ジロキシメルフマラート

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

バイオジェン・ジャパン株式会社

目次

頁

略語・略号一覧表 5
1 製品開発の根拠 8
1.1 DRF 開発の背景 8
1.2 予定している効能・効果及び用法・用量 9
1.3 多発性硬化症の概要 9
1.3.1 多発性硬化症の発症機序 10
1.3.2 世界及び日本における罹患率及び有病率 10
1.4 多発性硬化症の診断 11
1.5 多発性硬化症の治療 11
1.6 DRF 及び DMF の臨床開発プログラム 12
1.6.1 DRF の第 I 相試験及び第 III 相試験の概要 12
1.6.1.1 DRF の臨床試験における食事条件の概要 14
1.6.2 DMF の第 II 相及び第 III 相試験の概要 14
1.7 開発及び承認状況 18
1.7.1 PMDA との相談状況 18
1.7.2 海外規制当局との相談及び承認状況 18
2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.1 製剤の組成 19
2.2 溶出試験法 19
2.3 生体試料分析法 19
2.4 食事の影響 20
2.4.1 DRF 投与後の曝露に対する食事の影響 20
2.4.2 空腹時及び食後に DRF 及び DMF を投与したときの MMF 曝露量の比較 20
2.5 生物薬剤学の結論 21
3 臨床薬理に関する概括評価 22
3.1 薬物動態 22
3.2 用量比例性 23
3.3 吸収、分布、代謝、排泄 23
3.3.1 吸収 23
3.3.2 分布 24
3.3.3 代謝 24
3.3.4 排泄 25
3.4 内因性要因 26
3.4.1 人種 26
3.4.1.1 日本人と非アジア人の比較 26
3.4.1.2 他の民族の影響 27
3.4.2 年齢、性別、体重 27
3.4.3 腎機能障害 28
3.4.4 肝機能障害 29
3.4.5 疾病状態 29
3.5 外因性要因 30
3.6 薬力学 30
3.6.1 QT 間隔への影響 30
3.7 主要な臨床薬理学的所見 31
4 有効性の概括評価 33
4.1 有効性の結果 34
4.1.1 DRF の臨床試験のデザイン 34

4.1.2 DMF の臨床試験のデザイン 34
4.1.3 DRF の臨床試験の対象集団 35
4.1.4 DMF の臨床試験の対象集団 36
4.1.5 DRF の臨床試験の有効性評価結果 38
4.1.5.1 臨床評価項目 38
4.1.5.2 MRI 評価項目 40
4.1.5.3 消化管忍容性の評価結果 42
4.1.6 DMF の臨床試験の有効性評価結果 45
4.1.6.1 臨床評価項目 45
4.1.6.2 MRI 評価項目 48
4.1.7 試験を通しての結果の比較 49
4.2 推奨用法・用量 50
4.3 有効性に関する結論 50
5 安全性の概括評価 53
5.1 全般的な曝露状況 53
5.1.1 DRF の臨床試験 53
5.1.2 DMF の臨床試験 54
5.2 被験者の内訳 55
5.2.1 DRF の臨床試験 55
5.2.2 DMF の臨床試験 55
5.3 有害事象 56
5.3.1 有害事象の概要：DRF の臨床試験 56
5.3.2 死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象：DRF の臨床試験 59
5.3.2.1 死亡 59
5.3.2.2 その他の重篤な有害事象 59
5.3.2.3 投与中止に至った有害事象 60
5.3.2.4 治験薬の減量、投与中断に至った有害事象 60
5.3.2.5 特に注目すべき有害事象 61
5.3.3 有害事象の概要：DMF の臨床試験 67
5.3.4 死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象：DMF の臨床試験 68
5.3.4.1 死亡 68
5.3.4.2 その他の重篤な有害事象 69
5.3.4.3 投与中止に至った有害事象 69
5.3.4.4 治験薬の減量、投与中断に至った有害事象 71
5.3.4.5 特に注目すべき有害事象 71
5.3.5 DRF 及び DMF の臨床試験の安全性の比較 79
5.3.5.1 全体の有害事象：272MS303 試験（DRF 試験）と A301 試験（DRF 試験）、109MS305 試験（DMF 試験）、並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（DMF 試験）の比較 79
5.3.5.2 消化管症状関連事象：272MS303 試験（DRF 試験）の日本人被験者と A301 試験（DRF 試験）の外国人被験者及び 109MS305 試験（DMF 試験）パート 2 の日本人被験者の比較 81
5.4 その他の観察項目 82
5.4.1 臨床検査値の評価 82
5.4.1.1 DRF の臨床試験 82
5.4.1.2 DMF の臨床試験 83
5.4.2 バイタルサイン及び体重 84
5.4.2.1 DRF の臨床試験 84

5.4.2.2 DMF の臨床試験 85
5.4.3 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS） 85
5.4.3.1 DRF の臨床試験 85
5.4.3.2 DMF の臨床試験 85
5.4.4 心電図 85
5.4.4.1 DRF の臨床試験 85
5.4.4.2 DMF の臨床試験 86
5.5 薬物相互作用 86
5.5.1 DRF の臨床試験 86
5.5.2 DMF の臨床試験 86
5.6 腎機能障害 86
5.6.1 DRF の臨床試験 86
5.6.2 DMF の臨床試験 87
5.7 妊娠、出産、及び授乳時の使用 87
5.7.1 DRF の臨床試験 87
5.7.2 DMF の臨床試験 88
5.8 過量投与 88
5.8.1 DRF の臨床試験 88
5.8.2 DMF の臨床試験 88
5.9 離脱症状及び反跳現象 88
5.10 薬物乱用 89
5.11 安全性の結論 89
6 ベネフィットとリスクに関する結論 92
7 参考文献 95

略語・略号一覧表

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
001 試験	Study ALK8700-001	ALK8700-001 試験
A102 試験	Study ALK8700-A102	ALK8700-A102 試験
A103 試験	Study ALK8700-A103	ALK8700-A103 試験
A104 試験	Study ALK8700-A104	ALK8700-A104 試験
A105 試験	Study ALK8700-A105	ALK8700-A105 試験
A106 試験	Study ALK8700-A106	ALK8700-A106 試験
A107 試験	Study ALK8700-A107	ALK8700-A107 試験
A108 試験	Study ALK8700-A108	ALK8700-A108 試験
A109 試験	Study ALK8700-A109	ALK8700-A109 試験
A110 試験	Study ALK8700-A110	ALK8700-A110 試験
A301 試験	Study ALK8700-A301	ALK8700-A301 試験
A302 試験	Study ALK8700-A302	ALK8700-A302 試験
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝、排泄
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALC	Absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARR	Annualized relapse rate	年間再発率
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限大まで外挿された濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration	0 時間から最終的な測定可能濃度時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the concentration-time curve within a dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BBB	Blood-brain barrier	血液脳関門
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BID	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CD	Cluster of differentiation	N.A.
CDS	Core data sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance (parameter used in PopPK model)	クリアランス
CL/F	Apparent clearance/apparent total body clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
DMT	Disease-modifying therapy	疾患修飾療法
DR	Delayed release	腸溶性
DRF	Diroximel fumarate	ジロキシメルフマラート
EDSS	Expanded Disability Status Scale	総合障害度スケール
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EQ-5D-5L	EuroQoL Group Health Outcome Measure 5-Level Version	N.A.
ER	Extended release	徐放性
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Gd	Gadolinium	ガドリニウム
GGISIS	Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale	N.A.
HES	2-hydroxyethyl succinimide	2-ヒドロキシエチルスクシンイミド
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IGISIS	Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale	N.A.
INEC	Independent Neurology Evaluation Committee	独立神経評価委員会
ITT	Intent-to-treat	N.A.
LLN	Lower limit of normal	基準値下限
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LMS	Lambda-mu-sigma	N.A.
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMF	Monomethyl fumarate	フマル酸モノメチル
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
MTR	Magnetisation transfer ratio	磁化移動比
NEDA	No evidence of disease activity	N.A.
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2	N.A.
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PASS	Postauthorisation safety study	市販後安全性試験
PBVC	Percent brain volume change	脳容積変化率
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPMS	Primary-progressive multiple sclerosis	一次性進行型多発性硬化症
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula/Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 補正 QT 間隔

略語・略号	略していない表現	
	英語	日本語
RMS	Relapsing multiple sclerosis	再発型多発性硬化症
RRMS	Relapsing-remitting MS	再発寛解型多発性硬化症
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Query	標準 MedDRA 検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SPMS	Secondary-progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TCA	Tricarboxylic acid	クエン酸
TEU M2.5-FW	Timed EU M2.5-foot walk	Timed EU M2.5-Foot Walk 検査
TID	Three times daily	1 日 3 回
t_{max}	Time to reach maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TRA	Total radioactivity	総放射能
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VFT	Visual function test	視覚機能試験
v/v	Volume/volume	容積／容積
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

1 製品開発の根拠

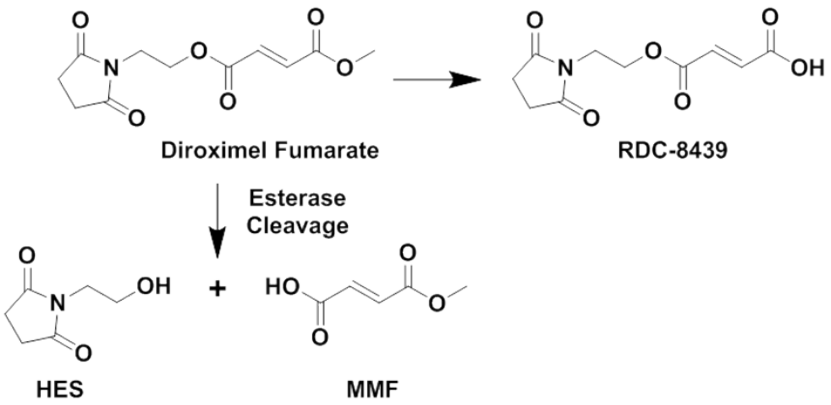
1.1 DRF 開発の背景

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］。MMF はトリカルボン酸サイクルによりさらに代謝され、二酸化炭素の呼気による排出が主な排泄経路となり、投与量の約 60%を占める。

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-ヒドロキシエチルスクシンイミド（HES）に加水分解される（図 1; ［VUMERITY® USPI 2024］）。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。中国人、日本人、及び白人の健康成人被験者を対象とした DMF の薬物動態（PK）、安全性、及び忍容性試験（109HV108 試験）では、MMF の PK に民族差は認められなかった。さらに、海外 DRF 試験、並びに日本人及び中国人被験者を対象とした第 III 相非盲検安全性、忍容性、及び PK 試験（272MS303 試験）の PK データから、DRF 投与後の C_{max}、t_{max}、AUC_{last} などの主要な PK パラメータに、本試験の日本人被験者と A301 試験の非アジア人被験者との間で大きな差はないことが示された。272MS303 試験の PK の結果も、非アジア人被験者を対象とした過去の DRF 試験と概して一致していた。これらの試験の結果から、日本人被験者における MMF 及び不活性代謝物 HES の PK は、非アジア人被験者とほぼ同様であることが示唆される。

図 1　DRF の代謝経路



HES = 2-hydroxyethyl succinimide; MMF = monomethyl fumarate
RDC-8439 is a minor metabolite produced when DRF undergoes esterase cleavage.

DRF 及び DMF が MS に対して治療効果を発揮する機序は十分に解明されていない。非臨床試験では、フマル酸エステルが転写因子 nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2（Nrf2）を介した Nrf2 シグナル伝達経路の活性化を介して免疫系を調節する可能性が示されている。この経路は、抗酸化反応遺伝子のアップレギュレーションを介して毒性を有する様々な刺激因子に反応するための主要な細胞防御システムである。核内において、Nrf2 はフリーラジカルの中和、細胞修復、及びエネルギー代謝の正常化に重要と考えられる遺伝子産物の発現を活性化する。Nrf2 経路は、酸化的損傷の阻害、炎症誘発性メディエーターの減少、血液脳関門（BBB）の保護、及びミエリン維持調節など、中枢神経系（CNS）における神経保護作用の調節因子として関与している。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が得られる可能性がある。

DRF は MMF 曝露量が同程度であることに基づき、DMF と同等の有効性及び安全性を有すると予想されるが、患者にとっては DMF による治療を上回る利点がある可能性がある。

A302 試験は、DMF 及び DRF の忍容性を評価するために実施され、フマル酸塩療法（DMF 又は DRF）を初めて開始する被験者を対象に、二重盲検投与下で 5 週間の経過観察を行った。この期間中、DRF は DMF と比較して、自己報告による Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale（IGISIS）で測定された消化管忍容性のスコアにおいて、臨床的に意味のある改善を示した。また、消化管症状関連の有害事象により投与を中止した被験者の割合は、DRF 群（0.8%）の方が DMF 群（4.8%）よりも低かった。また、DMF の臨床使用実態下における安全性及び有効性を検討した DMF の市販後安全性試験（PASS）の 109MS401 試験において、胃腸障害（器官別大分類［SOC］）のために DMF 投与を中止した患者の割合は 9.2%に達していた（5.3.4.5 項）。この忍容性の差が生じる正確な機序は完全には解明されていないが、DMF と比較した DRF の物理化学的特性に起因する可能性がある［Palte 2019］。前述したように DMF では消化管症状関連の副作用が早期に発現するため、一部の患者では減量等の積極的な治療管理に至る可能性があり、MS 疾患をコントロールするために患者が有効維持用量に達するのを遅らせる可能性がある。これらの制限を考慮すると、DRF は特に消化管症状のために DMF に忍容性を示さない RMS 患者にとってより良い選択肢となる可能性があると考えられる。

さらに、日本人を含む 272MS303 試験では、DRF は食事の有無にかかわらず投与されており、食後投与に限定されている日本の DMF の用法とは異なる。272MS303 試験では、食事制限なしの DRF 投与にもかかわらず、消化管症状を含む全体的な忍容性は良好であった。したがって、日本においては、DRF の投与を食後投与に限定する必要はない（DMF 及び DRF の食物との併用投与に関する詳細は 4.2 項を参照）。食事の有無にかかわらず DRF の投与を可能にすることで、DMF と比較して DRF で患者の薬剤投与の利便性を改善することに加えて、薬剤投与中断のリスク及びその後の効力低下の可能性を低減する可能性がある。

これらの理由から、DRF は、MS の治療を必要とする日本人患者集団にとって、DMF と比較して有用性のある新たな選択肢を提供するものであり、消化管忍容性の改善及び食事の有無にかかわらず投与可能であることは、より良好な服薬アドヒアランスと疾患管理の最適化を促進し、臨床転帰の改善を目指すことが期待される。

1.2 予定している効能・効果及び用法・用量

- 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 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。

1.3 多発性硬化症の概要

MS は CNS の慢性炎症性、脱髄性、及び神経変性疾患であり、活性化した免疫細胞が CNS に侵入し、炎症、脱髄、軸索消失、及びグリオーシスを引き起こす［Popescu 2013］。MS は、日常

生活に障害をもたらす若年成人［Browne 2014; Thompson 2018b］に最も多くみられる神経疾患であり、20～40 歳の患者の約 70%に初期症状が発現する［Flachenecker and Stuke 2008; Weinshenker 1989］。本疾患は男性よりも女性に多く［Harbo 2013］、有病率は一般に緯度と共に上昇する［Browne 2014］。MS は全神経疾患負荷の主要な原因であり［GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group 2017］、全世界で約 280 万人が MS に罹患しており［Jakimovski 2024］、全世界の MS 有病率の中央値は 10 万人あたり 50 から 300 人である［Browne 2014］。

ほとんどの MS 患者は、初期には再発寛解型 MS（RRMS、85%）を呈し、CNS に時間的及び空間的に播種する限局性脱髄病変、すなわち「プラーク」によって再発及び寛解が生じる。MS 患者の約 10%～15%は発症から潜行性の進行過程をたどり、一次進行型 MS（PPMS）と呼ばれる［Hurwitz 2009］。RRMS 患者は、障害の蓄積を伴う頻回の再発を経験し、より重度のタイプである二次進行型 MS（SPMS）に進行する可能性がある［Giovannoni 2016］。通常、MS 発症後 15～20 年以内に身体障害が発現する［Tremlett 2010］。米国で民間保険に加入し、治療を受けている MS 患者の生存期間の中央値は、同集団の非 MS 患者よりも約 6 年短い［Kaufman 2014］。

1.3.1 多発性硬化症の発症機序

MS の発症機序は複数の経路で進行する。免疫細胞の活性化及び CNS への浸潤により広範な細胞損傷が生じるが、これは主に反応性フリーラジカル及び炎症誘発性刺激の異常な産生及び放出によるものである。この毒性因子の組み合わせにより、最終的に細胞死が生じ、脱髄、神経変性、及び障害進行に至る［Barkhof 2009; Brück 1997］。

炎症誘発性の酸化的損傷とそれに続くミトコンドリア損傷は、あらゆる型の MS にみられる組織損傷の基礎にあると考えられる［Haider 2011; Witte 2014］。酸化的損傷の原因には、活性化ミクログリア及びマクロファージ並びに機能不全ミトコンドリアが産生する活性酸素種がある。CNS における炎症反応は疾患の初期と後期で異なるが、進行性疾患患者の活動性かつ緩徐に拡大する病変内の酸化的損傷は疾患の初期段階の患者と同様である。MS 病変における酸化ストレスは、Nrf2 を含む抗酸化防御機構に関与する蛋白質のアップレギュレーションと一致する。内因性抗酸化誘導の程度は、疾患進行を最終的に予防するには不十分である可能性が示唆されている［Lassmann and van Horssen 2011; van Horssen 2008］。また、慢性的な脱髄は、神経及び軸索の変性を悪化させる可能性がある［Irvine and Blakemore 2008; Lappe-Siefke 2003］。炎症カスケードを開始する機序はまだ完全には解明されていないが、血流から BBB を通過して CNS に至る炎症細胞の接着及び経内皮遊走は、この過程の初期の重要な段階であると考えられている。

MS の臨床症状を引き起こす脱髄又は病変は、CNS 全体に生じる可能性がある。RRMS 及び SPMS 患者を対象とした核磁気共鳴画像法（MRI）試験では、臨床的に明らかな増悪よりも新病変の発現頻度が 5～10 倍高いことが示されているが、これは一部の病変のみが明らかな症状を引き起こすことが一因である［Blum 2002; Isaac 1988; Thompson 1991; Thompson 1992］。しかし、「無症候性」脳病変は、詳細な神経心理学的評価を実施した場合にしばしば認められる認知機能の低下に寄与している可能性がある［Ron 1991］。

MS の基礎にある病理学的変化は、活性化 T リンパ球が BBB を通過し、内皮細胞の活性化、追加のリンパ球及び単球の動員、並びに炎症性サイトカインの放出に至る一連の事象を開始するときに生じると考えられている。MS 病変の発現には炎症、浮腫、及び脱髄が伴い、可逆的な疾患症状、すなわち再発、オリゴデンドロサイト死、及び軸索切断と相関することが多く、これらは永続的で障害に至る可能性がある。あるいは、オリゴデンドロサイト及び軸索の消失は神経変性過程に起因する可能性がある。持続的な炎症及び神経変性刺激は、少なくとも部分的には毒性のある酸化ストレスを介している。

1.3.2 世界及び日本における罹患率及び有病率

全世界の MS 患者の総数は約 280 万人である［Jakimovski 2024］。MS の有病率は人種及び地域によって異なり、欧州及び米国と比較してアジアで低い［Kira 2003; Rosati 2001］。MS は女性で男性の約 2 倍多くみられ、主に 20 歳から 60 歳の成人が罹患する。

米国における MS の推定有病率は、10 万人あたり 42.8 人から 10 万人あたり 176.7 人と幅広い範囲にわたっている［Evans 2013］。欧州の総人口における平均有病率は 10 万人あたり 93 人であり［Kobelt and Kasteng 2009］、東アジアでは 10 万人あたり 0.77 から 14.4 人の範囲である。日本における MS の有病率は 10 万人あたり約 10～20 人と推定され［Houzen 2023; Osoegawa 2009］、これは欧州や米国の有病率の約 10%に相当する［Horiuchi and Kira 2004］。日本における発生率は 10 万人あたり 0.79 人及び 0.78 人と報告［Lai and Tseng 2009; Makhani 2014］されており、2017 年の日本人の MS 又は視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の総患者数は 24,800 人と推定されている［Watanabe 2024］。しかし、過去 20 年間にわたり北日本の集団の有病率は一貫して上昇しており（2001 年に 10 万人あたり 6.9 人であったが、2021 年には 10 万人あたり 23.3 人に増加）、特に女性患者の増加がみられた。これは、栄養、医療、環境因子、及び医学的診断の向上により MS 患者の寿命が延びたことに起因すると考えられる［Houzen 2023］。

1.4 多発性硬化症の診断

MS の臨床亜型には、RRMS、SPMS、及び PPMS があるが、SPMS と RRMS を区別するために広く受け入れられているバイオマーカーはなく、特に SPMS では再発（特に SPMS の早期）が起こり、RRMS では障害の悪化が起こりうるため、RRMS と SPMS を臨床的に区別することは困難である。

現在の MS 診断基準は、欧州多発性硬化症治療研究委員会会議で発表された 2024 年改訂の McDonald 診断基準が使用されている［Montalban 2024］。診断基準は 1960 年代に開発され、長年にわたり変更されて新たな診断ツールが組み込まれている。McDonald 診断基準は 2001 年に国際委員会により初めて導入され［McDonald 2001］、2005 年に更新され［Polman 2005］、さらに 2010 年［Polman 2011］及び 2017 年に改訂された［Thompson 2018a］。McDonald 診断基準は主に、異なる時点で CNS の異なる部位に発現する 2 つの脱髄事象の臨床所見又は早期 MRI 所見、並びに臨床症状と臨床検査の組み合わせに基づいて、他の診断の可能性を除外する。経時的な McDonald 診断基準の改訂は、MRI 検査の適正化を可能にし、臨床診療での使用により適したものとするために行われたが、全体的な概念は変更されなかったため、異なる基準で特定された患者集団間の差はわずかである。

1.5 多発性硬化症の治療

現在、MS に対して根治的な治療法はなく、利用可能なほとんどの MS 治療薬は、末梢免疫応答を調節又は抑制し、CNS における炎症性疾患活動性を低下させることにより、その生物学的効果を発揮する［Gajofatto and Benedetti 2015］。

MS の治療は一般に 2 種類に分けられ、1 つは急性発作又は再発に対する治療であり、高用量コルチコステロイドの静脈内投与、経口投与、又はその両方を含む。もう 1 つは、再発率及び疾患進行を抑制するための長期免疫調節療法である。これらの治療法は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。

米国及び欧州では 13 の製品が MS の治療薬として承認されており、日本では現在 8 製品が承認されている（インターフェロン-β-1b 皮下投与、インターフェロン-β-1a 筋肉内投与、グラチラマー酢酸塩［GA］皮下投与、ナタリズマブ静脈内投与、フィンゴリモド経口投与、DMF 経口投与、シポニモド フマル酸経口投与、オファツムマブ皮下投与）。承認されているすべての疾患修飾療法（DMT）は、有効性のレベル［Gafson 2017］、安全性プロファイル［Havla 2016］、及び投与経路が異なるものの、臨床的及び MRI の結果において、意味のある改善が示されている［Giovannoni 2016］。

RRMS に対する現在の経口治療選択肢は日本では限られている。国内治療ガイドライン［日本神経免疫学会 2023］に記載されているとおり、DMF の副作用として消化管症状が高頻度（10%以上）に報告されており、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報告されている。本薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群と比較して胃腸障害（SOC）が最も多く認められている（5.3.4.3 項参照）。

DMF では消化管症状関連事象が発生することがあるため、一部の患者では積極的な治療管理によって減量につながる場合があり、その結果、MS 疾患をコントロールするための有効な維持用量に到達するまでに時間を要する可能性がある。これらの DMF の使用に関する懸念を考慮すると、DRF は DMF に対して副作用のリスクが高いと考えられる患者を含め、RMS 患者にとってより良い選択肢となる可能性がある。

また、DRF は、MS の治療を必要とする日本人集団にとって、DMF と比較して有用性のある新たな選択肢を提供するものであり、消化管忍容性の改善は、より良好な服薬アドヒアランスと疾患管理の最適化を促進し、臨床転帰の改善を目指すことが期待される。

1.6 DRF 及び DMF の臨床開発プログラム

すべての DRF 及び DMF 臨床試験は、GCP、ヘルシンキ宣言、及び各国の要件に従って実施された。

1.6.1 DRF の第 I 相試験及び第 III 相試験の概要

DRF は 14 件の臨床試験（第 I 相試験 11 件及び第 III 相試験 3 件）で評価されている。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（2.7.2.1.2 項、2.7.2 表 2）。

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。試験デザインの詳細を表 1 に示す。

表 1　　DRF の第 III 相試験のデザイン

Study	Design	Treatment Duration	Number of Participants	Date of Study Conduct	Countries	Safety Endpoints and Assessments	Efficacy and PK Endpoints and Assessments	Dose Tested and Titration
A302	Randomized, double-blind GI tolerability study of DRF compared with DMF using 2 participant-rated GI symptom scales: the IGISIS and GGISIS; with 2 groups: Group 1: DRF 462 mg BID Group 2: DMF 240 mg BID	5 weeks	504	2017 to 2019	US, Germany, Poland	Assessments: AEs, vital signs, ECG, C-SSRS, physical examination, and clinical laboratory parameters	Primary, secondary, and exploratory tolerability endpoints: IGISIS and GGISIS results PK assessments (Part A): maximum observed concentration (C_{max}), AUC_{0-last}	DRF administered 462 mg BID after an initial 1-week dose titration period with 231 mg BID DMF administered 240 mg BID after an initial 1-week dose titration period with 120 mg BID
A301	Open-label, long-term safety, tolerability, and PK study of DRF in participants with RRMS, with 2 groups: De Novo: Those who had not participated in any prior study of DRF. Rollover: Those who had completed the treatment period of Study ALK8700-A302, receiving either DRF or DMF.	96 weeks	1057	2015 to 2021	US, Canada, Europe	Primary endpoints: AEs, vital signs, ECG, C-SSRS, physical examination, and clinical laboratory parameters	Secondary endpoint: ARR and proportion of subjects who experienced MS relapse; progression of disability and EDSS score; No Evidence of Disease Activity (NEDA); number of Gd+, new or newly enlarging T2 lesions, and new T1 hypointense lesions; T2 lesion volume, percent brain volume change; and T25-FW, EQ-5D-5L, and SF-12 results PK assessments: maximum observed concentration (C_{max}), time to reach C_{max} (T_{max}), AUC_{0-last}	DRF administered 462 mg BID after an initial 1-week dose titration period with 231 mg BID
272MS303	Open-label tolerability and PK study of DRF in East Asian participants with relapsing forms of MS, with 2 parts: Part 1: 24-week treatment period Part 2: 24-week safety follow-up for participants who completed Part 1.	48 weeks	102	2021 to 2024	Japan and China	Primary endpoints: AEs, vital signs, ECG, C-SSRS, and clinical laboratory parameters	Secondary endpoint: plasma concentrations of MMF and HES; noncompartmental plasma PK parameters of MMF and HES, including C_{max}, AUC_{0-last}, T_{max}, and $t_{1/2}$ (for MMF only) Exploratory endpoint: number of Gd+, new or newly enlarging T2 lesions, and new T1 hypointense lesions; ARR and proportion of subjects who experienced MS relapse; progression of disability on the EDSS	DRF administered 462 mg BID after an initial 1-week dose titration period with 231 mg BID

1.6.1.1 DRF の臨床試験における食事条件の概要

臨床試験における DRF の空腹時及び食後投与条件を表 2 に示す。第 I 相試験では、食事（高カロリー・高脂肪食を含む）の有無による DRF の曝露量と忍容性を検討した。これらの第 I 相試験では、高脂肪高カロリー食、中脂肪中カロリー食、低脂肪低カロリー食による MMF の AUC への影響は認められなかった（MMF の C_{max} は高脂肪高カロリー食により 44%低下［2.4 項］）。このため、第 III 相試験 A301 試験及び A302 試験では、高脂肪食高カロリー食の摂取が制限されていたが、DRF の食事の有無に関する制限は設けられていなかった。最後に、日本人を対象とした 272MS303 試験では、食事の種類を含め、食事及び食後の投与に関する制限はなかった。これらの食事及び食事条件の違いにもかかわらず、良好な DRF の忍容性はすべての DRF 第 III 相試験で確認された。

表 2 DRF の臨床試験における食事条件の概要

Study	Number of subjects administered DRF	Administration relative to meals/Restrictions on Fasting or Fat Content of Meal
Phase 3 studies (MS patients)		
A301	1057 (593 De Novo, 464 Rollover)	With or without food (excluding high-fat/high-calorie meals)
A302	253	With or without food (excluding high-fat/high-calorie meals)
272MS303	102 participants (52 Japanese and 50 Chinese)	No restrictions
Phase 1 studies (Healthy volunteers)		
001	78 (42 in Part 1, 12 in Part 2, 24 in Part 3)	Fasted
A102	76 (16 in Part A, 60 in Part B)	Fed (high-fat/high-calorie meal) versus fasted conditions
A105	10	Fasted
A103	35	Fasted
A104	42	After high-fat/high-calorie meal
A109	47	After meal (high fat/high calorie, medium fat/medium calorie, or low fat/low calorie meal) versus Fasted
272HV113	30	Fasted
A106	31	With distilled water, 5% v/v ethanol, or 40% v/v ethanol after overnight fast
A110	65	Fasted
A107	23	Fasted
Phase 1 study (Healthy volunteers and participants with renal impairment)		
A108	32 (8 Healthy volunteers, 24 participants with renal impairment)	Fed (standardized light snack consumed at least 2 hours prior to dosing)

1.6.2 DMF の第 II 相及び第 III 相試験の概要

DRF の開発をサポートする試験として、第 II 相多施設共同用量設定試験である C-1900 試験、第 III 相多施設共同試験である 109MS301 試験、109MS302 試験、109MS303 試験、及び 109MS305 試験が含まれた。なお、109MS303 試験は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の非盲検継続投与試験であった。試験デザインの詳細を表 3 に示す。

表 3　　DMF の第 II 相及び第 III 相試験のデザイン

Study	Design	Treatment Duration	Number of Participants	Date of Study Conduct	Countries	Safety Endpoints and Assessments	Efficacy and PK Endpoints	DMF Dose Tested and Titration
C-1900	Placebo-Controlled, efficacy and safety study of patients with RRMS Part 1: randomized to one of 3 DMF dosing regimens or placebo Part 2: patients who received placebo in Part 1 switched to DMF 240 mg TID; remaining patients continued their same DMF dosing regimen.	48 weeks	256	2004 to 2006	Czech Republic, Germany, Hungary, Poland, Russia, Turkey, the Netherlands, Sweden, Switzerland, and the United Kingdom	Safety Assessments: • Physical examination • Vital signs • 12-lead ECG • AE monitoring • Laboratory Safety Assessments	Primary endpoint: total number of Gd+ lesions Secondary endpoints: Gd+ lesions and new or newly-enlarging T2 hyperintense lesions Additional endpoints: new T1 hypointense lesions, EDSS, ARR, and proportion of relapse-free subjects	Part 1: randomized to DMF (120 mg QD; 120 mg TID, or 120 mg TID in the 1st week, and followed by 240 mg TID) or placebo for 24 weeks. Part 2: patients who received placebo in Part 1 switched to DMF 120 mg TID in the 1st week, followed by 240 mg TID; remaining patients continued their same DMF dosing regimen.
109MS301	Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-comparison, efficacy and safety study of DMF in participants with RRMS. 1:1:1 randomization to DMF BID, DMF TID, or placebo	96 weeks	1234	2007 to 2011	US, Europe, Australia, Canada, New Zealand, India, Mexico, Guatemala, Israel, and South Africa	Tertiary/Additional endpoints: AEs, vital signs, clinical laboratory parameters, physical examination including body weight, ECG parameters	Primary endpoint: proportion of relapsing participants Secondary endpoints: new or newly enlarging T2 hyperintense lesions, Gd+ lesions, ARR, EDSS	DMF administered 240 mg BID or TID after a 1-week titration at 120 mg BID or TID
109MS302	Randomized, double-blind, placebo-controlled, active-reference, efficacy and safety study of DMF in participants with RRMS. 1:1:1:1 randomization to DMF BID, DMF TID, placebo, or glatiramer acetate (20 mg subcutaneous injection once daily)	96 weeks	1417	2007 to 2011	US, Europe, Canada, New Zealand, Costa Rica, Mexico, Puerto Rico, India, and Israel	Tertiary/Additional endpoints: AEs, vital signs, clinical laboratory parameters, physical examination including body weight, ECG parameters	Primary endpoint: ARR Secondary endpoints: new or newly enlarging T2 hyperintense lesions, new T1 hypointense lesions, proportion of relapsing participants, EDSS	DMF administered 240 mg BID or TID after a 1-week titration at 120 mg BID or TID

Study	Design	Treatment Duration	Number of Participants	Date of Study Conduct	Countries	Safety Endpoints and Assessments	Efficacy and PK Endpoints	DMF Dose Tested and Titration
109MS303	Dose-blind, extension study of DMF long-term safety and efficacy in subjects with RRMS DMF participants from Study 109MS301 or Study 109MS302 continued to receive the same DMF dose in this extension study. Participants from placebo groups in Study 109MS301 or Study 109MS302 or glatiramer acetate in Study 109MS302 were randomized to DMF in a 1:1 DMF 240 mg BID or 240 mg TID	At least 8 years depending on enrollment date relative to protocol amendments [a]	1736	2009 to 2019	Australia, Austria, Belarus, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Canada, Croatia, Czech Republic, Estonia, France, Germany, Greece, Guatemala, India, Ireland, Israel, Italy, Latvia, Mexico, the Netherlands, 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)	Primary endpoint: long-term safety profile Safety Assessments • Physical examination • Vital signs • 12-lead ECG • AE monitoring • Laboratory Safety Assessments	Secondary endpoints: relapse, ARR, EDSS, Gd+ lesions, new or newly enlarging T2 lesions and volume of total T2 lesions, new T1 hypointense lesions and volume of T1 hypointense lesions, brain atrophy, MTR, SF-36 and EQ-5D, and VFT.	DMF 240 mg BID and TID
109MS305	Part I: randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week efficacy and safety evaluation of DMF in participants with RRMS. 1:1 randomization to DMF BID or placebo Part II: open-label safety extension in the following groups: Placebo → DMF 240 mg BID (“switchers”; hereafter PBO→ DMF) DMF 240 mg BID → DMF 240 mg BID (“continuers”)	Part I: 24 weeks Part II: 216 weeks	Part I: 224 Part II: 213	Part I: 2013 to 2015 Part II: 2013 to 2018	Japan, Republic of Korea, Taiwan, Czech Republic, and Poland	Part I additional assessments • AE and SAE monitoring • Physical and neurological examinations • Vital signs • ECG parameters (Part I only) • Laboratory Safety Assessments Part II primary endpoints: long-term safety profile as described above Part II additional endpoints: lymphocyte and subset counts	Part I primary endpoints: new Gd+ lesions at Weeks 12, 16, 20, and 24 Part I secondary endpoints: new Gd+ lesions from Baseline to Week 24, new or newly enlarging T2 hyperintense lesions at Week 24	DMF administered 240 mg BID after a 1-week titration at 120 mg BID or TID

[a] The duration of Study 109MS303 was changed over the course of 4 different protocol amendments to a duration of at least 8 years and up to 12 years, in addition to the 2 years of treatment in the preceding studies Study 109MS301 or 109MS302. For efficacy results, as the results are for a total of 10 years of Study 109MS301 or 109MS302 and Study 109MS303, the treatment period was up to 10 years. For safety results, as some of the subjects who transferred from the DMF arm of Study 109MS301 or 109MS302 to Study 109MS303 received DMF for a maximum of 12 years in total, the treatment period was up to 12 years.

