効薬理試験の結果及び一部の安全性試験の結果にも基づいており、適宜 DMF に関する非臨床試験データも記載した。

また、14 件の臨床試験（第 I 相試験 11 件及び第 III 相試験 3 件）が実施され、DRF の臨床評価を行った。第 I 相試験については、単回及び反復投与による PK 試験、吸収・分布・代謝・排泄（ADME）試験、生物学的同等性（BE）試験、相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験、食事の影響を評価した試験、アルコールとの同時摂取の影響を評価した試験、QT/補正 QT 間隔（QTc）評価試験、腎機能障害試験、及びジゴキシンとの薬物間相互作用（DDI）試験が含まれる。A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験は MS 患者を対象に実施した第 III 相多施設共同試験であった。

さらに、DRF の開発をサポートする試験として、DMF の第 II 相及び第 III 相試験の結果についても提示した。

2 参考文献

日本神経学会、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：医学書院

Dörr J, Paul F. The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2015;17(6):354.

Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1098-107.

Lindsley CW. 2014 prescription medications in the United States: tremendous growth, specialty/orphan drug expansion, and dispensed prescriptions continue to increase. ACS Chem Neurosci. 2015;6(6):811-812.

Phillips JT, Fox R, Gold R. 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). Neurology. 2013:80:S30.

TECFIDERA® (dimethyl fumarate) delayed-release capsules Package Insert. Cambridge, MA: Biogen Inc. 2024.