1.7 開発及び承認状況

1.7.1 PMDA との相談状況

20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を行い、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]について協議した。医薬品[redacted]相談は、[redacted]に関する医薬品[redacted]相談における[redacted]として 20[redacted] 年 [redacted] 月（[redacted]）及び [redacted] 月（[redacted]）に実施し、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した。また、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し、医薬品承認申請を行うことを合意した。

1.7.2 海外規制当局との相談及び承認状況

VUMERITY（DRF）は、DMF のデータを参照した 505 (b) (2) 新薬承認申請に基づき、2019 年 10 月に FDA により承認された。欧州では、DRF は 2021 年 9 月に欧州医薬品庁により承認された。2024 年 3 月 26 日までに、世界 40 ヵ国以上で承認取得されている。

2 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤の組成

DRF の市販予定製剤は、腸溶性（DR）のミニタブレットをヒプロメロースカプセルに充填したカプセル剤であり、1 カプセルの DRF の含量は 231 mg である（生物薬剤学試験及び関連する分析法［2.7.1.1.3.2 項］）。ミニタブレットは DR コーティングされ、胃などの酸性環境下で薬物の即時放出を防止しつつ、消化管で放出され吸収されるよう設計されており、製剤の放出はミニタブレットが溶解する適切な pH 環境に達するまで遅延する。

001 試験のパート 3（徐放性［ER］製剤を探索的に評価）及び A105 試験（放射性標識した DRF 及び非標識 DRF を使用）を除き、いずれの臨床試験も DRF の市販予定製剤を用いて実施され、001 試験及び A102 試験を除き、第 III 相臨床試験の用量である 462 mg を投与した。

市販製剤の製造施設として [redacted] 社（現、[redacted] 社）の登録をサポートするため、Alkermes 社で製造された市販製剤（標準製剤）と [redacted] 社で製造された試験製剤の BE 試験（272HV113 試験）を実施した。272HV113 試験の結果、MMF の C_{max} 及び AUC_{∞} に基づき、Alkermes 社の市販製剤（標準製剤）と [redacted] 社（現、[redacted] 社）の試験製剤は生物学的に同等であることが示された。

2.2 溶出試験法

製剤の分析のためにバリデートされた 2 段階の溶出試験法を確立した（3.2.P.5.2 項）。現行のパドル法では、DR コーティングレベル及び崩壊剤レベルを判定できることが示されており、品質管理の目的に適合していた。当初のバスケット法と現在のパドル法は、いずれも酸性試験液では 2 時間の時点で、緩衝液では 1 時間の時点で溶出が同等になる。

2.3 生体試料分析法

バリデートされた分析法を用いて酸処理した血漿中の DRF 及びその代謝物（MMF 及び RDC-8439）の濃度を測定した（2.7.1.1.4.1.1 項）。また、血漿中及び尿中の MMF 及び HES もバリデートされた分析法を用いて測定した（2.7.1.1.4.1.2 項及び 2.7.1.1.4.1.3 項）。すべての試料の分析には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析を用いた。

酸処理した血漿中の DRF、MMF、及び RDC-8439 の分析法の検量線範囲は 25.0～10000 ng/mL（[redacted]）、及び 10.0～4000 ng/mL（[redacted]）であった。酸処理した血漿中の HES の分析法の検量線範囲は 50.0～10000 ng/mL（[redacted]）であった。酸処理していない血漿中及び尿中の MMF の分析法の検量線範囲は、それぞれ 25.0～10000 ng/mL（[redacted] 及び [redacted]）並びに 10.0 ～ 4000 ng/mL（[redacted]）であった。酸処理していない血漿中及び尿中の HES の検量線範囲はいずれも 50.0～10000 ng/mL（[redacted]）であった。

血漿中ジゴキシン及びモキシフロキサシンのバリデートされた分析法の検量線範囲は、それぞれ 10.0 ～ 5000 pg/mL（[redacted]）及び 20.0 ～ 4000 ng/mL（[redacted]

[redacted]）であった。

2.4 食事の影響

2.4.1 DRF 投与後の曝露に対する食事の影響

DRF を投与したときの MMF 及び HES の吸収速度及び吸収量に対する食事の影響は、空腹時と様々な食事の条件（低脂肪低カロリー食、中脂肪中カロリー食、又は高脂肪高カロリー食）との比較により検討した（2.7.1.3.1 項）。

食事中の脂肪及びカロリーは、MMF の C_{max} 及び t_{max} に影響を及ぼすが、総曝露量（AUC）への影響は小さかった（差は約 5%未満）。空腹時と比較して低脂肪低カロリー食、中脂肪中カロリー食、及び高脂肪高カロリー食の摂取で MMF の C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 12%、25%、及び 44%低下した。

HES の曝露量（C_{max} 及び AUC）も空腹時と食後投与（食事の種類は問わない）で比較した。空腹時投与と比較して、食後に DRF を投与したときには、HES の吸収は遅延し、t_{max} の中央値は延長した。空腹時投与と比較して食後では、C_{max} の平均値が 18%低下し、AUC_{last} の平均値が 12%低下した。

高脂肪高カロリー食は MMF の Cmax に影響を及ぼすが、他の食事条件では AUC への影響は小さかった（差は約 5%未満）。

以上の所見より、DRF は食事の有無及び食事の内容にかかわらず投与可能となり、更に、食事の時間に関係なく投与が可能になることから、服薬遵守率が向上することが期待される。

2.4.2 空腹時及び食後に DRF 及び DMF を投与したときの MMF 曝露量の比較

DRF 及び DMF を投与したときの MMF（活性代謝物）の曝露量に対する食事の影響は同程度であった（2.7.1.3.2 項、2.7.1 図 12）。DRF と DMF を投与したときの MMF の曝露量（AUC）は，すべての食事条件で同程度であった。また、DRF を投与したときの MMF の C_{max} の個別値は、DMF を投与したときの Cmax の範囲内であった。MMF の C_{max} は、低脂肪低カロリー食、中脂肪中カロリー食、及び高脂肪高カロリー食でそれぞれ約 12%、25%、及び 44%低下しており、MMF の C_{max} への影響の程度は、脂肪又はカロリー量と関連していた（図 2 及び 2.7.1 表 12）。

A302 試験では DMF 及び DRF を空腹時及び食後に投与したが、DMF と比べて DRF の消化管症状の忍容性が改善されたことから、DRF は食事の有無にかかわらず投与可能とした（2.7.3.2.1.2.5 項）。

図 2　　DRF 及び DMF を投与したときの MMF の C_{max} に対する食事の影響（空腹時投与の場合と比較した C_{max} の GMR の変化率）



Source: Module 2.7.1, 図 13

以上より、DRF を様々な食事の条件（空腹時、低脂肪低カロリー食、中脂肪中カロリー食、及び高脂肪高カロリー食）で投与したときの MMF の曝露量は、いずれもテクフィデラの製品ラベルに記載されている用法・用量で DMF を空腹時又は食後に投与したときの範囲内に収まっていた。

2.5　　生物薬剤学の結論

- DRF 462 mg を空腹時投与したときの MMF の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、DMF 240 mg を空腹時投与したときと生物学的に同等である。
- DRF は食事の有無にかかわらず投与可能である。DRF を投与したときの MMF の AUC に対する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による影響は認められなかった。DRF を投与したときの MMF の C_{max} は高脂肪高カロリー食で最も大きく低下し（44%）、中脂肪中カロリー食及び低脂肪低カロリー食ではそれぞれ 25%及び 12%低下した。MMF の C_{max} の低下は高脂肪高カロリー食後に DMF 240 mg を投与したとき（41%）と DRF を投与したときで同程度であった。
- DRF はアルコールと共に投与可能であり、エタノール 5%（容積／容積［v/v］）及び 40%（v/v）存在下で MMF の AUC に対する影響は認められず、C_{max} への影響も最小限であった。したがって、アルコールの同時摂取により本剤は過量放出（dose dumping）を誘発しない（2.7.1.2.2 項）。
- DRF 462 mg を投与する場合、食事又はアルコールの摂取制限は必要ない。
- 標準製剤（Alkermes 社）及び試験製剤（[redacted] 社、現 [redacted] 社）は、DRF 462 mg 投与後の MMF の C_{max} 及び AUC_{∞}の評価から生物学的に同等であり、両製剤には互換性がある。

3 臨床薬理に関する概括評価

DRF の臨床薬理は、MS 患者を対象に DRF 及びその代謝物（MMF、HES、及び RDC-8439）の PK を評価した、第 I 相臨床試験 11 試験及び第 III 相臨床試験 3 試験（国際共同試験 2 試験［A301 試験及び A302 試験］、及びアジア太平洋地域の RMS 被験者［日本人を含む］を対象とした試験［272MS303 試験］）を含む 14 の臨床試験に基づき評価した。これらの試験には、単回及び反復投与による MMF 及び HES の PK 試験、ADME 試験、BE 試験、相対的 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/QTc 評価試験、腎機能障害試験、及びジゴキシンとの DDI 試験が含まれる。アジア人としての民族を含む内因性及び外因性要因が PK に及ぼす影響を評価するため、第 I 相臨床試験及び 3 つの第 III 相臨床試験の統合データを用いた母集団 PK 解析（CPP-[redacted]-002-BIIB098）を実施した。

各試験の CSR の 11 章「薬物動態の結果」に BA の情報が記載されているため、M5.3.1.1「バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書」に別途 BA 報告書は添付していない。

ヒト生体試料報告書を用いた薬物動態に関連する試験の報告書は、M4（血漿タンパク結合試験の報告書：M4.2.2.3「分布」、肝代謝試験の報告書：M4.2.2.4「代謝」、薬物相互作用試験の報告書：M4.2.2.2「吸収」）に添付した。

患者の PK 及び忍容性に関する情報は A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験のそれぞれの CSR（PK：11 章「薬物動態の結果」、忍容性：12 章「安全性の結果」）に記載されているため、患者の PK 及び忍容性に関する個別の報告書を M5.3.3.2「患者における PK 及び初期忍容性試験報告書」に添付していない。

3.1 薬物動態

経口投与後、DRF は、体内でエステラーゼによって速やかに主代謝物である MMF（活性代謝物）及び HES（不活性代謝物）へと代謝される。血漿中 DRF 濃度は定量下限（LLOQ）を下回っていたため、本項には DRF の PK の結果を記載していない。

MMF の PK は、DRF の空腹時単回及び反復投与後において線形を示した。単回及び反復投与後の MMF の PK プロファイルは個体間変動が大きく、薬物濃度時間推移に不規則な形状が認められたが、MMF の曝露量は投与回数にかかわらず一貫していた（表 4）。

PK プロファイルとして、MMF の吸収の遅延が認められた。健康被験者に DRF を臨床用量である 462 mg（231 mg カプセル 2 つ）で投与したときの MMF の t_{max}（中央値）は 2～3 時間であった。MMF の $t_{1/2}$ は用量に比例せず、約 0.6～0.9 時間であった（臨床薬理試験［2.7.2.2.2 項］）。MMF は速やかに定常状態に達し、意味のある蓄積は認められなかった（2.7.2.2.3 項）。

表 4　　健康被験者に DRF を空腹時に投与したときの血漿中 MMF の PK パラメータの要約

Study	Dose (mg)	Day	N	Mean (SD)					
				C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h) [a]	AUC_{last} (μg·h/mL)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
A103	462	1 [b]	35	1.70 (0.699)	2.50 (1.5, 6.0)	3.52 (1.09)	0.755 (0.201)	67.7 (21.1)	74.8 (33.1)
A107	462 [c]	11 [b]	23	1.62 (0.808)	3.00 (2.0, 4.6)	2.95 (0.995)	0.694 (0.172)	80.1 (34.0)	83.2 (56.3)
A107	462	15 [d]	23	1.62 (0.655)	2.50 (1.5, 6.5)	3.23 (1.06)	0.674 (0.176)	72.9 (25.5)	72.5 (43.8)

[a] Median (minimum, maximum).
[b] Single dose.
[c] With digoxin 0.25 mg.
[d] Multiple doses for 5 days.
Source: Module 2.7.2, 表 35

3.2　　用量比例性

DRF を単回経口投与したときの血漿中 MMF の曝露量は、49～980 mg の用量範囲で、DRF の用量に比例して増加した（2.7.2 表 5）。また、DRF を反復経口投与したときの MMF の曝露量は、210、420、及び 630 mg の用量で、DRF の用量に比例して増加した（2.7.2.2.3.1 項）。

同様に、DRF を単回経口投与したときの血漿中 HES の用量比例性解析の結果、血漿中 HES の曝露量は DRF 49～980 mg の用量範囲で、用量に比例して増加した（2.7.2.2.2.1 項）。これらの結果は、反復経口投与の結果からも裏付けられており、DRF 210、420、630 mg の用量で HES の曝露量が用量に比例して増加することが確認されている（2.7.2.2.3.1 項）。

日本人被験者でも、MMF の PK は、DRF の初回用量（231 mg）と維持用量（462 mg）との間で用量に比例すると考えられる（2.7.2.3.3.2 項）。

3.3　　吸収、分布、代謝、排泄

3.3.1　　吸収

In vitro で、DRF 及びその代謝物（HES、MMF、及び RDC-8439）は Caco-2 細胞を介して能動輸送されなかった。DRF 及び HES は、消化管への排出トランスポーターである乳がん耐性タンパク質の基質ではなかった。In vitro で、HES は肝取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、又は有機カチオントランスポーター（OCT）1 の基質又は阻害剤ではなく、腎分泌のメディエーター（有機アニオントランスポーター［OAT］1、OAT3、OCT2、多剤排出トランスポーター［MATE］1、MATE2-K、又は P 糖蛋白［P-gp］）の阻害薬ではなかった（2.7.2.3.1.1 項）。

放射性標識したプロドラッグ（DMF 及び DRF）の糞中からの回収率は 1%未満であったことから、投与した DRF のほとんどが吸収されると結論できる（2.7.2.3.1.1 項）。

DRF の吸収に対する食事の影響を、健康被験者を対象に評価した。空腹時投与と比較して食後投与で、MMF の t_{max}（中央値）は遅延し、C_{max}（平均値）は低下した。AUC（平均値）は空腹時投与と比較して食後投与でほとんど減少せず、吸収の程度は比較的変化しなかった。MMF の C_{max} への影響の程度は、脂肪又はカロリー量と関連しており、空腹時と比較した MMF の C_{max} の低下率（平均値）は、低脂肪低カロリー食、中脂肪中カロリー食、及び高脂肪高カロリー食の食後投与でそれぞれ 12%、25%、及び 44%であった。DRF を食後に投与しても、MMF の曝露量（AUC）に臨床的に意味のある変化はないと考えられる（2.7.2.3.1.1 項）。

MMF は P-gp を介した相互作用を示さない（2.7.2.3.5.3 項）。

3.3.2 分布

DRF は全身循環に到達する前に代謝されるため、in vivo での分布は認められない。In vitro で、DRF のヒト血漿タンパク結合率は 83.0%～87.4%であり、濃度依存性は認められなかった。DRF はヒト血清アルブミン（35.1%～42.0%）及び α1-酸性糖タンパク質（18.0%～29.0%）のいずれとも結合する（薬物動態試験の概要文［2.6.4.4.2.2 項］）。

MMF は、検討したすべてのヒト血漿画分でタンパク質に結合しないか、タンパク結合率は非常に低かった（25%以下）（2.7.2.3.1.2 項）。

MMF の血液／血漿比はヒト全血で 0.32～0.62 であり、MMF の赤血球への移行は有意ではなかった（2.7.2.3.1.2 項）。

DRF を 210～980 mg の用量範囲で空腹時に健康被験者に投与したときの MMF の V_z/F の平均値は、63.9～130 L であり、この用量範囲では用量依存性は認められなかった。MMF の V_z/F は腎機能障害の影響を受けなかった（2.7.2.3.1.2 項）。

HES の血漿タンパク結合率は MMF と同程度であり、0%～21%と低かった。DRF を健康被験者に空腹時に投与したときの HES の V_z/F の平均値は 33.4～52.1 L であり、用量依存性は認められなかった。マスバランス試験で、総放射能（TRA）の V_z/F（HES 代謝物と関連）の平均値は、血漿及び全血で同程度であった（それぞれ 50.7 及び 56.5 L）。TRA の血液／血漿比は C_{max} で 0.848、AUC で 0.615 であった。HES の V_z/F は腎機能障害の影響を受けなかった（2.7.2.3.1.2 項）。

3.3.3 代謝

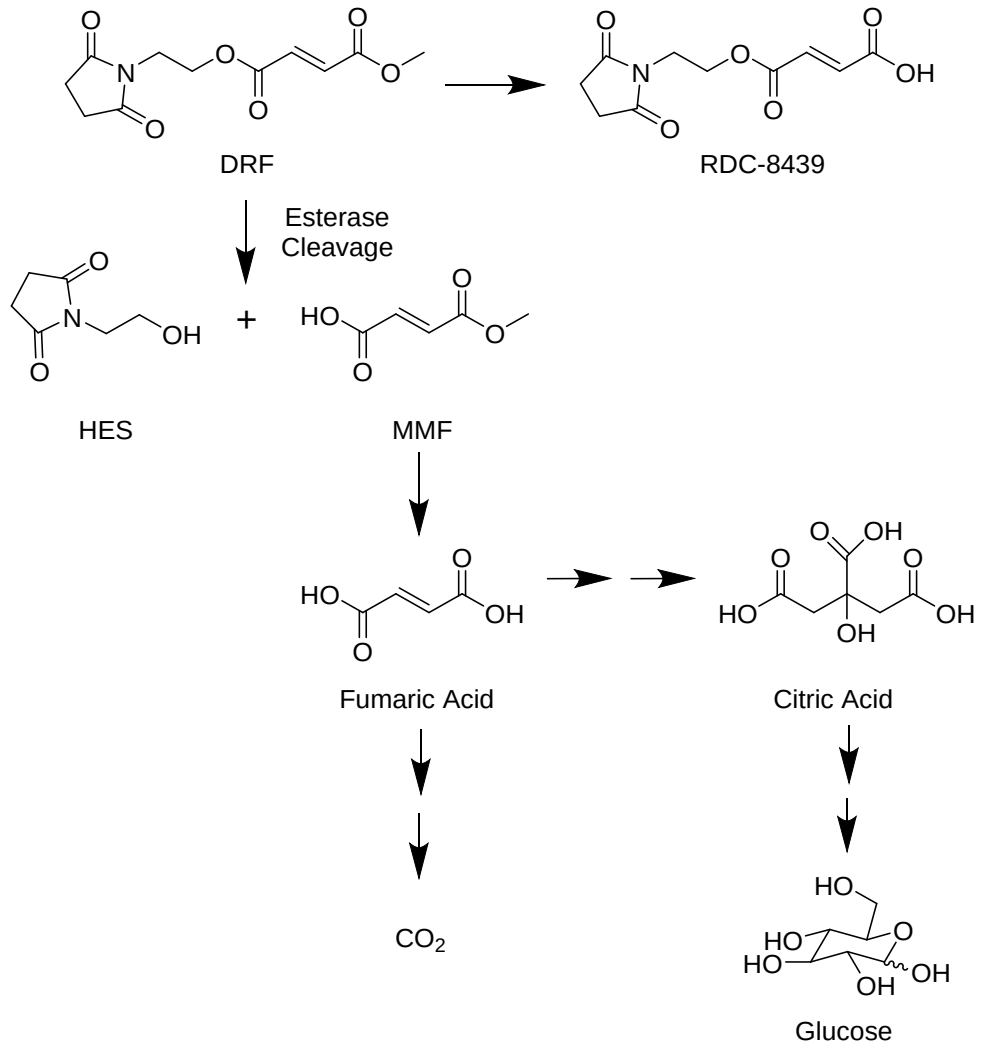
DRF はエステラーゼにより加水分解されて MMF、HES、及び RDC-8439 に代謝される（図 3）。DRF の血漿中濃度は LLOQ を下回っていたため、DRF の PK パラメータについては記載していない。

MMF の代謝は、DMF 開発の一環として、in vitro 及び in vivo 試験の両方で評価された。MMF の代謝はエステラーゼとそれに続くクエン酸（TCA）回路を介することが知られている。MMF の代謝にチトクローム P450（CYP）酵素は関与しない（109HV102 試験、DMF の初回申請 CTD 参照）。

プロモイエティ（コハク酸イミド部分）を標識した[^{14}C]-DRF のマスバランス試験で、HES が

血漿中の主な代謝物であることが確認され、TRA の約 86.3%を占めた。このプロモイエティ（コハク酸イミド部分）部分から 2 種類の微量代謝物も認められた。[^{14}C]-DMF を用いた ADME 試験で、グルコースが主な循環代謝物として同定され、0～24 時間のヒト血漿検体中の抽出可能な TRA の 60.5%を占めた。その他の循環代謝物は、フマル酸、クエン酸、MMF などであった（2.7.2.3.1.3 項）。

図 3　　DRF の代謝経路



Source: Module 2.7.2, 図 14

3.3.4　　排泄

DRF 投与後の MMF の CL/F は約 60～75 L/h であり、$t_{1/2}$ は約 0.6～0.9 時間であった。MMF の尿中排泄は投与量の 0.3%未満とわずかであった（2.7.2.3.1.4 項）。DRF は MMF として主に呼気中に CO_2 として排泄された（2.7.2.3.1.4 項）。

HES の CL/F は約 2～3 L/h であり、$t_{1/2}$ は約 8～22 時間であった。HES は主に尿中に排泄された

（約 85.7%）（2.7.2.3.1.4 項）。HES は尿中の主成分であった（投与量の約 58%～63%）。代謝物プロファイルに基づくと、HES は血漿中を循環する主な代謝物でもあり、TRA の約 86.3%を占めた。

3.4 内因性要因

3.4.1 人種

3.4.1.1 日本人と非アジア人の比較

DRF を経口投与したときの MMF 及び HES の PK プロファイルは、日本人（272MS303 試験）と非アジア人（A301 試験）で類似していた（2.7.2.3.4.1.1 項）。

頻回採血による被験者ごとの血漿中 MMF 及び HES の濃度推移、並びにスパース採血による投与前（トラフ）及び投与後 2～3 時間の定常状態での血漿中 MMF 及び HES の濃度推移に基づくと、これら 2 試験で、日本人 MS 患者と非アジア人 MS 患者との間で MMF 及び HES の PK に本質的な違いがないことが示された。

表 5 日本人（272MS303 試験）及び非アジア人（A301 試験）での Day 29 及び 57 の測定時点別の PK 濃度（μg/mL）の概要（スパース採血 PK 解析対象集団）

		MMF		HES	
Day	Time	Non-Asians A301 (N=45)	Japanese 272MS303 (N=49)	Non-Asians A301 (N=45)	Japanese 272MS303 (N=49)
Day 29	Predose (trough)	0.1 (0.05, 0.40)	0.1 (0.05, 0.10)	8.5 (7.33, 9.79)	8.2 (7.58, 8.96)
	2-3 hours post dose	0.9 (0.68, 1.26)	0.9 (0.60, 1.42)	10.01 (8.83, 11.46)	9.1 (8.18, 10.21)
Day 57	Predose (trough)	0.1 (0.04, 0.17)	0.1 (0.06, 0.13)	9.1 (8.18, 10.15)	8.4 (7.50, 9.43)
	2-3 hours post dose	0.9 (0.64, 1.34)	0.7 (0.49, 1.12)	10.4 (9.34, 11.51)	9.5 (8.62, 10.50)

Data represent geometric mean (95% CIs)
For Non-Asian subjects Day 29 PK concentrations are corresponding to nominal Day 15.
Source: Module 2.7.2, 表 29

日本人患者と非アジア人患者のノンコンパートメント法で算出した定常状態での PK パラメータを比較したとき、これら 2 試験で、C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last} を含む PK パラメータに大きな差は認められなかった。

表 6　日本人（272MS303 試験）及び非アジア人（A301 試験）での Day 29 の PK パラメータの概要（頻回採血 PK 解析対象集団）

Parameter	MMF		HES	
	Non-Asians A301 (N=45)	Japanese 272MS303 (N=7)	Non-Asians A301 (N=45)	Japanese 272MS303 (N=7)
C_{max} (µg/mL)	1.7 (1.33, 2.22)	1.2 (0.74, 1.98)	12.8 (11.69, 13.92)	11.6 (9.12, 14.77)
t_{max} (h)	2.0 (0, 8)	3.8 (2, 6)	3.00 (0.0, 6.0)	5.80 (05, 7.9)
AUC_{last} (µg·h/mL)	3.5 (2.69, 4.56)	3.6 (2.61, 5.01)	81.9 (69.72, 96.21)	75.3 (57.71, 98.14)
$t_{1/2}$ (h)	NC	1.1 (0.51, 2.28) [a]	NC	NC

[a] n=3
Data represent geometric mean (95% CIs) for AUC_{last}, C_{max} and $t_{1/2}$, and median (minimum, maximum) for t_{max}
Intensive PK samples for Non-Asians are collected at nominal Day 29. Intensive PK samples for Japanese are collected at any timepoint on Day 27, 29, 60, or 114
Source: Module 2.7.2, 表 30

母集団 PK 解析（CPP-[redacted]-002-BIIB098）では、以前に特定されている共変量、すなわち体重、食事摂取、被験者の状態（MMF のみ）、及び推算糸球体濾過量（eGFR）（HES のみ）の影響を考慮した後、アジア人としての民族は MMF 又は HES の PK に影響を及ぼす共変量として特定されなかった。

モデルで推定した日本人 MS 患者の MMF の $t_{1/2}$ の中央値（2.35 時間）は、非アジア人患者（2.07 時間）と比較してわずかに長かった。日本人患者の HES の $t_{1/2}$ の中央値（12.6 時間）は、非アジア人患者（15.0 時間）と比較してわずかに短かった。

モデルで推定した post-hoc PK パラメータに基づく評価では、民族的要因（日本人）は MMF 又は HES の PK に対して臨床的に意味のある影響を示すものではなかった。

3.4.1.2　他の民族の影響

民族は母集団 PK 解析で MMF 又は HES の PK に影響を及ぼさなかった。PK モデルパラメータに対する民族の影響を、カテゴリー変数（白人、黒人、アジア人、及びその他）として視覚的に評価した結果、post-hoc PK パラメータとこれらの民族との間に傾向は認められなかった。母集団 PK データセットに含まれた 519 例の多く（52.8%）は白人であり、23.1%は黒人、23.1%はアジア人、他の民族（1.0%）はほとんどいなかった（2.7.2.3.4.1.2 項）。

3.4.2　年齢、性別、体重

母集団 PK 解析（2.7.2.3.2 項）で、年齢及び性別は MMF 又は HES の PK に影響を及ぼさなかった。PK モデルパラメータに対する年齢及び性別の影響を視覚的に評価した結果、post-hoc PK パラメータと年齢又は性別との間に傾向は認められなかった。母集団 PK データセットに含まれ

た 519 例中 231 例（44.5%）が男性であり、288 例（55.5%）が女性であった。年齢の中央値は 35 歳（範囲：18～75 歳）で、3.9%が 65 歳以上であった（2.7.2.3.4.2 項）。

小児患者を対象とした DRF の試験はこれまで実施されていない。

体重に基づいて DRF の用量を調節する必要はない。体重は MMF 及び HES の曝露量に影響を及ぼすことがわかったが、この影響は臨床的に関連するものではないと予測される。また、体重は MMF の曝露量に対する有意な共変量であったが、DMF の有効性に有意な影響を及ぼさなかったことから、体重に基づく DMF の用量調節は不要と考える（109MS301 試験及び 109MS302 試験、DMF の初回申請 CTD 参照）。したがって、DRF の予定申請用量の投与により DMF の承認用量の投与と同程度の MMF の曝露量が得られることから（2.7.2.3.4.3 項）、DRF でも臨床的に意味のある影響はないと考えられる。

3.4.3 腎機能障害

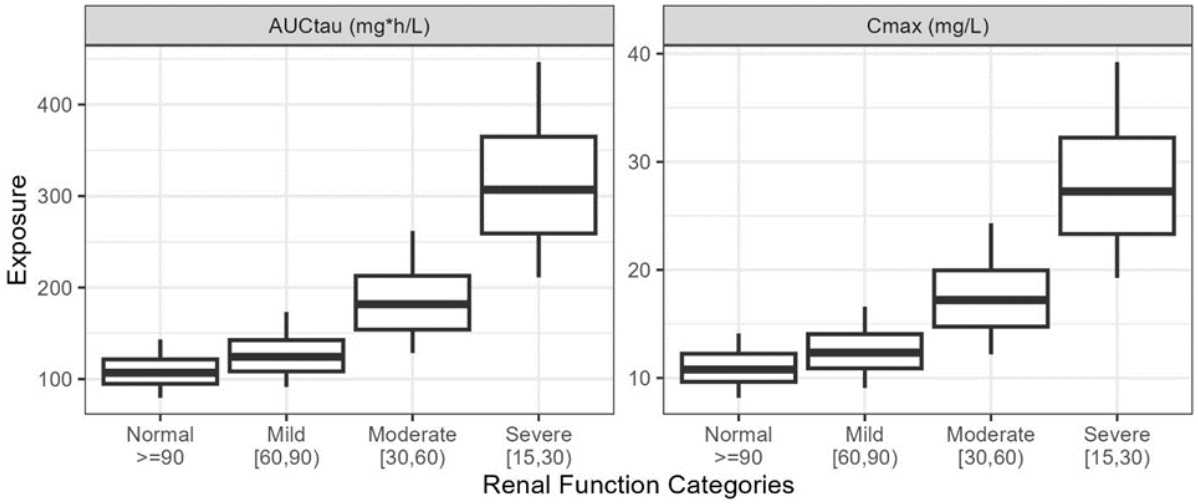
MMF の PK に対する腎機能障害の影響は認められなかったため、腎機能障害を有する患者で用量を調節する必要はないと考えられる（2.7.2.3.4.4 項）。

HES の CL の機序と一貫して、HES の AUC_{tau} 及び C_{max} は、母集団 PK 解析から予測されるように、腎機能障害の重症度に伴って増加した（図 4）。

母集団 PK 解析で予測されたとおり、腎機能障害に伴う HES の CL/F の変化により、eGFR が 60、30、及び 15 mL/min の被験者の定常状態での AUC_{tau} は腎機能が正常（eGFR 90 mL/min 以上）の被験者と比較してそれぞれ 35%、125%、及び 276%増加し、C_{max} はそれぞれ 28%、102%、及び 225%増加した（CPP-[redacted]-002-BIIB098）。予測値は、A108 試験で得られた HES の曝露量の増加と一致しており、腎機能が正常な被験者と比較して重度の腎機能障害被験者で曝露量は約 2.5 倍に増加した（2.7.2.3.4.4 項）。

要約すると、腎機能障害を有する被験者では用量を調節する必要はない。腎機能が低下している被験者では、HES の CL に若干の影響が認められたが、HES は不活性代謝物であることから、臨床的に重要ではないと考えられる（2.7.2.3.4.4 項）。

図 4　　腎機能重症度別の 462 mg BID 投与後の定常状態でのシミュレーションした HES の曝露量



5th, 25th, 50th, 75th, and 95th percentile predictions are shown.
Simulation assumes weight of 70 kg with unrestricted food intake. Renal function is simulated as a uniform distribution of 500 subjects within each category. Each set is simulated with IIV.
Source: Module 2.7.2, 図 37

3.4.4　　肝機能障害

DRF に肝機能障害は影響を及ぼさないと考えられるため、肝機能障害を有する被験者を対象とした DRF の試験は実施していない。肝機能障害を有する被験者では用量を調節する必要はないと考えられる（2.7.2.3.4.5 項）。

DRF はエステラーゼにより代謝され、MMF はエステラーゼを介して、CYP の関与なしに TCA 回路を介して代謝される。そのため、肝機能障害は DRF、MMF、HES、又は RDC-8439 の PK に影響を及ぼさないと考えられる。血中肝機能検査値は全体的に、母集団 PK 解析に含まれた被験者では、基準値上限（ULN）の 2 倍以内であった（2.7.2.3.4.5 項）。

3.4.5　　疾病状態

母集団 PK 解析（CPP-[redacted]-002-BIIB098）では、健康被験者の空腹時、及び MS 患者の空腹時又は食事の制限がない状態での疾病状態を比較した。MS の病態は健康被験者と比較して MMF の CL/F を 24.6%低下させると予測され、MS 患者の MMF 曝露量が健康被験者よりも大きくなることが示唆された。空腹時に DRF 462 mg BID 反復投与したとき、体重 70 kg の MS 患者では、体重 70 kg の健康被験者と比較して定常状態下の AUC_{tau} が 33%、C_{max} が 11%高いと予測される。臨床試験では、患者は通常食事の制限なく DRF を服用し、健康被験者は通常空腹時に DRF を服用した。食事の制限なく DRF を投与された体重 70 kg の MS 患者と、空腹時に DRF を投与された体重 70 kg の健康被験者と比較して、MMF の AUC_{tau} が 33%高く、C_{max} が 23%高いと予測される。MS 患者の MMF 曝露量は健康被験者と比較して高いが、MS 患者の安全性プロファイルは良好であった。

HES の PK に及ぼす疾病状態の明らかな影響はみられない（2.7.2.3.4.6 項）。

3.5 外因性要因

DRF は、食事の有無にかかわらず投与可能である。高脂肪高カロリー食、中脂肪中カロリー食、低脂肪低カロリー食のいずれでも MMF の AUC、HES の C_{max} 及び AUC への影響は認められなかった。DRF を食後に投与したときの MMF の C_{max} は 44%低下したが、これは高脂肪高カロリー食後に DMF 240 mg を投与したときの C_{max} の 41%の低下と一致しており、臨床的に意味はないと考えられた（2.7.2.3.5.1 項）。

A106 試験（2.7.1.2.2 項）で、エタノール 5%（v/v）及び 40%（v/v）存在下に DRF を投与したときに MMF の AUC への影響は認められず、C_{max} への影響はわずかであった（DRF 462 mg をエタノール 5%（v/v）又は 40%（v/v）のいずれかと同時摂取したとき、MMF の C_{max} の平均値はそれぞれ 9%及び 21%低下）。HES の PK に対する影響は認められなかった（2.7.2.3.5.2 項）。アルコールは PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、過量放出（dose dumping）を引き起こさないため、DRF はアルコールと共に投与することができる。

In vitro 試験で、DRF、MMF、HES、及び RDC-8439 は、臨床的に意味のある濃度で CYP 酵素を阻害又は誘導しなかった（2.6.4.7 項）。したがって、DRF を CYP 酵素により代謝される薬剤と併用しても、併用薬の PK に影響を及ぼさないと考えられる。

In vitro 試験で、DRF、MMF、HES、及び RDC-8439 は P-gp を誘導しなかった。また、MMF、HES、及び RDC-8439 は P-gp を阻害しなかった（2.6.4.7 項）。しかし、in vitro 試験で DRF は P-gp を阻害する可能性が示されたことから、ジゴキシンを用いた臨床 DDI 試験を実施した（A107 試験）。この臨床試験では、ジゴキシンの曝露量は、ジゴキシンの単独投与と比較して DRF との併用投与で約 10%減少した。このジゴキシンの曝露量の減少の原因は不明であるが、ジゴキシンの PK プロファイルは、ジゴキシンを単独又は DRF と併用で投与した場合のいずれでも全体的に類似しており、DRF は in vivo で P-gp を阻害せず、血漿中ジゴキシン濃度を上昇させないことが示された。ジゴキシンの併用投与は DRF の PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.5.3 項）。

3.6 薬力学

3.6.1 QT 間隔への影響

DRF BID の臨床用量（462 mg）及び臨床用量よりも高用量（924 mg）を反復投与したとき、QTc の延長は認められず、MMF 及び HES の血漿中濃度と Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）との関連性も認められなかった（2.7.2.3.6 項）。臨床用量よりも高用量（924 mg）までの DRF の用量で、懸念される QT に対する影響（10 msec 超）は、濃度 - QTc 解析及び時点別解析のいずれでも否定された。軽度の QT 短縮が認められたが、臨床的な意味はないと考えられた。検討した用量の DRF で、心拍数、PR 間隔、並びに QRS 幅及び T 波の形状への影響は認められず、U 波も認められなかった。

3.7 主要な臨床薬理学的所見

臨床薬理試験の主な知見は以下のとおりである。

- DRF はエステラーゼにより加水分解されて、速やかに MMF（活性代謝物）、HES、及び RDC-8439 に代謝される。DRF は血漿中で検出できない。RDC-8439 は微量代謝物であり、血漿中ではわずかに検出可能であった。
  - DRF 投与後に血漿中に検出された主な代謝物は、MMF（活性代謝物）及び HES（不活性代謝物）であった。MMF は血漿中から速やかに消失し、$t_{1/2}$ の平均値は約 0.6～0.9 時間であった。HES の $t_{1/2}$ の平均値は約 8～22 時間で、血漿中から緩やかに消失した。単回及び反復投与（49～980 mg）したとき、MMF 及び HES の曝露量は用量に比例して増加した。
  - BID 投与したとき、MMF はわずかに蓄積するか蓄積は認められなかった（0.9～1.2 倍）。HES の $t_{1/2}$ は投与間隔より長く、DRF の BID 投与により 2.1～2.5 倍の蓄積が認められた。健康被験者での定常状態下の HES の曝露量は、定常状態下の MMF の曝露量の 10～13 倍であった。
  - DRF のプロモイエティ部分は主に腎排泄され、DRF の総投与量の約 60%が HES として回収された。
  - MMF 及び HES の血漿タンパク質結合率はいずれも非常に低く（それぞれ 25%以下及び 21%以下）、濃度依存性は認められなかった。
- 内因性要因の概要は以下のとおりである。
  - 日本人 MS 患者（272MS303 試験）の定常状態の血漿中 MMF 及び HES 濃度 - 時間プロファイルは、非アジア人被験者（A301 試験）の濃度 - 時間プロファイルの範囲内で変動した。日本人と非アジア人の MS 患者との間で、C_{max}、t_{max}、及び AUC_{last} を含む主な PK パラメータに大きな違いはなかった。また、Day 29 及び 57 の血漿中 MMF 及び HES のトラフ濃度及び投与後 2～3 時間の濃度は、日本人と非アジア人の被験者で類似していた。これらのことから、日本人被験者の MMF 及び HES の PK は、非アジア人被験者とおおむね類似していることが示唆される。これらの結果は母集団 PK 解析でも確認され、アジア人は MMF 又は HES の PK の共変量として特定されなかった。
  - モデルで推定した MMF の $t_{1/2}$ の中央値は、日本人 MS 患者（2.35 時間）と非アジア人患者（2.07 時間）で類似していた。日本人患者の HES の $t_{1/2}$ の中央値（12.6 時間）は、非アジア人患者（15.0 時間）と比較してわずかに短かった。
  - DRF 投与後の MMF 及び HES の PK は、年齢、性別、及び民族の影響を受けなかった。
  - 体重は DRF 投与後の MMF 及び HES のいずれの PK に対しても統計学的に有意な共変量であった。しかし、体重は DRF の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられる。
  - DRF、MMF、及び RDC-8439 の PK に対する腎機能障害の臨床的に意味のある影響は認められなかった。腎機能障害の重症度に伴って HES の曝露量は増加し、CL は低下した。
  - 肝機能障害は DRF、MMF、及び HES の PK に影響を及ぼさないと考えられた。
  - 母集団 PK の結果から、MS 患者では、健康被験者と比較して CL/F が低下（約 25%低下）し、MMF の曝露量が高くなる。MS 患者と健康被験者の曝露量に大きな差は認められなかった。
- 外因性要因の概要は以下のとおりである。

- 食事摂取後に DRF を投与した場合、空腹時に比べて、脂肪含有量及びカロリーの増加に伴い MMF の t_{max} は上昇し、C_{max} は低下した。しかし、空腹時と比較して食事摂取が MMF の AUC_{last} に及ぼす影響はほとんどなかった。食物と DRF の同時投与は、HES 曝露に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。
- DRF をアルコールと同時摂取しても、過量放出（dose dumpling）を引き起こさなかった。MMF の曝露量は想定の範囲内であったことから、アルコールは臨床的に問題となる影響を及ぼさないと予想される。
- ジゴキシンと DRF との併用投与により、ジゴキシンの曝露量は約 10%減少した。ジゴキシンの曝露量減少の原因は不明であるが、プロファイルの全体的な類似性から、DRF は in vivo で P-gp を阻害せず、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させないことが示された。

- 薬力学関連所見の概要
  - 血漿中濃度 – QTc 解析及び時点別解析に基づくと、臨床用量よりも高用量の DRF 924 mg を BID 投与したときの血漿中 MMF 及び HES の濃度とプラセボで補正した QTcF のベースライン時からの変化との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。

日本人での推奨用法・用量設定を支持する重要な所見は以下のとおりである。

- DRF 462 mg 及び DMF 240 mg では、空腹時投与後の MMF の曝露量は生物学的に同等であるため（A103 試験）、全般的な有効性及び安全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、A102（食事の影響）試験、A104（相対的 BA）試験、及び A109（相対的 BA）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、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。食事摂取の違いによる 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、日本人成人の推奨申請用法・用量は、本薬の CDS 及び海外（米国及び欧州）で承認されている成人の用法・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。

推奨用法・用量の更なる情報は 4.2 項を参照のこと。

4 有効性の概括評価

DRF の有効性は、活性代謝物が共通の MMF である DMF との PK 比較に基づき評価したため、DRF の有効性評価を目的とするプラセボ対照試験は実施しなかった。成人被験者に DRF 462 mg（市販予定製剤の用量）及び DMF 240 mg（市販製剤の用量）で経口投与したときの PK 評価で MMF 曝露量が同程度であることが示されていることから、両製剤の有効性及び安全性プロファイルは同様であると期待される。このアプローチは、DRF 及びその代謝物の特性を評価するための包括的な非臨床試験及び臨床試験プログラムによってさらに裏付けられている。DRF 及び DMF の活性代謝物はいずれも MMF であるため、DRF は DMF［テクフィデラ®カプセル添付文書 2021］と同様の有効性を示す一方で、DRF では消化管忍容性が改善することが期待される（臨床的有効性［2.7.3.2.1.2 項］）。

外国人 RRMS 被験者を対象とした長期安全性試験である A301 試験では、臨床的評価項目及び MRI 評価項目を含む MS 治療に関連する有効性評価項目を探索的に評価した（2.7.3.2.1.1 項）。A301 試験で探索的に評価した試験期間を通じた臨床評価項目並びに Week 48 及び 96 の MRI 評価項目の結果は、DMF の第 III 相臨床試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の DMF 240 mg BID 群の結果と一貫していた。

外国人 RRMS 被験者を対象とした A302 試験では、DMF と比較して DRF の消化管忍容性が改善することを検証した（2.7.3.2.1.2 項）。従来の MS の有効性評価も実施されたため、完全性のために結果を提示したが、投与期間が短い（5 週間）ことから、A301 試験の有効性データのみが有益な情報であると考えられる。

アジア太平洋地域（日本を含む）の RMS 被験者を対象とした 272MS303 試験では、臨床的評価項目及び MRI 評価項目を含む有効性評価項目を探索的に評価した（2.7.3.2.1.3 項）。272MS303 試験で探索的に評価した有効性の結果は、A301 試験の結果と一貫していた。また、日本人コホートで認められた DRF の有効性の結果は、全体集団で認められた有効性の結果とおおむね一貫しており、DMF の第 III 相臨床試験である 109MS305 試験で得られた日本人 RRMS 被験者の結果とも一貫していた。

DRF の第 I 相臨床試験及び第 III 相臨床試験のデザインには違いがあったため、併合解析は実施しなかった。

DRF の有効性を裏付けるために重要な DMF の臨床試験は以下の 5 試験である：外国人 RRMS 被験者を対象とした第 II 相プラセボ対照用量設定試験（C-1900 試験）、2 年間の第 III 相プラセボ対照試験（109MS301 試験）、2 年間の第 III 相プラセボ対照実薬対照試験（109MS302 試験）、及び第 III 相非盲検継続投与試験（109MS303 試験）、並びにアジア太平洋地域（日本を含む）及び他の国々の RRMS 被験者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（109MS305 試験）。DMF のデータは DMF の初回申請時に提出されている。主な第 III 相臨床試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験については併合解析結果も示す（2.7.3.2.2 項）。

非盲検継続投与試験である 109MS303 試験の有効性データを 2.7.3.2.2.5 項に示す。先行試験（109MS301 試験又は 109MS302 試験）で DMF を投与された被験者では、先行試験で DMF を投与された 2 年間を含む最長 10 年間の有効性評価結果を示す。109MS303 試験は、長期にわたる群

間比較を目的としていなかったため、群間比較に関しては考察しなかった。DMF 240 mg を BID 投与及び 1 日 3 回（TID）投与したときの有効性の結果の要約を本項に示す。また、長期の有効性データを十分に評価するため、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析を行った。併合解析では、109MS301 試験又は 109MS302 試験で GA 投与又は DMF 240 mg の TID 投与を受けた被験者を除き、109MS303 試験で DMF を承認用量である 240 mg BID で投与された被験者を主に評価した。

109MS305 試験の全体集団及び日本人被験者の有効性データの要約を本項に示し、詳細を 2.7.3.2.2.6 項に示す。

4.1 有効性の結果

4.1.1 DRF の臨床試験のデザイン

A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験で DRF の有効性を評価した。

A301 試験は、外国人 RRMS 成人被験者を対象に、DRF を最長 96 週間投与したときの長期安全性、忍容性、及び治療効果を経時的に評価することを目的とした多施設共同非盲検試験であった。以下のいずれかのサブセットに該当する被験者が組み入れられた。

- 新規被験者：過去に DRF の臨床試験に参加していない患者
- 移行被験者：A302 試験の投与期間を完了した患者

A301 試験のデザインの詳細を 2.7.3.1.2.2 項に示す。

A302 試験は、外国人 RRMS 成人患者を対象とした 5 週間の多施設共同ランダム化二重盲検試験であり、2 つのパート（パート A 及びパート B）で実施された。A302 試験は、IGISIS 及び Global Gastrointestinal Symptom and Impact Scale（GGISIS）を用いて DRF と DMF の消化管忍容性を比較し、DRF の安全性及び忍容性を評価することを目的とした。A302 試験のデザインの詳細を 2.7.3.1.2.3 項に示す。

272MS303 試験は多施設共同非盲検単群試験であり、アジアの RMS 患者を対象として DRF の安全性、忍容性、及び PK を評価することを目的とした。272MS303 試験には 2 つのコホート（日本人コホート及び中国人コホート）が含まれ、2 つのパート（パート 1 及びパート 2）から構成された。パート 1 は 24 週間の投与期間であり、DRF を経口投与したときの PK、安全性、及び忍容性を評価した。パート 2 は 24 週間の継続投与期間であり、パート 1 を完了した被験者を対象として長期安全性を評価した。DRF の有効性評価は探索的な目的とした。272MS303 試験のデザインの詳細を 2.7.3.1.2.4 項に示す。

4.1.2 DMF の臨床試験のデザイン

C-1900 試験は外国人 RRMS 被験者を対象とした第 II 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較用量設定試験であった。C-1900 試験で得られた用量反応データから、DMF 240 mg の TID 投与の開発を継続することが支持された。C-1900 試験では 257 例がランダム化さ

れた。

外国人 RRMS 被験者を対象とした適切かつよく管理された大規模な第 III 相臨床試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験から DMF の主な有効性データが得られており、DRF に関する本申請の裏付けになっている。109MS301 試験及び 109MS302 試験のデザインを 2.7.3 図 5 及び図 6 に示す。109MS301 試験又は 109MS302 試験を完了した被験者は 109MS303 試験に参加可能であり、109MS303 試験でさらに 8 年間以上追跡された。

109MS303 試験は外国人 RRMS 被験者を対象とした第 III 相多施設共同並行群間ランダム化用量盲検評価者盲検用量比較継続投与試験であり、DMF の長期安全性プロファイルを評価することを主要目的とした。

109MS305 試験はアジア太平洋地域（日本を含む）及び他の国々の RRMS 患者を対象とした第 III 相ランダム化多施設共同試験であり、DMF の有効性及び安全性を評価することを目的とした。109MS305 試験は、24 週間の二重盲検プラセボ対照期間（パート 1）及び最長 4.5 年間の長期安全性を評価する非盲検継続投与期間（パート 2）の 2 つのパートで構成された。

DMF の臨床試験のデザインの詳細を 2.7.3.1.3 項に示す。

4.1.3 DRF の臨床試験の対象集団

A301 試験には A302 試験からの移行被験者が含まれたため、両試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性には、一部同じ被験者が含まれた。

A301 試験には 1057 例が組み入れられ、593 例の新規被験者が含まれた。新規被験者の年齢の範囲は 18～65 歳、中央値は 41 歳であり、女性の割合が 72.0%、白人の割合が 92.2%であった。全体で非ヒスパニック又は非ラテン系の割合が 96.2%であった（2.7.3.2.1.1 項）。A301 試験の最大の解析対象集団（FAS）には 1041 例が含まれた。

A302 試験では 504 例がランダム化され、治験薬を投与された。年齢の範囲は 18～65 歳、中央値は 44.0 歳であり、女性の割合が 72.8%、白人の割合が 91.1%、非ヒスパニック又は非ラテン系の割合が 97.0%であった（2.7.3.2.1.2 項）。A302 試験の FAS には 502 例が含まれた。

A302 試験の被験者のうち 464 例が A301 試験に参加した。A302 試験の人口統計学的特性は DRF 群と DMF 群で同様であり、A301 試験の新規被験者の人口統計学的特性とも同様であった。

ベースラインの疾患特性は、いずれの試験でも投与群間で同様であった（2.7.4.1.3.1.1 項及び 2.7.4.1.3.1.2 項）。A301 試験では、MS 発症からの期間（平均値 ± 標準偏差［SD］）は 9.8 ± 8.33 年、MS 診断からの期間（平均値 ± SD）は 7.6 ± 7.33 年であった。A302 試験の全体集団では、MS 発症からの期間（平均値 ± SD）は 9.8 ± 8.76 年、MS 診断からの期間の平均値は 7.7 ± 7.58 年であった。A301 試験及び A302 試験の被験者の過半数（それぞれ 64.4%及び 66.5%）が組入れ前に DMT を受けており、DMT 数の平均値は両試験で同程度であった（それぞれ 1.2 及び 1.3）。すべての投与群で多く使用された DMT はインターフェロン及び GA であった。全体集団のスクリーニング前 12 ヵ月間の再発数（平均値 ± SD）は、A301 試験で 0.7 ± 0.77 回、A302 試験で 0.6 ± 0.72 回であった。

272MS303 試験では 136 例が組み入れられた。このうち 102 例（日本人コホート 52 例、中国人コホート 50 例）が治験薬を 1 回以上投与された。年齢の範囲は 18～64 歳、中央値は 36.0 歳であり、女性の割合が 80.4%であった。日本人コホートのベースラインの疾患特性は全体集団の疾患特性と同様であった。全体集団で、MS 発症からの期間（平均値± SD）は 7.79 ± 6.920 年、MS 診断からの期間（平均値 ± SD）は 5.8 ± 5.77 年であった。DMT 数の平均値は 0.7 であった。治験薬投与開始前 12 ヵ月間の再発数（平均値 ± SD）は 0.7 ± 0.75 回であった。

4.1.4 DMF の臨床試験の対象集団

109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合解析で、intent-to-treat（ITT）解析対象集団（2301 例）の女性の割合は 72%、白人の割合は 81%であった。年齢の中央値は 38.0 歳であり、約半数（55%）の被験者が 40 歳未満であった。

109MS301 試験（2.7.3.2.2.2 項）及び 109MS302 試験（2.7.3.2.2.3 項）のベースラインの疾患特性及び MS 病歴から、対象被験者では MS が数年間持続しており、活動性を維持しているため障害を引き起こしていると考えられた。約半数の被験者（52%）は MS 治療歴を有さなかった。診断からの期間の平均値は 5.2 年、範囲は 0～33 年であり、発症からの期間の平均値は 8.1 年、範囲は 0～42 年であった。組入れ基準に基づき、ほぼすべての被験者で組入れ前 12 ヵ月間の再発数が 1 回以上であったが、ベースライン時により重度の疾患活動性を示した被験者も認められ、組入れ前 12 ヵ月間の再発数が 25%の被験者で 2 回、4%の被験者で 3 回以上であった。組入れ前 12 ヵ月間の再発数の平均値は 1.3 回、組入れ前 3 年間の再発数の平均値は 2.5 回であった。ベースライン時の総合障害度スケール（EDSS）スコアが 4～5 であった被験者が一定数含まれており（15%）、欧州のガイドラインに規定されている中等度の障害（EDSS スコア 4～6）に該当した。MRI コホートのベースラインの人口統計学的及び疾患特性は全体集団と一貫していた。ベースライン時の脳 MRI 検査に基づき、MRI コホートの 41%の被験者がガドリニウム（Gd）造影病巣を有しており（範囲:0～76 個）、T2 高信号病巣の容積の中央値は 6399 mm^3、範囲は 0～98850 mm^3 であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験では 34 ヵ国で被験者が組み入れられ、地理、医療システムの種類、及び医療へのアクセスに基づいて事前に定義した 3 つの地域に分類された。各地域で組み入れられた被験者の割合は地域 1（米国）が 18%、地域 2（西欧及びその他）が 30%、地域 3（東欧、インド、グアテマラ、メキシコ）が 53%であった。いずれの試験でもすべての地域が含まれた。各地域で組み入れられた被験者の割合は、109MS301 試験では、地域 1 が 16%、地域 2 及び地域 3 がいずれも 42%であった。109MS302 試験では、地域 1 が 19%、地域 2 が 15%、地域 3 が 66%であった。第 III 相臨床試験に組み入れられた被験者集団の特性から、幅広い人口統計学的特性及び疾患特性を有する MS 患者での DMF の評価が可能であった。

組入れ前 1 年間の再発数及び組入れ時の EDSS スコアを含めたベースラインの疾患特性は 109MS301 試験及び 109MS302 試験で同様であったが、MS 治療歴にいくらか違いが認められた。MS 治療歴を有さない被験者の割合は、109MS301 試験（45%）と比較して 109MS302 試験（60%）で多かった。既承認の MS 治療を受けていた被験者の割合は、109MS302 試験では 29%のみであったが、109MS301 試験では 41%であった。これらは、109MS302 試験には GA 投与歴がない被験者が組み入れられたことから予想された結果であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験を完了した 2079 例のうち、1738 例（84%）が継続投与試験である 109MS303 試験に組み入れられ、1736 例（84%）が治験薬を 1 回以上投与された。109MS303 試験では、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち 771 例（44%）が投与を完了し、759 例（44%）が試験を完了した。全体で 57%が第 2 段階に移行し、非盲検下で DMF 240 mg BID 投与を受けた。全体で、男性の割合（30%）と比較して女性の割合（70%）が高かった。年齢は 39.8 ± 9.08 歳、体重は 71.73 ± 17.577 kg、体格指数（BMI）は 25.36 ± 5.601 kg/m^2 であった（いずれも平均値 ± SD）。過半数の被験者（57%）が地域 3（東欧、インド、グアテマラ、メキシコ）で組み入れられた（2.7.3.2.2.5 項）。

被験者の大部分（79%）がベースライン時に Gd 造影病巣を有しておらず、Gd 造影病巣の容積の中央値（最小値, 最大値）は 0.0（0, 3736）mm^3 であった。ベースライン時の T2 高信号病巣の容積の中央値（最小値, 最大値）は 6392.0（6, 85685）mm^3、T1 低信号病巣の容積の中央値（最小値, 最大値）は 1482.0（0, 43133）mm^3 であった。全脳の磁化移動比（MTR）のベースライン時の中央値（最小値, 最大値）は 32.3（25, 48）であった（2.7.3.2.2.5 項）。

109MS305 試験パート 1 では、ランダム化された被験者のうち 224 例（日本人被験者 114 例）が治験薬を投与され、ITT 解析対象集団に含まれた。年齢の範囲は 20～56 歳、平均値は 36.7 歳であり、65%の被験者が 40 歳未満であった。女性の割合が 72%であった。日本で組み入れられた被験者が最も多かった。

ITT 解析対象集団で、57%の被験者が MS 治療歴を有していた。MS 発症からの期間の平均値は 6.9 年で、MS 診断からの期間の平均値は 4.5 年であった。試験開始前 12 ヵ月間の平均再発数は 1.4 回であり、2%の被験者では再発は認められず、62%の被験者で 1 回、31%の被験者で 2 回、約 4%の被験者で 3 回以上の再発が認められた。試験開始前 3 年間の平均再発数は 2.4 回であった。EDSS スコアの平均値及び中央値はいずれも 2.0 であり、範囲は 0～5.0 であった。EDSS スコアが 2.0 以下であった被験者の割合は 63%であった。ベースライン時の MRI パラメータは RRMS 患者集団の特性と一貫していた。ベースライン時に過半数の被験者（61%）で Gd 造影病巣は認められなかった。T2 高信号病巣の容積の中央値は 4.0 cm^3 であった。

治験薬を投与された 224 例のうち、213 例（95%）（日本人被験者 106 例）がパート 1 を完了し、パート 2 に組み入れられた。パート 2 では女性の割合が 72%（154 例）であり、年齢の中央値は 36 歳であった。

予想されたとおり、ベースライン時（Week 24）の Gd 造影病巣数の平均値は、パート 1 で DMF を投与された被験者と比較してプラセボを投与された被験者で大きかった。ベースライン時（Week 24）に Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合はプラセボ/DMF 群で 59%、DMF/DMF 群で 85%であった。ベースライン時（Week 24）の T2 高信号病巣及び T1 低信号病巣の容積の平均値は、パート 1 のベースライン時の結果と同様であった（2.7.3.2.2.6 項）。

全般的に、第 III 相臨床試験の対象集団は、幅広い疾患活動性、障害の状況、及び治療歴を有する被験者から構成され、再発性 MS 患者集団を代表する集団であり、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で均衡していた。

4.1.5 DRF の臨床試験の有効性評価結果

DRF の臨床試験では、従来の臨床評価項目及び MRI 評価項目を探索的に評価した［van Munster and Uitdehaag 2017］これらの全体的な評価結果は公表されている DMF の有効性データ［Arnold et al. 2014; Fox et al. 2012; Gold et al. 2012; Miller et al. 2015］と一貫していた。

有効性評価項目の解析には FAS を用いた。FAS には、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後の有効性評価（A301 試験及び 272MS303 試験）又は消化管忍容性評価（A302 試験）を 1 回以上評価されたすべての被験者を含めた。A301 試験では再発の評価には安全性解析対象集団を用いた。

4.1.5.1 臨床評価項目

従来の評価項目である治験実施計画書の定義に基づく再発及び年間再発率（ARR）、Timed EU M2.5-Foot Walk 検査（TEU M2.5-FW）スコア、EDSS スコア、障害進行、no evidence of disease activity（NEDA）-3、NEDA-4 などを用いて DRF の有効性を探索的に評価した。これらの臨床評価項目の結果から、DMF の治療効果と一貫した有効性が示された［Arnold et al. 2014; Fox et al. 2012; Gold et al. 2012; Miller et al. 2015］。

(1) 再発被験者の割合及び ARR

本項では治験実施計画書の定義に基づく再発の解析結果を示す。A301 試験では、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 400.4 人年で 46 回、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 389.9 人年で 50 回、新規被験者で 1014.1 人年で 140 回の再発が認められた（2.7.3.2.1 項）。A301 試験の大部分の被験者（83.3%）では再発は認められなかった。Week 48 及び 96 の再発被験者の割合は、新規被験者でそれぞれ 12.90%及び 17.66%と推定された。全体集団の ARR は 0.13 であった。新規被験者の ARR は 0.14 であり、移行被験者の ARR も同程度であった（A302 試験の DRF 群で 0.11、A302 試験の DMF 群で 0.13）。

272MS303 試験では、Week 24 及び Week 48 までに大部分の被験者（Week 24：87.3%、Week 48：85.3%）で再発が認められなかった。調整した ARR は、Week 24 では 0.259（日本人コホート 0.282）、Week 48 では 0.188（日本人コホート 0.181）であった（2.7.3.2.1.3 項）。

(2) 障害進行

1) EDSS スコア

ベースライン時の EDSS スコアの平均値 ± SD は、A301 試験で 2.69 ± 1.455、A302 試験で 2.7 ± 1.392 であり、同程度であった（2.7.3.2.1 項）。A301 試験で、ベースライン時の EDSS スコアの平均値は投与群間で同程度であった。EDSS スコアの平均値は Week 96（投与終了時）まで一定であり、ベースラインからの変化はわずかであった。

272MS303 試験では、全体集団及び日本人コホートの EDSS スコアは、Week 48 までの試験期間を通じて一定であった（2.7.3.2.1.3 項）。

2) 障害進行が確認された被験者の割合

A301 試験では、12 週間持続する障害進行が確認された被験者数はいずれのサブセットでも少なく、12 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合は、新規被験者で 8.1%、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 9.4%、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 10.3%であった（2.7.3.2.1.1 項）。

12 週間持続する障害進行が確認された被験者の推定累積割合はいずれのサブセットでも Week 96 まで一貫して低く、新規被験者では Week 48 で 5.52%、Week 96 で 8.95%、移行被験者（A302 試験の DRF 群）では Week 48 で 6.44%、Week 96 で 10.67%、移行被験者（A302 試験の DMF 群）では Week 48 で 9.59%、Week 96 で 11.26%であった。

272MS303 では、全体で中国人被験者 1 例のみに治験実施計画書の定義に基づく障害進行が確認され、日本人コホートでは障害進行が確認された被験者は認められなかった（2.7.3.2.1.3 項）。

3) NEDA

A301 試験で、NEDA-3 は、再発、EDSS 評価に基づく 12 週間持続する障害進行、及び MRI 評価に基づく疾患活動性（Gd 造影病巣、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣）の 3 つの指標で構成され、いずれの指標でも疾患活動性が認められない状態と定義された。Week 48 若しくは Week 96 まで試験を継続した被験者、又は Week 48 若しくは Week 96 より前に再発若しくは 12 週間持続する障害進行が確認された被験者を NEDA-3 の評価対象とした。新規被験者では、Week 48 に NEDA-3 の評価が可能であった被験者は 525 例であり、このうち 42.5%が NEDA-3 を達成した（2.7.3.2.1.1 項）。移行被験者（A302 試験の DRF 群及び DMF 群）では、Week 48 に NEDA-3 の評価が可能であった被験者は 211 例及び 204 例であり、このうちそれぞれ 58.3%及び 55.4%が NEDA-3 を達成した。また、新規被験者では、Week 96 に NEDA-3 の評価が可能であった被験者は 487 例であり、このうち 24.8%が NEDA-3 を達成した。移行被験者（A302 試験の DRF 群及び DMF 群）では、Week 96 に NEDA-3 の評価が可能であった被験者はいずれも 185 例であり、このうちそれぞれ 34.6%及び 28.6%が NEDA-3 を達成した。

A301 試験で、NEDA-4 は、NEDA-3 に加えて 4 つ目の指標として平均年間脳容積減少率が 0.4%未満である状態と定義された。新規被験者では、Week 48 に NEDA-4 の評価が可能であった被験者は 504 例であり、このうち 24.4%が NEDA-4 を達成した（2.7.3.2.1.1 項）。移行被験者（A302 試験の DRF 群及び DMF 群）では、Week 48 に NEDA-4 の評価が可能であった被験者は 195 例及び 192 例であり、このうちそれぞれ 27.2%及び 27.6%が NEDA-4 を達成した。また、新規被験者では、Week 96 に NEDA-4 の評価が可能であった被験者は 419 例であり、このうち 14.3%が NEDA-4 を達成した。移行被験者（A302 試験の DRF 群及び DMF 群）では、Week 96 に NEDA-4 の評価が可能であった被験者は 158 例及び 160 例であり、このうちそれぞれ 15.2%及び 11.9%が NEDA-4 を達成した。

4) TEU M2.5-FW

A301 試験では、試験期間中、いずれのサブセットでも TEU M2.5-FW スコアはほとんど変化しなかった（2.7.3.2.1.1.2 項）。A302 試験のベースライン時の TEU M2.5-FW スコアは投与群間で同程度であり、Week 6 のスコアもベースライン時からほとんど変化していなかった（A302 試験 CSR、Section 11.2.4）。

4.1.5.2 MRI 評価項目

脳 MRI は MS の疾患活動性を高感度で評価できる指標であり、MRI パラメータのベースラインからの変化は治療効果を評価するための重要な評価項目である。A301 試験及び 272MS303 試験で評価した MRI 評価項目には、Gd 造影病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、T2 高信号病巣の総容積、新規 T1 低信号病巣数、脳容積変化率（PBVC）が含まれ、これらの評価項目は MS の臨床試験では炎症性疾患の疾患活動性及び脳萎縮に対する治療効果を評価するために用いられている［Kaunzner and Gauthier 2017］。

DRF の臨床試験で得られた MRI 評価項目の結果は、既知の MRI 評価項目に対する DMF の治療効果と一貫していた［Arnold et al. 2014; Miller et al. 2015］（2.7.3.2.1.1 項及び 2.7.3.2.1.3 項）。

(1) Gd 造影病巣数

A301 試験では、ベースライン時、Week 48、及び Week 96 に Gd 造影病巣数を評価した。ベースライン時の Gd 造影病巣数（平均値 ± SD）は、移行被験者（A302 試験の DRF 群）（0.8 ± 2.19 個）及び移行被験者（A302 試験の DMF 群）（0.9 ± 2.55 個）と比較して新規被験者（1.3 ± 4.17 個）で多かった（2.7.3.2.1.1 項）。Week 48 の Gd 造影病巣数のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）及び変化率は、新規被験者で-1.0 ± 3.99 個及び-76.9%（522 例）、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で-0.4 ± 2.73 個及び-50.0%（206 例）、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で-0.7 ± 1.90 個及び-77.8%（200 例）であった。Week 96 の Gd 造影病巣数のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）及び変化率は、新規被験者で-0.8 ± 4.73 個及び-61.5%（474 例）、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で-0.5 ± 1.48 個及び-62.5%（171 例）、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で-0.6 ± 1.95 個及び-66.7%（169 例）であった。（2.7.3.2.1.1 項）。

272MS303 試験では、ベースライン時、Week 24、及び Week 48 に Gd 造影病巣数を評価した。Gd 造影病巣数のベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は、Week 24 では全体集団で -0.7 ± 2.30 個（92 例）、日本人コホートで-0.4 ± 0.91 個（49 例）であり、Week 48 では全体集団で -0.7 ± 2.45 個（88 例）、日本人コホートで-0.3 ± 0.71 個（46 例）であった（2.7.3.2.1.3 項）。

(2) 新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数

A301 試験では、ベースライン時、Week 48、及び Week 96 に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣を評価した。Week 48 までに新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は、新規被験者で 2.7 ± 7.53 個、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 1.4 ± 6.20 個、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 1.1 ± 2.78 個であった。Week 48～96 に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は、新規被験者で 1.6 ± 6.64 個、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 0.9 ± 4.42 個、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 0.6 ± 2.01 個であった（2.7.3.2.1.1 項）。

272MS303 試験では、ベースライン時、Week 24、及び Week 48 に新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣を評価した。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数（平均値 ± SD）は、Week 24 では全体集団で 3.3 ± 10.92 個、日本人コホートで 1.5 ± 3.46 個であり、Week 48 では全体集団で 4.0 ± 13.33 個、日本人コホートで 1.7 ± 3.51 個であった（2.7.3.2.1.3 項）。

(3) T2 高信号病巣の総容積

A301 試験では、ベースライン時、Week 48、及び Week 96 に T2 高信号病巣の総容積を評価した。FAS で、ベースライン時の T2 高信号病巣の総容積は投与群間で同程度であった。Week 48 の T2 高信号病巣の総容積のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）は、新規被験者で 0.484% ± 14.070%、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 0.627% ± 13.869%、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 1.085% ± 18.624%であった。Week 96 の T2 高信号病巣の総容積のベースラインからの変化率（平均値 ± SD）は、新規被験者で 1.257% ± 16.358%、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 0.765% ± 12.792%、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 0.902% ± 14.125%であった（2.7.3.2.1.1 項）。

272MS303 試験では、T2 高信号病巣の総容積を評価しなかった。

(4) 新規 T1 低信号病巣数

A301 試験では、ベースライン時、Week 48、及び Week 96 に新規 T1 低信号病巣数を評価した。Week 48 までの新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は、新規被験者で 1.9 ± 5.03 個、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 0.8 ± 2.21 個、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 0.7 ± 1.61 個であった。Week 48～96 の新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は、新規被験者で 0.8 ± 3.97 個、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で 0.3 ± 1.80 個、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で 0.4 ± 3.14 個であった（2.7.3.2.1.1 項）。

272MS303 試験では、ベースライン時、Week 24、及び Week 48 に新規 T1 低信号病巣数を評価した。新規 T1 低信号病巣数（平均値 ± SD）は、Week 24 では全体集団で 2.5 ± 10.22 個、日本人コホートで 0.8 ± 1.70 個であり、Week 48 では全体集団で 2.9 ± 11.46 個、日本人コホートで 0.9 ± 1.96 個であった（2.7.3.2.1.3 項）。

(5) PBVC

A301 試験では、ベースライン時、Week 48、及び Week 96 に PBVC を評価した。Week 48 の PBVC（平均値 ± SD）は、新規被験者で-0.38% ± 0.634%、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で-0.44% ± 0.541%、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で-0.39% ± 0.566%であった。Week 96 の PBVC（平均値 ± SD）は、新規被験者で-0.71% ± 0.760%、移行被験者（A302 試験の DRF 群）で-0.80% ± 0.652%、移行被験者（A302 試験の DMF 群）で-0.77% ± 0.688%であった（2.7.3.2.1.1 項）。

272MS303 試験では、PBVC を評価しなかった。

(6) 272MS303 試験での日本人コホートと中国人コホートの有効性の比較

272MS303 試験の中国人コホートでは、日本人コホートと比較して新規非造影 T1 低信号病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数が数値的に多かった（272MS303 試験 CSR、Section 16.2.6, Table 1）。

特に、一部の中国人被験者で、試験期間中に以下に示す T2 高信号病巣数及び T1 低信号病巣数の極端な値が認められた。

- T2 高信号病巣：Week 24 時点で 1 例に 42 病巣、1 例に 54 病巣、1 例に 78 病巣、Week 48 時

点で 1 例に 26 病巣

- T1 低信号病巣：Week 24 時点で 1 例に 46 病巣、1 例に 50 病巣、1 例に 72 病巣、Week 48 時点で 1 例に 16 病巣（2.7.3.2.1.3 項）

272MS303 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（272MS303 試験 CSR、Section 14.1, Output 2 及び Output 3）では、日本人コホートと比較して中国人コホートで年齢が低く、40 歳以下の割合が高く（中国人コホート：82%、日本人コホート：50%）、年齢の平均値及び中央値が 5 歳低かった。MS 発症から試験組入れまでの期間も短かった。若年であること及び発症からの期間が短いことは、MS の疾患活動性が高いことと関連している［Zhang 2022］。また、ベースライン時の Gd 造影病巣数が 4 以上であった被験者の割合は、日本人コホート（1.9%）と比較して中国人コホート（16%）で多く、中国人コホートにはベースライン時の疾患活動性がより高い被験者が含まれていた。このことは、日本人コホートと比較して中国人コホートでベースライン時の T2 高信号病巣及び非造影 T1 低信号病巣の体積が大きかったことからも裏付けられる。また、臨床評価項目では、組入れ前 12 ヵ月間の再発率は日本人コホートと比較して中国人コホートで高く、疾患経過でも活動性が高かった。全体的な疾患活動性は低下し、DRF はいずれのコホートでも治療効果を示したと考えられるが、中国人コホートではベースライン時の疾患活動性が高かったため、日本人コホートと比較して疾患活動性が高い傾向が試験期間を通して維持された。

要約すると、日本人コホートと中国人コホートの疾患活動性の差は、ベースライン値の違い及び一部の中国人被験者で認められた極端な値に起因すると考えられる。

4.1.5.3 消化管忍容性の評価結果

A302 試験で、消化管忍容性の解析には FAS を用いた。FAS には、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後、治験薬の最終投与日以前に消化管忍容性評価（GGISIS 又は IGISIS）を 1 回以上実施されたすべての被験者を含めた。502 例（DRF 群 253 例、DMF 群 249 例）が FAS に含まれた（2.7.3.2.1.2 項）。

消化管忍容性の評価には IGISIS 及び GGISIS を用いた。IGISIS 及び GGISIS は、DMF の臨床試験で使用された Modified Acute Gastrointestinal Symptom Scale 及び Modified Overall Gastrointestinal Symptom Scale（ニコチン酸の臨床試験で使用されたバリデート済みの潮紅に関するアンケートに基づく指標）を改変した指標である［Fox et al. 2016; Gold et al. 2018; Norquist et al. 2007; Paolini et al. 2008］。

IGISIS 及び GGISIS は、被験者が電子患者日誌に記入した。被験者は、指標に慣れること及び除外すべき消化管症状を評価することを目的として、ランダム化（Visit 3）前の 1 週間の導入期間に電子患者日誌に両指標を毎日記入した。

IGISIS は、5 つの消化管症状（悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、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である。IGISIS の評価を 1 日 2 回、治験薬投与後 9 時間以内に実施し、各症状の程度を 0（なし）～10（極度）の 11 段階のスコアで評価した。IGISIS で進行中と記録された症状については、症状発現時の症状程度スコアのみを使用し、症状消失時まで症状発現時の症状程度スコアとして解析した。

GGISIS は、過去 24 時間の 5 つの消化管症状の全般的な程度、作業及び日常活動への支障及び機能的影響の程度、並びに消化管症状の煩わしさを評価する指標である。0（なし）～10（極度）の 11 段階のスコアで評価した。

過去に使用されたことのない IGISIS 及び GGISIS を用いたため、指標の有用性を評価するために、最初の 120 例がランダム化された後にデータを非盲検下で解析した。解析結果に基づき、主要評価項目を「いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 3 以上であった日数」から、より感度の高い「いずれかの IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数」に変更した［Naismith et al. 2020］。

主要評価項目は、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 IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の比であった。主要評価項目で投与群間に統計学的有意差が認められた。患者日誌に基づくイベント発生日数（平均値 ± SD）は、DRF 群（1.5 ± 2.85 日）で DMF 群（2.5 ± 4.68 日）より有意に少なかった。DMF 群に対する DRF 群の比は 0.542（95%信頼区間［CI］：0.390～0.754）であり（p = 0.0003）、DMF 群に対して DRF 群で統計学的に有意な減少（45.8%）が認められた。これらの消化管忍容性に関するスコアの結果は、治験責任医師が評価した消化管症状関連事象の発現率が DMF 群（49%）と比較して DRF 群（34%）で低かったことと一貫していた。IGISIS 症状程度スコアのカットオフ値 2 は、中等度及び重度の消化管症状関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、下腹部痛、及び嘔吐）を検出するための高い感度（90%）及び中等度の特異度（59%）を示すことが確認された。評価可能な患者日誌を用いた感度分析の結果も同様であった（2.7.3.2.1.2 項）。

副次評価項目であるパート B の投与日数に対するいずれかの IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の比を評価した結果、DMF 群に対する DRF 群の比は 0.520（95% CI：0.356～0.760）であり（p = 0.0007）、DMF 群に対して DRF 群で 48.0%減少した（2.7.3.2.1.2 項）。

副次評価項目であるパート A 及びパート B（併合）の投与日数に対するいずれかの IGISIS 症状程度スコアが 1 以上及び 3 以上であった日数の比を評価した結果でも、DMF 群と比較して DRF 群で良好な結果が得られ、評価可能な患者日誌を用いた感度分析の結果も同様であった（2.7.3.2.1.2 項）。

副次評価項目であるパート A 及びパート B（併合）の投与日数に対する GGISIS 症状程度スコアが 1 以上であった日数の比を評価した。パート A 及びパート B（併合）の投与日数に対する GGISIS 症状程度スコアが 2 以上及び 3 以上であった日数の比では、DMF 群と比較して DRF 群で良好な結果が得られ、IGISIS の結果と一貫していた（2.7.3.2.1.2.項）。

副次評価項目であるパート A 及びパート B（併合）の最悪 IGISIS 症状程度スコア（5 週間の投与期間で週ごとに評価）では、5 週間の投与期間全体及び週ごとの全症状及び症状別の評価結果を示した。投与期間全体で、全症状及び症状別の最悪 IGISIS 症状程度スコア（最小二乗平均値）は DMF 群と比較して DRF 群で低かった。上部消化管症状（悪心、嘔吐、及び上腹部痛）では投与群間に顕著な差が認められた。週ごとでは、Week 2～3 及び Week 3～4 の全症状での最悪 IGISIS 症状程度スコアが DMF 群と比較して DRF 群で低かった。症状別では、Week 1～2 に上腹部痛、Week 2～3 に悪心、嘔吐、上腹部痛、下腹部痛、及び下痢、Week 3～4 に悪心及び上腹部痛、Week 4～5 に嘔吐の最悪 IGISIS 症状程度スコアが DMF 群と比較して DRF 群で低かった（2.7.3.2.1.2 項）。

公表された IGISIS スコア 1 以上の被験者を対象とした ad hoc 解析の結果から、DRF 群ではスコア 1 以上の消化管症状の発現率及び重症度が 5 週間の投与期間中に徐々に低下したが、DMF 群では Week 2～3 でピークに達した後に低下したことが示された（2.7.3 図 9）。消化管症状関連事象による DMF 投与中止の大部分（58.3%［7/12 例］）も Week 2～3（DRF 又は DMF の全量投与開始から 1 週間後）に認められた（2.7.3.2.1.2 項）［Wundes 2021］。

各症状の日常活動及び仕事に及ぼす支障レベルを評価する 5-point Likert scales（全くない、わずかにある、ややある、かなりある、非常にある）を用いて評価した結果、消化管症状による支障が日常活動に「かなりある」又は「非常にある」と評価した被験者は、DMF 群と比較して DRF 群で少なく、IGISIS 支障レベルでは DRF 群で 9.5%、DMF 群で 28.9%であり、GGISIS 支障レベルではそれぞれ 7.9%及び 10.8%であった（2.7.3 図 10）［Wundes 2021］。

雇用されている被験者（DRF 群 133 例、DMF 群 133 例）のうち、消化管症状により欠勤した時間は DMF 群と比較して DRF 群で短かった。DRF 群では、1 時間以上の欠勤が 20 例で 43 日間、4 時間以上の欠勤が 8 例で 15 日間、8 時間以上の欠勤が 6 例で 11 日間発生した。DMF 群では、より多くの被験者がより長期間欠勤しており、1 時間以上の欠勤が 26 例で 88 日間、4 時間以上の欠勤が 13 例で 52 日間、8 時間以上の欠勤が 9 例で 35 日間発生した（2.7.3 図 11）。

欠勤が認められた日の最長欠勤時間の平均値 ± SD は、DRF 群で 4.3 ± 3.7 時間、DMF 群で 5.5 ± 4.8 時間であった。消化管症状による欠勤時間の平均値は DRF 群では徐々に減少したが、DMF 群では投与開始後約 3 週間でピークに達し、これは DMF 群で Week 2～3 に消化管症状の重症度が上昇し、また消化管症状関連事象による投与中止の大部分が認められたことに対応していた（2.7.3 図 11）。

さらに、DMF 群と比較して DRF 群で EuroQoL Group Health Outcome Measure 5-Level Version（EQ-5D-5L）の通常活動の項目で安定したスコアを維持した被験者が多く、日常活動に対する影響が小さいことが示された（2.7.3.2.1.2.4 項）。また、治療のために追加の薬剤を必要とする症状も DMF 群（4.0 日）と比較して DRF 群（2.4 日）で少なく、患者の負担だけでなく、対症療法による新たな有害事象発現リスクも軽減された［Wundes 2021］。

消化管症状関連事象による投与中止率は、DRF 群で 0.8%、DMF 群で 4.8%であった（2.7.4.2.5.2.2 項）。DRF 群で認められた投与中止の減少は、IGISIS 及び有害事象で認められた消化管忍容性の全体的な改善と一貫しており、これは、消化管忍容性に関して医療従事者の観点から投与中止を最も重要な評価項目として位置付けた専門アドバイザーの意見とも一貫している。

また、被験者報告に基づく IGISIS 及び GGISIS 症状程度スコアと共に、A302 試験の主な副次評価項目（消化管症状関連事象の発現率及び消化管症状関連事象による投与中止、消化管症状に対する治療薬の併用、並びに生活の質［QoL］及び日常生活動作への影響等）で、DRF 群で消化管忍容性の一貫した改善が示された。また、2 つの異なる被験者集団で構成された A302 試験パート A 及びパート B のいずれでも、DRF 群で良好な改善パターンが一貫して認められた。特に、A302 試験では、副次評価項目である「パート B の投与日数に対する IGISIS 症状程度スコアが 2 以上であった日数の比」、「パート A 及びパート B の投与日数に対するいずれかの IGISIS 症状程度スコアが 1 以上及び 3 以上であった日数の比」、及び「パート A 及びパート B の投与日数に対するカットオフ値の GGISIS 症状程度スコアが 1 以上であった日数の比」で、DMF 群と比較して DRF

群で良好な結果が得られた。また、各消化管症状では、上部消化管症状である悪心、嘔吐、及び上腹部痛に顕著な差が認められた。これらの一貫した所見から、IGISIS で評価した消化管忍容性の差は、DMF 群と比較して DRF 群で臨床的に意味のある改善が認められたことを反映していると考えられた。これら A302 試験の結果から、DRF は、投与中止に至る可能性のある消化管症状を改善させうることが示された。DMF は MS の DMT の第一選択薬として広く使用されており、世界中で多くの患者に投与されていることから、消化管忍容性の問題が改善されれば、治療コンプライアンスが高まり、患者の QoL が向上する可能性がある。

4.1.6 DMF の臨床試験の有効性評価結果

4.1.6.1 臨床評価項目

(1) ARR 及び再発被験者の割合

109MS301 試験及び 109MS302 では、いずれの DMF 群でも ARR がプラセボ群に対して約 50%低下した（109MS301 試験では DMF 240 mg BID 群で 53%、DMF 240 mg TID 群で 48%、109MS302 試験では DMF 240 mg BID 群で 44%、DMF 240 mg TID 群で 51%）。併合解析で、より重度の再発である静注ステロイド療法を要した再発の ARR（DMF 240 mg BID 群で 48%、DMF 240 mg TID 群で 50%）及び入院を要した再発の ARR（DMF 240 mg BID 群で 34%、DMF 240 mg TID 群で 47%）でもプラセボ群に対して同程度の低下が認められた（2.7.3.2.2.4 項）。

併合解析では、2 年間の ARR は DMF 240 mg BID 群でプラセボ群に対して 48.5%低下した（2.7.3 表 22 及び Appendix 1 Figure 1）。継続投与試験（109MS303 試験）では、合計 3 年間の継続投与後も有効性の減弱は認められなかった。

ARR の主解析には独立神経評価委員会（INEC）で確定された再発のみを含め、代替 MS 治療薬に切り替えた後の再発は除外した。計画した多数の感度分析のうち、以下の 2 種類の感度分析が重要であると考えられた。

- 再発は患者にとって重要な事象であるため、INEC で確定された再発のみでなく治験実施計画書の定義に基づく再発を解析した。報告された再発の 88%～92%は INEC によって確定された。この感度分析の結果、ARR はプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 47%、DMF 240 mg TID 群で 48%低下した（いずれも $p < 0.0001$）（2.7.3 Appendix 1 Table 6）。
- 代替 MS 治療薬に切り替えた後の再発を含めて ARR を感度分析した結果、ARR はプラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群及び DMF 240 mg TID 群で 46%低下した（いずれも $p < 0.0001$）。

いずれの感度分析でも同様に統計学的に有意な低下が認められたことから、主解析の頑健性が確認された。すべての部分集団で再発に対する治療効果は一貫しており、プラセボと比較したときの DMF のベネフィットが示された（2.7.3 Appendix 1 Table 7）。

継続投与試験である 109MS303 試験では大部分の被験者で再発は認められず、ARR は試験期間を通じて低値で維持された。109MS301 試験又は 109MS302 試験から DMF 240 mg BID 投与を継続した被験者では、調整した ARR（95% CI）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 年間で

0.187（0.156～0.224）であり、109MS303 試験でも 0.141（0.119～0.167）と低値で維持され、試験期間を通じて一定であった。一方、109MS301 試験又は 109MS302 試験でプラセボを投与された被験者では、調整した ARR（95% CI）は、109MS301 試験及び 109MS302 試験の 2 年間で 0.330（0.266～0.408）であり、109MS303 試験で DMF 240 mg BID 投与を開始した後、109MS303 試験の試験期間を通じた調整した ARR は 0.149（0.116～0.190）に低下した。

109MS303 試験では、過半数の被験者（DMF BID/BID 群で 60%、プラセボ/DMF BID 群で 66%）で再発は認められなかった。また、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験を通して、約半数の被験者（DMF BID/BID 群で 51%、プラセボ/DMF BID 群で 47%）で再発は認められなかった。併合解析で、投与 10 年時（109MS301 試験又は 109MS302 試験の 2 年間と 109MS303 試験の 8 年間）の再発被験者の割合の推定値は低く、DMF BID/BID 群で 55%（95%CI：50.0%～59.8%）、プラセボ/DMF BID 群で 58%（95% CI：51.4%～64.9%）であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験での投与 2 年時の再発被験者の割合の推定値は、プラセボを投与された被験者で 40%（95% CI：34.2%～46.3%）、DMF 240 mg を BID 投与された被験者で 26%（95% CI：22.6%～30.3%）であり、プラセボを投与された被験者で高かった。プラセボ/DMF BID 群で、109MS303 試験で 2 年間 DMF 240 mg を BID 投与した後の再発被験者の割合の推定値は、23.1%（95%CI：18.1%～29.3%）であった（2.7.3.2.2.5 項）。

109MS305 試験では、治験実施計画書の定義に基づく再発を用いて ARR を解析した。パート 1 で、ARR は DMF 群でプラセボ群に対して全体集団では 31%、日本人被験者では 48%低下した。Week 24 の再発リスクは、全体集団では 42%、日本人被験者では 56%低下した。パート 2 の調整した ARR は、プラセボ/DMF 群で 0.29、DMF/DMF 群で 0.24 であり、いずれの投与群でもパート 1 の ARR（プラセボ/DMF 群で 0.65、DMF/DMF 群で 0.45）と比較して低下した。パート 1 とパート 2 の併合で、再発被験者の割合は、プラセボ/DMF 群で 53%、DMF/DMF 群で 41%であり、いずれの投与群でもパート 1 の割合（プラセボ/DMF 群で 30%、DMF/DMF 群で 21%）と比較して低下し、DMF 投与期間に再発率が低下することが示された。日本人被験者でも全体集団とおおむね一貫した結果が得られた（2.7.3.2.2.6 項）。

(2) 障害進行

109MS301 試験では、障害進行（12 週間持続）のリスクの有意な低下が認められた。投与 2 年時の 12 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 27.1%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 16.4%、DMF 240 mg TID 群では 17.7%であり、プラセボ群に対してそれぞれ 38%（p = 0.0050）及び 34%（p = 0.0128）減少した（2.7.3.2.2.4 項）。

109MS302 試験では、DMF 群で障害進行リスクの数値的な低下が認められた。投与 2 年時の 12 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 16.9%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群では 12.8%、DMF 240 mg TID 群では 13.0%であり、プラセボ群に対してそれぞれ 21%（p = 0.2536）及び 24%（p = 0.2041）減少した。

両試験のプラセボ群に対する比の違いを評価するため、109MS302 試験で、試験中止又は代替 MS 治療薬への切り替えのために確認できなかった暫定的な障害進行が認められた被験者を、障害進行が認められた被験者とみなした感度分析を実施した。解析の結果、障害進行が確認される前に試験を中止した又は代替 MS 治療薬へ切り替え、打切りとなった被験者の割合が DMF 群よ

りプラセボ群で高かったことが障害進行の主解析の結果に影響していることが示唆された（109MS302 試験 CSR、Table 124）。

感度分析として 24 週間持続する障害進行を評価したところ、いずれの試験でも臨床的に意味のある治療効果が認められた。109MS301 試験では、投与 2 年時に 24 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 16.9%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群で 12.8%、DMF 240 mg TID 群で 11.9%であり、プラセボ群に対してそれぞれ 23%（p = 0.1893）及び 31%（p = 0.0760）低下した。109MS302 試験では、投与 2 年時に 24 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合の推定値は、プラセボ群で 12.5%であったのに対して、DMF 240 mg BID 群で 7.8%、DMF 240 mg TID 群で 8.6%であり、プラセボ群に対してそれぞれ 38%（p = 0.0630）及び 33%（p = 0.1172）低下した。

109MS302 試験では全般的に障害進行の発現率が低く、また 109MS301 試験と 109MS302 試験の被験者数に差があったことから（109MS302 試験では各投与群の被験者が約 50 例少ない）、109MS302 試験で EDSS に対する推定治療効果のばらつきがより大きかったため、治療効果の点推定値とそのばらつき（95% CI）を検討し、結果の一貫性を評価した。その結果、109MS301 試験及び 109MS302 試験のいずれでも、12 週間持続する障害進行のハザード比の点推定値に DMF の治療効果が認められた。投与群内での投与 2 年時の障害進行が確認された被験者の割合の推定値から、試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）自体が全体の障害進行の割合に異なる影響を及ぼした可能性が示唆されたものの、ハザード比の点推定値の大きさ及びその CI の重なりから、障害進行で認められたプラセボに対する DMF の治療効果に試験間で差はないと考えられた。また、試験間の治療効果の不均一性を評価するため、EDSS 評価に基づく 12 週間持続する障害進行の併合データを用いて試験と投与の交互作用項を検討したが、統計学的有意差は認められなかった（p = 0.7182）。これより、109MS301 試験及び 109MS302 試験で認められた 12 週間持続する障害進行に対する治療効果は一貫していたと考えられた。

いずれの試験でも DMF の効果が示され、109MS302 試験では統計学的有意性が認められなかったものの、治療効果の一貫性を考慮すると、データを併合することは妥当であると考えられた。併合解析では、障害進行（12 週間持続）のリスクは、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 32%（p = 0.0034）、DMF 240 mg TID 群で 30%（p = 0.0059）低下した。障害進行（24 週間持続）のリスクは、プラセボ群に対して DMF 240 mg BID 群で 29%（p = 0.0278）、DMF 240 mg TID 群で 32%（p = 0.0177）低下した（2.7.3 表 23、Appendix 1 Figure 2、及び Appendix 1 Figure 3）。

継続投与試験である 109MS303 試験では、大部分の被験者で EDSS 評価に基づく 24 週間持続する障害進行は認められなかった。100%コントラストのチャートでは視覚機能試験（VFT）スコアの変化はほぼ認められなかったが、2.5%及び 1.25%コントラストのチャートではわずかに減少した。

障害進行が確認された被験者の割合は DMF BID/BID 群で 24%、プラセボ/DMF BID 群で 22%であった。いずれの投与群でも EDSS スコアの平均値は経時的にわずかに増加したが、中央値にはほぼ変化はなく、ばらつきが大きかった。109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験の併合解析の結果から、DMF を投与された被験者で障害進行の発現率が一貫して低いことが示された。投与 5 年時の 24 週間持続する障害進行が確認された被験者の割合の推定値は、DMF

BID/BID 群で 18.8%（95% CI :15.5%～22.6%）、プラセボ/DMF BID 群で 21.1%（95% CI :16.2%～27.1%）であった。109MS303 試験の試験期間を通じて、DMF を投与された被験者で障害進行の発現率は低値で維持された（2.7.3.2.2.5 項）。

109MS305 試験パート 1 では、Week 12 及び 24 の EDSS スコア（平均値）のベースラインからの変化量は、いずれの投与群でもわずかであり、差は認められなかった。パート 2（Week 24 から投与終了時までのいずれかの時点）で EDSS 評価に基づく障害進行が確認された被験者数は少なく、プラセボ/DMF 群で 19 例、DMF/DMF 群で 12 例であった。障害進行が認められた被験者の割合の推定値は、DMF/DMF 群では Week 144 及び 192 のいずれでも 12.7%であった。プラセボ/DMF 群では DMF/DMF 群と比較して高く、Week 144 で 17.4%、Week 192 で 21.5%であった。日本人被験者でも全体集団とおおむね一貫した結果が得られた（2.7.3.2.2.6 項）。

4.1.6.2 MRI 評価項目

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、MRI 検査が実施可能と判断された実施医療機関に組み入れられたすべての被験者が MRI 評価への参加を選択できた。なお、MRI コホートの被験者数が投与群間でほぼ均衡するように、実施医療機関で層別してランダム化した。該当する実施医療機関に組み入れられた被験者の約 90%～95%が MRI コホートに参加する意思を示した。

109MS301 試験及び 109MS302 試験の被験者全体の約 45%が脳 MRI 検査を受けた。第 II 相臨床試験の結果に基づき、この MRI コホートの被験者数で、副次的評価項目である MRI 評価項目の検出力は 85%を上回った。しかし、試験対象集団の半数を下回っていたことから、結果の一般化可能性について懸念が生じる可能性があった。MRI コホートに参加した被験者と参加しなかった被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は同様であった。

109MS301 試験及び 109MS302 試験で、いずれの DMF 群でも、脳病巣の活動性を評価するすべての MRI 評価項目で統計学的に有意かつ頑健な改善が認められた。両試験の結果はおおむね同様であった。各試験の結果は 2.7.3 項及び CSR に示す。投与 2 年時のデータの併合解析で DMF 240 mg BID 群とプラセボ群とを比較した結果を本項に示す。併合解析の結果は各試験の結果と同様であった。

- DMF 240 mg BID 群で、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数はプラセボ群に対して 78%減少した。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣が認められなかった被験者の割合は、DMF 240 mg BID 群で 36%、プラセボ群で 20%であった。新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣が 4 個以上認められた被験者の割合は、DMF 240 mg BID 群で 29%、プラセボ群で 68%であった（2.7.3 表 25）。

- DMF 240 mg BID 群で、Gd 造影病巣数のオッズがプラセボ群に対して 83%低下した。Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合は、DMF 240 mg BID 群で 87%、プラセボ群で 62%であった（2.7.3 表 26）。

- DMF 240 mg BID 群で、新規 T1 低信号病巣数がプラセボ群に対して 65%減少した。新規 T1 低信号病巣が認められなかった被験者の割合は、DMF 240 mg BID 群で 40%、プラセボ群で 29%であった。新規 T1 低信号病巣が 5 個以上認められた被験者の割合は、DMF 240 mg BID

群で 18%、プラセボ群で 41%であった（2.7.3 表 27）。

109MS303 試験では、109MS301 試験及び 109MS302 試験で MRI コホートに組み入れられた被験者のうち 752 例が MRI コホートに含まれた。投与 6 年時以降は評価結果が得られた被験者数が少なかったため、109MS303 試験の MRI 評価項目の結果はすべての投与群で投与 6 年時まで示す。109MS303 試験で、MRI コホートの大部分の被験者で Gd 造影病巣は認められず、Gd 造影病巣数は低値で維持された。Gd 造影病巣の容積の変化量は経時的に変動したが、中央値は試験期間を通して 0 mm^3 であった。1 年ごとの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数及び新規 T1 低信号病巣数の調整した平均値及び中央値は、いずれの投与群でも低値で維持された。T2 高信号病巣及び T1 低信号病巣の容積はベースラインからわずかに増加したが、ばらつきが大きく、試験期間を通していずれの投与群でも容積の増減が認められた。全脳の PBVC 及び MTR にほぼ変化は認められなかった。

DMF BID/BID 群及びプラセボ/DMF BID 群で Gd 造影病巣が認められなかった被験者の割合は約 90%（それぞれ 90%及び 93%）であった。Gd 造影病巣が認められた被験者で、Gd 造影病巣の容積の経時変化には大きなばらつきがみられたが、病巣数は低値で維持された。1 年ごとの新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣及び新規 T1 低信号病巣の調整した平均値及び中央値は、いずれの投与群でも低値で維持された。6 年間の新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣の調整した平均値（中央値）は、DMF BID/BID 群で 6.646（1.0）個、プラセボ/DMF BID 群で 6.238（2.0）個であった。6 年間の新規 T1 低信号病巣の調整した平均値（中央値）は、DMF BID/BID 群で 2.332（1.0）個、プラセボ/DMF BID 群で 3.419（2.0）個であった。T2 高信号病巣及び T1 低信号病巣の容積はベースラインからわずかに増加したが、ばらつきが大きく、試験期間を通していずれの投与群でも容積の増減が認められた。全脳の PBVC 及び MTR にほぼ変化は認められなかった（2.7.3.2.2.5 項）。

109MS305 試験では主要及び副次評価項目に MRI 評価項目を含めた。パート 1 で、主要評価項目は達成された。主要評価項目である Week 12～24 の新規 Gd 造影病巣の総数は、DMF 群でプラセボ群に対して全体集団では 84%、日本人被験者では 85%減少した。副次評価項目の結果から、DMF 投与によって MRI 検査に基づく炎症性脳病巣がプラセボ投与に対して有意に減少することがさらに裏付けられた。ベースラインから Week 24 までの新規 Gd 造影病巣の総数は、DMF 群でプラセボ群に対して全体集団では 75%、日本人被験者では 78%減少した。パート 2 では、パート 1 でプラセボを投与され、パート 2 で DMF 投与に切り替えた被験者（最長 216 週間の DMF 投与）で MRI 評価項目に対する DMF の効果が認められ、両パートで DMF を投与された被験者（最長 240 週間の DMF 投与）では効果の持続が確認された。いずれの部分集団（アジア、日本、及び東欧）でも、全体集団とおおむね一貫した結果が得られた（2.7.3.2.2.6 項）。

4.1.7 試験を通しての結果の比較

272MS303 試験の日本人被験者で認められた Week 48 の DRF の有効性データをさらに検討するために、DRF 試験である A301 試験の新規被験者、DMF 試験である 109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験パート 2 の全体集団、並びに 109MS305 試験パート 2 の日本人被験者の同一時点の有効性データを間接的に比較した（2.7.3 表 30）。試験デザイン、実施方法、サンプルサイズ、及び統計解析方法が試験間で異なったため、試験間の結果の比較には限界があるもの

の、すべての有効性評価項目（調整しない ARR、調整した ARR、Gd 造影病巣数、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数、新規 T1 低信号病巣数、及び EDSS スコア）の傾向はいずれの試験でも類似しており、DRF と DMF は類似した有効性を示すと考えられた。272MS303 試験の日本人被験者と DMF 試験 3 試験の全体集団及び 109MS305 試験パート 2 の日本人被験者との間で、有効性評価結果に顕著な違いは認められなかった。また、272MS303 試験の日本人被験者と米国、欧州、及びロシアで実施された A301 試験の外国人被験者の有効性データを間接比較した結果、日本人被験者と外国人被験者との間で DRF の有効性に顕著な差は認められなかった。全体的な疾患活動性は低下し、DRF はいずれのコホートでも治療効果を示したと考えられるが、中国人コホートではベースライン時の疾患活動性が高かったため、日本人コホートと比較して疾患活動性が高い傾向が試験期間を通して維持された。

A302 試験は、DRF と DMF の消化管忍容性を比較し、DRF の安全性及び忍容性を評価することを目的として実施された。消化管忍容性を IGISIS 及び GGISIS を用いて評価した結果、顕著な群間差が認められた。消化管忍容性に関する主要評価項目では、DMF 群と比較して DRF 群で良好な結果が得られ、投与群間に統計学的有意差が認められた。大部分の副次評価項目及び探索的評価項目でも一貫した結果が得られた。総合的な DRF のデータから、DRF は DMF と同様の有効性及び DMF よりも良好な消化管忍容性を示すと考えられた。

4.2 推奨用法・用量

米国及び欧州で承認及び販売されている DRF の推奨用量は、「最初の 7 日間は 231 mg BID（初回用量）投与、その後は 462 mg BID（維持用量）投与」である。この用量は、承認及び販売されている DMF と同様の MMF（活性代謝物）の曝露量が得られるように設定され、DMF の推奨用量である「最初の 7 日間は 120 mg BID（初回用量）投与、その後は 240 mg BID（維持用量）投与」に相当する。

日本人及び中国人 MS 患者を対象としたアジアでの第 III 相臨床試験（272MS303 試験）でも、この推奨用量で DRF の安全性（2.7.4.2.2.2 項）、PK（2.7.2.3.4.1.1 項）、及び有効性（2.7.3.2.1.3 項）を評価した。日本人と白人、又は日本人と外国人との間で安全性、PK、及び有効性に顕著な民族差は認められなかったことから、米国及び欧州で承認されている DRF の推奨用量は、日本人患者に対しても適切であると考えられる。272MS303 試験の結果を含めた現在までの臨床的所見からも日本人患者に対する DRF の推奨用量（最初の 7 日間は 231 mg BID 投与、その後は 462 mg BID 投与）の妥当性が裏付けられた。

272MS303 試験では、企業中核データシート（CDS）に基づき、食事の条件を規定せずに DRF を投与した。有効性及び消化管忍容性は良好であり、DRF は DMF と異なり食後投与に制限する必要はないことが示された。そのため、DRF では DMF と比較してより良好な服薬コンプライアンスが期待される。食事の有無にかかわらず DRF を投与可能にする服薬の利便性の向上は、休薬及びそれに続く有効性低下のリスクを軽減すると考えられる。

4.3 有効性に関する結論

DRF の有効性は DMF と同様であることが期待されたことから、MS の典型的な評価項目を用

いた DRF の有効性を検証するための臨床試験は実施していない。

A301 試験で外国人 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 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 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 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、消化管症状関連事象及び投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率は DMF 群と比較して DRF 群で低く（2.7.4.2.5.2 項）、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 GGISIS 症状程度スコア、消化管症状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 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 RMS 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 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を支持するものである。

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 GA 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（2.7.3.2.2.4 項）。

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。

DRF を経口投与したときの MMF 及び HES の PK プロファイルが日本人被験者と非アジア人被験者で同様であったことから、日本の添付文書（案）の成人に対する推奨用法・用量は、DRF の CDS に記載されている成人に対する用法・用量と同一とした。また、DRF の CDS 及び欧州の添付文書と一貫して、日本の添付文書（案）では食事条件を規定していない。

5 安全性の概括評価

第 I 相臨床試験 11 試験及び第 III 相臨床試験 3 試験を含む DRF の臨床開発プログラムで確認された安全性データより、DRF 投与時の忍容性はおおむね良好であり、新たな又は予測できない安全性上のリスクは特定されず、安全性プロファイルは DMF と同様であることが示された（臨床的安全性［2.7.4 項］参照）。進行性多巣性白質脳症（PML）は DMF の重要な特定されたリスクである。DRF と DMF を投与したときの MMF の曝露量が同程度であることを考慮すると、PML は DRF においても重要な特定されたリスクである。

安全性解析対象集団には、第 I 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の A301 試験（A302 試験からの移行被験者を含む）、A302 試験、及び 272MS303 試験（日本人被験者を含む）で治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者が含まれた。

第 I 相臨床試験では、腎機能障害被験者も組み入れた 1 試験を除き、健康被験者のみを組み入れた。第 III 相臨床試験には、RRMS 患者を対象とした対照試験 1 試験（A302 試験）及び非盲検試験 1 試験（A301 試験）、並びに RMS 患者を対象とした非盲検試験 1 試験（272MS303 試験）が含まれた。これらの計 14 試験の安全性の概要を 2.7.4.1.1.3 項に示した。本申請で重要な位置づけとなる試験は、A103 試験、A104 試験、A109 試験（DRF と DMF の PK 比較試験）、長期安全性試験である A301 試験及びアジア（日本及び中国）で実施された 272MS303 試験である。

安全性情報として、安全性解析対象集団での有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）スコアの評価結果並びに考察を示した。

DMF の MS 患者を対象とした第 II 相用量設定試験（C-1900 試験）及び第 III 相プラセボ対照試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の安全性データを併合した（Pool A）。この Pool A に含まれた 2907 例（DMF 投与例 1720 例、プラセボ投与例 836 例、GA 投与例 351 例）の安全性データにより規定された DMF の adverse drug reaction は、市販後の広範な安全性データにより保管され、予測される患者集団に対する DRF の対照薬の安全性情報として評価された。さらに、C-1900 試験の非対照継続投与試験データ及び第 III 相継続投与試験（109MS303 試験）の中間データを、プラセボ対照試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）のデータと併合し（Pool B）、DMF の長期投与時の安全性を評価した。Pool B には、DMF を投与された 2468 例が含まれた（2.7.4.1.1.4.1 項及び 2.7.4 表 3 参照）。アジア太平洋地域（日本を含む）及び他の国々で実施された第 III 相プラセボ対照試験及び非盲検継続投与試験である 109MS305 試験の結果も示した。

さらに、8 年間以上の継続投与試験である 109MS303 試験の最終安全性データの要約も示した。

5.1 全般的な曝露状況

5.1.1 DRF の臨床試験

DRF の安全性データベースには、臨床試験 14 試験で DRF を 1 回以上投与された計 1593 例が含まれた。内訳は、外国人の MS 患者を対象とした第 III 相臨床試験の A301 試験及び A302 試験で 1071 例、アジア人（日本人及び中国人）の MS 患者を対象とした 272MS303 試験で 102 例、及

び第 I 相臨床試験で 420 例（腎機能障害被験者 24 例を含む）であった。これらのうち、A301 試験で曝露期間が 18 ヵ月以上であった被験者は 863 例、24 ヵ月以上であった被験者は 658 例であった（1 ヵ月間は 4 週間又は 28 日間として集計）（2.7.4.1.2.1 項）。

第 I 相臨床試験の DRF の曝露状況については、データを併合しなかった。DRF の投与回数は、単回から最大 18 回（10 日間超）であった。DRF 又はプラセボのみを投与された健康被験者は 439 例であり、396 例が DRF を 1 回以上投与され、160 例が DRF と DMF の両方を投与された（2.7.4.1.2.1.1 項）。

A301 試験で計 1057 例（新規被験者 593 例、移行被験者 464 例［A302 試験の DRF 群 239 例、A302 試験の DMF 群 225 例］）が DRF を 1 回以上投与された。DRF の曝露期間（平均値 ± SD）は 583.9 ± 190.78 日であった（2.7.4.1.2.1.2 項）。

A302 試験で計 504 例（DRF 群 253 例、DMF 群 251 例）が治験薬を 1 回以上投与された。全体集団の治験薬曝露期間（平均値 ± SD）は 34.6 ± 5.34 日であり、両投与群で同程度であった（DRF 群で 35.2 ± 4.16 日、DMF 群で 34.0 ± 6.27 日）（2.7.4.1.2.1.2 項）。

272MS303 試験で計 102 例（日本人被験者 52 例、中国人被験者 50 例）が DRF を 1 回以上投与された。治験薬曝露期間（平均値 ± SD）は、全体集団で 303.5 ± 85.11 日、日本人被験者で 314.9 ± 69.68 日であった（2.7.4.1.2.1.2 項）。

5.1.2 DMF の臨床試験

DMF のデータは初回申請で提出済みであり、DMF は 2016 年 12 月 19 日に日本で承認されている。DMF の臨床開発プログラムには、外国人の RRMS 患者を対象とした 4 試験（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験）、アジア太平洋地域（日本を含む）及び他の国々の RRMS 患者を対象とした 1 試験（109MS305 試験）の計 5 試験の臨床試験が含まれた。5 試験のうち、外国人の RRMS 患者を対象とした 4 試験（C-1900 試験、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS303 試験）の安全性データを併合し、DMF の安全性併合データセットとした。これらの 4 試験は、選択基準及び除外基準はおおむね同様であったが、用法・用量及び試験期間が異なっていた。4 試験のうち、3 試験は RRMS 患者を対象としたプラセボ対照試験であり、内訳は第 II 相用量設定試験（C-1900 試験［パート 1］）及び検証的第 III 相臨床試験 2 試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）であった。継続投与試験（C-1900 試験［パート 2］及び 109MS303 試験）のデータを安全性併合データセットに含め、RRMS 被験者での DMF の長期安全性データを示した。DMF の安全性併合データセットには、DMF 投与例 2468 例とプラセボ投与例 836 例が含まれた。第 III 相 109MS305 試験は、大部分の被験者をアジア太平洋地域から組み入れ、2 つのパートで構成された。パート 2 は、パート 1 を完了した被験者を組み入れた非盲検継続投与試験であり、パート 1 及びパート 2 のデータは併合データセットに含まれなかった（2.7.4.1.1.4 項）。

プラセボ対照試験の併合データセット（Pool A）には、プラセボ投与例 836 例、DMF 240 mg BID 投与例 769 例、DMF 240 mg TID 投与例 823 例の最長 2 年間の投与データが含まれた。第 II 相臨床試験のみで投与された DMF 低用量の投与データは本併合データセットに含まれた（2.7.4.1.2.2 項）。

Pool A の総曝露期間は、プラセボ群、DMF BID 群、及び DMF TID 群でそれぞれ 1161.50、1128.69、及び 1140.01 人年であった。継続投与試験も含めた Pool B の DMF BID 群及び DMF TID 群の総曝露期間は、それぞれ 1712.95 及び 1770.02 人年であり、最長 4 年間の投与データが含まれた。

Pool B では、2468 例に DMF が投与され、総曝露期間は約 3500 人年であったため、まれなリスク（発現率が約 1/1000 人年の低いリスク）や最長 3 年間の DMF 投与に関連する可能性があるリスクを特定するのに十分な安全性のデータが得られた。

109MS303 試験では、52%の被験者が 6 年以上 DMF を投与され、治験薬投与期間の中央値（最小値, 最大値）は 5.848（0.00, 9.43）年であった（109MS303 試験 CSR、Table 39）。54%の被験者が 6 年以上 109MS303 試験に参加し、試験期間の中央値（最小値, 最大値）は 6.18（0.04, 10.10）年であった（109MS303 試験 CSR、Table 40）。

109MS305 試験パート 1 の総曝露期間は、プラセボ群で 50.7 人年、DMF 群で 49.4 人年であった。109MS305 試験パート 2 の全体集団の総曝露期間は 550.5 人年であった（プラセボ/DMF 群で 268.6 人年、DMF/DMF 群で 282.0 人年）（2.7.4.1.2.2 項）。

5.2 被験者の内訳

5.2.1 DRF の臨床試験

被験者の内訳は、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験では全データを要約し、MS 被験者を対象とした第 III 相臨床試験（A301 試験、A302 試験、272MS303 試験）では試験ごとにデータを要約した。

DRF の第 I 相臨床試験 11 試験では、約 98%の被験者が試験を完了し、2%の被験者が試験を中止した。DRF 投与例で最も多かった試験中止理由は有害事象及び追跡不能であった（各 0.7%）。

A301 試験では、75.7%の被験者が試験を完了し、24.3%の被験者が試験を中止した。最も多かった試験中止理由は有害事象であった（34.2%）（2.7.4.1.3.1.1 項）。

A302 試験では、94.8%の被験者が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は、DRF 群と比較して DMF 群で高く、最も多かった試験中止理由は、両投与群共に有害事象（DRF 群 1.6%、DMF 群 6.0%）であった（2.7.4.1.3.1.2 項）。

272MS303 試験では、85.3%の被験者が試験を完了し（Week 48）、14.7%の被験者が試験を中止した。最も多かった試験中止理由は同意撤回であった（7.8%）。日本人被験者では、90.4%の被験者が試験を完了し、9.6%の被験者が試験を中止した（2.7.4.1.3.1.3 項）。

投与中止に至った有害事象については、5.3.2.3 項を参照のこと。

5.2.2 DMF の臨床試験

Pool A で治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群で約 33%、DMF BID 群で 30%、DMF TID 群で 28%、GA 群で 25%であった。109MS301 試験及び 109MS302 試験で治験薬の投与

を中止した被験者には、代替 MS 治療薬に切り替えた被験者も含まれた。治験薬の投与を中止した全被験者で、中止後の試験期間（中央値）はいずれの投与群も 5.0～9.4 週の範囲であり、各投与群の中止後の総試験期間は 126 人年以下であった。

全体として、109MS301 試験及び 109MS302 試験の各試験で、治験薬の投与を中止した被験者の割合及び完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった。多かった治験薬の投与中止理由は、両試験共にプラセボ群では同意撤回、「その他」、及び MS 再発であり、DMF 両群では有害事象であった。

併合解析でも、多かった治験薬の投与中止理由は、プラセボ群で同意撤回、「その他」、及び MS 再発であり、DMF 両群では有害事象であった。MS 再発により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、DMF 両群（DMF BID 群 1%、DMF TID 群 2%）と比較してプラセボ群（6%）で高かった（2.7.4.1.3.2.1 項）。

継続投与試験である 109MS303 試験では、1736 例中 963 例（55%）が治験薬の投与を中止した。多かった治験薬の投与中止理由は、同意撤回（288 例、17%）、有害事象（243 例、14%）、及び「その他」（216 例、12%）であった。主な投与中止理由が有害事象であった 243 例中 9 例では治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。18 例（1%）がリンパ球減少症のため治験薬の投与を中止した。199 例（11%）が治験薬の投与を中断し、94 例（5%）が治験薬を減量した。1736 例中 974 例（56%）が試験を中止した。多かった試験中止理由は、同意撤回（300 例、17%）、有害事象（237 例、14%）、及び「その他」（219 例、13%）であった。（109MS303 試験 CSR、Section 10.1）。

プラセボ対照試験である 109MS305 試験パート 1 では、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群及び DMF 群のいずれも 5%であった。

継続投与試験である 109MS305 試験パート 2 では、治験薬の投与を中止した被験者の割合はプラセボ/DMF 群（100%）と DMF/DMF 群（98%）で同程度であった。最も多かった治験薬の投与中止理由は「その他」（プラセボ/DMF 群 77%、DMF/DMF 群 78%）で、「その他」で最も多かった理由は、テクフィデラの市販製剤への切替えであった（2.7.4.1.3.2.1 項）。

5.3 有害事象

5.3.1 有害事象の概要：DRF の臨床試験

第 I 相及び第 III 相臨床試験で認められた有害事象より、DRF 投与時の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは DMF と同様であることが示された。

健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験で認められた安全性プロファイルは、第 III 相臨床試験と類似しており、DMF と同様であることが示された。全体として、健康被験者を対象とした試験では、DRF と関連ありと評価された有害事象は比較的少なかった。最も多く認められた DRF と関連ありと評価された有害事象は潮紅及び消化管症状関連事象であった。潮紅及び消化管症状関連事象の発現率は用量依存的であり、高用量でより高かった（2.7.4.2.2.1.1 項）。

A108 試験で最もよくみられた有害事象は潮紅であった（2.7.4.2.2.1.2 項）。消化管症状関連事象

の発現率は、中等度腎機能障害被験者と重度腎機能障害被験者で同程度であったが、軽度腎機能障害被験者では消化管症状関連事象は発現しなかった。安全性及び忍容性に腎機能障害の有無又は程度の違いに関連する明らかな違いは認められなかった。

第 III 相臨床試験での有害事象の発現率は、A301 試験で 88.7%、A302 試験で 81.0%（表 7）、272MS303 試験で 97.1%であった（表 8）。治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率は、A301 試験で 62.0%、A302 試験で 68.7%、272MS303 試験で 70.6%であった。

A301 試験で多くみられた有害事象（全体集団の 10%超）は、潮紅（27.2%）、多発性硬化症再発（19.5%）、上気道感染（14.5%）、上咽頭炎（13.0%）、リンパ球減少症（11.7%）、及び下痢（10.3%）であった（2.7.4.2.2.2.2 項）。

A302 試験で多くみられた有害事象（全体集団の 10%超）は、潮紅（36.7%）、下痢（18.8%）、悪心（17.7%）、及び上腹部痛（11.1%）であり、いずれの事象の発現率も DMF 群と比較して DRF 群で低かった（2.7.4.2.2.2.2 項）。

272MS303 試験で多くみられた有害事象（全体集団の 10%超）は潮紅（25.5%）、上気道感染（23.5%）、下痢（22.5%）、COVID-19（13.7%）、上咽頭炎（12.7%）、多発性硬化症再発及び発熱（各 11.8%）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、及びリンパ球数減少（各 10.8%）であった。日本人被験者で多くみられた有害事象（10%超）は、下痢（36.5%）、潮紅（32.7%）、上咽頭炎（21.7%）、COVID-19（17.3%）、多発性硬化症再発及び発熱（各 15.4%）、並びに上気道感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、上腹部痛、及び免疫反応（各 11.5%）であった（2.7.4.2.2.2.2 項）。

すべての第 III 相臨床試験で有害事象の大部分は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.2.2.3 項）。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（5.3.2 項）。

A301 試験で最も多くみられた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった。本事象の多くは、多発性硬化症再発の治療を重篤と定義される入院下で実施することが一般的な米国以外の国々で発現した。DRF の投与中止に至った有害事象の発現率は 8.0%であった。最も多くみられた投与中止に至った有害事象はリンパ球減少症で被験者の 1.3%に発現した。

A302 試験で重篤な有害事象が被験者の 1.4%に発現し、発現率は投与群間で同程度であった（DRF 群 1.6%、DMF 群 1.2%）。投与期間中に発現した投与中止に至った有害事象の発現率は 3.6%であり、DMF 群（5.6%）と比較して DRF 群（1.6%）で低かった（2.7.4.2.5.2.2 項）。

272MS303 試験で重篤な有害事象は全体集団の 11.8%、日本人被験者の 11.5%に発現した。最も多くみられた重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった（全体集団の 5.9%）。DRF の投与中止及び試験中止に至った有害事象が 2 例（2.0%）に 2 件（浮動性めまい及び肝機能異常）、いずれも日本人被験者に発現した。

A301 試験では、全体集団の 31.9%に胃腸障害（SOC）の有害事象が認められた。多く認められた基本語（PT）別の消化管症状関連事象（いずれかの群で 5%以上）は下痢、悪心、便秘、及び上腹部痛であった。1057 例中、投与中止に至った胃腸障害（SOC）の事象は 7 例（1%未満）、重篤な事象は 10 例（1%未満）に認められた（2.7.4.2.2.2.5 項）。

A302 試験では、全体集団の 41.9% に胃腸障害（SOC）の有害事象が認められ、DRF 群（34.8%）の発現率は DMF 群（49.0%）と比較して低かった。多く認められた PT 別の消化管症状関連事象（いずれかの投与群で 5%以上）は、下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、下腹部痛、及び嘔吐であり、下腹部痛以外の事象の発現率は、DMF 群と比較して DRF 群で低かった。投与中止に至った胃腸障害（SOC）の事象は 14 例（2.8%）に認められ、重篤な事象は認められなかった（2.7.4.2.2.2.5 項）。

272MS303 試験では、全体集団の 50.0%、日本人被験者の 61.5%に胃腸障害（SOC）の有害事象が認められた。多く認められた PT 別の消化管症状関連事象（全体集団の 5%以上）は、下痢、腹部不快感、上腹部痛、悪心、及び腹痛であった。重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象は認められなかった（2.7.4.2.2.2.5 項）。

A301 試験の部分集団解析で年齢別及び性別の有害事象の発現率に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1.1 項）。

表 7　海外第 III 相臨床試験の有害事象の概要：A301 試験及び A302 試験、安全性解析対象集団

Category	Study A301				Study A302		
	De Novo N = 593 n (%)	Rollover DRF N = 239 n (%)	Rollover DMF N = 225 n (%)	Total N = 1057 n (%)	DRF N = 253 n (%)	DMF N = 251 n (%)	Total N = 504 n (%)
Any TEAE	519 (87.5)	212 (88.7)	207 (92.0)	938 (88.7)	198 (78.3)	210 (83.7)	408 (81.0)
Severe TEAE	52 (8.8)	23 (9.6)	25 (11.1)	100 (9.5)	5 (2.0)	14 (5.6)	19 (3.8)
Related TEAE	387 (65.3)	134 (56.1)	134 (59.6)	655 (62.0)	165 (65.2)	181 (72.1)	346 (68.7)
AE leading to treatment discontinuation	49 (8.3)	23 (9.6)	13 (5.8)	85 (8.0)	4 (1.6)	15 (6.0) [a]	19 (3.8)
Any SAE	69 (11.6)	29 (12.1)	25 (11.1)	123 (11.6)	4 (1.6)	3 (1.2)	7 (1.4)
Related SAE	4 (0.7)	2 (0.8)	4 (1.8)	10 (0.9)	0	0	0
Death	3 (0.5)	1 (0.4)	0	4 (0.4)	0	0	0

Note: Rollover participants were previously enrolled in Study A302 Part A.
[a] One participant in the DMF group reported an AE after the last study dose date (post Treatment Period), which led to treatment discontinuation. This participant is counted in during the entire study but not in during Treatment Period.
Sources: A301 試験 CSR、Table 25 and A302 試験 CSR、Table 14.3.1.1ab

表 8　アジア人を対象とした第 III 相臨床試験の有害事象の概要：272MS303 試験、安全性解析対象集団

	Japanese (N=52) n (%)	Chinese (N=50) n (%)	All Participants (N=102) n (%)
Number of participants with Any event	52 (100)	47 (94.0)	99 (97.1)
Severity (a)			
Mild	34 (65.4)	17 (34.0)	51 (50.0)
Moderate	15 (28.8)	24 (48.0)	39 (38.2)
Severe	3 (5.8)	6 (12.0)	9 (8.8)
Related event (b)	37 (71.2)	35 (70.0)	72 (70.6)
Serious event	6 (11.5)	6 (12.0)	12 (11.8)
Related serious event	0	1 (2.0)	1 (1.0)
Events leading to dose reduction or drug interruptions	10 (19.2)	7 (14.0)	17 (16.7)
Events leading to drug discontinuation	2 (3.8)	0	2 (2.0)
Events leading to study withdrawal	2 (3.8)	0	2 (2.0)
Fatal events	0	0	0

NOTE: A participant can appear in more than one category.
(a) Each participant counted once at maximum severity.
(b) Related as assessed by the investigator.
Source: 272MS303 試験 CSR、Table 17

5.3.2　死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象：DRF の臨床試験

5.3.2.1　死亡

第 I 相臨床試験、A302 試験、及び 272MS303 試験では死亡は認められなかった。A301 試験では 4 例が死亡した。このうち 3 例（転倒、高血圧性心疾患、及び細菌性肺炎）は新規被験者、1 例（心停止）は移行被験者（A302 試験の DRF 群）であり、いずれの死亡も治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 5）。

5.3.2.2　その他の重篤な有害事象

第 III 相臨床試験での重篤な有害事象の発現率は低く、最も多く発現した重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった。第 I 相臨床試験では重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.4.1 項）。

A301 試験の重篤な有害事象の発現状況を以下に示す。

- 全体で 123 例（11.6%）に重篤な有害事象が発現した。
- 投与期間中、123 例中 61 例（49.6%）に重篤な多発性硬化症再発が発現した。

- 10 例（0.9%）で報告された重篤な有害事象が治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された（2.7.4.2.4.2.1 項）。

A302 試験で重篤な有害事象が DRF 群で 1.6%の被験者、DMF 群で 1.2%の被験者に発現し、いずれの事象も治験薬と関連なしと評価され、試験終了時の転帰は、回復又は回復したが後遺症ありであった。DRF 群で発現した重篤な有害事象は、心房細動（1 例）、多発性硬化症再発（2 例）、及び多発性硬化症再発と自殺企図（1 例）であった。DMF 群で発現した重篤な有害事象は、多発性硬化症再発（2 例）、胆嚢炎（1 例）であった。1 件の重篤な有害事象（DRF 群で発現した自殺企図）により投与中止に至った（2.7.4.2.4.2.2 項）。

272MS303 試験で重篤な有害事象が全体集団の 11.8%、日本人被験者の 11.5%に発現した。多発性硬化症再発（6 例、5.9%）を除き、すべての重篤な有害事象は各 1 例に認められた。中国人被験者に発現した鉄欠乏性貧血（1 件）を除き、すべての重篤な有害事象は DRF と関連なしと評価された（2.7.4.2.4.2.3 項）。

5.3.2.3 投与中止に至った有害事象

第 I 相臨床試験では、投与中止に至った有害事象が 5 例に 6 件認められた。内訳は、DRF 群 2 例、DRF+5%エタノール群 1 例、ジゴキシン群 1 例、DMF 群 1 例であった（A102 試験 CSR、Listing 16.2.7.4B; A106 試験 CSR、Table 14.3.2.2; A107 試験 CSR、Listing 16.2.7.4; A109 試験 CSR、Listing 16.2.7.1; A110 試験 CSR、Listing 16.2.7.3）。事象の多くは軽度であり、半数が治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された。

第 III 相臨床試験では、投与期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（全体集団）は、A301 試験で 8.0%、A302 試験で 3.6%、及び 272MS303 試験で 2.0%であった（2.7.4.2.5.2 項）。A301 試験で最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は、リンパ球減少症で被験者の 1.3%に認められた。A302 試験では、投与群別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、DRF 群で 1.6%、DMF 群で 5.6%であった。DRF 群の 0.8%及び DMF 群の 4.8%が投与期間中に消化管症状関連事象のために投与を中止した。投与中止に至った消化管症状関連事象の多くは軽度又は中等度で、治験薬と関連ありと評価され、試験終了時までに回復した。投与中止に至った 3 件の重度の消化管症状関連事象はいずれも DMF 群で発現した。272MS303 試験では、投与中止及び試験中止に至った有害事象は、2 例（2.0%）に 2 件（肝機能異常及び浮動性めまい）、いずれも日本人被験者に認められた。

5.3.2.4 治験薬の減量、投与中断に至った有害事象

A301 試験では、投与期間中に減量又は投与中断に至った有害事象の発現率は 8.2%であった。多くみられた事象は、リンパ球減少症 18 例、リンパ球数減少 11 例、潮紅 6 例、下痢 5 例、及び悪心 3 例であった。A302 試験では減量を許容しなかった。272MS303 試験では、減量又は投与中断に至った有害事象の発現率は、全体集団で 16.7%及び日本人被験者で 19.2%であった。全体集団で多くみられた事象は下痢 4 例及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例であった（2.7.4.2.6.1 項）。

5.3.2.5 特に注目すべき有害事象

DRF の AESI は、主としてこれまでに確立された DMF の安全性プロファイル及び MS 患者における DMF の既知の重要なリスク、並びに DRF 及び DMF の非臨床の安全性データに基づき設定された。以下のとおり、規定された AESI は 272MS303 試験と A301 試験及び A302 試験の間で一部異なっている。

A301 試験及び A302 試験では以下を AESI とした。

- アナフィラキシー／血管浮腫（重篤な有害事象）、日和見感染（有害事象及び重篤な有害事象）、すべての重篤な感染症（重篤な日和見感染を含む）、リンパ球減少症、悪性腫瘍及び前癌状態、肝損傷、腎損傷、心臓障害、消化管忍容性事象（重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象）、並びに膵炎

また、A301 試験及び A302 試験では薬物乱用の可能性も CNS に作用する他の治療薬と同様に評価した。

272MS303 試験では以下を AESI とした。

- アナフィラキシー／血管浮腫（重篤な有害事象）、PML（すべての有害事象）、膵炎（すべての有害事象）、重篤な感染症及び日和見感染（重篤な有害事象）、リンパ球減少症及び白血球減少症（重篤な有害事象）、前癌状態（すべての有害事象）、悪性腫瘍（すべての有害事象）、肝損傷（重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象）、潮紅及び潮紅関連事象（すべての有害事象）、心臓障害（すべての有害事象）、腎尿細管損傷（重篤な有害事象）、並びに消化管忍容性事象（重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象）

各 AESI を標準 MedDRA 検索式（SMQ）、修正された SMQ、又はカスタムクエリーを用いて検索した。

PML

PML は DMF の重要な特定されたリスクである。DRF と DMF を投与したときの MMF の曝露量が同程度であることを考慮すると、PML は DRF においても重要な特定されたリスクである。PML は 272MS303 試験で DRF の AESI とされたが、272MS303 試験で PML は認められなかった。

消化管忍容性事象

A301 試験では、胃腸障害（SOC）の有害事象が多くみられたが（31.9%）、DRF 投与に対する忍容性は良好であり、重篤な消化管症状関連事象（1%未満、10 例）及び投与中止に至った消化管症状関連事象（1%未満、7 例）の発現率は低かった。重度の消化管症状関連事象は 19 例（1.8%）で報告され、内訳は下痢 4 例、嘔吐及び腹痛が各 3 例、便秘及び下腹部痛が各 2 例、悪心、消化不良、胃炎、齲歯、便意切迫、慢性胃炎、肛門失禁、虚血性大腸炎、好酸球性食道炎、機械的イレウス、口腔腫脹、及び消化性潰瘍が各 1 例であった。19 例が下痢（5 例）、悪心（3 例）、及びその他の消化管症状関連事象（各 2 例以下）により治験薬の減量又は投与中断に至った（2.7.4.2.2.2.5 項）。消化管忍容性事象の AESI の発現率は低く（0.8%）、重症度別の事象の内訳は、

軽度が 1 例、中等度が 4 例、重度が 3 例であった（2.7.4.2.7.2.7 項）。

A302 試験では、DRF と DMF の消化管忍容性を直接比較した。投与期間中の消化管症状関連事象の発現率は、DMF 群（49.0%）と比較して DRF 群（34.8%）で低かった（2.7.4.2.2.2.5 項）。重篤な消化管症状関連事象は認められなかった。投与期間中に投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率は DMF 群（4.8%）と比較して DRF 群（0.8%）で低く（2.7.4.2.7.2.7 項）、DMF 群の発現率は先行の DMF の臨床試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験の発現率と同程度であった（109MS301 試験 CSR、Table 14-117; 109MS302 試験 CSR、Table 188）。投与中止に至った消化管症状関連事象の多くは軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと評価された。いずれの事象も転帰は回復であった。重度の事象 3 件は、いずれも DMF 群で発現した（2.7.4.2.7.2.7 項）。

272MS303 試験では、消化管症状関連事象が多くみられたが（全体集団で 50.0%、日本人被験者で 61.5%）、重篤、投与中止、及び試験中止に至った消化管症状関連事象は認められなかった（2.7.4.2.7.2.7 項）。多くの消化管症状関連事象は軽度であった。減量又は投与中断に至った事象は 5 例に認められた（2.7.4.2.2.2.5 項）。

潮紅及び潮紅関連事象

A301 試験では、潮紅及び潮紅関連事象は最も多くみられた有害事象であった（37.3%）。潮紅及び潮紅関連事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の潮紅は 6 例（0.6%）に発現した。重篤な潮紅は新規被験者の 1 例に発現した。投与中止に至った潮紅及び潮紅関連事象は 5 例（0.5%）と少なかった（2.7.4.2.7.2.8 項）。

A302 試験では、潮紅及び潮紅関連事象は最も多くみられた有害事象であり（50.4%）、発現率は DMF 群（55.0%）と比較して DRF 群（45.8%）で低かった。潮紅及び潮紅関連事象の多くは軽度又は中等度であった。重篤、投与中止、及び試験中止に至った潮紅及び潮紅関連事象は発現しなかった（2.7.4.2.7.2.8 項）。

272MS303 試験でも、潮紅及び潮紅関連事象は多くみられた有害事象であった（全体集団で 37.3%、日本人被験者で 46.2%）。1 例（1.0%）に発現した中等度の紅斑を除き、いずれも軽度であった。重篤、投与中止、及び試験中止に至った潮紅及び潮紅関連事象は認められなかった（2.7.4.2.7.2.8 項）。

アナフィラキシー及び血管浮腫

第 I 相及び第 III 相臨床試験でアナフィラキシー及び血管浮腫（重篤な有害事象）に該当する AESI は認められなかった（2.7.4.2.7.1 項及び 2.7.4.2.7.2.9 項）。

日和見感染及びすべての重篤な感染症

DRF 投与による日和見感染及び重篤な感染症のリスク増大は示唆されなかった。

A301 試験では、被験者の 0.6%で日和見感染（口腔カンジダ症 3 例、外陰膣カンジダ症 2 例、カンジダ感染 2 例、食道カンジダ症 1 例）が発現し、このうち 1 例で口腔カンジダ症及びカンジ

ダ感染、別の 1 例で食道カンジダ症及びカンジダ感染の両事象が発現した。日和見感染はいずれも軽度（4 例）又は中等度（2 例）であった。いずれも非重篤で口腔カンジダ症とカンジダ感染の 2 事象が発現した 1 例を除き、治験責任医師により治験薬と「明らかに関連なし」と評価された。カンジダ感染 1 例を除き、すべての日和見感染から回復した（2.7.4.2.7.2.2 項）。

A301 試験で重篤な感染症は、被験者の 0.9%で発現し、内訳は虫垂炎 2 例、蜂巣炎、慢性胃炎、咽頭膿瘍、咽頭炎、細菌性肺炎、肺炎、敗血症、及び尿路感染が各 1 例であった。死亡に至った細菌性肺炎を除き、投与中止に至った重篤な感染症は認められず、慢性胃炎及び咽頭炎を除き、すべて治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された（2.7.4.2.7.2.2 項）。

A302 試験では、日和見感染及び重篤な感染症に該当する AESI は認められなかった。

272MS303 試験では、重篤な日和見感染及び重篤な感染症に該当する AESI が日本人被験者 1 例に認められた。本 AESI はブドウ球菌性菌血症で、治験責任医師により治験薬と関連なしと評価され、転帰は回復であった（2.7.4.2.7.2.2 項）。

リンパ球減少症

A301 試験では、リンパ球減少症に該当する AESI（PT）として、リンパ球減少症、リンパ球数減少、及びリンパ球百分率減少が認められた。重篤なリンパ球減少症に該当する AESI は認められなかった（2.7.4.2.7.2.3 項）。

非重篤なリンパ球減少症に該当する AESI は全体集団の 15.4%に認められ、発現率は新規被験者と比較して移行被験者で高かった（表 9）。

リンパ球減少症に該当する多くの事象は軽度又は中等度であり、リンパ球減少症（3 例）、リンパ球数減少（2 例）は重度と評価された。また、多くの事象は DRF と関連ありと評価された。

曝露期間別のリンパ球減少症に該当する有害事象の初回発現率は、曝露期間が 12 ヵ月以上 18 ヵ月未満（3.8%）及び 3 ヵ月以上 6 ヵ月未満（3.6%）で高かった。該当する事象を発現した 163 例中 108 例が回復した。

表 9　　投与期間中に発現したリンパ球減少症に該当する AESI（PT 別）：A301 試験、安全性解析対象集団

Preferred Term	De Novo (N = 593) n (%)	Rollovers From Study A302		Total (N = 1057) n (%)
		DRF (N = 239) n (%)	DMF (N = 225) n (%)	
リンパ球減少症に該当する有害事象	68 (11.5)	47 (19.7)	48 (21.3)	163 (15.4)
リンパ球減少症	51 (8.6)	35 (14.6)	38 (16.9)	124 (11.7)
リンパ球数減少	21 (3.5)	13 (5.4)	12 (5.3)	46 (4.4)
リンパ球百分率減少	0	0	1 (0.4)	1 (<0.1)

If a participant experiences more than 1 AE in a category, the participant is counted only once in that category. Treatment period is the first study dose date to the last dose date plus 1 day, inclusive.
Source: A301 試験 CSR、Table 111

リンパ球減少症、リンパ球数減少、及びリンパ球百分率減少の持続期間（平均値 ± SD）は、それぞれ 190.9 ± 195.55 日、153.2 ± 198.78 日、及び 8.0 日であった。

DRF の投与中止に至ったリンパ球減少症に該当する AESI は 21 例に認められ、内訳はリンパ球減少症が 14 例、リンパ球数減少が 7 例であった（2.7.4.2.7.2.3 項）。

A302 試験では、リンパ球減少症に該当する AESI が 4 例（0.8%）に発現し、内訳は DRF 群で 1 例（0.4%）、DMF 群で 3 例（1.2%）であった。DRF 群及び DMF 群で発現したリンパ球減少症各 1 件は治験薬と関連ありと評価された。リンパ球減少症に該当する AESI はすべて軽度であった（2.7.4.2.7.2.3 項）。

272MS303 試験では、リンパ球減少症に該当する有害事象として、全体集団でリンパ球数減少が 11 例（10.8%）、リンパ球減少症が 5 例（4.9%）に認められた。日本人被験者 52 例中、リンパ球数減少が 3 例（5.8%）、リンパ球減少症が 2 例（3.8%）に認められた。リンパ球減少症及び白血球減少症に該当する AESI（重篤な有害事象）は認められなかった（2.7.4.2.7.2.3 項）。

リンパ球の臨床検査値に関する詳細を 5.4.1.1 項に記載した。

悪性腫瘍及び前癌状態

DRF は他のフマル酸製剤と同様に免疫調節作用を有し、免疫系の調節により悪性腫瘍のリスクが増大する可能性がある。

A301 試験では、少数の被験者で悪性腫瘍に該当する AESI（5 例）及び前癌状態に該当する AESI（7 例）が発現した（2.7.4.2.7.2.4 項）。移行被験者（A302 試験の DMF 群）の 1 例に発現したびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫のみ、治験薬と「関連あるかもしれない」と評価され、治験薬の投与中止に至った（A301 試験 CSR、Appendix 16.2.7 Table 6）。

A302 試験及び 272MS303 試験では、悪性腫瘍及び前癌状態に該当する AESI は認められなかった（2.7.4.2.7.2.4 項）。

肝損傷

肝トランスアミナーゼ上昇の有害事象が DRF の第 III 相臨床試験（A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験）で認められた（2.7.4.2.7.2.5 項）。肝損傷に該当する AESI の発現率はすべての第 III 相臨床試験で低かった。いずれの第 III 相臨床試験でも Hy's Law の基準（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に上昇）に該当した被験者はいなかった。

A301 試験では、ベースライン後に ALT 値が ULN の 3 倍超となった被験者の割合は 2.1%、ALT 値が ULN の 5 倍超となった被験者の割合は 0.9%、ALT 値が ULN の 10 倍超となった被験者の割合は 0.2%であった。また、AST 値が ULN の 3 倍超となった被験者の割合は 1.2%、AST 値が ULN の 5 倍超となった被験者の割合は 0.6%、AST 値が ULN の 10 倍超となった被験者の割合は 0.2%であった（2.7.4.3.4.2 項）。肝損傷に該当する有害事象は被験者の 7.5%で発現した。多くみられた PT 別の事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.6%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.0%）であり、その他の事象の発現率はいずれも 0.5%以下であった（2.7.4 表 24）。肝損傷に該当する有害事象発現までの期間（平均値 ± SD）は 156.3 ± 202.70 日であり、過半数は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。肝損傷に該当する有害事象の多くは軽度又は中等度であり、大部分の被験者（84.8%）は回復した。79 例に発現した肝損傷に該当する有害事象のうち、55 例の事象が DRF と関連ありと評価された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件及び肝機能検査値上昇 1 件は重度と評価された。また、肝機能検査値上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、胆汁うっ滞性肝損傷の各 1 件は重篤と評価され、肝機能検査値上昇及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、治験薬の投与を中止して回復した。胆汁うっ滞性肝損傷の転帰は回復したが後遺症ありであった（2.7.4.2.7.2.5 項）。

A302 試験では、ALT 値が ULN の 3 倍超及び AST 値が ULN の 3 倍超となった被験者は DRF 群で各 2 例、DMF 群でそれぞれ 5 例及び 4 例であった。また、ALT 値が ULN の 5 倍超となった被験者は DRF 群及び DMF 群で各 1 例であった（2.7.4.3.4.2 項）。肝損傷に該当する有害事象が被験者の 5.4%で発現し、発現率は投与群間で同程度であった（DRF 群 5.9%、DMF 群 4.8%）。肝損傷に該当する有害事象の多くは軽度又は中等度であった。投与期間中に重度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 件（DRF 群及び DMF 群の各 1 例）、重度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 件（DRF 群 2 例）発現した。肝損傷に該当する有害事象の多くは、治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、又は「明らかに関連あり」と評価され、約半数は試験終了時点で未回復であった。重篤及び治験薬の投与中止に至った肝損傷に該当する有害事象は認められなかった（2.7.4.2.7.2.5 項）。

272MS303 試験では、全体集団で ALT 値が ULN の 3 倍以上及び AST 値が ULN の 3 倍以上となった被験者はそれぞれ 11 例（10.8%）及び 2 例（2.0%）、ALT 値が ULN の 5 倍超となった被験者は 1 例であった。日本人被験者では、ALT 値が ULN の 3 倍以上及び AST 値が ULN の 3 倍以上となった被験者はそれぞれ 7 例（13.5%）及び 2 例（3.8%）、ALT 値が ULN の 5 倍超となった被験者は 1 例であった（2.7.4.3.4.2 項）。全体集団の 5%超に発現した PT 別の肝損傷に該当する有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11 例、10.8%）及び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%）であった。すべての事象は軽度又は中等度であった。大部分の事象は、DRF と関連ありと評価された。日本人被験者 52 例中、5%超に発現した肝損傷に

該当する有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6 例、11.5%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例、5.8%）であった。全体で、重篤及び治験薬の投与中止に至った肝損傷に該当する AESI は認められなかった（2.7.4.2.7.2.5 項）。

腎損傷

DMF の非臨床試験では、腎臓は DMF の毒性が影響する臓器であることが確認されている。DRF の非臨床試験で得られた腎臓に関する所見も、DMF の非臨床試験でみられた所見と同様であった。

健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験では、腎損傷に該当する有害事象（血中クレアチニン増加）は、A106 試験で 5%（v/v）エタノール+蒸留水溶液を投与された 1 例に 1 件のみ発現した。本事象により治験薬の投与を中止したが、軽度であり、治験責任医師により治験薬と「明らかに関連なし」と評価され、2 日間で回復した（2.7.4.2.7.1 項）。

腎損傷に該当する有害事象の発現率は低く、A301 試験及び A302 試験での安全性解析からは DRF と腎損傷との関連性は示唆されなかった（2.7.4.5.1.1.2 項）。

A301 試験では、腎損傷に該当する有害事象が被験者の 3.5%で認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。過半数の事象が DRF と関連なしと評価された。重篤な腎損傷に該当する有害事象は認められず、糸球体濾過率減少及び腎機能障害を除き、治験薬の減量、投与中断、及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。大部分の腎損傷に該当する有害事象は回復した（2.7.4.5.1.1.2 項）。

A301 試験では、205 例がベースライン時に軽度の腎機能障害（eGFR 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）、7 例がベースライン時に中等度又は重度の腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）を有していた。

A302 試験では、腎損傷に該当する有害事象が被験者の 1.6%で発現し、発現率は投与群間で同程度であった（DRF 群 1.2%、DMF 群 2.0%）。重篤及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった（2.7.4.5.1.1.2 項）。

272MS303 試験では、腎尿細管損傷に該当する AESI（重篤な有害事象）は認められなかった（2.7.4.5.1.1.2 項）。

心臓障害

DRF 及びフマル酸製剤の非臨床試験（ラット）で心臓に壊疽及び炎症の所見が認められたため、心臓障害を AESI とした。

A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験の安全性解析の結果より、DRF 投与による心臓障害のリスク増大は認められなかった。

A301 試験では、心臓障害に該当する有害事象は被験者の 13.7%で発現した。心臓障害に該当する有害事象の発現率はすべての AESI の発現率と比較して高かったが、最も多く認められた事象は非特異的な浮動性めまいであった（5.4%）。心臓障害に該当する有害事象の多くは軽度又は中等度で、治験薬の投与を継続中に多くの事象（62.1%）は回復した（2.7.4.2.7.2.6 項）。

A301 試験では、死亡に至った高血圧性心疾患及び心停止（各 1 例）は、重度かつ重篤な有害事象と評価され、治験薬と関連なしと評価された（2.7.4.2.3 項）。その他の心臓障害に該当する重篤な有害事象は、心室性期外収縮、心不全、ストレス心筋症、及び心筋梗塞であり、いずれも治験薬と関連なしと評価され、転帰は回復であった。

A302 試験で最も多くみられた心臓障害に該当する有害事象は浮動性めまい（DRF 群 2.0%、DMF 群 0.8%）であり、原疾患でみられる既知の症状であった。投与中止に至った心臓障害に該当する有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は心房細動 1 件のみであり、治験責任医師により治験薬と「おそらく関連なし」と評価され、試験終了時までに回復した（2.7.4.2.7.2.6 項）。

272MS303 試験では、心臓障害に該当する AESI は全体集団 102 例中 9 例（8.8%）に発現した。最も多くみられた事象は浮動性めまいであった（5 例、4.9%）。日本人被験者に発現した 1 件（1.9%）の浮動性めまいにより、治験薬の投与中止及び試験中止に至った（2.7.4.2.7.2.6 項）。

心電図データは、001 試験パート 3 及び A108 試験の被験者を除く健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験 10 試験で治験薬を投与された 439 例から得られた。A110 試験で Day 12 及び 13 の投与後に他の投与群と比較してモキシフロキサシン群（実薬対照）で QTcF の平均値が明らかに延長したことを除き、全体として、投与群間で臨床的に意味のある傾向や差は認められなかった。DRF-プラセボ群の 1 例に洞性頻脈の有害事象が認められた。A104 試験では、心電図所見で心室性期外収縮 1 件が有害事象として報告された（2.7.4.4.2.1 項）。

膵炎

A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験で膵炎に該当する AESI は認められなかった（2.7.4.2.7.2.10 項）。

5.3.3 有害事象の概要：DMF の臨床試験

DMF のプラセボ対照試験の併合結果（Pool A）では、すべての有害事象、重度の有害事象、及び重篤な有害事象の発現率はプラセボ群と DMF 群で同程度であった。投与中止及び試験中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 群でわずかに高かった。

多くみられた有害事象

Pool A で発現率がプラセボ群と比較して DMF BID 群で 2%以上高かった有害事象は、潮紅及びほてり、消化管症状関連事象（下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、嘔吐、及び消化不良）、皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象（そう痒症、発疹、及び紅斑）、鼻咽頭炎、尿路感染、上気道感染、尿中アルブミン陽性、蛋白尿、ミクロアルブミン尿、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。DMF BID 群と DMF TID 群では、これらの有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。大部分の有害事象は非重篤であり、治験責任医師により軽度又は中等度と評価された。DMF 両群で多くみられた有害事象の種類及び発現率は、Pool A と Pool B（DMF の全投与期間）で類似していた。

最長 12 年間投与された 109MS303 試験の期間中（先行の 109MS301 試験及び 109MS302 試験を

含む)、有害事象は 1638 例（94%）に発現した。いずれの投与群でも過半数の有害事象が中等度と評価された。治験薬と関連ありと評価された有害事象は 507 例（29%）に発現した。多くみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 10%以上）は、潮紅（11%～32%）、下痢（3%～11%）、及び上腹部痛（2%～10%）であった（2.7.4.2.9 項)。

109MS305 試験パート 1 で発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で 2%以上高かった有害事象（DMF 群で発現率 5%以上）は、潮紅及びほてり、消化管症状関連事象（下痢、腹痛、嘔吐、及び悪心)、そう痒症、並びにアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった（2.7.4.2.2.3 項)。

109MS305 試験パート 2 で DMF/DMF 群で 5%以上に発現し、プラセボ/DMF 群と比較して DMF/DMF 群で発現率が 2%以上高かった主な有害事象は、鼻咽頭炎、インフルエンザ、関節痛、発疹、膀胱炎、胃腸炎、リンパ球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛、浮動性めまい、転倒、及び感覚鈍麻であった。プラセボ/DMF 群で 5%以上に発現し、DMF/DMF 群と比較してプラセボ/DMF 群で発現率が 2%以上高かった主な有害事象は、上気道感染、消化管症状関連事象（下痢、悪心、消化不良、嘔吐、上腹部痛、腹痛)、そう痒症、四肢痛、潮紅、及び錯感覚であった。日本人被験者の有害事象の発現状況は、全体集団と同様であった（2.7.4.2.2.3 項)。

Adverse Drug Reaction

Adverse drug reaction は、検証的第 III 相臨床試験（109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験パート 1）で発現率がプラセボ群と比較して DMF BID 群で 2%以上高かった有害事象とした。発現率がプラセボ群と比較して DMF BID 群で高く、その差が 2%未満である DMF と関連がある可能性のあるその他の有害事象も adverse drug reaction とした。これらの事象には白血球減少症、リンパ球減少症、灼熱感、消化不良、胃炎、胃腸障害、蛋白尿、熱感、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び白血球数減少が含まれた。さらに、DMF の承認後の報告に基づき、過敏症、PML、鼻漏、及び脱毛症を adverse drug reaction に追加した（2.7.4.2.2.3.7 項)。

5.3.4 死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象：DMF の臨床試験

5.3.4.1 死亡

DMF の臨床試験では、計 16 例が死亡した（2.7.4.2.3.2 項)。

5 例の死亡がプラセボ対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験で報告され、C-1900 試験では死亡は報告されなかった。死亡に至った事象の内訳は、プラセボ群で脳浮腫、昏睡、及び虚血性脳卒中が 1 例、DMF BID 群で自転車事故による外傷性脳損傷が 1 例、DMF TID 群で自動車事故及び多発性硬化症再発が各 1 例、GA 群で自殺既遂が 1 例であった。

11 例の死亡が非対照長期継続投与試験である 109MS303 試験で報告され、内訳は DMF BID 群が 5 例（腺癌、誤嚥性肺炎に伴う 1 型呼吸不全による心肺停止、肺動脈の血栓塞栓症、多発性硬化症再発による心肺停止、及び中皮腫)、DMF TID 群が 6 例（MS の合併症、自殺［2 例］、心停止、誤嚥性肺炎、及び播種性悪性疾患）であった。DMF TID 群で誤嚥性肺炎の合併症により死亡

した被験者は、PML も発現し、持続中であり、いずれも DMF と関連ありと評価された。それ以外の死亡に至った事象は、いずれも治験責任医師により DMF と「関連なし」又は「おそらく関連なし」と評価された。

109MS305 試験では死亡は報告されなかった。

5.3.4.2 その他の重篤な有害事象

Pool A での重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 21%、DMF BID 群 18%、DMF TID 群 15%、GA 群 17%）。最も多く発現した重篤な有害事象は、すべての投与群で多発性硬化症再発であった（プラセボ群 14%、DMF BID 群 10%、DMF TID 群 8%、GA 群 10%）。その他の重篤な有害事象の発現率は低く（いずれも 1%未満）、投与群間で同程度であった。対照試験と非対照試験を併合した Pool B の DMF BID 群と DMF TID 群で報告された重篤な有害事象を評価した結果、対照試験（Pool A）以降に新たな安全性のシグナルは確認されなかった（2.7.4.2.4.3 項）。

Pool A では、治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。プラセボ群で多く発現した治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象は、多発性硬化症再発（プラセボ群 2 例、DMF BID 群 2 例、DMF TID 群 1 例、GA 群 0 例）及び敗血症（プラセボ群 2 例、他の投与群では 0 例）であった。全 DMF 群の 2 例以上で発現したその他の治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象は、潮紅、胃腸炎、胃炎、蜂巣炎、及び過敏症であった（各 2 例［1%未満］）。Pool B での DMF BID 群及び DMF TID 群の結果の傾向は、Pool A と類似していた（2.7.4.2.4.3 項）。

109MS303 試験では、重篤な有害事象は 551 例（32%）に発現した。最も多く発現した SOC 別の重篤な有害事象は神経系障害（16%）であり、次いで感染症および寄生虫症（5%）であった。最も多く発現した PT 別の重篤な有害事象は多発性硬化症再発（14%）であった。PT 別の治験薬と関連ありと評価された重篤な有害事象の発現率は、いずれも 1%未満であった（2.7.4.2.9 項）。

109MS305 試験パート 1 での重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ群 14%、DMF 群 14%）。最も多く発現した重篤な有害事象は、両投与群共に多発性硬化症再発であった（プラセボ群 14%、DMF 群 11%）（2.7.4.2.4.3 項）。

109MS305 試験パート 2 での重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった（プラセボ/DMF 群 26%、DMF/DMF 群 27%）。最も多く発現した重篤な有害事象は、両投与群共に多発性硬化症再発であった（プラセボ/DMF 群 17%、DMF/DMF 群 15%）。日本人被験者の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 30%、DMF/DMF 群で 23%であり、個々の重篤な有害事象の発現率は、多発性硬化症再発（プラセボ/DMF 群 19%、DMF/DMF 群の 17%）を除き、両投与群共に 2%と低かった（2.7.4.2.4.3 項）。

5.3.4.3 投与中止に至った有害事象

Pool A での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 両群でわずかに高かった（プラセボ群 11%、DMF BID 群 14%、DMF TID 群 14%、GA 群 10%）。最も

多く発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は多発性硬化症再発であり、発現率は DMF 両群と比較してプラセボ群で高かった（プラセボ群 6%、DMF BID 群 1%、DMF TID 群、2%、GA 群 2%）。投与中止に至った胃腸障害（SOC）に該当する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 両群で高かった（プラセボ群 1%未満、DMF BID 群 4%、DMF TID 群 6%、GA 群 1%未満）。この差は主に、DMF 両群で下痢、悪心、嘔吐、上腹部痛、及び腹痛の発現率が高かったことに起因する（各事象の発現率は、プラセボ群 0%又は 1%未満、DMF BID 群 1%以下、DMF TID 群 2%以下、GA 群 0%又は 1%未満）。投与中止に至った潮紅の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 両群で高く（プラセボ群 1%未満、DMF BID 群 3%、DMF TID 群 2%、GA 群 0%）、投与中止に至った皮膚および皮下障害（SOC）の有害事象の発現率も同様であった（プラセボ群 1%未満、DMF BID 群 2%、DMF TID 群 2%、GA 群 1%未満）。肝トランスアミナーゼ上昇により治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群及び DMF 両群共に低く、投与群間で同程度であった（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び肝酵素上昇の発現率は各 1%未満）。GA 群で多発性硬化症再発の次に多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、注射部位疼痛（1%）であった（2.7.4.2.5.3.1 項）。

試験中止に至った有害事象の発現傾向は、治験薬の投与中止に至った有害事象と類似していた（2.7.4.2.5.3.2 項）。

Pool B での投与中止及び試験中止に至った有害事象の種類及び発現率の傾向は、Pool A と同様であった。

109MS303 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 282 例（16%）に発現した。PT 別の投与中止に至った有害事象（発現率 1%以上）は、多発性硬化症再発（42 例、2%）、リンパ球減少症（18 例、1%）、及びリンパ球数減少（18 例、1%）のみであった（109MS303 試験 CSR、Section 12.2.3.2）。

試験中止に至った有害事象は 280 例（16%）に認められた。PT 別の試験中止に至った有害事象（発現率 1%以上）は、多発性硬化症再発（44 例、3%）、リンパ球減少症（19 例、1%）、及び潮紅（18 例、1%）のみであった（109MS303 試験 CSR、Section 12.2.3.3）。

109MS305 試験パート 1 では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（2%）と比較して DMF 群（1%未満）でわずかに低かった。事象の内訳は、プラセボ群で多発性硬化症再発及び肝機能検査異常が各 1 例（1%未満）、DMF 群で肝障害が 1 例（1%未満）であった（2.7.4.2.5.3.1 項）。

109MS305 試験パート 2 では 11 例（プラセボ/DMF 群 9 例［8%］、DMF/DMF 群 2 例［2%］）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。事象の内訳は、プラセボ/DMF 群で潮紅が 2 例（2%）、リンパ球減少症、多発性硬化症再発、腹痛、下痢、消化器痛、悪心、嘔吐、疲労、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が各 1 例（1%未満）、DMF/DMF 群で多発性硬化症再発及びリンパ球数減少が各 1 例（1%未満）であった。日本人被験者では 3 例（プラセボ/DMF 群 2 例［4%］、DMF/DMF 群 1 例［2%］）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、事象の内訳はプラセボ/DMF 群で腹痛、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が各 1 例（2%）、DMF/DMF 群で多発性硬化症再発が 1 例（2%）であった（2.7.4.2.5.3.1 項）。

パート 1 及びパート 2 の試験中止に至った有害事象と治験薬の投与中止に至った有害事象は同一であった（2.7.4.2.5.3.2 項）。

5.3.4.4 治験薬の減量、投与中断に至った有害事象

Pool A では、多く認められた治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象は、消化管症状関連事象及び潮紅であった。減量に至った有害事象の発現率はプラセボ群（2%）と比較して DMF 両群（各 10%）で高かった。投与中断に至った有害事象の発現率は、プラセボ群（9%）と比較して DMF 両群（13%～15%）で高かった（2.7.4.2.6.2 項）。

109MS305 試験パート 1 では、多く認められた治験薬の減量又は投与中断に至った有害事象は、消化管症状関連事象及び潮紅であった。減量に至った有害事象の発現率はプラセボ群（3%）と比較して DMF 群（6%）で高かった。投与中断に至った有害事象の発現率はプラセボ群（4%）と DMF 群（5%）で同程度であった。

109MS305 試験パート 2 では、減量に至った有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 19%、DMF/DMF 群で 5%であった。最も多く認められた減量に至った有害事象は、消化管症状関連事象（プラセボ/DMF 群 13%、DMF/DMF 群 2%）であった。投与中断に至った有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 9%、DMF/DMF 群で 6%であった（2.7.4.2.6.2 項）。

5.3.4.5 特に注目すべき有害事象

非臨床試験の結果、免疫調節の作用機序、及び MS 被験者を対象とした早期の臨床試験の結果を踏まえ、複数の注目すべき安全性に関する領域を詳細に評価した。これには、潮紅及び潮紅関連事象（皮膚および皮下組織障害［SOC］に該当する事象を含む）、消化管忍容性、感染症、虚血性心血管事象、腎障害、肝障害、及び悪性腫瘍が含まれた。

血液学的検査項目の異常値（リンパ球数に及ぼす影響を含む）も注目すべき事象であり、5.4.1.2 項に示す。

潮紅及び潮紅関連事象

潮紅は DMF の早期の臨床試験で認められており、DMF の既知の副作用である。潮紅及びほてりなどの標準的な事象のほか、紅斑、灼熱感、皮膚灼熱感、熱感、及び充血などの潮紅様症状を評価に含めた。

DMF の早期の臨床試験と同様に、Pool A での潮紅及びほてりの発現率（プラセボ群 6%、DMF BID 群 40%、DMF TID 群 34%、以下同順）並びに他の潮紅関連事象の発現率（3%、9%、12%）は、プラセボ群と比較して DMF 群で高かった。潮紅及び潮紅関連事象の多くは非重篤であり、軽度又は中等度であった。有害事象の発現率の推移を解析した結果、潮紅、ほてり、及び他の潮紅関連事象の発現率は投与開始後 1 ヵ月までが最も高く（5%、31%、31%）、2 ヵ月目で大きく低下した（1%未満、5%、5%）（2.7.4 Appendix 2 Figure 40）。DMF BID 群の被験者の 3%が潮紅のため DMF の投与を中止した（2.7.4 Appendix 2 Table 55）。全身性紅斑、発疹、及びそう痒症を特徴とする重篤な潮紅が DMF 群の 4 例（1%未満）に認められた。重篤な潮紅の発現例を評価した結

果、心血管系及び呼吸器系が不安定となる徴候は認められなかった。4 例はすべて投与中止に至ったが、処置なし又は対症療法により完全に回復した。

109MS303 試験では、潮紅及び潮紅関連事象が 517 例（30%）に発現した（109MS303 試験 CSR、Table 123）。

109MS305 試験パート 1 での潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、プラセボ群（9%）と比較して DMF 群（30%）で高かった。有害事象の発現率の推移を解析した結果、潮紅の発現率は投与開始後 3 ヵ月までが最も高かった。DMF 群で重篤な潮紅及び潮紅関連事象は認められなかった。DMF 群での重度の潮紅の発現率は 1%未満（1 例）であった。DMF の投与中止に至った潮紅及び潮紅関連事象は認められなかった。日本人被験者の潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、DMF 群で 25%、プラセボ群で 5%であり、全体集団とおおむね同程度か、やや低かった（2.7.4.2.7.3.2 項）。

109MS305 試験パート 2 での潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、DMF/DMF 群（7%）と比較してプラセボ/DMF 群（37%）で高かった。重篤な潮紅及び潮紅関連事象は認められなかった。DMF の投与中止に至った潮紅はプラセボ/DMF 群の 2 例（2%）に認められた。重度の潮紅はプラセボ/DMF 群の 3 例に認められ、DMF/DMF 群では認められなかった。日本人被験者での潮紅及び潮紅関連事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 26%、DMF/DMF 群で 11%であった（2.7.4.2.7.3.2 項）。

潮紅の発現には、プロスタグランジンが介在している可能性がある。このため健康被験者を対象とした 109HV106 試験では、DMF 投与の 30 分前にアスピリンを前処置として投与した。潮紅の発現率は、DMF 投与例（用量を問わない）のうち、アスピリン未投与例（94%）と比較してアスピリン投与例（61%）で低く、重症度も軽減した。

先行の臨床試験で投与開始時に潮紅が認められたため、MS 被験者を対象とした第 II 相及び III 相臨床試験では、最初の 1 週間は DMF120 mg を BID 投与し、その後 240 mg BID に増量することとした。また、潮紅の影響を軽減するため、一時的な減量（120 mg BID）を許容した。被験者は、1 ヵ月以内に 240 mg BID に戻すこととした。

皮膚および皮下組織障害

Pool A での皮膚および皮下組織障害（SOC）の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 両群で高かった（プラセボ群 20%、DMF BID 群 32%、DMF TID 群 32%）（2.7.4.2.7.3.3 項）。発現率がプラセボ群と比較して全 DMF 群で 2%以上高かった有害事象は、そう痒症、発疹、紅斑、及び多汗症であった（2.7.4 Appendix 2 Table 22）。本 SOC に該当するその他の事象の発現率は投与群間で明らかな差は認められなかった。皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象の多くは非重篤で、軽度又は中等度であった。重度及び重篤な事象（2.7.4 Appendix 2 Table 49）の発現率は低く（いずれも 1%未満）、投与群間で同程度であった。有害事象の発現率の推移を解析した結果、多くみられた皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する事象の発現時期の傾向は潮紅及び潮紅関連事象と同様であった。したがって、これらの事象（そう痒症、発疹、及び紅斑）は、潮紅及び潮紅関連反応の一部である可能性が高いと考えられる。

109MS305 試験パート 1 での皮膚および皮下組織障害（SOC）の発現率は、プラセボ群（12%）と比較して DMF 群（17%）でわずかに高く、日本人被験者でも同様の傾向が認められた（プラセボ群 19%、DMF 群 23%）。発現率がプラセボ群と比較して DMF 群で 2%超高かった有害事象は、そう痒症（プラセボ群 2%、DMF 群 7%）、紅斑（プラセボ群 0%、DMF 群 4%）、及び発疹（プラセボ群 0%、DMF 群 3%）であった。認められた事象はすべて軽度であった。有害事象の発現率の推移を解析した結果、皮膚および皮下組織障害（SOC）の発現率は投与開始後 3 ヵ月までが最も高かった（2.7.4.2.7.3.3 項）。

109MS305 試験パート 2 での皮膚および皮下組織障害（SOC）の発現率は、プラセボ/DMF 群で 31%、DMF/DMF 群で 29%であった。認められた事象はすべて軽度又は中等度であった（2.7.4.2.7.3.3 項）。

消化管忍容性事象

DMF の早期の臨床試験で消化管症状関連事象が発現していた。消化管に対する忍容性を適切に評価するため、消化管忍容性に関連する可能性のある PT を含む特定の SMQ に基づいて解析した。これらの SMQ に基づく、Pool A での消化管忍容性に関連する可能性のある有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 群で高かった（プラセボ群 31%、DMF BID 群 40%、DMF TID 群 43%）。この差は、主に下痢、悪心、上腹部痛、腹痛、嘔吐など、特定の消化管症状関連事象の発現率の差に起因する。消化管症状関連事象の多くは非重篤で、軽度又は中等度であった。有害事象の発現率の推移を解析した結果、消化管症状関連事象の発現率は投与開始後 1 ヵ月までが最も高く、その後大きく低下した。DMF BID 群の被験者の 4%が胃腸障害（SOC）に該当する有害事象で DMF の投与を中止した。胃腸障害（SOC）に該当する重篤な有害事象及び重篤な胃腸炎が DMF 群の被験者の 1%以下に認められた。いずれの被験者も従来の治療を受けて回復した。重篤な消化管症状関連事象及び重篤な胃腸炎により投与中止に至ることはまれであった（2.7.4.2.7.3.1 項）。消化管への影響を軽減するため、第 III 相臨床試験では一時的な減量（120 mg BID）を許容した。被験者は、1 ヵ月以内に 240 mg BID に戻すこととした。

109MS303 試験では、消化管忍容性事象は 608 例（35%）に発現した（109MS303 試験 CSR、Table 126）。

109MS305 試験パート 1 での消化管忍容性に関連する可能性のある有害事象の発現率は、プラセボ群（16%）と比較して DMF 群（33%）で高かった。DMF 群で重篤な消化管症状関連事象は発現しなかった。パート 1 での日本人被験者の消化管忍容性に関連する可能性のある有害事象の発現率は、プラセボ群で 19%、DMF 群で 36%であり、全体集団と同様の傾向であった（2.7.4.2.7.3.1 項）。

109MS305 試験パート 2 での消化管忍容性に関連する可能性のある有害事象の発現率は、DMF/DMF 群（26%）と比較してプラセボ/DMF 群（45%）で高かった。プラセボ/DMF 群の 2 例に重篤な下痢及び胃腸障害（PT）が発現した。日本人被験者の消化管忍容性に関連する可能性のある有害事象の発現率は、プラセボ/DMF 群で 51%、DMF/DMF 群で 34%であった（2.7.4.2.7.3.1 項）。

109MS401 試験は、プロスペクティブな国際、観察的、PASS であり、日常診療で新たに DMF

を処方された MS 患者を対象に、DMF を長期投与したときの安全性データ（DMF の投与中止に至った有害事象を含む）を収集することを目的とした。109MS401 試験では、FAS の 5124 例中 1237 例（24.1%）に DMF の投与中止に至った有害事象が発現した。このうち 1083 例（FAS の 21.1%）に発現した事象は治験責任医師により DMF と関連ありと評価された。最も多く認められた SOC 別の DMF の投与中止に至った有害事象は胃腸障害（469 例、9.2%）であり、下痢が 135 例（2.6%）、悪心が 126 例（2.5%）に認められた（2.7.4.6.2 項）。

感染症

推測される作用機序から、DMF は免疫調節療法と考えられる。免疫調節薬は免疫系に影響を及ぼすため、感染症に対する体内の抵抗力に影響を及ぼす可能性がある。このため、感染症については、DMF の安全性プロファイルで特に注目して解析した。

Pool A での感染症の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 群でわずかに高かった（プラセボ群 56%、DMF BID 群 60%、DMF TID 群 60%）。この差は主に鼻咽頭炎、尿路感染、及び上気道感染の発現率の差に起因する。Pool A で認められた事象の多くは非重篤で、軽度又は中等度であった。重篤な感染症の発現率は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群 1%、DMF BID 群 2%、DMF TID 群 2%）。DMF 群で最も多くみられた重篤な感染症は胃腸炎であった（プラセボ群 0%、DMF BID 群 1%未満、DMF TID 群 1%未満）。重篤な胃腸炎の一部は、投与開始後早期に発現し、消化管忍容性事象と類似した傾向がみられたことから、消化管忍容性と関連して二次的に発現した可能性がある。すべての被験者は標準的な治療により、後遺症もなく回復した。他の重篤な感染症の発現例数はいずれも、いずれか 1 つの投与群で 2 例以下であった。感染症の発現率の推移について、プラセボ対照試験では 3 ヵ月ごと、非盲検試験も含めた全 DMF 群（Pool B）では 6 ヵ月ごとに評価した。その結果、発現率の上昇はみられず、感染症のパターン及び種類に変化はみられなかった（2.7.4.2.7.3.4 項）。

Pool A の DMF 群では、日和見感染は認められなかった。DMF BID 群の 1 例に神経合併症を伴う帯状疱疹感染（PT）にコードされた局所性の帯状疱疹感染が認められた。医学的に評価した結果、本事象は非播種状、局所性の軽度の感染症であったことから、日和見感染の基準に該当しなかった。プラセボ群では、日和見感染の疑いがある事象（真菌性消化管感染）が 1 件及び日和見感染と判定された事象（消化器結核）が 1 件認められた（109MS301 試験 CSR、Section 12.2.4.3）。Pool B では、ステロイド及びプロトンポンプ阻害薬治療のリスク因子を有する DMF BID 群の 1 例が胃炎及び食道カンジダ症と診断された。本診断は生検を実施せず、内視鏡による視覚的な方法で実施した。被験者は抗真菌薬の治療により、速やかに回復した。このことから侵襲性の食道カンジダ症ではなく、日和見感染ではなかったことが示唆された（109MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7.2）。

感染症及び重篤な感染症の発現率を被験者のベースライン後のリンパ球数の最小値（0.5 × 10^9/L 未満、0.5～0.8 × 10^9/L 未満、0.8 × 10^9/L 以上、0.91 × 10^9/L 以上）及び白血球数の最小値（2.0 × 10^9/L 未満、2.0～3.0 × 10^9/L 未満、3.0 × 10^9/L 以上、3.8 × 10^9/L 以上）に基づきさらに評価した（2.7.4 Appendix 2 Table 71、Appendix 2 Table 72）。その結果、リンパ球数及び白血球数が基準値範囲内の被験者と比較して低値の被験者で感染症、重篤な感染症、及び日和見感染のリスクの増大はみられなかった。また、プラセボ群と比較して DMF 群で感染症、重篤な感染症、

及び日和見感染のリスクの増大はみられなかった。重篤な感染症の発現率は投与群間で同程度であった。リンパ球数低値及び白血球数低値の被験者で感染症及び重篤な感染症の発現率の上昇はみられなかった。

109MS303 試験では、PML（1%未満）、帯状疱疹（5%）、及び眼帯状疱疹（1%未満）を含む感染症が 1169 例（67%）に発現した（109MS303 試験 CSR、Table 129）。

109MS305 試験パート 1 での感染症の発現率は、プラセボ群（42%）と DMF 群（41%）で同程度であった。重篤な感染症の発現率は低く、投与群間で同程度であった（プラセボ群 0%、DMF 群 1%未満）。日本人被験者の感染症の発現率は、全体集団と同程度であり、DMF 群で 48%、プラセボ群で 41%であった（2.7.4.2.7.3.4 項）。

109MS305 試験パート 2 での感染症の発現率は、プラセボ/DMF 群で 67%、DMF/DMF 群で 72%であった。重篤な感染症の発現率は低かった（プラセボ/DMF 群 4%、DMF/DMF 群 1%未満）。DMF/DMF 群の 1 例（1%未満）に日和見感染の可能性がある事象（サイトメガロウイルス感染）が認められた。日本人被験者の結果は、全体集団の結果と同様であった。日本人被験者の感染症の発現率は、プラセボ/DMF 群で 79%、DMF/DMF 群で 83%であった（2.7.4.2.7.3.4 項）。

心血管障害

DMF と虚血性心血管事象との関連を評価するために、DMF の第 III 相臨床試験で情報を収集した。定期的な心電図及び血清脂質測定による通常のモニタリングに加えて、治験責任医師がベースライン時に各被験者の心血管障害のリスク因子を評価した。臨床試験への組入れが不可能な臨床的に重大な心血管疾患の既往歴を有する被験者は治験責任医師の判断により、第 III 相臨床試験から除外した。さらに、事前にデータ安全性モニタリング委員会の経験のある適格な心臓専門医が、第 III 相対照試験 2 試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）ですべての心血管系の重篤な有害事象及び心電図異常を評価した。

第 III 相プラセボ対照試験である 109MS301 試験及び 109MS302 試験に組み入れられた MS 被験者のベースライン特性には、心血管リスク因子を有する患者が含まれた。リスク因子として、被験者の 1%～2%が心疾患、8%～10%が高血圧、6%～8%が高脂血症、2%が糖尿病を有し、44%～48%が喫煙者又は喫煙歴があった被験者であった。

Pool A では、DMF 群で虚血性心血管事象の可能性がある事象を含む心臓障害のリスク増大は認められなかった。心臓障害（SOC）の発現率は DMF 両群とプラセボ群で同程度であり（プラセボ群 5%、DMF BID 群 5%、DMF TID 群 6%）（2.7.4 Appendix 2 Table 21）、重篤な心臓障害の発現率は極めて低かった（プラセボ群 0%、DMF BID 群 0%、DMF TID 群 1%未満）（2.7.4 Appendix 2 Table 49）。2 例に虚血性心血管事象が認められ、内訳はプラセボ群の 1 例に認められた非重篤な心筋虚血及び糖尿病及び高血圧を有する DMF 群の 1 例で DMF 投与開始後 6 ヵ月目に発現した重篤な急性冠動脈症候群であった。本重篤事象は、治験薬と「おそらく関連なし」と評価され、治験薬の投与中止に至った（109MS301 試験 CSR、Section 12.2.4.4）。

109MS303 試験では、重度の冠動脈疾患及び喫煙歴を有する 1 例で DMF 投与中止後（DMF は 19 日間投与）9 日目に重篤な急性心筋梗塞が発現した。本事象は治験責任医師により「おそらく

関連なし」と評価された（109MS303 試験 CSR、Appendix 16.2.7）。109MS303 試験期間全体で 23 例（1%）に虚血性心血管障害の AESI が発現した（109MS303 試験 CSR、Table 151）。

109MS305 試験パート 1 では、心血管事象の発現率は低かったが、プラセボ群（1%未満）と比較して DMF 群（4%）で高かった。これらのうち、虚血性心血管障害の可能性がある事象は認められなかった（2.7.4.2.7.3.5 項）。

109MS305 試験パート 2 では、心血管事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 8%、DMF/DMF 群で 6%であった。虚血性心血管障害の可能性がある事象はプラセボ/DMF 群では認められず、DMF/DMF 群で 2%（2 例）に認められた。これらの事象（急性心筋梗塞及び心筋梗塞）は重篤であった。日本人被験者の結果は、全体集団の結果と同様であった。日本人被験者での心血管事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 6%、DMF/DMF 群で 8%であった（2.7.4.2.7.3.5 項）。

一連の心電図評価の結果、QTc、その他の定量的及び定性的心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められず、先行の QT/QTc 評価試験（109HV101 試験）の結果と一貫していた（2.7.4.4.2.3 項）。

以上より、MS 被験者を対象とした DMF の臨床試験で虚血性心血管事象及び心臓障害のリスク増大は認められなかった。MS 患者で虚血性心血管事象及び心臓障害のリスク増大は認められておらず、心血管疾患の既往歴を有する MS 患者に対しても DMF による治療は許容可能と考えられた。

肝障害

DMF の第 III 相臨床試験の結果に基づき、肝トランスアミナーゼ上昇を DMF の adverse drug reaction とした。市販後に DMF 投与後の肝機能異常（肝トランスアミナーゼが ULN の 3 倍以上かつ、総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇）が報告されている。これらの異常は、DMF の投与中止後に回復した。

臨床薬理試験の結果に基づき、肝機能障害患者に対する用量調節は不要とした。

肝障害に関連する可能性のある事象を特定するため、薬物性肝障害を示唆する可能性のある事象の検索に SMQ を用いた。

Pool A では、肝障害に関連する可能性のある有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。各投与群で多くみられた有害事象は肝トランスアミナーゼの上昇であった。概して肝トランスアミナーゼ上昇の発現率は、プラセボ群と DMF 群で同程度かプラセボ群と比較して DMF 群でわずかに高かった（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加[プラセボ群 5%、DMF BID 群 6%、DMF TID 群 6%]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［プラセボ群 2%、DMF BID 群 4%、DMF TID 群 4%]）。投与中止に至った肝障害関連事象の発現率は低く（1%未満）、投与群間で同程度であった（2.7.4.2.7.3.6 項）。また、重篤な肝障害関連事象の発現率も低く（1%未満）、投与群間で同程度であった（2.7.4 Appendix 2 Table 49）。

臨床検査の結果、Pool A ではプラセボ群と比較して DMF 群で肝トランスアミナーゼ上昇の発現率が高かった。この上昇は主に投与開始後早期（6 ヵ月以内）の発現によるものであった。上

昇がみられた被験者の ALT 又は AST 値の多くは ULN の 3 倍未満であった。ALT が ULN の 3 倍以上であった被験者の割合は、プラセボ群で 5%、DMF　BID 群で 6%、DMF　TID 群で 6%であった。AST が ULN の 3 倍以上及び ALT 又は AST が 5 倍超を示した被験者の割合は、投与群間で同程度であった。Hy's Law の基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ、総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇）に該当した被験者はいなかった（2.7.4.3.4.3.2 項）。

DMF を 2 年以上継続投与した被験者（Pool B）では、肝トランスアミナーゼは安定しており、基準値範囲内であった。重篤な肝不全が 1 件発現したが、自殺した被験者でパラセタモールの過量投与に起因するものであり、DMF と関連なしと評価された（2.7.4.3.4.3.2 項）。

109MS303 試験では、肝トランスアミナーゼの上昇がみられた被験者の値の多くは ULN の 3 倍未満であった（2.7.4.2.9 項）。

109MS305 試験パート 1 での肝障害の発現率は低かったが、プラセボ群（4%）と比較して DMF 群（9%）でやや高かった。重篤な肝障害は認められず、Hy's Law の基準に該当した被験者及び肝不全を発現した被験者はいなかった。DMF 群で肝トランスアミナーゼの上昇がみられた被験者の値の多くは ULN の 3 倍未満であった。日本人被験者の肝障害の発現率は、全体集団と同様の傾向であり、プラセボ群（7%）と比較して DMF 群（16%）で高かった（2.7.4.2.7.3.6 項）。

109MS305 試験パート 1 では、DMF 群の全体集団及び日本人被験者で、DMF 投与開始後早期に ALT 及び AST（平均値）がプラセボ群と比較してベースラインから一時的に上昇した（2.7.4.3.4.3.1 項）。

109MS305 試験パート 2 での肝障害の発現率は、プラセボ/DMF 群で 15%、DMF/DMF 群で 10%であった。DMF/DMF 群の 1 例に重篤な肝胆道系障害である胆石症が認められた。Hy's Law の基準に該当した被験者及び肝不全を発現した被験者はいなかった。トランスアミナーゼ上昇がみられた DMF 投与例の値の多くは、ULN の 3 倍未満であった。全体集団の肝障害の発現率（プラセボ/DMF 群 15%、DMF/DMF 群 10%）は、日本人被験者（プラセボ/DMF 群 26%、DMF/DMF 群 15%）と比較して低かった（2.7.4.2.7.3.6 項）。

109MS305 試験パート 2 では、ALT 及び AST（平均値）は、両投与群共に試験期間を通してほぼ一定であった（2.7.4.3.4.3.1 項）。

腎障害

非臨床試験では、動物種により腎臓への様々な影響が認められたが、一貫して認められた所見は尿細管変性であった。これを受け、DMF の第 III 相臨床試験では腎機能のモニタリング頻度を増加させ、月 1 回のモニタリング頻度で、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、電解質（血清カルシウム、リン、マグネシウム、尿酸など）、及び尿顕微鏡検査を実施した。さらに、尿細管損傷の高感度バイオマーカーである尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンを 3 ヵ月ごとに測定した。治験実施計画書で 2 週間後に再検査が必要な尿検査の異常値を事前に規定した。再検査でも異常値が確認された被験者は、腎臓専門医の評価を受けることとした。評価の結果、腎機能障害と判断された場合、被験者は治験薬の投与を中止することとした。

これまでに DMF 投与例で、腎障害及び尿路障害のリスクの増大はみられなかった。DMF 投与

例で蛋白尿の有害事象の発現率がわずかに上昇したが、この上昇は臨床的に重要であるとは考えられず、特に DMF BID 群では、2 回連続で蛋白尿が認められた被験者の割合との間に相関はみられなかった。さらに、DMF を 3 年間投与しても、尿細管損傷の高感度バイオマーカーである尿中 β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンに明らかな変動は認められなかった。臨床試験で認められた有害事象としての蛋白尿の所見と検査データの明らかな違いから、ヒトで腎臓に臨床的に重要な影響が現れるまでにはより長い DMF の曝露期間が必要であるか、非臨床試験で動物にみられた所見（数週間以内に発現）はヒトに直接関係しないかのいずれかである可能性が示唆された。109MS303 試験では、多くの被験者で試験期間を通して尿中 β_2-ミクログロブリン及び尿中微量アルブミンは基準値範囲内であった（2.7.4.2.9 項）。

Pool A では、腎および尿路障害（SOC）に該当する事象の発現率は DMF 群とプラセボ群で同程度であった。蛋白尿（プラセボ群 7%、DMF BID 群 9%、DMF TID 群 10%、以下同順）、ミクロアルブミン尿（3%、5%、4%）、尿中アルブミン陽性（3%、6%、4%）の発現率は、プラセボ群と比較して DMF 両群でわずかに高かった（2.7.4.2.7.3.7 項）。これらの事象の多くは軽度であり、回復した。治験薬の投与中止に至った腎および尿路障害（SOC）に該当する事象の発現率はプラセボ群及び DMF 群共に低かった（1%未満）。重篤な腎不全は認められなかった。

Pool A で臨床検査値を精査した結果、いずれの腎機能検査値にもプラセボ群と DMF 群との間に明らかな差は認められなかった。109MS301 試験と 109MS302 試験の併合データでは、2 回連続で尿蛋白陽性であった被験者の割合に、プラセボ群と DMF BID 群間で差はみられなかった（プラセボ群 51%、DMF BID 群 51%、DMF TID 群 57%）。尿蛋白のベースライン後の最悪値を評価した結果は、投与群間で類似していた。また、尿蛋白 3+以上を示した被験者の割合に投与群間で差はみられなかった（尿蛋白 3+又は 4+を示した被験者の割合はすべての投与群で 1%未満）。尿蛋白 3+以上は、臨床的に意味のある蛋白尿検出のための尿検査の感度（96%）及び特異性（87%）が最適になる範囲であるため、極めて重要な所見である［Agarwal 2002］。さらに、尿中 β_2 ミクログロブリン又は微量アルブミンの臨床検査値の推移では、DMF 群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差はみられず、ベースラインから明らかな変動はみられなかった。同様に、BUN 及びクレアチニンの平均値、測定値、及びベースラインからの変化量の経時推移は投与群間で同様であり、臨床的に意味のある変動はみられなかった。DMF を 2 年以上継続投与した被験者（Pool B）でも、これらの検査値に臨床的に重要な変動はみられず、β_2 ミクログロブリン及び微量アルブミンについても経時的な悪化はみられなかった。

109MS305 試験パート 1 では、全体集団及び日本人被験者の腎障害に該当する有害事象の発現率はいずれもプラセボ群と DMF 群で同程度であった（全体集団でそれぞれ 7%及び 5%、日本人被験者でそれぞれ 5%及び 4%）。いずれの腎機能検査でも、プラセボ群と DMF 群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.2.7.3.7 項）。

109MS305 試験パート 2 では、腎障害に該当する有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 10%、DMF/DMF 群で 12%であった。日本人被験者の、腎傷害に該当する有害事象の発現率はプラセボ/DMF 群で 6%、DMF/DMF 群で 9%であった。臨床検査データを評価した結果、いずれの腎機能検査値にもプラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群との間に明らかな差は認められなかった（2.7.4.2.7.3.7 項）。

5.3.5 DRF 及び DMF の臨床試験の安全性の比較

5.3.5.1 全体の有害事象：272MS303 試験（DRF 試験）と A301 試験（DRF 試験）、109MS305 試験（DMF 試験）、並びに 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（DMF 試験）の比較

272MS303 試験の全体集団 102 例（日本人被験者及び中国人被験者）に DRF を 48 週間投与したときの安全性データを、以下の試験で DRF 又は DMF を 48 週間投与したときの安全性データと間接的に比較した（Appendix 3、2.7.4.2.10 項、2.7.4.7.3 項）。

(1) A301 試験（DRF 試験）の外国人被験者 1057 例
(2) 109MS305 試験（DMF 試験）の全体集団 219 例（日本人被験者を含む）：パート 1 及びパート 2 のいずれでも DMF を投与された被験者のパート 1 及びパート 2 の合計データ、並びにパート 1 でプラセボを投与され、パート 2 で DMF に切り替えた被験者のパート 2 のデータ
(3) 109MS301 試験及び 109MS302 試験の外国人被験者 769 例（DMF 240 mg BID 群）の併合データ

なお、DRF の試験間の間接的比較結果及び DMF の試験との間の間接的比較結果によって DRF の安全性プロファイルが特徴付けられるが、試験間でデザイン、試験期間、被験者数、試験実施時期などが異なるため、解釈には限界がある。

DRF の臨床試験では、有害事象の発現率は 80%を上回り、A301 試験（84.7%）と比較して 272MS303 試験（97.1%）で高かった。DMF の臨床試験でも有害事象の発現率は 80%を上回り、109MS305 試験（パート 1 とパート 2 の合計で 89.5%）と 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データ（90.9%）で同程度であった。DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも多く認められた有害事象の発現傾向はおおむね同様であり、SOC 別の有害事象では感染症および寄生虫症、神経系障害、並びに胃腸障害、PT 別の有害事象では潮紅及び多発性硬化症再発が多く認められた（Appendix 3 Output 2）。

DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現率はおおむね低かった（いずれも 10%未満）。DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも多く認められた重度の有害事象の発現傾向はおおむね同様であり、SOC 別の重度の有害事象は神経系障害及び胃腸障害が多く認められた。なお、272MS303 試験では、重度の胃腸障害（SOC）は認められなかった。DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも最も多くみられた PT 別の重度の有害事象は多発性硬化症再発であった（Appendix 3 Output 3）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、DMF の 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データでは 11.7%であったが、その他の DRF 及び DMF の臨床試験ではいずれも 10%未満とおおむね低かった。多くみられた PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象では、DRF と DMF の臨床試験で違いがみられた（Appendix 3 Output 4）。

DRF 及び DMF の臨床試験全体で最も多く認められた SOC 別の重篤な有害事象は神経系障害であり、MS に関連する事象であった。DRF 及び DMF の臨床試験全体で最も多くみられた PT 別の重篤な有害事象は多発性硬化症再発であった（Appendix 3 Output 9、2.7.4.2.10.1 項）。

消化管症状関連事象について、胃腸障害（SOC）の発現率は、272MS303 試験で 50.0%、A301 試験で 28.2%、109MS305 試験で 37.9%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 42.7%であった。最も多く認められた PT は下痢であり、発現率は 272MS303 試験で 22.5%、A301 試験で 9.6%、109MS305 試験で 12.8%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 12.0%であった（Appendix 3 Output 2）。なお、下痢を含む重度の胃腸障害（SOC）は、A301 試験で 1.3%、109MS305 試験で 3.2%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 3.4%の被験者に認められたが、272MS303 試験では認められなかった（Appendix 3 Output 3）。また、投与中止に至った胃腸障害（SOC）は A301 試験で 0.6%、109MS305 試験で 1.4%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 3.5%の被験者に認められたが、272MS303 試験では認められなかった（Appendix 3 Output 4）。重篤な胃腸障害（SOC）は A301 試験で 0.4%、109MS305 試験で 0.9%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 0.8%の被験者に認められたが、272MS303 試験では認められなかった（Appendix 3 Output 9）。

試験間の間接的な比較であるため、DRF の臨床試験と DMF 臨床試験の間で認められた差の解釈には限界があるが、DRF の消化管忍容性が良好であったことは、DRF の臨床試験で重篤、重度、及び投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率が低かったことから支持された。

特に注目すべき有害事象

本解析で規定した AESI は、272MS303 試験で用いた分類に基づいた。

272MS303 試験では、潮紅及び潮紅関連事象、心臓障害、重篤な感染症、並びに重篤な日和見感染に該当する AESI が認められた。

DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも 40%を上回る被験者に AESI が認められた（Appendix 3 Output 6）。DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも 1/3 を上回る被験者に潮紅及び潮紅関連事象の AESI が認められた。心臓障害に該当する AESI の発現率は、DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも 12%未満であったが、PT 別の事象では最も多く認められた浮動性めまいを含め、発現率はいずれも 5%未満であった。DRF 及び DMF のいずれの臨床試験でも重篤な感染症及び重篤な日和見感染の発現率は低かった（2%未満）。

以下の AESI は 272MS303 試験では報告されなかったが、DRF 及び DMF の他の臨床試験で報告された。各試験の発現状況を以下に示す（Appendix 3 Output 6）。

- DRF の A301 試験 : 消化管忍容性事象（重篤又は投与中止に至った有害事象）が 0.6%、悪性腫瘍及び前癌状態（全有害事象）が各 0.4%、肝損傷（重篤又は投与中止に至った有害事象）が 0.2%（Appendix 3 Output 6）
- DMF の臨床試験 : 消化管忍容性事象（重篤又は投与中止に至った有害事象）が 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 1.4%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 3.4%、前癌状態（全有害事象）が 109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 0.9%、109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 0.7%、悪性腫瘍（全有害事象）が 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 0.1%、膵炎（全有害事象）が 109MS301 試験及び 109MS302 試験の併合データで 0.1%、並びに腎尿細管損傷（重篤な有害事象）が

109MS305 試験（パート 1 及びパート 2 の合計）で 0.5%（Appendix 3 Output 6）

アナフィラキシー及び血管浮腫（重篤な有害事象）、PML（全有害事象）、並びにリンパ球減少症及び白血球減少症（重篤な有害事象）に該当する AESI はいずれの臨床試験でも報告されなかった（2.7.4.2.10.1 項）。

5.3.5.2 消化管症状関連事象：272MS303 試験（DRF 試験）の日本人被験者と A301 試験（DRF 試験）の外国人被験者及び 109MS305 試験（DMF 試験）パート 2 の日本人被験者の比較

日本人被験者での DRF の消化管症状関連事象の安全性プロファイルをさらに検討するため、272MS303 試験の日本人被験者 52 例に DRF を 48 週間投与したときの安全性データを、以下の試験で DRF 又は DMF を 48 週間投与したときの安全性データと間接的に比較した（Appendix 4、2.7.4.2.10.2 項）。

(1) A301 試験（DRF 試験）の外国人新規被験者 593 例
(2) 109MS305 試験（DMF 試験）パート 2 のプラセボ/DMF 群の日本人被験者 53 例

なお、272MS303 試験の被験者数は少なく、試験デザイン、試験実施時期も異なるため、試験間の発現率の差の解釈には限界がある。また、消化管忍容性の比較には、消化管症状関連事象全体の発現率に加え、発現パターン、重症度、重篤度、及び事象による投与中止も含まれるため、比較にはさらに限界がある。

272MS303 試験の日本人被験者で認められた消化管症状関連事象の多くは軽度であり、重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象は認められなかった。272MS303 試験の日本人被験者では、下痢の発現率が高かったが（36.5%、19/52 例）（Appendix 4 Output 2）、重症度は 19 例中 18 例で軽度であり（Appendix 4 Output 4）、大部分の下痢（30 件中 21 件）は併用薬による治療を必要としなかった（272MS303 試験 CSR、Listing 16.2.7 Table 7）。したがって、日本人被験者での消化管忍容性はおおむね良好であった（2.7.4.2.10.2 項）。

272MS303 試験の日本人被験者と A301 試験の外国人新規被験者では、いずれも消化管症状関連事象として下痢が最も多く発現し、上部消化管症状関連事象の発現率はそれより低く、発現傾向は試験間で類似していた。272MS303 試験の日本人被験者では、下痢の発現率が A301 試験の新規被験者（10.1%）と比較して高かったが（Appendix 4 Output 2）、日本人被験者での消化管忍容性はおおむね良好であり、DRF を投与したときの消化管症状関連事象の発現傾向及び忍容性プロファイルは日本人被験者と外国人被験者で類似していることが示唆された。

DRF を投与された 272MS303 試験の日本人被験者と DMF を投与された 109MS305 試験パート 2 の日本人被験者で消化管症状関連事象の発現傾向に違いが認められ、上腹部痛、嘔吐、及び悪心の発現率は 272MS303 試験の日本人被験者で低かった。試験間の間接的な比較から、日本人被験者での上部消化管の忍容性プロファイルは DMF よりも DRF で改善されることが示唆された。下痢の発現率は、109MS305 試験パート 2 の日本人被験者（9.4%）と比較して 272MS303 試験の日本人被験者（36.5%）で高かったが、重要な点として 272MS303 試験の日本人被験者では、重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象は認められなかった。一方、109MS305 試

験パート 2 の日本人被験者では重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象がそれぞれ 3 例（5.7%）、2 例（3.8%）、及び 1 例（1.9%）に認められた。消化管症状関連事象全体の発現状況に加え、重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象の発現状況を考慮すると、272MS303 試験の日本人被験者で示された DRF の消化管忍容性は、109MS305 試験での DMF の消化管忍容性よりも良好であると考えられた（2.7.4.2.10.2 項）。

海外で実施された DRF 試験の A301 試験及び A302 試験のデータによって、272MS303 試験で示された良好な消化管忍容性がさらに裏付けられた。1000 例を上回る被験者を対象とした A301 試験では、2 年間の試験期間中、消化管症状関連事象及び投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率が低かった。また、二重盲検、ランダム化試験である A302 試験では、DRF と DMF の消化管忍容性プロファイルの差を統計学的に評価した。消化管症状関連事象を詳細に解析した結果、DRF の上部消化管に対する忍容性は DMF と比較して良好であり、統計学的有意差が示された（詳細は 2.7.3.2.1.2.2 項参照）。272MS303 試験でも同様の傾向が認められたが、272MS303 試験は A302 試験と異なり、消化管忍容性の改善について仮説を統計学的に検証するデザインではなかった。消化管症状関連事象で DRF と DMF との間に認められた差は、DRF の化学構造及び物理化学的特性が DMF と異なること［Palte 2019］、並びにエステラーゼにより代謝される前の消化管に対する局所作用に起因する可能性がある。したがって、生物学的な観点からは、DRF の消化管忍容性プロファイルに民族的感受性又は民族間での違いはないと考えられ、A302 試験で確認された良好な消化管忍容性の改善は日本人を含むすべての集団に適応すると予想される。

5.4 その他の観察項目

5.4.1 臨床検査値の評価

5.4.1.1 DRF の臨床試験

DRF の第 I 相臨床試験で血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

A301 試験では、DMF の臨床試験でみられた所見と同様に、DRF 投与開始後 1 年以内にリンパ球数（平均値）が約 30%減少し、その後、Week 48 から 96 にかけて一定であった（A301 試験 CSR 、Section 12.3.1.2）。治験実施計画書の規定に従い、被験者のリンパ球数は高頻度でモニタリングされ、リンパ球数が 0.5×10^9/L 未満となった場合、治験薬の投与を中断し、リンパ球数 0.5×10^9/L 未満が 4 週間を超えて持続する場合、投与を中止することとした。試験を完了又は中止した被験者の最終測定したリンパ球数が 0.8×10^9/L 未満であった場合、リンパ球数モニタリングのために追加で来院することとした。ベースライン後にリンパ球数が 0.8×10^9/L 未満（基準値下限［LLN］=0.91×10^9/L）となった被験者の割合は 32.2%、0.5×10^9/L 未満となった被験者の割合は 9.2%であった。中等度の持続性リンパ球減少症（重度のリンパ球減少症を除くリンパ球数 0.8×10^9/L 未満が 6 ヵ月以上持続した被験者）は 147 例に認められた。投与期間中、リンパ球数 0.5×10^9/L 未満が 6 ヵ月以上持続する重度の持続性リンパ球減少症は認められなかった。

その他の血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査のベースライン後の変動は臨床的に意味がないと評価された。

272MS303 試験の全体集団では、リンパ球数 0.91 × 10^9/L 未満が 43.1%の被験者、0.8 × 10^9/L 未満が 30.4%の被験者、0.5 × 10^9/L 未満が 5.9%の被験者に認められた。日本人被験者ではリンパ球数 0.91 × 10^9/L 未満が 53.8%の被験者、0.8 × 10^9/L 未満が 38.5%の被験者、及び 0.5 × 10^9/L 未満が 9.6%の被験者に認められた（2.7.4.3.1.2 項）。

肝トランスアミナーゼの上昇については、5.3.2.5 項に示す。

DRF の臨床試験で認められた臨床検査所見はいずれも DMF で認められた所見と一貫していた。

5.4.1.2 DMF の臨床試験

プラセボ対照試験（C-1900 試験パート 1、109MS301 試験、109MS302 試験、及び 109MS305 試験パート 1）で認められた血液学的パラメータの主要な所見は、白血球数及びリンパ球数減少であった。その他の臨床検査の所見として、いずれのプラセボ対照試験でも肝トランスアミナーゼ上昇の発現率がプラセボ群と比較して DMF 群でわずかに高かった。

肝トランスアミナーゼの上昇については、5.3.4.5 項に示す。

リンパ球数に及ぼす影響

Pool A で認められた主要な血液学的検査所見は、白血球数減少及びリンパ球数減少であり、白血球数減少は主にリンパ球数減少によるものであった。白血球数及びリンパ球数の平均値は、DMF 投与開始後 1 年を通してそれぞれベースラインから約 10%及び 30%減少し、その後は一定であった。全体として、白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値は、基準値範囲内を維持した（2.7.4 Appendix 2 Table 98）。白血球数 3.0 × 10^9/L 未満及びリンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満の発現率は、それぞれプラセボ群で 1%及び 1%未満、DMF BID 群で 7%及び 6%、並びに DMF TID 群で 5%及び 3%であった。白血球数 3.0 × 10^9/L 未満及びリンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満であった DMF 両群の被験者で重篤な感染症は認められなかった（2.7.4.3.1.3 項）。

DMF を 2 年超投与した被験者集団である Pool B でも、白血球数及びリンパ球数の平均値及び中央値は約 3.5 年の観察期間を通して一定であり、基準値範囲内を維持した（2.7.4 Appendix 2 Table 101）。Pool B の白血球数 3.0 × 10^9/L 未満の発現率は DMF BID 群で 6%、DMF TID 群で 5%であり、リンパ球数 0.5 × 10^9/L 未満の発現率は DMF BID 群で 6%、DMF TID 群で 3%であった（2.7.4 Appendix 2 Table 197）。4 例（1%未満）のみが、白血球数又はリンパ球数低値に関連する有害事象により DMF の投与を中止した（2.7.4.3.1.3 項）。

白血球数及びリンパ球数の減少に加えて、好酸球数の平均値が投与開始後 2 ヵ月間で一時的に増加した。赤血球パラメータ及び血小板に臨床的に重要な変動は認められなかった。

DMF の投与終了又は中止後のリンパ球数回復に関するデータは限られるが、評価可能な追跡調査期間で、DMF の最終投与後 4 週目にリンパ球数回復の徴候が認められた。109MS301 試験及び 109MS302 試験で 2 年間の DMF 投与を完了した被験者、並びに C-1900 試験で 1 年間の DMF 投与を完了した被験者のうち、ベースライン、投与期間中、及び最終投与後 4 週目のリンパ球数を評価可能なそれぞれ 133 例及び 130 例を対象に解析を実施した。これらの被験者で投与期間中のリンパ球数の最終測定値のベースラインからの平均減少率は約 28%～31%であり、全 DMF 群の

減少率（Week 96）と同程度であった。最終投与後 4 週目に、これら 2 つの被験者集団は投与期間中の最終評価時と比較して約 6%～10%リンパ球数が回復した（最終投与後 4 週目のリンパ球数のベースラインからの平均減少率は 18%～26%）（2.7.4.3.1.3 項）。リンパ球数は、DMF 最終投与後 4 週目以降に回復の徴候が認められた。

109MS303 試験では、リンパ球減少症に該当する AESI は 121 例（5%）に認められた。リンパ球絶対数（ALC）が本 AESI の発現に及ぼした影響は限定的であった。感染症の発現率は、重度の持続性リンパ球減少症（74%）、中等度の持続性リンパ球減少症が認められた被験者（82%）、及び試験期間を通して ALC が LLN 未満であった被験者（6 ヵ月以上 ALC が 0.8×10^9/L 未満であった被験者を除く）（76%）と比較して試験期間を通して ALC が LLN 以上であった被験者（62%）で低かったが、1 人年当たりの発現率では、各リンパ球数のカテゴリー間でおおむね同程度であった。ALC は DMF 投与例で試験開始後 48 週間を通して減少し、その後一定となった。過半数の被験者は試験期間を通して ALC が LLN 以上であり（59%）、中等度の持続性リンパ球減少症が被験者の 11%、重度の持続性リンパ球減少症が被験者の 2%に認められた。リンパ球減少症は全年齢グループで認められ、試験開始後早期に ALC が減少し、その後一定となる傾向は年齢グループ間で同様であった。DMF の ALC に対する薬力学的作用は、B 細胞及び NK 細胞よりも主に T 細胞に影響を及ぼすため、ALC と cluster of differentiation（CD）4+ T 細胞、及び CD8+ T 細胞間の相関性を評価した。横断的解析の結果、ALC と CD4+ T 細胞及び CD8+ T 細胞サブセットとの間に高い相関が認められた（2.7.4.2.9 項）。

109MS305 試験パート 1 では、DMF 群で白血球数（平均値）が経時的に減少した。白血球分画を評価した結果、この減少は主にリンパ球数の減少によるものであった。DMF 群のリンパ球数（平均値）は、Week 4 から 24 にかけてベースラインから継続的な減少が認められた。DMF 群の Week 24 のリンパ球数は、ベースラインから約 16%減少した。臨床的に重要な可能性のある異常値である白血球数 3.0×10^9/L 未満の発現率は、プラセボ群（2%）と比較して DMF 群（13%）で高かった。臨床的に重要な可能性のある異常値であるリンパ球数 0.8×10^9/L 未満の発現率は、プラセボ群（3%）と比較して DMF 群（22%）で高かった。リンパ球数 0.5×10^9/L 未満の発現率は、DMF 群で 2%、プラセボ群で 1%未満であった。日本人被験者の臨床的に重要な可能性のある白血球数及びリンパ球数の発現率は全体集団と同程度であった（2.7.4.3.1.3 項）。

109MS305 試験パート 2 では、DMF/DMF 群の白血球数及びリンパ球数の平均減少量はプラセボ/DMF 群と比較して小さかった。しかし、両投与群共に白血球数とリンパ球数の平均値及び中央値は、基準値範囲内を維持した。日本人被験者の白血球数及びリンパ球数減少の推移は、全体集団と類似していた（2.7.4.3.1.3 項）。

5.4.2 バイタルサイン及び体重

5.4.2.1 DRF の臨床試験

DRF の第 I 相臨床試験でバイタルサインに関連する安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.4.1.1 項）。A301 試験の DRF 投与例、A302 試験の DRF 及び DMF 投与例、272MS303 試験の DRF 投与例（日本人被験者を含む）でバイタルサインに臨床的に意味のある傾向及びベースラインからの変動は認められなかった（2.7.4.4.1.2 項）。

5.4.2.2 DMF の臨床試験

Pool A 及び Pool B 共に、バイタルサイン（体温、脈拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）の平均値の経時推移にプラセボ群と DMF 群との間で臨床的に重要な差は認められなかった（2.7.4.4.1.3 項）。

109MS303 試験では、いずれの投与群でも、多くの被験者でバイタルサインに異常は認められず、体重（平均値）は試験期間を通して一定であった（109MS303 試験 CSR、Section 12.4.1、Section 12.4.2）。

109MS305 試験パート 1 及びパート 2 共に、バイタルサイン（体重を含む）にプラセボ群と DMF 群との間で臨床的に重要な差は認められなかった。すべてのバイタルサインの経時推移は、日本人被験者と全体集団でおおむね一貫していた（2.7.4.4.1.3 項）。

5.4.3 コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）

5.4.3.1 DRF の臨床試験

健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験では、自殺念慮及び自殺行動は認められなかった。全体として、MS 被験者を対象としたすべての第 III 相臨床試験で、C-SSRS の結果（自殺念慮及び自殺行動）に臨床的に意味のある所見は認められなかった。A301 試験では、自殺念慮の発現率はベースライン（0.2%）からベースライン後（2.1%）に上昇した。非自殺的な自傷行動（ベースライン及びベースライン後）及びベースライン時に自殺行動が認められた被験者はいなかった。1 例でベースライン後に自殺行動（自殺企図）が認められた。ベースライン後に自殺行動（自殺企図）が認められた 1 例は、重篤な薬剤誘発性精神病性障害の臨床経過で発現し、治験薬と関連なしと評価された。自殺念慮及び自殺企図の有害事象はそれぞれ 4 例及び 1 例に認められた（A301 試験 CSR、Table 73）。A302 試験では、ベースライン後に DRF 群の 1 例（0.4%）及び DMF 群の 4 例（1.6%）で自殺念慮が認められた。ベースライン後の自殺行動として、DRF 群の 1 例で重篤な自殺企図が認められた。272MS303 試験では、中国人被験者 2 例（2.0%）に自殺念慮が認められた。自殺行動及び非自殺的な自傷行為は認められなかった（2.7.4.4.3 項）。

5.4.3.2 DMF の臨床試験

DMF の臨床試験では、C-SSRS を用いた自殺評価は実施しなかった。自殺及びうつ病の有害事象については、2.7.4.2.7.3 項に示した。

5.4.4 心電図

5.4.4.1 DRF の臨床試験

第 I 相臨床試験では、心電図に関連する安全性上の問題は認められなかった。

QT/QTc 評価試験（A110 試験）で、DRF を臨床用量（462 mg BID）及び臨床用量よりも高い用量（924 mg BID）で反復経口投与したとき、QT 間隔への影響（10 msec を上回る QTcF の延長）

は認められなかった。また、DRF 924 mg BID までの用量で、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、T 波の波形、U 波の出現などに対する臨床的に重要な影響は認められなかった（A110 試験 CSR）。

A301 試験の DRF 投与例、A302 試験の DRF 及び DMF 投与例、並びに 272MS303 試験の DRF 投与例（日本人被験者を含む）で心電図パラメータに臨床的に意味のある傾向及びベースラインからの変動は認められなかった（2.7.4.4.2.2 項）。

5.4.4.2 DMF の臨床試験

Pool A の DMF BID 群又は DMF TID 群では、QTc（Fredericia 補正式及び Bazett 補正式）又はその他の心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QRS 軸、及び RR 間隔）の平均値にベースラインからの臨床的に重要な経時的変動はみられず、観察期間中のいずれの時点でも、プラセボ群又は GA 群との間に意味のある差は認められなかった（2.7.4.4.2.3 項）。

109MS305 試験パート 1 では、QTcF（平均値）が Week 12 及び 24 共にプラセボ群と比較して DMF 群でわずかに短縮した。同様に、RR 間隔の平均値が Week 12 及び 24 共にプラセボ群と比較して DMF 群でわずかに短縮した。日本人集団と全体集団の間で、心電図パラメータの平均値及びベースライン後の心電図異常値の発現率の推移に差は認められなかった（2.7.4.4.2.3 項）。

5.5 薬物相互作用

5.5.1 DRF の臨床試験

薬物相互作用試験で認められた所見は臨床的に重要ではなかった。In vitro で実施した CYP 誘導試験、CYP 阻害試験、及び P-gp 試験の結果、DRF、MMF、HES、及び RDC-8439 が薬物相互作用を引き起こす可能性は示されなかった（3.5 項、2.7.4.5.3 項、2.7.2.3.5.3.1 項）。

5.5.2 DMF の臨床試験

DMF は速やかに加水分解されて活性主要代謝物 MMF になる。DMF と MMF が薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。In vitro で実施した CYP 誘導試験及び CYP 阻害試験では、臨床的に意味のある濃度の DMF 及び MMF は CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害せず、MMF の誘導能は低かった。DMF 及び MMF の蛋白結合は比較的弱く、併用薬による置換によって血漿蛋白から遊離して有害事象を引き起こす可能性も低い。DMF 及び MMF は TCA 回路を通じて代謝されることが示されており、主要排泄経路である呼気中の CO_2 として排出される（2.7.4.5.3.2 項）。

5.6 腎機能障害

5.6.1 DRF の臨床試験

健康被験者並びに軽度、中等度、及び重度の腎機能障害被験者を対象に、DRF を単回投与したときの忍容性は良好であった。HES の量は腎機能障害の重症度が高いほど高かったが、腎機能別のグループ間で安全性及び忍容性に臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1.1.2 項）。

スクリーニング時に eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 以下であった被験者は、DRF の第 III 相臨床試験の対象から除外した。また、治験薬の投与中断後も eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満が 4 週間以上持続した場合は、試験を中止した。そのため、中等度又は重度の腎機能障害患者での DRF の長期投与に関するデータは得られていない。

A301 試験では、205 例がベースライン時に軽度の腎機能障害（eGFR 60 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）、7 例がベースライン時に中等度又は重度の腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.73m^2 未満）を有していた。有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬と関連ありと評価された有害事象の発現率は、ベースライン時に腎機能が正常な被験者と軽度腎機能障害被験者で同程度であったが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、ベースライン時に腎機能が正常であった被験者（7.0%）と比較して軽度腎機能障害被験者（11.7%）でわずかに高かった。

A301 試験、A302 試験、及び 272MS303 試験では、DMF 投与例と同様に蛋白尿、ケトン尿、血尿、及びアルブミン尿などの腎機能検査値の変動が DRF 投与例に認められたが、いずれも臨床的に重要ではなく、腎損傷を示す変動ではないと評価された。

5.6.2 DMF の臨床試験

BUN、クレアチニン、及び電解質を含む腎機能検査を評価した結果、投与群間で臨床的に明らかな差はみられなかった。

Pool A では、DMF BID 群及び DMF TID 群の BUN 及びクレアチニンの平均値に臨床的に重要な経時的変動はみられず、プラセボ群との間に臨床的に意味のある差はみられなかった。GA 群ではいずれの腎機能パラメータの平均値もプラセボ群と同程度であった。DMF を継続投与した Pool B では、DMF BID 群及び DMF TID 群の BUN 及びクレアチニンの平均値は、基準値範囲内で安定したまま推移した（2.7.4.3.5.3.2 項）。

109MS305 試験パート 1 では、DMF 群の BUN 及びクレアチニンの平均値に臨床的に重要な経時的変動はみられず、プラセボ群との間に臨床的に意味のある差はみられなかった。

109MS305 試験パート 2 では、腎機能パラメータが高値又は低値に変動した被験者の割合はいずれの項目も、プラセボ/DMF 群と DMF/DMF 群で同程度であった。腎機能パラメータの平均値は、両投与群ですべての評価時点で基準値範囲内であった。すべての腎機能検査の経時的変動及びベースライン後の高値又は低値への変動は、日本人被験者と全体集団で同様の傾向がみられた（2.7.4.3.5.3.2 項）。

5.7 妊娠、出産、及び授乳時の使用

5.7.1 DRF の臨床試験

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした DRF の臨床試験は実施されていない。臨床試験から得られた妊娠及び妊娠転帰に関する情報は限られている。DRF の臨床試験では、11 例の妊娠が報告された（第 III 相 A301 試験で 9 例、第 III 相 272MS303 試験で 1 例、第 I 相 A110 試験で 1 例）（2.7.4.5.4.1 項）。DMF の妊娠及び授乳に関する公表文献の評価では、DMF の投与に関連した胎

児異常及び有害な妊娠転帰のリスク増大は示唆されなかった。

5.7.2 DMF の臨床試験

現時点までの臨床試験、製造販売後、及び Multiple Sclerosis Pregnancy Exposure Registry（109MS402 試験）のデータからは、妊娠早期の DMF の曝露による妊娠転帰への有害な影響は示されなかった。

109MS402 試験では、試験組入れ前に出生前検査を実施しなかった被験者 301 例の胎児数は 308 例（双生児 7 組を含む）であり、このうち 289 例の妊娠転帰の情報が得られた。内訳は生産 270 例（87.7%）、自然流産 15 例（4.9%）、死産（妊娠 28 週以上の後期胎児死亡）2 例（0.6%）、選択的又は治療的妊娠中絶 2 例（0.6%）であった。なお、死産の 1 例は、35 週目に双生児を出産したときに胎児が娩出されたため、後期胎児死亡に分類されたが、超音波検査の結果から、本胎児は妊娠 24 週時点で死亡していたことが示された。また、出産後に新生児が 1 例（0.4%）死亡した。本死亡例の詳細は叙述に示した。出産後に周産期死亡及び乳児死亡は認められず、妊産婦の死亡も認められなかった。

生産 270 例の大部分（88.5%）が正期産（妊娠 37 週以上）であり、31 例（11.5%）が早産（妊娠 37 週未満）であった。正期産の 239 例中 11 例は妊娠 42 週以上で出産した（過期産）。Lambda-mu-sigma（LMS）法で評価された新生児 212 例中 176 例（83.0%）が適正体重（10 パーセンタイル以上 90 パーセンタイル以下）であり、新生児 224 例の頭囲の平均値は 34.7 cm であった。

現時点で臨床試験での授乳中の DMF への曝露は報告されていない（2.7.4.5.4.2 項）。

5.8 過量投与

5.8.1 DRF の臨床試験

MS を対象とした第 III 相臨床試験では、過量投与の発現は極めて限られていた。A301 試験では、1 例に重篤な有害事象として重度の偶発的過量投与が発現した。A302 試験では、1 例に誤った投薬指示を受けたことによる非重篤な DMF の過量投与が発現した（2.7.4.5.6 項）。本被験者は、規定用量の 2 倍量の DMF を 1 日間服用し、その後中等度の潮紅を発現した。本事象に対して治療は実施されず、治験薬の投与にも変更はなかった。その他の臨床試験では、過量投与の有害事象及び偶発的過量投与は認められなかった。

5.8.2 DMF の臨床試験

これまでに実施した DMF の臨床試験では、DMF の過量投与は報告されていない。

5.9 離脱症状及び反跳現象

該当せず。

5.10 薬物乱用

DRF の臨床試験（A301 試験及び A302 試験）では、薬物乱用について、CNS に活性を有する薬剤に関する標準的な評価の一貫として実施した。検索基準には MedDRA query を使用し、薬物乱用_乱用行動（Abuse Potential_abuse behaviour）、薬物乱用_非特異性（Abuse Potential_nonspecific）、及び薬物乱用_多幸症関連（Abuse Potential_euphoria-related）に分類した（2.7.4.5.7 項）。

DMF の臨床試験でも、薬物乱用に関連する MedDRA 用語で同様の評価を実施した。

これらの評価の結果、DRF の薬物乱用のエビデンスは示されなかった。

5.11 安全性の結論

臨床開発プログラムを通して 1593 例に DRF が投与された。内訳は第 I 相臨床試験の被験者が 420 例、第 III 相臨床試験の RRMS 被験者が 1173 例であった。これらのうち海外第 III 相臨床試験（A301 試験）で 863 例が 18 ヵ月以上、658 例が 24 ヵ月以上 DRF を投与された。

安全性の主要な所見を以下に示す。

- 第 I 相及び III 相臨床試験で示された DRF の安全性プロファイルは DMF の安全性プロファイルと一貫していた。
- A302 試験で、RRMS 被験者に 1 週間 DRF 231 mg を BID 投与した後に 4 週間 462 mg を BID 投与したときの忍容性はおおむね良好であった。
- A301 試験で多くみられた有害事象（全体集団の 10%超）は、潮紅、多発性硬化症再発、上気道感染、上咽頭炎、リンパ球減少症、及び下痢であった。
- A302 試験で多くみられた有害事象（全体集団の 10%超）は、潮紅、下痢、悪心、及び上腹部痛であり、いずれの事象の発現率も DMF 群と比較して DRF 群で低かった。
- 272MS303 試験で多くみられた有害事象（全体集団の 10%超）は、潮紅、上気道感染、下痢、COVID-19、上咽頭炎、多発性硬化症再発、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、及びリンパ球数減少であった。日本人被験者で多くみられた有害事象（10%超）は、下痢、潮紅、上咽頭炎、COVID-19、多発性硬化症再発、発熱、上気道感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、上腹部痛、及び免疫反応であった。
- 第 III 相臨床試験で発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であった。A301 試験では重篤な有害事象の発現率は低く、約半数（61/123 例）が多発性硬化症再発であった。A302 試験でも重篤な有害事象の発現率は低く、全体で 7 例に発現した。272MS303 試験でも重篤な有害事象の発現率は低く、全体で 12 例に発現し（日本人被験者では 6 例）、半数（6/12 例）が多発性硬化症再発であった。
- 第 I 相臨床試験、A302 試験、及び 272MS303 試験では死亡は認められなかった。A301 試験では 4 例が死亡し、いずれの死亡も治験薬と関連なしと評価された。

- A301 試験で投与中止に至った有害事象の発現率は低く（全体集団の 8.0%）、多くみられた事象は多発性硬化症再発及びリンパ球減少症であった。A302 試験で投与中止に至った有害事象の発現率は低く（全体集団の 3.6%）、DMF 群（5.6%）と比較して DRF 群（1.6%）で低かった。272MS303 試験でも投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（全体集団の 2.0%）。
- 血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査値に臨床的に重要な所見は認められなかった。
- バイタルサイン、12 誘導心電図、及び C-SSRS の結果に臨床的に重要な所見は認められなかった。
- A302 試験の安全性データより、DRF の忍容性はおおむね良好であり、全体的な安全性プロファイルは DMF と一貫していることが示されたが、DRF 群では DMF 群と比較して消化管症状関連事象及び投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率が低かった。このことは、事前に規定した消化管忍容性に関する評価項目で認められた差と一貫していた（本評価結果の詳細については、2.7.3 項参照）。このことから、DMF と比較して DRF で消化管忍容性が改善したことが示された。
- 第 III 相臨床試験で DRF 又は DMF を 48 週間投与したときの安全性データを試験間で間接的に比較した結果、DRF の全体的な安全性プロファイルは DMF の既知の安全性プロファイルと一貫していることが示された。治験薬の投与中止に至った有害事象を除き、多く認められた有害事象、重度の有害事象、及び重篤な有害事象は、DRF 及び DMF の臨床試験でおおむね同様であった。DMF の臨床試験では、3 つの最も多く認められた投与中止に至った有害事象に消化管症状関連事象が含まれたが、DRF の臨床試験では消化管症状関連事象は含まれなかった。なお、試験間でデザイン、試験期間、被験者数、試験実施時期などが異なるため、比較には限界がある。また、日本人被験者での DRF の消化管症状関連事象の安全性プロファイルをさらに検討するため、272MS303 試験の日本人被験者、A301 試験の外国人被験者、及び 109MS305 試験パート 2 の日本人被験者の間で同様に安全性データを比較した。主要な所見を以下に示す。
  - 272MS303 試験の日本人被験者で認められた消化管症状関連事象の多くは軽度であり、重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象は認められなかった。272MS303 試験の日本人被験者では、下痢の発現率が 36.5%であったが、重症度は 1 例（中等度）を除き軽度であり、大部分の下痢は併用薬による治療を必要としなかった。したがって、日本人被験者での消化管忍容性はおおむね良好であった。
  - 272MS303 試験の日本人被験者と A301 試験の外国人新規被験者では、消化管症状関連事象の発現傾向は類似していた。272MS303 試験の日本人被験者では、下痢の発現率が A301 試験の新規被験者と比較して高かったが、日本人被験者での消化管忍容性はおおむね良好であり、DRF を投与したときの忍容性プロファイルは日本人被験者と外国人被験者で類似していることが示唆された。
  - 272MS303 試験の日本人被験者と 109MS305 試験パート 2 の日本人被験者の間接的な比較から、日本人被験者の上部消化管の忍容性プロファイルは DMF よりも DRF で改善されることが示唆された。下痢の発現率は、109MS305 試験パート 2 の日本人被験者と比較して 272MS303 試験の日本人被験者で高かったが、重要な点として 272MS303 試験の日本人被

験者では、重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象は認められなかった。一方、109MS305 試験パート 2 の日本人被験者では重度、重篤、及び投与中止に至った消化管症状関連事象が複数例に認められた。消化管症状関連事象全体の発現状況に加え、これらの事象の発現状況を考慮すると、272MS303 試験で示された DRF の消化管忍容性は、109MS305 試験での DMF の消化管忍容性よりも良好であると考えられた。

- 海外で実施された DRF 試験の A301 試験及び A302 試験のデータによって、272MS303 試験で示された良好な消化管忍容性がさらに裏付けられた。1000 例を上回る被験者を対象とした A301 試験では、2 年間の試験期間中、消化管症状関連事象及び投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率が低かった。また、A302 試験で消化管症状関連事象を詳細に解析した結果、DRF の上部消化管に対する忍容性が DMF と比較して統計学的に有意に優れていることが示された。消化管症状関連事象で DRF と DMF との間に認められた差は DRF の化学構造及び物理化学的特性に起因する可能性があり［Palte 2019］、A302 試験で確認された良好な消化管忍容性の改善は日本人を含むすべての集団に適応すると予想される。

以上より、DRF 及び DMF は投与後、いずれも全身循環に入る前に速やかに MMF に代謝されるため、DRF 投与時と DMF 投与時で代謝後の adverse drug reaction は同様であると予測される。DMF 投与時に多く認められた adverse drug reaction（発現率が 10%以上、かつプラセボと比較して 2%超高かった有害事象）は、潮紅及び消化管症状関連事象（下痢、悪心、腹痛、及び上腹部痛）であった。DMF 投与時に多く認められた投与中止に至った adverse drug reaction（発現率 1%超）は、潮紅（3%）及び消化管症状関連事象（4%）であった。DRF 投与時は DMF 投与時よりも消化管症状関連事象の発現が少なく、重症度も低いことが示された（2.7.3.2.1.2.2 項）。したがって、DRF の臨床開発プログラムで確認された安全性データより、DRF 投与時の忍容性はおおむね良好であり、新たな又は予測できない安全性上のリスクは特定されず、DRF の安全性プロファイルは DMF と一貫していることが示された。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

DRF は MS の治療のために開発された。462 mg を投与したとき、240 mg を投与した DMF と同程度の曝露量で活性代謝物 MMF に代謝され、また、主要な不活性代謝物 HES に代謝される。

DRF 462 mg 及び DMF 240 mg を経口投与したときの MMF の同程度の曝露量に基づき、DRF の有効性評価は DMF の臨床試験プログラムに基づいて行う（C-1900、109MS301、109MS302、及び 109MS303 試験）。C-1900 試験は、第 III 相試験における DMF 240 mg の開発継続を支持した。主要な第 III 相試験（109MS301 試験及び 109MS302 試験）の結果から、DMF 240 mg BID は RRMS 患者において臨床的評価項目及び MRI 評価項目の両方でプラセボと比較して一貫して有意な改善を示し、既承認の一次治療である GA と比較して有効性が高いことが示された。これらの結果は、2.7.3.2.2.4 項に示すように、2 つの主要な第 III 相試験の併合解析によっても確認された。継続投与試験 109MS303 では、DMF 240 mg BID による治療効果の維持が確認され、再発率は低く、最長 10 年間の投与期間中に障害進行が確認された（第 III 相試験併合解析）。

DRF を用いた第 III 相非盲検長期投与試験の A301 試験では、探索的有効性評価を行い、経時的な治療効果を評価した。全体として、A301 試験の臨床的評価項目及び MRI 評価項目は、第 III 相 109MS301 試験及び 109MS302 試験の DMF 240 mg BID 投与群について公表されたデータから予測される治療効果と一致していた。

A301 試験の MRI 所見によると、新規被験者で Week 48 及び 96 の Gd 造影病巣数の平均値は 0.2 個及び 0.5 個であり、ベースラインから 76.9%及び 61.5%減少した。プラセボ対照試験 109MS301 及び 109MS302 では、Week 48 の Gd 造影病巣数の平均値はそれぞれ 0.1 個及び 0.4 個であり、これに対応するベースラインからの減少はそれぞれ 91%及び 85%と推定された［Arnold 2014; Miller 2015］。また、A301 試験の Week 48 のその他の MRI 所見は、新規又は新規に拡大した T2 高信号病巣数の平均値、新規 T1 低信号病巣数の平均値、及びベースラインからの平均 PBVC など、109MS301 試験及び 109MS302 試験で報告された Week 48 のデータと一致していた。A301 試験の臨床的有効性評価項目は、109MS301 試験及び 109MS302 試験で報告されたデータと一致していた。DRF を投与した全被験者の ARR は 0.14 であったのに対し、109MS301 試験及び 109MS302 試験で DMF（240 mg BID）を投与した被験者ではそれぞれ 0.17 及び 0.22 であった。Week 12 で障害進行が確認された被験者の割合は、新規被験者群で 8.1%であった。

A301 試験では、EDSS 及び TEU M2.5-FW スコアは経時的に安定しており、ベースラインからの平均変化量はわずかであった。新規被験者の Week 48 の NEDA-3 及び NEDA-4 率はそれぞれ 42.5%及び 24.4%、Week 96 ではそれぞれ 24.8%及び 14.3%であった。NEDA-3 の結果は、DMF の第 III 相試験から公表された NEDA-3 のデータと一致していた［Havrdova 2017］。さらに、本邦及び中国で実施した 272MS303 試験においても、DRF の 48 週間投与で臨床的及び放射線学的疾患活動性の低下を示した。各試験デザイン及び実施方法、症例数、並びに統計解析仕様の違いにより、他の試験結果との比較には限界があるが、DRF 試験 272MS303 の日本人被験者と DMF 試験 3 試験（109MS301、109MS302、109MS305 パート 2）の全体集団との間、又は DRF 試験 272MS303 の日本人被験者と DMF 試験 109MS305 パート 2 の日本人被験者との間で、有効性の評価項目（ARR、MRI 評価、及び EDSS スコア）に顕著な差は認められなかった。

A302 試験は、RRMS 患者を対象に DRF 及び DMF の消化管忍容性を初めて比較評価した試験

である。A302 試験では、アダプティブデザインとした 2 パート（パート A 及び B）及びこれまでに検討されていない 2 つの探索的な消化管症状スケール（IGISIS 及び GGISIS）を用いて、DRF 462 mg BID 及び DMF 240 mg BID の消化管忍容性を評価した。2 つの消化管症状スケールを用いた消化管忍容性に関して投与群間で顕著な差が認められた。主要評価項目で DRF の方が DMF よりも良好な結果が得られ、統計学的有意差が認められ、ほとんどの副次及び探索的評価項目の結果も同様であった。投与期間中、全体及び各消化管症状に関する最小二乗平均の差は DRF の方が良好であり、上部消化管症状の悪心、嘔吐、及び上腹部痛について顕著な差が認められた。週別及び各消化管症状別の最小二乗平均の差も DRF の方が良好であり（0～1 週目を除く）、複数の時点で意味のある差が認められ、特に上部消化管症状で顕著であった。漸増期間（0～1 週）後、DMF 群の全体的な症状スコアの最小二乗平均は 2～3 週目に最大となり、その後、投与終了時までに低下したが、DRF 群では投与期間中に週ごとに徐々に低下した。

被験者から報告された消化管症状関連事象は、被験者から報告された消化管症状スケールの所見と一致していた。投与期間中の消化管症状関連有害事象の発現率は、DRF 群（34.8%）の方が DMF 群（49.0%）よりも低かった。また、投与期間中に消化管症状関連有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、DRF 群（0.8%）の方が DMF 群（4.8%）よりも低かった。

A302 試験の 5 週間の消化管忍容性の結果において、被験者が報告した消化管症状の持続期間及び重症度（すなわち、日数及び程度）は、複数の評価項目（IGISIS に関する主要評価項目を含む）において、DRF 群の方が DMF 群よりも有意に低かった。重要な点として、消化管症状関連事象及び投与中止に至った消化管症状関連事象の発現率は、DRF 群の方が DMF 群よりも低く、事前に規定した評価項目で認められた差と一致していた。総合すると、これらの所見は DMF と比較して DRF の方が消化管症状に対する忍容性が良好であることを示している。

これらの結果より、DRF の忍容性はおおむね良好であり、対照薬 DMF と比較して予期せぬ安全性所見は認められず、治験薬と関連のある主な有害事象は潮紅及び消化管症状関連事象であった。潮紅及び消化管症状関連事象の発現頻度は DMF 投与時と同様に投与開始後早期の方が高かった。

また、272MS303 試験の日本人と中国人において、投与 48 週までの良好な DRF の忍容性が確認された。重度、重篤、及び治験薬の投与中止に至った消化管症状関連事象は認められず、全体として、DRF の消化管忍容性を含む安全性プロファイルは、DRF の既知の安全性プロファイル及び既存の DRF 試験データとおおむね一致していた。

DRF の消化管忍容性以外の安全性プロファイルは DMF と類似しており、PML は DMF の重要な特定リスクであることから、PML を DRF の「重要な特定されたリスク」として規定した。なお、DRF による PML 発現例は、2024 年 10 月 31 日時点で、全世界で報告されていない（2.7.4.6.1 項参照）。

全体として、DRF は DMF と同様の安全性プロファイルを示し、消化管忍容性が改善された。また、DRF と DMF の活性代謝物 MMF の曝露量が同程度であることから、また探索的な有効性評価からも明らかなように、DRF は DMF と同様の有効性を示すと予想される。日本人における MMF 及び HES の PK プロファイルは、安全性、PK、及び有効性の統合評価において白人及び非日本人における PK プロファイルと一致していたことから、272MS303 試験における用法・用量は、

CDS 並びに欧州及び米国の添付文書に基づき設定された用法・用量が適切であると判断した。

さらに、日本人を含む 272MS303 試験では、DRF は食事の有無にかかわらず投与されており、食後投与に限定されている日本の DMF の用法とは異なる。272MS303 試験では、食事制限なしの DRF 投与にもかかわらず、消化管症状を含む全体的な忍容性は良好であった。したがって、DRF の投与を食後投与に限定する必要はない。食事の有無にかかわらず DRF の投与を可能にすることで、DMF と比較して DRF で患者の薬剤投与の利便性を改善することに加えて、薬剤投与中断のリスク及びその後の効力低下の可能性を低減する可能性がある。

RRMS に対する現在の経口治療選択肢は日本では限られている。国内治療ガイドライン［日本神経免疫学会 2023］に記載されているとおり、DMF の副作用として消化管症状、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高頻度（10%以上）に報告されている。DMF の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群と比較して胃腸障害（SOC）が最も多く認められている（5.3.4.3 項参照）。

DMF では消化管症状関連事象が発生することがあるため、一部の患者では積極的な治療管理によって減量につながる場合があり、その結果、MS 疾患をコントロールするための有効な維持用量に到達するまでに時間を要する可能性がある。これらの DMF の使用に関する懸念を考慮すると、DRF は DMF に対して副作用のリスクが高いと考えられる患者を含め、RMS 患者にとってより良い選択肢となる可能性がある。

また、DRF は、MS の治療を必要とする日本人患者にとって、DMF と比較して有用性のある新たな選択肢を提供するものであり、消化管忍容性の改善及び食事の有無にかかわらず投与可能であることは、より良好な服薬アドヒアランスと疾患管理の最適化を促進し、臨床転帰の改善を目指すことが期待される。

7 参考文献

テクフィデラ® カプセル 120mg カプセル 240mg 添付文書, 2021 年 11 月改訂（第 2 版）.

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

Agarwal R, Panesar A, Lewis RR. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? Am J Kidney Dis. 2002;39(6):1190-1195.

Arnold DL, Gold R, Kappos L, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study. J Neurol. 2014;261(9):1794-1802. Epub 2014/07/03.

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

Blum KA, Hidalgo J, Khoury H, et al. Delayed neutrophil and platelet engraftment following autologous transplantation in non-Hodgkins lymphoma patients previously treated with rituximab. Blood. 2002;100(11):643a, #2531.

Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. Neurology. 2014;83(11):1022-4.

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

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

Evans C, Beland SG, Kulaga S, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. Neuroepidemiology. 2013;40(3):195-210.

Flachenecker P, Stuke K, Elias W, et al. Multiple Sclerosis Registry in Germany. Dtsch Arztebl Int. 2008;10(7):113-119.

Fox EJ, Vasquez A, Grainger W, et al. Gastrointestinal Tolerability of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in a Multicenter, Open-Label Study of Patients with Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (MANAGE). Int J MS Care. 2016;18(1):9-18.

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97. Erratum in: N Engl J Med. 2012 Oct 25;367(17):1673.

Gafson A, Craner MJ, Matthews PM. Personalised medicine for multiple sclerosis care. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2017;23(3):362-369.

Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? World journal of clinical cases. 2015;3(7):545-55.

GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of

neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 Lancet Neurol. 2017;16:877-897.

Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2016;9 Suppl 1:S5-S48.

Gold R, Giovannoni G, Phillips J, et al. 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. Presented at the American Academy of Neurology; Los Angeles, CA.

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.

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

Harbo H, Gold R, Tintore M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2013;6(4):237-248.

Havla J, Warnke C, Derfuss T, et al. Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis. Deutsches Arzteblatt international. 2016;113(51-52):879-886.

Havrdova E, Giovannoni G, Gold R, et al. 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. European journal of neurology. 2017.

Horiuchi I, Kira J. Multiple sclerosis. In: Tamura A, Matsutani M, Shimizu T, editors. Evidence-based basic guidelines for treatment of cerebrospinal diseases. Tokyo: Medical View; 2004. p 276-279.

Houzen H, Kano T, Kondo K, et al. The prevalence and incidence of multiple sclerosis over the past 20 years in northern Japan. Mult Scler Relat Disord. 2023;73:104696. Epub 2023/04/02.

Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Ann Indian Acad Neurol. 2009;12(4):226-230.

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

Isaac C, Li DK, Genton M, et al. Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. Neurology. 1988;38(10):1511-1515.

Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2024;403(10422):183-202. Epub 2023/11/07.

Kaufman DW, Reshef S, Golub HL, et al. Survival in commercially insured multiple sclerosis patients and comparator subjects in the U.S. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(3):364-71. Epub 2013/12/25.

Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. Therapeutic advances in neurological disorders. 2017;10(6):247-261.

Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol. 2003;2(2):117-27.

Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe. A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). 2009.

Lai CH, Tseng HF. Population-based epidemiological study of neurological diseases in Taiwan: I. Creutzfeldt-Jakob disease and multiple sclerosis. Neuroepidemiology. 2009;33(3):247-53. Epub 2009/07/27.

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

Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. FEBS Lett. 2011;585(23):3715-3723.

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.

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

McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50(1):121-127.

Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. Neurology. 2015;84(11):1145-1152.

Montalban X. 2024 Revisions of the McDonald Criteria. Presented at the ECTRIMS Congress 2024; Copenhagen, Denmark.

Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, et al. 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. CNS Drugs. 2020;34(2):185-196.

Norquist JM, Watson DJ, Yu Q, et al. Validation of a questionnaire to assess niacin-induced cutaneous flushing. Curr Med Res Opin. 2007;23(7):1549-60.

Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. Mult Scler. 2009;15(2):159-173.

Palte MJ, Wehr A, Tawa M, et al. 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. Adv Ther. 2019 Epub 2019/09/19.

Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, et al. Measuring flushing symptoms with extended-release niacin using the flushing symptom questionnaire: results from a randomised placebo-controlled clinical trial. Int J Clin Pract. 2008;62(6):896-904.

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.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.

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

Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? Continuum 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-921.

Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. Psychol Med. 1991;21(1):59-68.

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

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

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018a;17(2):162-173. Epub 2017/12/21.

Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2018b;391(10130):1622-1636. Epub 2018/03/23.

Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol. 1991;29(1):53-62.

Thompson AJ, Miller D, Youl B, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. Neurology. 1992;42(1):60-63.

Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology. 2010;74(24):2004-2015.

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

van Munster CE, Uitdehaag BM. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2017;31(3):217-236.

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

Watanabe M, Isobe N, Niino M, et al. Prevalence of, and Disability Due to, Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Japan by the Fifth Nationwide Survey. Neurology. 2024;103(10):e209992.

Weinshenker B, Bass B, Rice GM, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. Brain. 1989;112:133-146.

Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, et al. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. Trends Mol Med. 2014;20(3):179-187. Epub 2013/12/24.

Wundes A, Wray S, Gold R, et al. 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. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:1756286421993999.

Zhang Y, Cofield S, Cutter G, et al. Predictors of Disease Activity and Worsening in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Neurology: Clinical Practice. 2022 Aug;12(4):e58-65